

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”
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)

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Consultant științific:

Victor BOTNARU

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar,
Om Emerit

Autor:

Oxana MUNTEANU

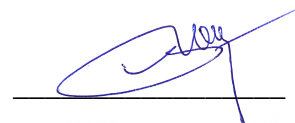
doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

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



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”.

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.

Dumitraș Tatiana, 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)

Autor

Munteanu Oxana



CUPRINS

ADNOTARE	5
АННОТАЦИЯ.....	6
SUMMARY.....	7
LISTA TABELELOR.....	8
LISTA FIGURILOR.....	12
LISTA ABREVIERILOR.....	16
INTRODUCERE.....	19
1. BRONȘIECTAZIILE LA ADULȚI – ASPECTE ETIOLOGICE, IMAGISTICE, MICROBIOLOGICE ȘI EVOLUTIVE (REVISTA LITERATURII).....	32
1.1 Bronșiectaziile: definiție, clasificări, aspecte etiologice.....	32
1.1.1. Metode de diagnostic etiologic – accesibilitate, aplicabilitate, valoare diagnostică, impactul asupra conduitei medicale	33
1.2 Rolul diagnostic și prognostic al metodelor imagistice în bronșiectazii.....	36
1.3 Evaluarea exacerbărilor în bronșiectazii. Dificultăți de diagnostic și conduită, factorii determinanți	42
1.4 Profilul microbiologic la pacienții cu bronșiectazii și impactul acestora asupra funcției pulmonare și a calității vieții.....	51
1.5 Instrumente de evaluare a severității în bronșiectazii. Valoarea indicilor multidimensionali în conduita pacienților cu bronșiectazii	58
1.6 Fenotipurile în bronșiectazii și rolul acestora în evaluarea personalizată a pacientului cu bronșiectazii	62
1.7 Comorbiditățile în bronșiectazii.....	67
1.8 Concluzii capitolul 1	71
2 . MATERIAL ȘI METODE DE INVESTIGARE	73
2.1 Caracteristica generală a studiului, etapele de realizare ale cercetării.....	73
2.2 Metoda de selectare a materialului de studiu și designul studiului.....	74
2.3 Metode de cercetare, de laborator, microbiologice, funcționale și imagistice.....	77
2.4 Metode de prelucrare statistică	89
2.5 Respectarea principiilor de etică a cercetării clinice.....	91
2.6 Concluzii capitolul 2	91
3. ASPECTE ETIOLOGICE, CARACTERISTICI CLINICE, IMAGISTICE, MICROBIOLOGICE ȘI FUNCȚIONALE LA PACIENȚII CU BRONȘIECTAZII	93
3.1 Caracteristica generală a lotului de studiu	93
3.1.1 Caracteristici ale pacienților cu forme rare de BNFC.....	116

3.2	Caracteristici ale pacienților cu bronșiectazii non-fibroză chistică funcție de etiologie	126
3.3	Caracteristici ale pacienților cu BNFC în funcție de gen	138
3.4	Profilul microbiologic corelat cu manifestările clinice, disfuncțiile ventilatorii, <i>pattern</i> -ul imagistic, etiologia și calitatea vieții la pacienții cu bronșiectazii	143
3.5	Infecția cu fungi din genul <i>Aspergillus</i> la pacienții cu bronșiectazii	153
3.5.1	Caracteristica lotului de pacienți cu BNFC și aspergiloză pulmonară cronică	153
3.5.2	Rolul testului rapid imunocromatografic <i>Aspergillus</i> ICT IgG-IgM (flux lateral) în identificarea aspergilozelor la pacienții cu bronșiectazii.	161
3.6	Exacerbările în bronșiectazii. Rolul biomarkerilor inflamatori în evidențierea exacerbărilor pneumonice.	162
3.7	Concluzii capitolul 3	168
4.	ASPECTE IMAGISTICE LA PACIENȚII CU BRONȘIECTAZII	172
4.1	<i>Pattern</i> -uri imagistice în bronșiectazii	172
4.2	Rolul scorurilor imagistice	177
4.3	Rolul diagnostic și prognostic al semnelor imagistice de HTP la examenul prin HRCT torace la pacienții cu BNFC	184
4.4	Concluzii capitolul 4	190
5.	EVALUAREA MULTIDIMENSIONALĂ A PACIENȚILOR CU BRONȘIECTAZII ...	191
5.1	Indici multidimensionali în evaluarea bronșiectaziilor: aplicabilitate, relevanță clinică	191
5.2	Comorbidități în bronșiectazii și impactul acestora asupra letalității	199
5.3	Predictorii evoluției nefavorabile a BNFC	207
5.4	Fenotipuri în bronșiectazii	215
5.5	Concluziile capitolului 5	221
6.	SINTEZA REZULTATELOR PROPRII	222
	CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	245
	BIBLIOGRAFIE	250
	ANEXE	271
	ACTE DE IMPLEMENTARE	273
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	279
	CV AL AUTORULUI	280

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.

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 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; 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 значение 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 Драганок» и в отделении общей терапии и аллергологии РКБ «Тимофей Мошняга».

SUMMARY

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 Moşneaga". There were registered 3 certificates of innovations and 3 acts of implementation of the results.

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.1 Etiologia bronșiectaziilor	32
Tabelul 1.2 Manifestări imagistice sugestive în evaluarea etiologiei bronșiectaziilor ...	40
Tabelul 1.3 Peisajul microbiologic la pacienții cu bronșiectazii non fibroză chistică ...	52
Tabelul 1.4 Indicele BSI și estimarea riscului de mortalitate și de exacerbări severe ...	60
Tabelul 1.5 Indicele FACED și estimarea riscului de mortalitate	60
Tabelul 1.6 Indicele BACI și estimarea riscului de mortalitate și viitoare spitalizări ...	62
Tabelul 2.1 Scorul imagistic Reiff în bronșiectazii	83
Tabelul 2.2 Scorul imagistic mReiff în bronșiectazii	84
Tabelul 2.3 Scorul imagistic Bhalla în bronșiectazii	84
Tabelul 2.4 Scorul imagistic BRICS în bronșiectazii	85
Tabelul 2.5 Componentele indicelui BSI	87
Tabelul 2.6 Componentele indicelui FACED	87
Tabelul 2.7 Componentele indicelui E – FACED	88
Tabelul 2.8 Indicele BACI	89
Tabelul 3.1 Caracteristici demografice ale lotului de studiu	93
Tabelul 3.2 Caracteristici demografice ale pacienților cu BNFC primar depistate și cu diagnostic prestabilit	95
Tabelul 3.3 Caracteristici clinice, paraclinice ale lotului de studiu	97
Tabelul 3.4 Modificările evidențiate la radiografia toracelui în BNFC	100
Tabelul 3.5 Caracteristici imagistice ale pacienților cu BNFC obținute prin examen HRCT torace	108
Tabelul 3.6 Disfuncția ventilatorie la pacienții cu BNFC	109
Tabelul 3.7 Germenii identificați în sputoculturi	111
Tabelul 3.8 Spectrul germenilor identificați prin însămânțarea aspiratului bronhoalveolar la pacienții cu BNFC	112
Tabelul 3.9 Structura etiologică a BNFC în lotul de studiu	114
Tabelul 3.10 Calitatea vieții evaluată prin chestionarul <i>QOL-B</i> la pacienții cu BNFC.	115
Tabelul 3.11 Caracteristicile pacienților cu sindrom Swyer-James-Macleod și bronșiectazii	117
Tabelul 3.12 Caracteristici imagistice identificate la pacienții cu SSJM și bronșiectazii	118
Tabelul 3.13 Evaluarea dimensiunilor vaselor pulmonare și aortei prin HRCT	120
Tabelul 3.14 Caracteristici funcție de etiologia BNFC	129
Tabelul 3.15 Caracteristici imagistice funcție de etiologia BNFC.....	131

Tabelul 3.16 Caracteristici ale testelor funcționale pulmonare funcție de etiologia BNFC	135
Tabelul 3.17 Calitatea vieții funcție de etiologia BR.....	137
Tabelul 3.18 Ponderea diferitor forme etiologice ale BNFC la bărbați și la femei.....	138
Tabelul 3.19 Caracteristici clinice, imagistice la bărbați și la femei	139
Tabelul 3.20 Parametrii funcției pulmonare în lotul BNFC funcție de gen.....	140
Tabelul 3.21 Calitatea vieții la pacienții cu BNFC funcție de gen	140
Tabelul 3.22 Durata simptomelor până la includerea în studiu în diverse loturi de pacienți conform tipului de germene	144
Tabelul 3.23 Numărul de exacerbări în loturile de pacienți conform tipului de germene.....	144
Tabelul 3.24 Rezultatele obținute la spirometrie în diverse loturi de pacienți conform tipului de germene	146
Tabelul 3.25 Rezultate obținute la bodypletismografie în diverse loturi de pacienți conform tipului de germene.....	147
Tabelul 3.26 Valori ale DLCO (%) în diverse loturi de pacienți conform tipului de germene	148
Tabelul 3.27 Numărul de lobi cu Br și severitatea scorurilor imagistice în diverse loturi de pacienți conform tipului de germene	149
Tabelul 3.28 Distribuția loturilor conform germenilor identificați (A, B, C, D, E) în diverse grupuri etiologice de BNFC	150
Tabelul 3.29 Calitatea vieții evaluată prin chestionarul <i>QOL-B</i> la pacienții cu BNFC	152
Tabelul 3.30 Caracteristici ale pacienților cu BNFC și aspergiloză pulmonară cronică	154
Tabelul 3.31 Indici multidimensionali și evaluarea calității vieții la pacienții cu bronșiectazii și aspergiloză pulmonară cronică	156
Tabelul 3.32 Modelul regresiei logistice pentru factorii de risc în dezvoltarea APC	160
Tabelul 3.33 Analiza univariată în identificarea factorilor de risc pentru exacerbatorul frecvent	162
Tabelul 3.34 Modelul regresiei logistice în identificarea factorilor de risc pentru exacerbatorul frecvent	163
Tabelul 3.35 Caracteristici clinice, imagistice, indici de severitate și indici de comorbiditate la pacienții cu exacerbări pneumonice și non-pneumonice	164
Tabelul 3.36 Indici de laborator la pacienții cu exacerbări pneumonice și non-pneumonice	166
Tabelul 3.37 Ponderea diferitor comorbidități la pacienții cu BR cu exacerbări pneumonice și non-pneumonice	167
Tabelul 3.38 Distribuția germenilor funcție de tipul exacerbării	167
Tabelul 4.1 Caracteristici demografice, clinice, indici de severitate funcție de <i>pattern</i> -ul imagistic în lotul BNFC	173

Tabelul 4.2 Caracterul expectorației în diferite grupuri de <i>pattern</i> -uri imagistice	174
Tabelul 4.3 Ponderea pacienților conform <i>pattern</i> -urilor imagistice și etiologiei BR ...	176
Tabelul 4.4 Scoruri imagistice funcție de etiologia BNFC	179
Tabelul 4.5 Componentele scorului Bhalla în lotul de studiu	180
Tabelul 4.6 Indici de corelație dintre parametrii imagistici și teste funcționale pulmonare	182
Tabelul 4.7 Indici de corelație dintre scoruri imagistice și unele caracteristici clinice, microbiologice	183
Tabelul 4.8 Caracteristici demografice și clinice ale pacienților cu BNFC și HTP	184
Tabelul 4.9 Rezultatele examenului funcțional la pacienții cu BNFC și HTP	186
Tabelul 4.10 Scoruri imagistice pentru evaluarea severității bronșiectaziilor și emfizemului funcție de prezența HTP la pacienții cu BNFC	186
Tabelul 4.11 Scorurile de severitate a bolii în bronșiectazii funcție de prezența HTP	187
Tabelul 4.12 Rezultatele obținute la măsurarea diametrelor vaselor mari la HRCT torace	187
Tabelul 4.13 AUC pentru DAP, DAPD, DAPS, DAoD, DAP/DAoA; DAP/DAoD	188
Tabelul 4.14 Rezultatele analizei logistice univariate pentru identificare factorilor de risc pentru HTP la pacienții cu BNFC	189
Tabelul 4.15 Modelul regresiei logistice multivariate în studiul rolului predictiv pentru HTP la pacienții cu BNFC	189
Tabelul 5.1 Indici multidimensionali în lotul de studiu	191
Tabelul 5.2 Valorile variabilelor din componența indicelui BSI în lotul de studiu	192
Tabelul 5.3 Valorile variabilelor din componența indicelui FACED în lotul de studiu	193
Tabelul 5.4 Distribuția pe grupuri de severitate pentru BSI, FACED, E-FACED	193
Tabelul 5.5 Evaluarea BSI și FACED conform grupurilor de severitate	193
Tabelul 5.6 Testul Wilcoxon pe perechi aplicat pentru indicii BSI și FACED	194
Tabelul 5.7 Indicii FACED și E-FACED conform grupurilor de severitate	194
Tabelul 5.8 Testul Wilcoxon pe perechi aplicat pentru indicii FACED și E-FACED ...	195
Tabelul 5.9 Testul Wilcoxon pe perechi aplicat pentru indicii BSI și E-FACED	195
Tabelul 5.10 Distribuția BNFC conform categoriilor de severitate a indicelui FACED funcție de gen	196
Tabelul 5.11 Calitatea vieții funcție de indicele BSI	198
Tabelul 5.12 Calitatea vieții funcție de indicele FACED	198
Tabelul 5.13 Distribuția pacienților conform numărului de comorbidități	200
Tabelul 5.14 Analiza de corelație dintre indici de comorbiditate, scoruri imagistice și indici multidimensionali de evaluare a severității în bronșiectazii	200

Tabelul 5.15 Corelații dintre calcificările vasculare identificate la CT torace și diagnosticul de CPI.....	201
Tabelul 5.16 Caracteristici ale pacienților cu BNFC și anemie	203
Tabelul 5.17 Analiza univariată Cox a hazardului proporțional pentru comorbidități la pacienții cu BNFC	206
Tabelul 5.18 Analiza multivariată Cox a hazardului proporțional pentru comorbidități	207
Tabelul 5.19 Caracteristicile pacienților rămași în viață și cele ale pacienților decedați în timpul perioadei de urmărire.....	208
Tabelul 5.20 Analiza univariată Cox a hazardului proporțional pentru caracteristici clinice, funcționale, bacteriologice și imagistice	213
Tabelul 5.21 Analiza multivariată Cox a hazardului proporțional pentru caracteristici clinice, funcționale, bacteriologice și imagistice	214
Tabelul 5.22 Analiza multivariată Cox a hazardului proporțional pentru indici multidimensionali și de comorbiditate	215
Tabelul 5.23 Corelația variabilelor cu cele trei componente selectate prin metoda analizei componentelor principale	215
Tabelul 5.24 Caracteristici ale celor trei fenotipuri obținute în lotul de BNFC	216
Tabelul 5.25 Caracteristici ale celor trei fenotipuri obținute în lotul de BNFC	218

LISTA FIGURILOR

Figura 1.1	Investigații recomandate a fi efectuate la diferite nivele de asistență medicală	36
Figura 2.1.	Metoda de efectuare și citire a testului LDBIO <i>Aspergillus</i> ICT (IgM/IgG) ...	79
Figura 2.2.	Categoriile morfologice de bronșiectazii identificate la HRCT torace	82
Figura 2.3.	Aspect imagistic al bronșiectaziilor în perioada exacerbării	82
Figura 2.4	HTP la pacienții cu bronșiectazii	86
Figura 3.1	Distribuția geografică a pacienților cu BNFC	94
Figura 3.2	Ponderele pacienților cu BNFC din diverse zone geografice	94
Figura 3.3	Pacienții primar diagnosticați cu BNFC la momentul includerii în studiu	95
Figura 3.4	Diagnosticul până la includerea în studiu a pacienților cu BNFC	96
Figura 3.5	Distribuția pacienților BNFC funcție de numărul de exacerbări în ultimul an ..	98
Figura 3.6	Numărul de exacerbări necesitând internare în anul precedent înrolării în studiu	98
Figura 3.7	Semne imagistice de bronșiectazii vizualizate la radiografia toracelui	101
Figura 3.8	Radiografia și imaginile HRCT cutiei toracice la un pacient cu BPOC, bronșiectazii, sechele posttbc și hipertensiune pulmonară severă	102
Figura 3.9	<i>Pattern</i> -ul distribuției difuze a bronșiectaziilor	102
Figura 3.10	<i>Aspergiloză</i> bronhopulmonară alergică	103
Figura 3.11	Fibrotorace și bronșiectazii posttuberculoase	104
Figura 3.12	Exacerbare infecțioasă în bronșiectazii complicată cu pneumonie bilaterală și piopneumotorace la un pacient de 76 ani cu bronșiectazii idiopatice	105
Figura 3.13	Pneumotorace la un pacient cu bronșiectazii și astm bronșic	105
Figura 3.14	Leziuni imagistice la o pacientă de 42 ani cu sindrom Swyer-James	106
Figura 3.15	Plămân distrus la un pacient cu bronșiectazii postinfecțioase	107
Figura 3.16	Colonii de fungi din genul <i>Aspergillus</i>	113
Figura 3.17	Ponderele formelor rare de BNFC	116
Figura 3.18	Leziuni de căi aeriene și vasculare în sindromul Swyer-James-MacLeod	119
Figura 3.19	Bronșiectazii chistice în sindromul Swyer-James-MacLeod	119
Figura 3.20	Hernie mediastinală a plămânului controlateral și bronșiectazii în sindromul Swyer-James-MacLeod	120
Figura 3.21	Aspirația de corp străin – cauză de bronșiectazii	121
Figura 3.22	Malformație de căi aeriene – cauză de bronșiectazii	121
Figura 3.23	Bronșiectazii în colita ulceroasă nespecifică	122
Figura 3.24	Bronșiectazii în sindromul Williams-Campbell	123

Figura 3.25 Bronșiectazii în sindromul Mounier-Kuhn	124
Figura 3.26 Bronșiectazii cauzate de RGE la un pacient cu plastie de esofag	124
Figura 3.27 Malformație adenomatoidă chistică – cauză de bronșiectazii	125
Figura 3.28 Etiologia BNFC la pacienții primar diagnosticați cu BR la includerea în studiu	126
Figura 3.29 Distribuția în diferite grupe etiologice funcție de răspândirea BR	130
Figura 3.30 Prezența calcinatelor în parenchimul pulmonar în diferite grupe etiologice funcție de răspândirea BR	132
Figura 3.31 Aspect imagistic și endoscopic al diverticuliilor traheali	133
Figura 3.32 Distribuția pacienților cu BNFC conform grupelor de vârstă și IMC funcție de gen	138
Figura 3.33 Distribuția funcție de gen și categoria morfologică de bronșiectazii	140
Figura 3.34 Disfuncții ventilatorii conform rezultatelor spirometriei la pacienții cu BNFC	141
Figura 3.35 Infecția cu <i>P.aeruginosa</i> în perioada exacerbărilor și colonizarea cu <i>P.aeruginosa</i> la bărbați și femei	141
Figura 3.36 Distribuția loturilor conform germenilor identificați la pacienții cu BNFC ...	143
Figura 3.37 Ponderea exacerbărilor frecvenți în loturile de pacienți conform tipului de germeni	144
Figura 3.38 Caracteristici ale expectorației în loturile de pacienți conform tipului de germeni	145
Figura 3.39 Disfuncții ventilatorii la bodypletismografie	147
Figura 3.40 <i>Pattern</i> imagistic funcție de tipul morfologic de BR	148
Figura 3.41 Semne imagistice de bronșiolită în diverse loturi de pacienți conform germenilor identificați	150
Figura 3.42 Rata deceselor la 36 luni de supraveghere în loturile de pacienți funcție de germenii identificați	151
Figura 3.43 Curbele Kaplan-Meier care ilustrează ratele de supraviețuire în diverse loturi conform germenilor izolați	152
Figura 3.44 Hemoptizia la pacienții cu BNFC și aspergiloză pulmonară cronică	153
Figura 3.45 Disfuncții ventilatorii la pacienții cu BNFC și aspergiloză pulmonară cronică	155
Figura 3.46 Aspergiloză pulmonară forma fibrozantă cronică la o pacientă cu bronșiectazii posttuberculoase	156
Figura 3.47 Aspergiloză pulmonară cavitară la o pacientă cu bronșiectazii idiopatice	157
Figura 3.48 Nodul <i>Aspergillus</i> la un pacient cu bronșiectazii cilindric	158
Figura 3.49 Aspect imagistic, endoscopic și histologic la un pacient cu bronșiectazii posttuberculoase și aspergiloză pulmonară cronică forma fibrozantă	159

Figura 3.50 Corelații dintre tipul exacerbărilor și etiologia BNFC	165
Figura 3.51 Curbe ROC pentru PCR (A) și numărul de leucocite (B) în diferențierea dintre exacerbările pneumonice și non-pneumonice la pacienții cu BNFC	166
Figura 4.1 <i>Pattern</i> -uri imagistice conform tipului morfologic de bronșiectazii	172
Figura 4.2 Cirotizare lobi pulmonari în grupurile de pacienți conform <i>pattern</i> -ului radiologic	174
Figura 4.3 Aspectul macroscopic al expectorației în diferite grupuri conform <i>pattern</i> -ului imagistic	175
Figura 4.4 Hemoptizia funcție de <i>pattern</i> -ul imagistic	175
Figura 4.5 Infecția <i>P.aeruginosa</i> funcție de <i>pattern</i> -ul imagistic	176
Figura 4.6 <i>Pattern</i> -uri imagistice identificate la HRCT torace	177
Figura 4.7 Distribuția pacienților conform severității scorurilor imagistice mReiff și Bhalla	178
Figura 4.8 Distribuția BNFC conform severității scorului mReiff în diverse grupe etiologice	180
Figura 4.9 Distribuția BNFC conform severității scorului Bhalla în diverse grupe etiologice	181
Figura 4.10 Curbele ROC pentru scorul BRICS, Bhalla, mReiff și Goddard în diagnosticul diverticului traheali	183
Figura 4.11 Ponderea HTP la pacienții cu BNFC funcție de gen și statutul de fumător	185
Figura 4.12 Ponderea pacienților cu HTP în diverse grupe etiologice de BNFC	185
Figura 4.13 Curbele ROC pentru DAP, DAPD, DAPS, DAoD, DAP/DAoA, DAP/DAoD în diagnosticul HTP.....	188
Figura 5.1 Distribuția grupurilor de severitate conform BSI	196
Figura 5.2 Distribuția pacienților BNFC funcție de categoria etiologică și categoria de severitate conform indicelui BSI	197
Figura 5.3 Distribuția pacienților BNFC funcție de categoria etiologică și categoria de severitate conform indicelui FACED	197
Figura 5.4 Ponderea comorbidităților identificate la pacienții cu BNFC	199
Figura 5.5 Analiza de corelație dintre indicele BACI și indicele Charlson	200
Figura 5.6 Calcificări de artere coronare și aortă la HRCT torace	202
Figura 5.7 Ponderea anemiei în grupurile etiologice ale pacienților cu BNFC	204
Figura 5.8 Analiza ROC pentru evaluarea capacității predictive a indicelui BACI și a indicelui Charlson pentru deces	204
Figura 5.9 Curba Kaplan-Meier cu ilustrarea supraviețuirii pacienților conform grupelor etiologice de BR	210
Figura 5.10 Curba Kaplan-Meier cu ilustrarea supraviețuirii pacienților conform genului	210

Figura 5.11 Curba de supraviețuire Kaplan-Meier cu ilustrarea supraviețuirii pacienților în raport de prezența colonizării cu <i>P.aeruginosa</i> și de severitatea exacerbărilor la pacienții cu BNFC (exacerbări pneumonice <i>versus</i> exacerbări non-pneumonice)	211
Figura 5.12 Curbele Kaplan-Meier funcție de <i>pattern</i> -ul imagistic	211
Figura 5.13 Curbele Kaplan-Meier pentru indicii de severitate BSI și FACED	212
Figura 5.14 Dendrograma care ilustrează rezultatele obținute la analiza ierarhică cluster..	216
Figura 5.15 Diferențierea clusterelor după mediile componentelor	216
Figura 5.16 Curbele Kaplan-Meier pentru cele trei fenotipuri identificate în lotul pacienților cu BNFC	219
Figura 5.17 Algoritm de conduită al pacientului adult cu bronșiectazii funcție de fenotipul identificat	220

LISTA ABREVIERILOR

AAT	alfa-1 antitripsină
AB	astm bronșic
ABPA	aspergiloza bronhopulmonară alergică
Acc	acuratețea testului
ADN	acid dezoxiribonucleic
ANA	anticorpi antinucleari
ANCA	anticorpi anticitoplasmatici
anti-CCP	anticorpi anti peptid citrulinat ciclic
AMU	asistență medicală urgentă
APC	aspergiloza pulmonară cronică
ARV	antiretroviral
ATS	Societatea Toracală Americană (<i>American Thoracic Society</i>)
AVC	accident cerebro-vascular
BACI	<i>Bronchiectasis Aetiology Comorbidity Index</i>
BCI	<i>Bronchiectasis Comorbidity Index</i>
BC	bronșita cronică
BCR	boală cronică renală
BCV	boli cardiovasculare
BPOC	bronhopneumopatie cronică obstructivă
BNFC	bronșiectazii non-fibroză chistică
BR	bronșiectazii
BRICS	<i>Bronchiectasis Radiologically Indexed CT Score</i>
BRGE	boală de reflux gastro-esofagian
BSI	indicele de severitate în bronșiectazii (<i>Bronchiectasis Severity Index</i>)
BTS	Societatea Toracică Britanică (<i>British Thoracic Society</i>)
BVP	boală vasculară periferică
CCI	indicele de comorbiditate Charlson (<i>Comorbidity Charlson Index</i>)
CC	indicele CC (Comorbidity Count) numărul de comorbidități
CD	marker de suprafață (<i>clusters of differentiation</i>)
CFTR	reglatorul transmembranar al fibrozei chistice
CI	interval de încredere (<i>confidence interval</i>)
CPA	celulele prezentatoare de antigen
CPI	cardiopatie ischemică
CPT	capacitatea pulmonară totală
CS	corticosteroizi
CSI	corticosteroizi inhalatori
CT	computer tomografia
CVF	capacitate vitală forțată
DAoA	diametrul aortei ascendente
DAoA/ DAP	raport diametrul aortei ascendente la diametrul trunchiului arterei pulmonare
DAoD	diametrul aortei descendente
DAP	diametrul trunchiului arterei pulmonare
DAPD	diametrul ramului drept al arterei pulmonare
DAPS	diametrul ramului stâng al arterei pulmonare
DCP	dischinezia ciliară primară
DF	grade de libertate (<i>degree of freedom</i>)
DLCO	capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon

DT	diverticuli traheali
DZ	diabet zaharat
ECFR	Registrul European al pacienților cu fibroză chistică
EMBARC	<i>European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration</i>
ERS	Societatea Europeană de Respirologie (<i>European Respiratory Society</i>)
GL	ganglioni limfatici
GOLD	strategia globală pentru bronhopneumopatie cronică obstructivă (<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>)
FA	fibrilația atrială
FBS	fibrobronhoscopie
FC	fibroză chistică
Hb	hemoglobina
HIV	virusul imunodeficienței umane (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HTA	hipertensiunea arterială
HTP	hipertensiune pulmonară
HR	Ratele Hazardului (<i>Hazard Ratio - HR</i>)
HRCT	computer tomografia de rezoluție înaltă
IC	insuficiența cardiacă cronică
ICT	test imunocromatografic
IFN	interferon
Ig	imunoglobulină
IgA	imunoglobulină A
IgE	imunoglobulină E
IgG	imunoglobulină G
IgM	imunoglobulină M
IGRA	<i>interferon-gamma release assay</i>
IL	interleukina
IM	infarct miocardic
IMC	indicele de masă corporală
IPP	inhibitori ai pompei de protoni
ISHAM	Societatea Internațională de Micologie Umană și Animală (<i>International Society for Human and Animal Mycology</i>)
IQ	intervalul dintre quartile
KW	testul Krushkal-Wallis
LBA	lavajul bronhoalveolar
Le	leucocite
MAC	complexul <i>Mycobacterium avium</i>
MCAC	malformație adenomatoidă chistică congenitală
MDR	multidrogrezistenți
MinIP	proiecții de intensitate minimă
MIP	proiecții de intensitate maximală
MMEF ₂₅₋₇₅	debitul expirator maxim de mijloc (<i>maximum midexpiratory flow</i>)
MMP	metaloproteinazele matricei (<i>matrix metalloproteinases</i>)
mMRC	chestionarul modificat consiliului medical de cercetare din Marea Britanie (<i>modified Medical Research Council</i>)
MPO	mieloperoxidază
MRC	chestionarul consiliului medical de cercetare din Marea Britanie (<i>Medical Research Council</i>)
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilin rezistent
nNO	concentrația nazală a oxidului nitric

NO	oxidul nitric
NTHi	tulpinile <i>H.influenzae</i> fără capsulă
NTM	micobacterii non-tuberculoase, micobacterii netuberculoase
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
OR	raportul șanselor (<i>odds ratio</i> - OR), raportul de probabilitate
ORL	otorinolaringologie
PAD	presiunea în atriu drept
PAP	presiunea în artera pulmonară
PAPs	presiunea sistolică în artera pulmonară
PCN	Protocol Clinic Național
PCR	proteină C reactivă
BR postTB	bronșiectazii posttuberculoase
QoL	calitatea vieții
QoLB	chestionar pentru evaluarea calității vieții la pacienții cu bronșiectazii (<i>Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis</i>)
RBA	raport bronho-arterial
RP	reabilitare pulmonară
RGE	reflux gastro-esofagian
RR	risc relativ, rata relativă
SaO ₂	saturația cu oxigen a hemoglobinei
SCA	sindromul coronarian acut
SIDA	sindromul imunodeficienței dobândite
SUA	Statele Unite ale Americii
TEAP	tromboembolismul arterei pulmonare
TEP	tromboembolism pulmonar
TFP	teste funcționale pulmonare
TTE	ecocardiografia Doppler transtoracică
v	velocitatea fluxului de regurgitare tricuspidiană
VEMS	volumul expirator maxim în 1 secundă
VR	volumul rezidual
vs	<i>versus</i>
VSH	viteza de sedimentare a hematiilor
U	testul Mann-Whitney

INTRODUCERE

Actualitatea temei

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 [1, 2]. Sunt caracterizate radiologic de dilatări permanente ale bronhiilor și clinic de tuse, expectorație de spută și infecții respiratorii recurente [3, 4].

Considerate ca și o maladie rară, deseori chiar neglijată, bronșiectaziile au devenit un subiect arzător în ultima decadă [5, 6]. 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 [7]. Conform unor studii populaționale în Germania se atestă prevalența totală de 67 la 100000, iar la bărbații cu vârsta 75-84 ani și mai mare - 228 la 100000 [8]. Aceste date concurează cu cele publicate de SUA, care atestă o prevalență în creștere de la 4,2 la 100000 la vârsta 18-34 și 272 la 100000 la pacienții peste 75 ani în anul 2000 [9], și o prevalență totală 370 la 100000 și 537 la 100000 la femeii de 80-84 ani în 2007 [10]. Studii mai recente raportează o prevalență de 300-570 cazuri la 100000 (dependentă de vârstă și sex) în populația europeană [11, 12]. Unul din editorialele ultimilor ani definește această boală ca a treia cea mai frecventă boală cronică pulmonară după BPOC și astm [13].

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 [14].

Pacienții cu bronșiectazii prezintă o heterogenitate impresionantă atât în etiologie, cât și în evoluția clinică [3, 15-18]. 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 [19, 20]. Scopul fenotipării bolii este de a identifica grupuri diferite de pacienți cu prognostic și caracteristici clinice, paraclinice similare în cadrul fiecărui grup, care ne-ar putea ghida spre anumite intervenții terapeutice funcție de particularitățile fenotipului identificat. Diferite manifestări clinice și funcționale, prezența inflamației sistemice și a comorbidităților, frecvența exacerbărilor, caracteristicile microbiologice sunt potențialii candidați în definirea unor fenotipuri ale bronșiectaziilor. Fenotiparea modificărilor imagistice pulmonare reprezintă o altă modalitate nouă pentru caracterizarea subgrupurilor de pacienți și pentru prezicerea evoluției acestora.

Aspergilozele apar în cadrul practicii pneumologice ca afecțiuni relativ rare, dar pacientul pulmonar cronic trebuie considerat ca și un pacient cu risc permanent pentru infecția cu *Aspergillus*. Bolile respiratorii cronice sunt recunoscute ca factori favorizanți pentru asocierea infecției cu *Aspergillus* prin modificările locale, anatomice dar și prin alterările funcționale în apărarea locală și generală, induse de bolile cronice.

În Republica Moldova lipsesc date statistice referitoare la bronșiectazii, acești pacienți fiind incluși în grupul bolilor obstructive alături de bronșita cronică și BPOC. Global, anumite grupuri au fost recunoscute cu risc înalt de dezvoltare a bronșiectaziilor, un exemplu fiind indivizii cu acces limitat la serviciile de sănătate sau cu o rată înaltă de infecții în copilărie. 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 [7, 21-26].

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 [27, 28]. Cateterismul cardiac este un test invaziv, iar EcoCG nu este întotdeauna accesibilă la pacienții pulmonari, astfel că evaluarea corelațiilor datelor EcoCG și a celor de la HRCT (test obligator pentru diagnosticul bronșiectaziilor) pentru aprecierea hipertensiunii pulmonare și a rolului prognostic al acesteia au fost argumentate în studiul nostru.

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 și a scorurilor și indicilor multidimensionali calculați. Au fost identificați predictorii pentru letalitate prin monitorizarea pacienților colectați 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. 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 ținut 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.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Bronșiectaziile pot fi suspectate la radiografia toracelui datorită sensibilității acceptabile (84% pentru semnul "șinelor de tramvai" și 37,3% pentru semnul opacităților inelare), dar confirmarea necesită scanare HRCT torace și interpretare conform unor criterii radiologice uniforme și, obligatoriu, integrarea elementelor clinice de boală, în absența cărora diagnosticul de bronșiectazie este incomplet.
2. 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 etiologii rare), precum și al unor complicații (emfizem pulmonar, pleurezii, empiem, pneumotorace, fibrotorace, atelectazii, "plămân distrus").
3. 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% în studiul nostru) întrunesc malformații congenitale, boli genetice rare, afecțiuni inflamatorii sistemice, refluxul gastro-esofagian, aspirația de corp străin și infecții oportuniste (micoze, micobacterioze).
4. Prin examen microbiologic în perioada exacerbării bronșiectaziilor agenții infecțioși se identifică într-un număr important de cazuri (65%), dintre care cel mai frecvent izolați au fost *P.aeruginosa* (25%) și *K.pneumoniae* (13%), ceilalți apărând mult mai rar (sub 8%). Majoritatea sușelor bacteriene (75%) erau cu sensibilitatea păstrată sau cu rezistență pe o singură clasă de antibacteriene, ponderea germenilor multidrogrezistenți atingând 22%. Printre germenii MDR majoritatea a reprezentat-o bacilul piocianic (72%, 38/53 cazuri). Colonizarea cronică cu germeni patogeni a fost remarcată în 30% cazuri (133/448), un procentaj mai ridicat fiind înregistrat pentru *P.aeruginosa* (13,5%), *K.pneumoniae* (5,6%) și *Aspergillus* (4,2%)
5. Infecția *P.aeruginosa* reprezintă un factor de risc pentru forme severe de boală cu o deteriorare importantă a funcției pulmonare. Durata simptomelor, prezența hemoptiziilor, a bronșiectaziilor chistice, cirotizarea segmentelor sau lobilor pulmonari au fost identificați ca și factori de risc pentru infecția cronică cu *P.aeruginosa*.
6. Pacienții cu bronșiectazii care au dezvoltat aspergiloză pulmonară cronică, au prezentat un număr mai mare de lobi implicați, o pondere mai mare a bronșiectaziilor chistice, o severitate mai mare a scorurilor imagistice (mReiff, Bhalla, Goddard, BRICS), trombocitoză și valori mai mici ale hemoglobinei. Forma fibrozantă cronică a fost cea mai

- frecvent identificată dintre aspergilozele pulmonare cronice (63%), determinând o rată de deces de 37% (10/27) la 3 ani de observație.
7. Testul rapid bazat pe tehnologia cromatografiei imune în flux lateral (*Aspergillus* ICT IgG-IgM) demonstrează o sensibilitate bună (75%) cu o specificitate înaltă (98,3%) în identificarea cazurilor de aspergiloză printre pacienții cu bronșiectazii și poate fi recomandat în practica clinică.
 8. Spectrul tulburărilor funcționale la pacienții cu bronșiectazii este dominat de defectul funcțional obstructiv (atestat la 81% prin diminuare VEMS și la 90% prin diminuare MMEF₂₅₋₇₅, care traduce obstrucția de căi mici, fenomenul de *air-trapping* înregistrat în 43% cazuri), defectul restrictiv fiind semnalat în doar 10% cazuri.
 9. Evaluarea pacienților cu BNFC în perioada exacerbărilor a identificat o pondere mare a exacerbărilor de tip pneumonic (43%); 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.
 10. 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 necesitatea tratamentului kinetoterapeutic.
 11. Severitatea imagistică în bronșiectazii corelează cu funcție pulmonară deteriorată, cu izolarea *P.aeruginosa*, cu asocierea infecției fungice, cu un număr mai mare de exacerbări și internări în staționar.
 12. Sindromul obstructiv, prezent în toate *pattern*-urile imagistice, fără diferențe statistic 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.

13. Indicii multidimensionali de severitate (BSI, FACED, E-FACED) au prezentat valori statistice semnificativ mai mari în grupul pacienților cu *pattern* chistic.
14. Măsurarea diametrelor vaselor pulmonare și aortei a demonstrat o specificitate înaltă și o sensibilitate bună pentru identificarea cazurilor care asociază hipertensiune pulmonară, diametrul trunchiului arterei pulmonare (cu un prag limită $>29,8$ mm) s-a dovedit a fi cel mai bun indice în acest scop.
15. 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.
16. 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.
17. Au fost determinate și corelații dintre indicii multidimensionali de severitate (BSI, FACED) și domeniile de calitate a vieții, fiind înregistrate diferențe statistice semnificative pentru indicii BSI și FACED pe toate domeniile din chestionarul de calitate a vieții cu excepția celui pe "impact al tratamentului".
18. Dintre cele 30 de comorbidități identificate la pacienții cu BNFC 18 au fost asociate cu o mortalitate crescută în bronșiectazii în analiza univariată Cox a hazardului proporțional, iar ca și predictorii independenți pentru deces identificate 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; $p<0,0001$) în analiza multivariată Cox.
19. 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.
20. 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 apărut ca și factorii predictivi independenți pentru deces în analiza multivariată Cox.
21. Analiza cluster a permis identificarea a 3 fenotipuri cu trăsături clinice, paraclinice și prognostic diferite, care pot fi aplicate pentru managementul pacienților cu BNFC.

22. Rezultatele actualului studiu au demonstrat necesitatea reevaluării algoritmilor de diagnostic și tratament, bazat pe dovezi, fiind definite subpopulații de pacienți care necesită o conduită diferențiată.

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”. Au fost înregistrate 3 certificate de inovator și 3 acte de implementare a rezultatelor. 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

Rezultatele obținute în studiu au fost raportate în cadrul diferitor foruri științifice:

- Congresul Societății Europene de Respirologie, Amsterdam, Olanda 2015.
- Conferința consacrată aniversării a 70-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 5 octombrie 2015
- 1st World Bronchiectasis Conference, Hanover, Germania, 2016.
- Al 24-lea Congres al Societății Române de Pneumologie, Brașov, 2016.
- Congresul Societății Europene de Respirologie, Londra, Marea Britanie, 2016.
- IX Conferință Națională de Bronhologie, Oradea, România. 11-14 octombrie, 2017.
- Conferința științifică în cadrul marcării Zilei Mondiale a BPOC cu genericul ”Inspiră cunoștințe în bronhopneumopatia obstructivă cronică”, 15 noiembrie 2016, Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.
- 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, 6 octombrie 2017.
- Congresul Societății Europene de Respirologie, Milano, Italia, 2017.
- 2-nd World Bronchiectasis Conference, Milano, Italia, 2017.
- Congresul Societății Europene de Respirologie, Paris, Franța, 2018.
- Congresul ISHAM. Amsterdam, Olanda, 2018.

- Conferința științifico-practică cu genericul „Este timpul”. IMSP IFP Chiril Draganiuc. Chișinău, 22 martie 2019.
- Conferință națională cu participare internațională "Bronhoscopia și ultrasonografia toracică – mijloace moderne de diagnostic și tratament în afecțiunile pleuro-pulmonare", Chișinău, 24-25 mai 2019.
- Conferința științifică în cadrul marcării Zilei Mondiale de luptă împotriva Bronhopneumopatiei Obstructive Cronice cu genericul “Toți împreună să stopăm BPOC”, Chișinău, 22 noiembrie 2019.
- Congresul Național de medicină Internă 11-14 aprilie 2019, Călimănești-Căciulata, România.
- Societatea Europeană de Spirologie. Seminar Științific: The interaction between airways disease and bronchiectasis - An initiative of the EMBARC and SHARP CRCs, Barcelona, Spania, 2019.
- Congresul Societății Europene de Spirologie, Madrid, Spania. 2019.
- Ședințele Societății de Spirologie din Moldova „VIAREMO”, Chișinău, 2019-2020.
- Congresul Societății Europene de Spirologie, Online, 2020.
- Al 26-lea Congres al Societății Române de Pneumologie Congres, România, online, 2020.
- Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020.
- Conferința de pneumologie INSPIR “Pneumologia altfel – progrese, previziuni și provocări contemporane”, Iași, 08-11.06.2021.
- 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", online, 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 metodicodidactică, 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.

Tema a fost realizată în cadrul Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” și a Departamentului Medicină internă, Disciplina de pneumologie și alergologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

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.

Introducerea include actualitatea problemei cercetate prin reflectarea conceptelor teoretice și argumentarea ipotezei de cercetare în bază căreia au fost formulate scopul și obiectivele studiului. Sunt prezentate noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și semnificația practică a lucrării, implementarea rezultatelor științifice, forurile științifice unde au fost aprobate rezultatele lucrării și rezumatul tezei pe capitole.

În capitolul I, consacrat revistei de literatură sunt expuse pe scurt particularitățile demografice, clinice, paraclinice și evolutive ale pacienților cu bronșiectazii. Tomografia computerizată permite diagnosticul pozitiv de bronșiectazii, evaluarea severității prin caracterizarea extinderii bronșiectaziilor (difuze sau localizate), severității morfologice cu identificarea *pattern*-ului dominant (cilindric, varicos, chistic), dar și calcularea diferitor scoruri imagistice cu rol predictiv pentru severitate și prognostic. Se prezintă datele literaturii referitor la rolul scorurilor imagistice, dar și a indicilor multidimensionali (BSI, FACED, E-FACED), care au fost incluși în practica clinică a țărilor europene în ultimii ani, fiind gândiți să combine mai multe aspecte (clinice, funcționale, imagistice, microbiologice). Este remarcată creșterea numărului de publicații cu referire la rolul infecției fungice, evidențiind un risc mai mare al acestora la pacienții cu bronșiectazii. Perfecționarea metodelor de diagnostic, creșterea prevalenței bolilor pulmonare cronice și a tratamentelor sistemice cu citostatice, glucocorticoizi, a terapiilor biologice cu agenți moleculari sunt printre factorii care explică diagnosticarea unui număr tot mai mare de cazuri cu aspergiloză și argumentează noile direcții de cercetare.

O atenție deosebită se acordă și teoriei identificării fenotipurilor și abordării personalizate a pacientului cu bronșiectazii. Fiind demonstrată identificarea fenotipurilor funcție anumite particularități clinice, numărul de exacerbări, infecția cronică cu *P.aeruginosa*, prezența comorbidităților, severitatea scorurilor imagistice și a indicilor multidimensionali.

Capitolul II – Material și metode de cercetare. În acest capitol sunt prezentate criteriile de includere și excludere utilizate pentru selectarea subiecților care au alcătuit lotul de studiu. Sunt descrise clar metodele de cercetare și prezentate formulele pentru calcularea volumului

eșantionului de cercetare. Evaluarea clinică, radiografia toracelui și HRCT torace, testele funcționale și microbiologice sunt metodele de bază utilizate pentru realizarea cercetării. A fost utilizat un chestionar validat în limbile rusă și română pentru evaluarea calitatății vieții, prezentat în anexe. 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 hazardului proporțional Cox.

Capitolul III include 6 subcapitole

Subcapitolul 3.1 prezintă caracteristicile generale ale lotului de studiu. Sunt arătate datele demografice ale cercetării, remarcă includerea pacienților din toate zonele geografice ale Republicii. Stabilirea tardivă a diagnosticului comparat cu debutul simptomelor, precum și lipsa administrării tratamentului medicamentos și a tehnicilor de kinetoterapie la domiciliu au fost identificate la un număr important de cazuri. Însoțite de o iconografie detaliată pentru diverse forme etiologice sunt demonstrate manifestările imagistice ale BR, dar și a leziunile asociate atât la radiografia toracelui, cât și la HRCT torace. Sunt prezentate mai detaliat formele rare de bronșiectazii și ponderea acestora în lotul de studiu, cu prezentarea particularităților de diagnostic în acest grup.

Particularitățile clinice, imagistice, funcționale ale fiecărui grup etiologic comparat cu celelalte au fost prezentate în subcapitolul 3.2, pentru analiza fiind incluse 7 categorii etiologice. Diferențele și similitudinile remarcate în lotul de studiu funcție de gen sunt prezentate în subcapitolul 3.2.

Subcapitolul 3.3 prezintă o descriere detaliată a caracteristicilor clinice, imagistice, funcționale, microbiologice funcție de gen.

Profilul microbiologic (identificat la pacienții cu bronșiectazii conform rezultatelor sputoculturilor, dar și conform rezultatelor obținute din însămânțarea aspiratului bronșic după efectuarea FBS) a fost analizat prin prisma corelațiilor identificate cu manifestări clinice, imagistice și disfuncțiile ventilatorii în subcapitolul 3.4.

Infecția fungică cu *Aspergillus* este prezentată în subcapitolul 3.5, fiind detaliate formele clinice de aspergiloză pulmonară, dar și aspectele clinice, imagistice, ponderea diferitor comorbidități la acest grup de pacienți, prezența bronșiectaziilor chistice și a cavităților restante, precum și etiologia posttuberculoasă a bronșiectaziilor fiind identificați ca și factori de risc pentru dezvoltarea aspergilozelor pulmonare. Rolul markerilor inflamatori în definirea severității exacerbărilor și identificarea cazurilor complicate cu pneumonii este descris în sub capitolul 3.6.

Capitolul IV cuprinde 3 subcapitole și este dedicat studierii aspectelor imagistice ale bronșiectaziilor. Sunt descrise 3 *pattern*-uri imagistice cu prezentarea similitudinilor și diferențelor dintre ele conform aspectelor clinice, testelor microbiologice și testelor funcționale pulmonare. Este prezentată evaluarea prin diferite scoruri imagistice și demonstrată capacitatea predictivă a acestora. Evaluarea unor markeri imagistici la HRCT torace în corelație cu datele obținute la EcoCG, a permis confirmarea utilității acestora în identificarea pacienților cu hipertensiune pulmonară.

În **capitolul V** a fost demonstrată valoarea aplicativă și prognostică a indicilor multidimensionali în evaluarea severității bolii și impactul asupra calității vieții la pacienții cu bronșiectazii. Sunt prezentate comorbiditățile și impactul acestora asupra evoluției bolii, evidențiind comorbiditățile cu cel mai mare impact asupra letalității. Este demonstrat rolul predictiv al indicilor de comorbiditate BACI și Charlson. Au fost determinați predictorii unei evoluții nefavorabile a bolii soldate cu deces funcție de diferiți parametri (prezentate curbele Kaplan-Meier, dar și modelele matematice fiind utilizate analiza univariată și analiza multivariată Cox a hazardului proportional).

Capitolul VI de sinteză a rezultatelor proprii include interpretările teoretice ale rezultatelor obținute comparate cu rezultatele altor cercetători.

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

1.1 Bronșiectaziile: definiție, clasificări, aspecte etiologice

Bronșiectazia este un termen morfologic utilizat pentru a descrie o dilatare anormală, ireversibilă prin distrugerea componentei elastice și musculare din peretele bronhiilor, condiționată sau de un defect structural al peretelui bronhiilor sau ca rezultat al inflamației și infecțiilor recurente.

Există un spectru larg de condiții care pot cauza bronșiectazii, precum și numeroase moduri de a clasifica acești factori etiologici. Ultimele publicații vin să contrazică percepțiile anterioare când bronșiectaziile erau considerate ca și "o boală orfană", fiind aduse ca și argumente subdiagnosticarea (în special în perioada copilăriei), precum și descrierea asocierii acestora în cadrul altor boli [5]. Începând cu a doua jumătate a secolului XX, se observă o schimbare a accentelor în structura etiologică a bronșiectaziilor, atât la adulți cât și la copii (în special în țările dezvoltate), condiționată de reducerea numărului de pacienți cu tuberculoză și un control mai bun al acestei infecții, de ameliorarea condițiilor sanitare și a alimentației populației, de imunizarea precoce și utilizarea pe scară largă a antibioticelor în tratamentul infecțiilor în perioada copilăriei [5, 29]. În același timp, se observă o creștere a numărului pacienților cu bronșiectazii asociate altor boli, care au devenit ținta unor noi direcții de cercetare, fiind presupus rolul prioritar al unor defecte intrinseci sau injurii extrinseci non infecțioase în dezvoltarea bronșiectaziilor care predispun la inflamație și/sau dezvoltarea infecțiilor bronșice recurente. Această ipoteză vine să completeze abordarea veche când infecțiile erau considerate factor etiologic primar și dominant [30]. Astfel, în structura etiologică a bronșiectaziilor (tabelul 1.1) au fost relatate multiple malformații anatomice, cauze genetice și boli sistemice, unele dintre care, fiind diagnosticate, ar contribui la un tratament etiologic corect la acești pacienți [31-34].

Tabelul 1.1 Etiologia bronșiectaziilor

<ul style="list-style-type: none">• Anomalii anatomice congenitale Sindromul Williams-Campbell (deficit congenital al cartilajelor), sindromul Mounier-Kuhn (traheobronhomegalie), tracheo-/bronhomalacie, atrezie bronșică, sechestrația pulmonară, sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos, emfizem lobar congenital• Defecte congenitale celulare sau biochimice Fibroza chistică, deficitul de alfa-1 antitripsină• Ciliopatii Dischinezia ciliară primară, sindromul Young• Statut imunodeficiar
--

<p><i>Congenital:</i> agamaglobulinaemia X-linkată, imunodeficiența comună variabilă, hipogamaglobulinemia selectivă, imunodeficiența combinată severă, boala granulomatoasă cronică X-linkată, ataxia telangiectazie, sindromul DiGeorge complet</p> <p><i>Dobândit:</i> infecția HIV/SIDA, hemoblastoze (leucemia limfocitară cronică, limfom non-Hodgkin), post chimioterapie, transplant de organe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postinfecțioase <p>Bacterii: <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Bordetella pertussis</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Micobacterii: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Mycobacterium avium complex</i></p> <p>Virusi: <i>Adenovirus</i>, <i>virus gripal</i>, <i>virusul rujeolei</i></p> <p>Fungi: <i>Aspergillus fumigatus</i>, <i>Coccidioides immitis</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Răspuns imun exagerat <p>Aspergiloza bronhopulmonară alergică, granulomatoza bronhocentrică, boli inflamatorii intestinale, artrita reumatoidă, sindromul Sjögren, policondrita recidivantă, lupusul eritematos de sistem, spondilita anchilozantă, vasculite c-ANCA-pozitive, ciroza biliară primară, posttransplant inimă-plămâni, plămâni, sau transplant medular (bronșiolita obliterantă)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obstrucții mecanice ale căilor aeriene <p><i>Intrinseci:</i> tumori cu creștere lentă, aspirația de corpi străini, bronholiți, țesut de granulație (stricturi)</p> <p><i>Extrinseci:</i> inele vasculare, adenopatii compresive (ex, sindromul lobului mediu), distorsionarea anatomică a bronhiilor post-chirurgicală</p> <ul style="list-style-type: none"> • Injurii cauzate de inhalare/aspirații <p>Gaze toxice (amoniac, clor), injurie termică, supradozare (heroina), boala de reflux gastro-esofagian, fistula traheo-esofagiană</p> <ul style="list-style-type: none"> • Boli pulmonare obstructive <p>BPOC, astmul bronșic, panbronșiolita difuză, bronșita eozinofilică</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idiopatice • Diverse <p>Sindromul unghiilor galbene, sindromul Swyer-James-MacLeod, celiachia, iradierea, amiloidoza, endometrioza, sindromul Klinefelter, diskeratoză congenitală, sindromul Usher</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bronșiectazii prin tracțiune
--

1.1.1. Metode de diagnostic etiologic – accesibilitate, aplicabilitate, valoare diagnostică, impactul asupra conduitei medicale

În ultima decadă mai multe grupuri de experți au publicat ghiduri și protocoale pentru îngrijirea pacienților cu bronșiectazii [2, 4, 32, 35, 36], fiind recomandate și un șir de teste pentru identificarea etiologiei bronșiectaziilor [6, 37]. Alegerea unei baterii de teste diagnostice sugerate de fiecare dintre aceste societăți nu este bazată pe studii prospective bine organizate într-o populație-țintă, dar mai mult pe alegerea testelor funcție de accesul la resurse și posibilitatea unui management multidisciplinar. Această abordare include trei nivele de evaluare funcție de accesul la diferite tipuri de investigații (figura 1.1) [38].

Nivelul 1

Bateria minimă de teste sugerată la acest nivel include:

- numărul total de leucocite și subtipurile acestora (este obligatoriu prin posibilitatea identificării limfocitozei/limfopeniei sau neutropeniei cu potențial de a sugera o imunodeficiență primară sau dobândită, eventual o hemoblastoză)
- titrul imunoglobulinelor serice (IgA, IgM, IgG)
- teste pentru confirmarea ABPA (IgE totală, IgE *Aspergillus*, IgG *Aspergillus*)
- spirometrie
- HRCT toracică

Argumente în favoarea necesității testării imunoglobulinelor serice ar fi identificarea unei cauze cu potențial de a fi tratată prin terapie de substituție, costurile mici pentru teste, rezultatele obținute rapid, prezența unui număr important de astfel de pacienți în studiile țintite pe determinarea etiologiei în bronșiectazii (2-8% dintre pacienții cu BNFC[17]). Examinarea prin HRCT permite identificarea cauzelor congenitale de bronșiectazii sau de obstrucție bronșică (corp străin sau tumori).

Nivelul 2

La acest nivel, pe lângă bateria minimă de teste efectuate la nivelul 1, o analiză individuală a fiecărui caz permite selectarea testelor din următoarele:

- la pacienții cu manifestări clinice sau imagistice sugestive pentru infecție cu micobacterii non tuberculoase (pierdere ponderală, hemoptizie, agravare rapidă a simptomelor) se recomandă colectarea a 3 sputoculturi trei zile consecutiv cu însămânțare pe medii pentru micobacterii, sau însămânțarea lichidului de la lavaj bronho-alveolar [38, 39]
- efectuarea testului sudorii se recomandă la pacienții adulți tineri sau la cei cu manifestări clinice specifice precum distribuția bronșiectaziilor predominant în lobii superiori la CT, identificarea în sputoculturi a *P.aeruginosa* sau *S.aureus*, prezența polipozei nazale și/sau rinosinuzitei, pancreatite recurente, infertilitate masculină sau malabsorbție [38, 40, 41]
- evaluarea cantitativă a nivelului de AAT în ser la pacienții tineri cu emfizem sever [38, 40]
- *screening*-ul pentru dischinezie ciliară primară cu determinarea concentrației nazale a NO expirat se va efectua la pacienții care prezintă câteva din următoarele caracteristici: tuse umedă persistentă din copilărie, defecte de lateralizare, malformații cardiace congenitale, polipoză nazală și/sau rinosinuzită, afecțiuni cronice ale urechii medii cu/sau fără pierderea auzului, anamneză de detresă respiratorie a nou-născutului sau spitalizare în secția de terapie intensivă imediat după naștere [38, 41, 42]

- refluxul gastro-esofagian (RGE) se suspectă la pacienții cu simptome pentru RGE sau la pacienții, la care nu se reușește obținerea controlului simptomelor pulmonare; se vor efectua investigații accesibile pentru confirmarea RGE [38]
- CT sinusurilor paranazale se va efectua la pacienții cu simptome persistente ce caracterizează afectarea sinusurilor [38]
- teste *screening* pentru excluderea colagenozelor (ANA, ANCA, anti-CCP) în cazul suspiciunii clinice de colagenoză

Această abordare ar fi argumentată prin măsuri cost/eficiență rezonabile și identificarea cauzelor cu potențial de a fi tratate, dar necesită implicarea specialiștilor din alte domenii (ORL, reumatologie).

Nivelul 3

Investigațiile incluse la acest nivel sunt [38]:

- biomarkeri pentru CFTR (reglatorul transmembranar al fibrozei chistice), evaluate prin teste genetice și evaluarea funcției CFTR
- teste genetice, videomicroscopia epitelului ciliar proaspăt prelevat, microscopia electronică cu transmisie pentru diagnosticarea dischineziilor ciliare primare
- teste genetice pentru identificarea deficitului de alfa 1-antitripsină
- evaluarea mai detaliată a componentelor sistemului imun: subclasele IgG, subpopulațiile de limfocite, testul HIV.
- evaluarea completă a funcției pulmonare, fiind inclusă bodypletismografia și DLCO.
- bronhoscopia în cazul bronșiectaziilor localizate - pentru a exclude obstrucțiile endobronșice cauzate de tumori sau aspirații de corpi străini.

Acest nivel este rezervat instituțiilor de nivel terțiar, care pe lângă scopul identificării cauzelor de bronșiectazii care pot fi tratate, diminuând și progresia bolii, au ca și scop reducerea numărului de bronșiectazii idiopatice cu posibilitatea prezentării unor date mai realiste ale ponderii diferitor etiologii ale bronșiectaziilor la pacientul adult; dar se va ține cont că aceste investigații implică costuri mai înalte și timp mai mult [38].

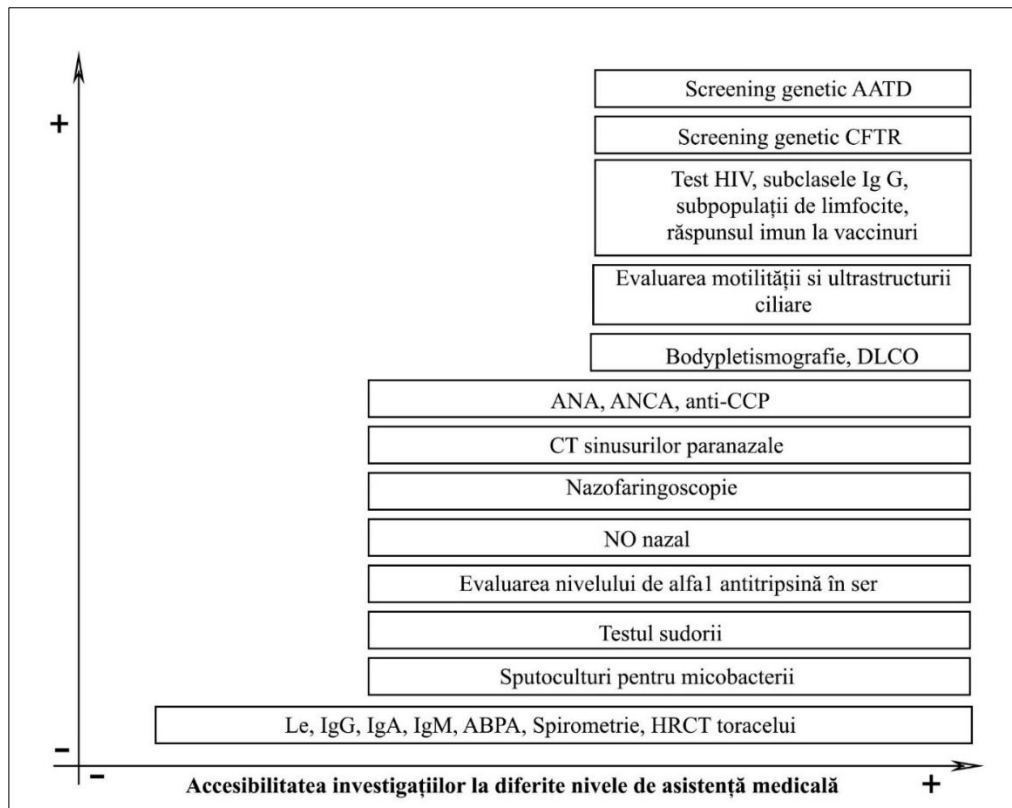


Figura 1.1 Investigații recomandate a fi efectuate la diferite nivele de asistență medicală pentru determinarea etiologiei bronșiectaziilor la pacientul adult [38]

1.2 Rolul diagnostic și prognostic al metodelor imagistice în bronșiectazii

Accesibilitatea metodelor de diagnostic imagistic a ameliorat rata de detectare îmbunătățind performanțele diagnostice, atât prin evidențierea unor indicii imagistice pentru diagnosticul etiologic al bronșiectaziilor [43-46], cât și prin validarea unor scoruri imagistice cu un potențial predictiv pentru evoluția bolii [3, 47-51].

Fiind demonstrată utilitatea și superioritatea tomografiei computerizate (CT), față de radiografia toracică (sensibilitatea sub 50% a acestei metode comparativ cu bronhografia [52]), această metodă rămâne a fi o investigație pentru a exclude unele complicații (infecții intercurrente, pneumonii, atelectazii lobare progresive sau abcedare cu sindrom cavităar) la pacienții cu diagnostic de bronșiectazii stabilit anterior prin examen CT.

Deși, în țările cu resurse limitate, examenul radiografic simplu mai este utilizat ca un instrument diagnostic pentru bronșiectazii accesibil, fiind identificate în special formele severe de bronșiectazii exprimate radiologic prin prezența hipertransparențelor multiple circumscrise de opacități inelare, unele cu tendință de aspect "rozetat" ("rozeta Ameuille") sau "lemn găurit de carii", sau imagini chistice de până la 2 cm în diametru, cu nivel hidro-aeric [53]. În formele ușoare de boală, radiografia poate fi normală sau cu semne imagistice în zonele declive, determinate de

opacități trabeculare dense (bronhii dilatate pline cu secreții) sau nodulare, care se pot datora atât leziunilor la nivel de perete bronșic, cât și leziunilor parenchimotoase și/sau pleurale asociate. Opacități sistematizate retractile sau nertractile, segmentare sau lobare, date de condensări pulmonare sau atelectazii, sunt localizate în lobii inferiori sub forma unui triunghi paracardiac ("triunghi bronșiectatic" după Rist și Besancon [53]), sau în lobul mediu și lingulă, mai rar în lobul superior. Triunghiul paracardiac corespunde unei condensări retractile a lobului inferior în întregime sau doar a unui segment al acestuia (anterior, posterior sau intern). Pe dreapta, de obicei, imaginea este evidentă, iar pe stânga poate fi parțial mascată de cord, fiind vizualizată mai clar retrocardiac în incidență laterală. Pacienții cu disfuncție ventilatorie obstructivă pot prezenta semne ale sindromului de hiperinflație. Dificultăți de diagnostic diferențial pot apărea și la pacienții cu bronșiectazii apicale: opacitățile neomogene, cu noduli și hipertransparențe rău conturate situate în regiunile apicale sau subclavicular pot mima infiltratul tuberculos [3, 25, 26, 47-51, 54].

În baza imaginilor obținute la bronhografie în 1950 a fost propusă și prima clasificare morfologică de către Reid [55], fiind identificate trei tipuri:

- bronșiectaziile cilindrice (tubulare sau fusiforme) în care dilatația este uniformă și nu prea mare, calibrul nu scade gradat cu fiecare diviziune dihotomică, încât lumenul bronhiei distale este aproape egal cu acel al bronhiei proximale (bronhia nu-și modifică calibrul pe o distanță mai mare de 2 *cm*). Imaginea bronhografică prezintă aspectul unui "ram desfrunzit".
- bronșiectazii varicoase (moniliforme), în care lumenul este neuniform dilatat, mai larg ca în cele cilindrice, peretele este neregulat, iar aspectul general se aseamănă cu cel al "venelor varicoase" sau aspect de "mătăni", în care porțiuni dilatate alternează cu zone de calibru normal. Afectează de obicei bronhiile segmentare sau subsegmentare.
- bronșiectaziile saculare (ampulare sau chistice) se prezintă sub forma unor dilatări rotunde sau ovale, asemănătoare cu ciorchinele de strugure sau mai alungite, ca niște degete de mână. De obicei, asociază și o supurație severă, fiind prezente niveluri hidro-aerice atunci când sunt umplute incomplet, cu aspect de "cuiburi de rândunică" (atunci când sunt destul de mari, localizate subpleural).

Bronhografia permite evaluarea tipului morfologic de bronșiectazii (cilindrice, varicoase, chistice). Datorită performanțelor obținute prin computer tomografie, dar și prin reducerea efectelor nedorite (din administrarea substanței de contrast hidrosolubile la nivelul arborelui bronșic), actualmente bronhografia a fost completamente substituită de CT [56].

Computer tomografia de rezoluție înaltă (HRCT), prin secțiunile fine obținute cu un scanner spiralat cu grosimea 0,5-1,25 mm (funcție de modelul scannerului), permite reconstrucția tridimensională a diferitor structuri (vase, bronhii, schelet), cu evidențierea leziunilor prezente la nivel toracopulmonar, vizualizarea celor mai mici detalii la nivelul parenchimului pulmonar, care în cazul pacienților cu bronșiectazii contribuie la identificarea semnelor imagistice de bronșiectazii directe și indirecte, cât și a leziunilor de căi aeriene mici, precum sunt bronșiolectaziile, oferind și posibilitatea endoscopiei virtuale. [46, 56-58]

Administrarea substanței de contrast în patul vascular nu aduce un aport suplimentar de informații în cazul bronșiectaziilor, dar poate masca impactările mucoide dense, care ar fi sugestive pentru aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) [59]. Se indică în cazurile de hemoptizii persistente pentru a analiza hipertrofia arterelor bronșice, sau în cazul suspectării unor tumori carcinoide, ca și cauză a îngustării lumenului bronșic cu dezvoltarea de bronșiectazii distal obstrucției [60, 61]. Achiziționarea imaginilor CT în expir nu se aplică de rutină (din motivul unei doze mai mari de iradiere), este rezervată pentru cazurile cu o disfuncție ventilatorie obstructivă, dar la care imaginile în inspir nu au identificat o anomalie obstructivă. Scanarea în expir va permite identificarea bronhomalaciei și fenomenului de *air-trapping* (capturare a aerului – în expir zonele normale au densitatea crescută, iar zonele afectate au aceeași densitate ca în inspir), care reprezintă expresia imagistică a bronșiolitelor (atât a celor infecțioase, cât și a celor obliterante) [45, 60].

Uneori analiza secțiunilor fine efectuate doar în inspir ar putea evidenția prezența unei perfuzii mozaice, fie pe imaginile native, fie după prelucrarea acestora după tipul proiecțiilor de intensitate minimă (MinIP). Perfuzia mozaică se datorează heterogenității densităților pulmonare cu o rarefiere a structurilor vasculare în zonele patologice hipodense, unde leziunile bronșice au determinat și o vasoconstricție, comparativ cu zonele sănătoase mai dense unde există o redistribuire a perfuziei [60]. Prelucrarea imaginilor după tipul proiecțiilor de intensitate maximală (MIP) permite identificarea impactărilor mucoide și a nodulilor centrolobulari, inclusiv a imaginilor tip "ram înmugurit", care sunt un semn imagistic al bronșiolitelor infecțioase [60].

HRCT la fel permite identificarea formelor morfologice de bronșiectazii, inclusiv cu evaluarea exactă a extinderii și distribuției acestora [46, 54, 57, 61, 62]. Printre semnele imagistice directe menționăm [63]: semnul "inelului cu pecete", semnul "șinelor de tramvai", lipsa dihotomizării normale a arborelui bronșic, vizualizarea bronhiilor la periferia plămânilor, la o distanță mai mică de 1 cm de la pleura costală, care mai degrabă sunt o manifestare a bronșiolectaziilor.

Semnul "inelului cu pecete" este relevant pentru diagnosticul de bronșiectazii doar în contextul când avem diametrul arterelor pulmonare în limitele normei. Un diagnostic fals pozitiv ar putea fi cauzat de situațiile însoțite de îngustarea diametrului arterelor (ex. sechele posttromboembolice, senescența [64], aflarea la altitudini [65], tabagismul [66], BPOC [67-71]).

Printre leziunile pulmonare asociate bronșiectaziilor menționăm: opacități nodulare sau tubulare condiționate de impactarea mucoidă, chisturi, bule și fenomenul de *air-trapping*.

Impactarea mucoidă poate fi din umplerea parțială sau completă a lumenului bronhiilor, condiționând și dezvoltarea modificărilor secundare la nivelul parenchimului pulmonar de tipul reducerii volumului pulmonar, atenuare mozaică din *air-trapping* și fibroză. În cazurile mai severe și cu o durată mai mare a bolii pot fi identificate atelectazii retractile segmentare sau lobare, în special în zonele inferioare cu un drenaj dificil al secrețiilor endobronșice și la pacienții fără tratament kinetoterapeutic pentru facilitarea *clearance*-ului mucociliar. Prezența ariilor parcelare de consolidare, infiltrațiile peribronșice, prezența nivelurilor hidro-aerice, a nodulilor centrolobulari sunt semne sugestive pentru o exacerbare infecțioasă [45, 60, 62].

Îngroșarea pereților bronșici și infiltrațiile peribronșice trebuie evaluate pe imaginile efectuate în inspir profund, o cauza de interpretare eronată ar fi edemul pulmonar la stadiile inițiale cu infiltrarea edematoasă a interstițiului axial peribronhovascular [60].

Diagnosticul imagistic este doar o fațetă a diagnosticului final, ținând cont de heterogenitatea bronșiectaziilor, unele caracteristici imagistice obținute la examenul prin HRCT joacă un rol important în orientarea diagnosticului etiologic [43, 44, 46, 61]. Prin delimitarea clară a distribuției bronșiectaziilor se evidențiază bronșiectaziile localizate și bronșiectazii difuz răspândite [44, 72].

Bronșiectaziile localizate mai frecvent sunt consecința unor obstrucții endoluminale (proliferări tumorale endoluminale de tipul carcinoidului sau metastaze endobronșice, mai rar la adulți - corp străin inhalat [46, 71]) sau compresii extrinseci din adenopatii [46]. Stenoze bronșice postinfecțioase (mai des posttuberculoase) vor fi suspectate atunci când CT nu a identificat un corp străin. Bronșiectazii localizate secundare postiradiere pot apărea după radioterapie (pentru cancerul de sân, limfoame mediastinale, tumori ORL) și, de obicei, imagistic sunt însoțite de leziuni asociate (fibroză de tipul condensărilor retractile sau tip sticlă mată) [44, 60]. Atrezia bronșică la fel, poate fi printre cauzele de bronșiectazii localizate, cu un aspect imagistic tipic caracterizat de o opacitate tubulară (bronhocel – bronhia dilatată plină cu secreții) înconjurată de arii de parenchim pulmonar cu atenuare micșorată (din *air-trapping*).

Sindromul Swyer-James la adulți, pe lângă semnele de hipertransparență și hipoperfuzie unilaterală, care traduc bronșiolita postinfecțioasă suportată în fragedă copilărie, poate asocia bronșiectazii severe pe partea afectată [71, 73, 74].

Tabelul 1.2 Manifestări imagistice sugestive în evaluarea etiologiei bronșiectaziilor [46]

Etiologia	Trăsături imagistice	Distribuție
ABPA	Impactări mucoide dense cu prezența semnului degetelor de mână	Câmpurile pulmonare superioare, central
Tuberculoza	Implicare asimetrică a lobilor superiori, noduli centrolobulari tip ram înmugurit	Câmpurile pulmonare superioare, localizate sau unilaterale
Infecție cronică cu micobacterii	Bronșiectazii de diferită morfologie	Lobul mediu și segmentul lingual
Sindromul Swyer-James	Hipertransparență unilaterală, datorită fenomenului de <i>air-trapping</i> , reducerea patului vascular, îngroșarea pereților bronșici, bronșiectazii mai severe și extinse pe partea afectată	Unilaterale, uneori localizate în limitele unui lob sau segment
Fibroza chistică	Bronșiectazii chistice extinse bilateral	Câmpurile pulmonare superioare
Dischinezie ciliară primară	<i>Situs inversus</i> , sinuzită, bronșiectazii	Câmpurile pulmonare inferioare, lobul mediu și segmentul lingual
Sindromul Mounier-Kuhn	Dilatarea traheii și bronhiilor principale	Localizare predominant centrală
Sindromul Williams-Campbell	Lipsa cartilajului începând cu nivelul bronhiilor subsegmentare, colapsului expirator al bronhiilor dilatate (pe imaginile achiziționate în regim inspir-	Bilateral la periferie
Corpi străini aspirați	Vizualizarea corpului străin cu densitate sporită (os, metal)	Localizate sau unilaterale
Aspirații recurente din RGE	Îngroșarea pereților bronșici, prezența herniei hiatale	Câmpurile pulmonare inferioare, la periferie
Tumori endobronșice	Micșorarea câmpurilor pulmonare secundar obstrucției endobronșice la nivelul bronhiilor lobare sau segmentare. Compresiunea bronșică din exterior și limfadenopatia sunt sugestive pentru etiologia malignă	Localizate sau unilaterale

Etiologia bronșiectaziilor difuz răspândite este mai dificilă a fi identificată doar în baza tabloului imagistic, deși la fel pentru fiecare din etiologii există anumite particularități (tabelul 1.2). Printre cauzele bronșiectaziilor difuze cu predominarea afectării câmpurilor pulmonare superioare se menționează fibroza chistică, tuberculoza, sarcoidoza [71, 72]. Localizarea predominant în câmpurile inferioare este caracteristică imunodeficiențelor, deficitului de alfa-1 antitripsină, dischineziilor ciliare primare, refluxului gastro-esofagian, sindromului unghiilor

galbene [45, 60]. Bronșiectazii cu localizare predominant centrală (în ariile parahilare) sunt descrise în ABPA [59, 71, 72, 75] și sindromul Mounier-Kuhn [46, 72, 76].

Sindromul Williams-Campbell, caracterizat de lipsa cartilajului începând cu nivelul bronhiilor subsegmentare, imagistic se prezintă cu un aspect inversat al sindromului Mounier-Kuhn. Bronșiectaziile sunt la nivelul bronhiilor subsegmentare, iar traheea și bronhiile principale au un calibru normal. Achiziționarea imaginii tip inspir/expir ar permite obiectivizarea colapsului expirator al bronhiilor dilatate, cauzat de lipsa cartilajului [60, 77].

Rolul HRCT toracice în monitorizarea pacienților cu bronșiectazii depinde de etiologia acestora. La cea mai mare parte dintre pacienți CT se va repeta atunci, când se va suspecta o complicație care nu poate fi evaluată doar în baza unei radiografii. Apariția hemoptiziilor importante (prezența opacităților de tip "sticlă mată" poate traduce umplerea alveolară din hemoragie) ar fi o indicație pentru efectuarea CT cu substanță de contrast în scopul vizualizării arterelor bronșice și planificarea unui eventual tratament endovascular prin embolizare [78, 79]. La pacienții cu fibroză chistică CT se repetă fiecare 2-5 ani (funcție de forma clinică) [80-82], ceea ce permite supravegherea evoluției morfologiei dilatărilor bronșice, dar și identificarea unor complicații silențioase precum ar fi ABPA [71, 75, 81].

Pornind de la diagnosticul pozitiv de bronșiectazii, tomografia computerizată permite evaluarea severității acestora prin caracterizarea extinderii bronșiectaziilor (difuze sau localizate), dar și prin calcularea diferitor scoruri imagistice. Mai multe scoruri vizuale au fost propuse în ultimii 30 de ani pentru evaluarea severității leziunilor imagistice la pacienții cu fibroză chistică [83], o parte dintre ele fiind ulterior extrapolate pentru evaluarea pacienților cu BNFC [84-86]. Majoritatea acestor scoruri sunt variante ale scorurilor Bhalla [48] și Brody [87] și se bazează pe cuantificarea severității dilatărilor bronșice, dar și pe cuantificarea semnelor asociate bronșiectaziilor precum îngroșarea pereților bronșici, impactarea mucoidă, micronodulii centrolobulari, consolidările pulmonare, *air-trapping*. Diferite metode sunt utilizate pentru evaluarea extinderii bronșiectaziilor (pornind de la numărul de segmente afectate sau de la procentajul de implicare a fiecărui lob).

În practica clinică nu atât de des sunt utilizate scorurile imagistice, fiind necesară o durată de examinare mai mare (în mediu 10-15 minute suplimentare pentru fiecare caz) [88], o pregătire bună a medicilor imagiști pentru a reduce diferențele inter-observaționale, dar și necesitatea efectuării CT inspir/expir, care amplifică doza de iradiere. Unele studii au arătat că doar 18 % dintre radiologi utilizează aceste scoruri [49, 60]. Scorul Bhalla este unul complex și necesită cuantificarea a nouă semne imagistice obținute la CT pe trei categorii de severitate (tabelul 2.3)

[48]. Scorul Reiff (tabelul 2.1) utilizează mai puțini parametri față de scorul Bhalla și este mai ușor de calculat, fiind apreciate doar severitatea dilatărilor bronșice cu îngroșarea peretelui bronșic și extinderea BR funcție de numărul de segmente implicate [46, 89]. Și mai simplu este scorul Reiff modificat (mReiff – tabelul 2.2), utilizat și în calcularea scorului de severitate BSI [3], care cuantifică doar severitatea dilatării lumenului bronșic fără a include extinderea acestora.

Pentru anumite categorii etiologice (bronșiectaziile idiopatice și postinfecțioase) în studii multicentrice a fost validat scorul BRICS (**Bronchiectasis Radiologically Indexed CT Score**), fiind demonstrată abilitatea acestui scor imagistic simplificat (combinând parametrii dilatării bronșice cu numărul segmentelor cu emfizem – tabelul 2.4) de a prezice severitatea bolii [47].

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 ar putea contribui la identificarea fenotipurilor și ghida managementul pacienților cu BR [46].

Tehnologia inteligenței artificiale a devenit o parte componentă indispensabilă a vieții moderne, iar integrarea inteligenței artificiale în asistența medicală a demonstrat o multitudine de beneficii, inclusiv automatizarea sarcinilor și analiza seturilor mari de date ale pacienților pentru o intervenție mai rapidă și la un cost mai mic. Îmbunătățind acuratețea și ușurința interpretării examinărilor imagistice, tehnologiile inteligenței artificiale permit a reduce epuizarea medicului, îl ajută în analiza imaginilor și în triajul pacienților și, nu în ultimul rând, în suportul decizional. Sunt propuse câteva scoruri automatizate inițial validate pentru pacienții cu fibroză chistică, unele deja extrapolate pentru pacienții cu bronșiectazii și dischinezie ciliară primară [86]. Aceste scoruri cuantifică severitatea dilatărilor bronșice, a leziunilor mai dense corespunzătoare semnelor de impactare mucoidă sau altor semne de inflamație [80, 90].

1.3 Evaluarea exacerbărilor în bronșiectazii. Dificultăți de diagnostic și conduită, factorii determinanți

Managementul exacerbărilor la pacienții cu bronșiectazii rămâne a fi o problemă atât prin necesitatea unor cheltuieli mai mari, cât și prin impactul pe care îl au asupra morbidității și mortalității [57, 58, 71, 91, 92].

Mulți autori definesc bronșiectaziile ca și un sindrom caracterizat de dilatarea permanentă a bronhiilor și infecții respiratorii recurente (exacerbări), fapt care ar sublinia importanța exacerbărilor în evaluarea și monitorizare unui pacient cu BR [57, 58, 71, 91, 92]. Episodul infecțios are efectul de *trigger* pentru un răspuns local inflamator și o injurie bronșică permanentă (explicația patogeniei BR conform cercului vicios al lui Cole) [93].

Deși dezirabil de a fi prevenite, exacerbările în bronșiectazii rămân a fi un subiect cu mai multe controverse, chiar pornind de la definiție. Ghidul Societății Toracice Britanice (BTS) din 2010 definea exacerbarea în bronșiectazii ca o deteriorare a simptomelor respiratorii cu sau fără manifestări sistemice, dar care necesită tratament cu antibiotice [2].

În 2017 sub egida unui grup internațional de investigatori cu interes pentru bronșiectazii, utilizând metodologia Delphi, a fost propusă o *definiție de consens* a exacerbărilor în bronșiectazii la adult: deteriorarea sau modificarea a cel puțin trei din cele șase simptome (tusea, cantitatea și calitatea sputei, purulența sputei, dispneea și/sau toleranța la efort, fatigabilitatea și/sau starea de rău general, hemoptizia) în ultimele nu mai puțin de 48 de ore, care ar necesita modificarea tratamentului. Trei elemente cheie sunt subliniate în definiția propusă de consens: evaluarea simptomelor, timpul și decizia de a modifica tratamentul [94].

Definițiile anterioare utilizate în trialuri au inclus o varietate mare de simptome, dar numai șase au fost incluse în definiția finală. Unele criterii au fost considerate a nu fi legate de exacerbarea la nivelul căilor aeriene inferioare (ex. sinuzitele și insuficiența cardiacă), iar altele s-au dovedit a fi rar determinate în practica clinică (ex. IL-6 serică, amiloidul seric) pentru a fi considerate relevante [94, 95].

Pacienții cu un număr mai mare de exacerbări au o rată mai mare a mortalității și un nivel scăzut al calității vieții [96]. Conform datelor Registrului European de Bronșiectazii (EMBARC) publicate recent, cu referire la numărul de exacerbări pe parcursul unui an, majoritatea pacienților suferă două exacerbări/an [97]. Studiile anilor 1980 - 1990 au arătat o frecvență mai mare a exacerbărilor, de patru evenimente/an [98, 99], ceea ce s-ar putea explica prin supraestimarea frecvenței exacerbărilor în lipsa unor criterii certe.

De remarcat, o tendință de creștere a numărului de internări determinate de exacerbări [100], date publicate recent și de cercetătorii din Germania [101]. Ameliorarea instrumentelor de diagnostic și a accesibilității acestora a contribuit la creșterea nivelului de conștientizare a bolii în rândul populației, ceea ce a determinat o identificare mai bună a pacienților cu bronșiectazii și a exacerbărilor.

Un predictor prognostic important s-a dovedit a fi indicele de severitate în bronșiectazii (BSI), numărul de exacerbări în anul precedent fiind inclus alături de alți parametri clinici și de laborator în calcularea acestuia [3]. Evaluarea funcției pulmonare în perioada exacerbărilor nu este recomandată, nefiind demonstrat rolul modificării VEMS-ului și CVF ca și indicatori credibili în recunoașterea exacerbărilor și nici în evaluarea răspunsului la tratament în perioada exacerbărilor [95]. Zgomotele respiratorii sunt influențate și de alți factori, cum ar fi bolile pulmonare subiacente

și severitatea acestora. Astfel că, modificarea tabloului auscultativ în perioada exacerbărilor, la fel nu și-a găsit aplicabilitate în identificarea exacerbărilor. Astfel că, o definiție bazată pe simptome a fost preferată și acceptată de membrii consensului [94].

Rămâne încă incomplet elucidat fenomenul declanșării exacerbărilor la pacienții cu bronșiectazii. Deși factorii de risc pentru declanșarea exacerbărilor nu sunt clar definiți, cel mai fidel predictor rămâne a fi însăși prezența exacerbărilor în antecedente, fiind sugerată o predispoziție pentru anumite grupuri de pacienți (o explicație biologică a acestui fenomen lipsește la moment) [91, 102].

Printre factorii cu rol demonstrat în dezvoltarea exacerbărilor se menționează: majorarea încărcăturii bacteriene și a inflamației, modificări ale microbiomului, achiziționarea unor sușe bacteriene noi, a infecțiilor virale, acțiunea unor factori de mediu. Unele studii au presupus rolul infecțiilor virale în apariția exacerbărilor, demonstrând o pondere înaltă de identificare a virusurilor la pacienții cu bronșiectazii în perioada exacerbărilor comparativ cu perioada remisiunilor [103], însă acestea sunt contrazise de rezultatele obținute de alți cercetători care au demonstrat o pondere înaltă a izolării virusurilor și în perioada remisiunilor [104].

A fost demonstrată asocierea dintre numărul de exacerbări și nivelul înalt de poluare atmosferică, care subliniază acțiunea directă a poluanților asupra căilor aeriene cu inflamația acestora, dar și acțiunea indirectă prin distorsionarea biofilmului sau suprimarea imunității locale, condiționând exacerbare bacteriană secundară [105].

Studiile longitudinale, care au identificat tipurile de colonii bacteriene, au cuantificat încărcătura bacteriană, nivelul elastazei neutrofilice, nu au reușit să demonstreze existența unui *pattern* tipic pentru exacerbări [106-108]. Exacerbările rămân a fi considerate evenimente cu implicarea mai multor factori cauzali, iar identificarea subtipurilor de exacerbări este una dintre direcțiile de cercetare în bronșiectazii, cu un posibil impact în alegerea tratamentului [109].

Având ca și temei dorința de a înțelege și explica complexitatea fenomenelor la pacienții cu BR în perioada exacerbărilor, cercetările din în ultimul deceniu au demonstrat rolul important al acestora în evoluția naturală a bolii [94], precum și rolul prognostic al numărului de exacerbări pe an ca și predictor independent al riscului de deces [3, 110]. Pacienții cu trei și mai multe exacerbări pe an au avut o rată de mortalitate de două ori mai mare față de cei fără exacerbări (HR 2,03; 95% intervalul de confidență 1,02-4,03) [3].

Exacerbările severe necesită spitalizări și au un prognostic mai rezervat, iar exacerbările frecvente afectează semnificativ calitatea vieții [111]. Un studiu mai complex, care a evaluat simptomele zilnice (prin chestionare) și funcția pulmonară pe toată durata exacerbărilor, a

identificat că simptomele exacerbării se mențin în mediu până la 16 zile [112]. Aproximativ 16% dintre pacienți nu se recuperează nici peste 1 lună, ceea ce ar presupune că la unii pacienți exacerbările condiționează o morbiditate ireversibilă [112]. Printre factorii de risc pentru dezvoltarea exacerbărilor sunt menționați: istoric de exacerbări în trecut, infecția bacteriană cronică (în special cu *P.aeruginosa*), scor BSI înalt, unele comorbidități precum astmul bronșic [3, 19, 113].

A fost demonstrată o corelație dintre numărul exacerbărilor și creșterea riscului cardiovascular, fapt explicat prin impactul infecției bacteriene cronice asupra markerilor activării endoteliale (molecula de adezie intercelulară-1, E-selectina) care cresc constant în perioada exacerbării și diminuează la administrarea antibioticelor [91, 107, 114]. Saleh și coautorii au demonstrat că pacienții cu ≥ 3 exacerbări pe an au un nivel mai mare al proteinei C reactive, o elasticitate arterială mai joasă și un nivel mai înalt al troponinei, fiind prezentă și corelația strânsă dintre BSI și markerii de risc cardiovascular [115].

Frecvența exacerbărilor și perioada de timp până la următoarea exacerbare sunt utilizate ca și repere finale în trialurile clinice și parametri țintă în majoritatea intervențiilor terapeutice. Reducerea numărului de exacerbări este printre obiectivele principale în atingerea succesului terapeutic în managementul pacienților cu BR.

Datele din registrul EMBARC (European Multicentre Bronchiecatisis Audit and Research Collaboration) au demonstrat că aproape jumătate dintre pacienții cu bronșiectazii prezintă două sau mai multe exacerbări pe an și 33% necesită minim o spitalizare [97]. În pofida dovezilor existente, utilizarea medicației în scopul reducerii ratei exacerbărilor, a fost mai mică decât se aștepta. Un audit pe bronșiectazii al BTS a raportat că dintre cei 38% din populația pacienților cu bronșiectazii cu 3 și mai multe exacerbări, doar 20,7% utilizează antibiotice inhalatorii și 10% se tratează cu macrolide administrate pe termen lung [116]. Date similare prezintă și auditul din Italia, unde s-a atestat că din cei 18% pacienți cu BNFC considerați a fi exacerbatori frecvenți, doar 7,8% utilizează antibiotice inhalatorii și 1,1% administrează macrolide pe termen lung [117]. Una dintre explicațiile acestor discrepante ar fi lipsa dovezilor certe pentru beneficiul acestor intervenții medicamentoase. În ultimii ani, mai multe Societăți de Pneumologie au publicat recomandări de conduită pentru pacienții adulți cu bronșiectazii, inclusiv și pentru "exacerbatorii frecvenți". Dacă ghidurile din 2008, 2010 puneau un accent mai mare pe aspectul diagnostic, ghidul ERS din 2017 și ghidul SEPAR 2018 se focusează mai mult pe tratament, inclusiv pe profilaxia și managementul "exacerbatorilor frecvenți" [32, 118].

Exacerbarea poate fi o modalitate de depistare a bolii, care în mod cert influențează prin frecvența și severitatea sa prognosticul pacientului cu BR. Este recunoscut impactul exacerbărilor asupra evoluției BR, diverse studii demonstrând că creșterea numărului de exacerbări este asociată cu amplificarea inflamației sistemice, precum și a inflamației la nivelul căilor aeriene [106]. Persistența inflamației contribuie la deteriorarea progresivă a căilor respiratorii și parenchimului pulmonar [3], cu un impact semnificativ negativ pe termen scurt și lung asupra calității vieții, simptomatologiei zilnice [19], declinului funcției pulmonare [119] și mortalității [3].

Unul dintre cei mai utilizați indici de severitate BSI (*Bronchiectasis Severity Index*) include numărul de exacerbări, dar și numărul de spitalizări, care de fapt reprezintă cele mai severe exacerbări [3].

Indicele FACED (*FEV1, Age, Chronic colonization, Extension, Dyspnoea*), fiind un indice prognostic pentru riscul de mortalitate [51], a fost îmbunătățit prin includerea și a exacerbărilor (E-FACED) ca și predictor pentru deces și pentru viitoarele exacerbări [50].

Elaborarea și validarea unui nou instrument de cuantificare a severității exacerbărilor este o necesitate reală ca și instrument clinic pentru a decide tratamentul și testele diagnostice necesare (similar celui pentru pneumonii CURB 65). Ghidul Spaniol prezintă criteriile pentru a defini exacerbarea severă prin prezența oricărui dintre următorii factori: tahipnee, insuficiență respiratorie acută, exacerbarea insuficienței respiratorii cronice, un declin important al SaO₂, un declin al funcției pulmonare, hipercapnie, febră peste 38°C, hemoptizie, instabilitate hemodinamică sau funcție cognitivă deteriorată [35]. Ghidul spaniol nou din 2018 a introdus noțiunea de "exacerbare foarte severă" caracterizată de instabilitate hemodinamică, deteriorarea statutului mental sau necesitatea de a fi internat în serviciul de terapie intensivă [118].

Deși determinarea etiologiei exacerbărilor (bacteriană, virală) nu întotdeauna este posibilă, în ultimii ani factorii de risc pentru dezvoltarea unei exacerbări au fost clar definiți: leziuni radiologice extinse (>2 lobi, bilaterale), bronșiectazii chistice, un scor BSI sever sau moderat, istoric de exacerbări recurente în ultimul an [3, 120].

Indicele BSI a fost creat prin analiza factorilor de risc pentru spitalizări (exacerbări severe care necesitau spitalizare) [3, 120]. Factorii predictivi independenți ai viitoarelor spitalizări s-au dovedit a fi: spitalizările anterioare, dispneea severă, VEMS <30%, colonizarea cu *P.aeruginosa*, colonizare cu alte microorganisme patogene și trei sau mai mulți lobi cu bronșiectazii. Iar celelalte 2 scoruri FACED și E-FACED au demonstrat un rol predictiv mai bun [50, 121].

Un model bun de stratificare a riscului de exacerbări bazat pe studierea microbiomului căilor aeriene, în cazul pacienților cu stabilitate clinică, a fost propus de Rogers și colegii [122].

Analiza microbiomului din sputa indusă la 107 pacienți adulți cu bronșiectazii a identificat trei grupe principale: dominate de *P.aeruginosa*, dominate de *H.influenzae* și dominate de alte microorganisme [122]. Deși ambele grupe și cea cu *P.aeruginosa* și cea cu *H.influenzae* erau caracterizate de o funcție pulmonară diminuată, precum și de un proces inflamator atât sistemic, cât și la nivelul căilor aeriene, doar grupul *P.aeruginosa* a demonstrat pe final o rată mai mare a exacerbărilor [122]. Infecția cronică cu *P.aeruginosa* este asociată cu o creștere a riscului de spitalizări [123, 124] și la o evaluare pe termen lung cu o creștere a riscului de deces [125].

Deși se presupune că toate exacerbările se datorează infecțiilor, sunt în derulare studii pentru a demonstra rolul altor cauze cum ar fi nerespectarea tratamentului sau embolia pulmonară, ceea ce a fost dovedit deja pentru pacienții cu BPOC [126]. Este dificil să se facă distincția dintre exacerbările bacteriene, virale sau fungice conform datelor anamnestice și prezentării clinice. Rosales și coautorii prin evaluarea bacteriilor în sputoculturi și a virusurilor prin metode moleculare la pacienții cu BR în exacerbare au identificat *P.aeruginosa*, virusurile respiratorii, *S.aureus*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae* și *Moraxella catharrhalis* ca fiind cele mai frecvente [127]. Iar în grupul pacienților cu exacerbări pneumonice *S.pneumoniae* s-a dovedit a fi cel mai frecvent izolat germene, indiferent de infecția cronică anterioară a căilor respiratorii [127]. Infecția polimicrobiană demonstrată în mai mult de 35% din toate cazurile de exacerbări (atât pneumonice - 16%, cât și non-pneumonice – 13%), iar combinația de bacterii și virusuri a fost identificată în 22% din exacerbări pneumonice și în 11% din exacerbări non-pneumonice [127]. Cele mai frecvente virusuri depistate în perioada exacerbărilor sunt coronavirusul, rinovirusul, virusul gripal (A și B), metapneumovirusul, virusul sincițial respirator și parainfluenza 3 [103, 127].

Mecanismele patogenetice ale exacerbărilor a bronșiectaziilor determinate de viruși sunt puțin cercetate. Unele studii efectuate la pacienții cu BPOC au demonstrat ca și mecanism al exacerbărilor reducerea sintezei de IFN și o inflamație neutrofilică, care predispun la infecții bacteriene secundare [128]. Noi cercetări vin să sublinieze rolul microbiomului în severitatea bronșiectaziilor și modificarea acestuia în perioada exacerbărilor și a remisiunilor [112, 129]. Tunney în studiul său cu referire la evaluarea microbiomului pulmonar la pacienții cu BR în perioada remisiunilor și a exacerbărilor nu a determinat diferențe semnificative [108], deși există dovezi științifice ale corelației dintre administrarea de antibiotice și o scădere consecutivă a încărcăturii bacteriene și a inflamației sistemice și locale [112], ceea ce ulterior este reflectat în recomandările ghidurilor și protocoalelor disponibile (ERS, SEPAR, BTS, PCN) referitor la necesitatea administrării tratamentului antibacterian pe o perioadă nu mai scurtă de 14 zile [32, 40, 41, 118].

Coexistența BPOC și a astmului bronșic cu bronșiectaziile a fost demonstrată ca și factor care crește riscul de exacerbări [15, 113]. O meta-analiză a studiilor, care a inclus pacienții cu BPOC și bronșiectazii identificate la HRCT, a demonstrat o creștere a riscului de exacerbări în acest grup [130]. BR asociate astmului bronșic au fost raportate mai des la pacienții cu astm sever [131, 132] (asocierea cu obstrucția severă prezentând un risc sporit pentru apariția bronșiectaziilor), dar a demonstrat o valoare predictivă joasă [131].

O asociere dintre astm și bronșiectazii este mai frecventă la pacienții care prezintă o inflamație neutrofilică [131] sau sensibilizare la *Aspergillus* [132]. Inflamația de tip neutrofilic se asociază cu un risc mai mare de exacerbări la o parte dintre pacienții cu astm bronșic [113].

Un studiu britanic a demonstrat prezența refluxului gastro-esofagian (RGE) ca și factor independent asociat cu creșterea riscului de a dezvolta mai mult de 3 exacerbări pe an [133]. Deși RGE a fost raportat ca și factor etiologic potențial al bronșiectaziilor, asocierea sa cu boala nu a fost completamente demonstrată, astfel nefiind clar dacă RGE este un factor cauzal al exacerbărilor. Statutul socio-economic în unele regiuni, la fel, a fost demonstrat ca și factor de risc pentru exacerbări [134].

Este cunoscut faptul, că răspunsul imun în populația generală este mult influențat de statutul nutrițional [135]. Evaluarea statutului nutrițional ca și factor de risc pentru exacerbări în BNFC nu a demonstrat o corelație puternică dintre IMC și numărul de exacerbări, comparativ cu pacienții cu fibroză chistică. Dar la pacienții cu BNFC a fost demonstrată influența IMC asupra supraviețuirii pe termen lung. Chalmers a demonstrat o asociere dintre deficitul de vitamină D și riscul exacerbărilor și a infecției cronice [136]. Un IMC $\leq 18,5 \text{ kg/m}^2$ este asociat cu un risc sporit de mortalitate în bronșiectazii [3].

Un grup de cercetători chinezi a propus un scor pentru identificarea pacienților cu risc de exacerbări care a inclus: colonizarea cu *P.aeruginosa* (OR=3,2), mai mult de 3 lobi afectați la HRCT (OR=3,1), istoric de internare în secția ATI (OR=2,4), VEMS <50% (OR=2,4) [137]. O validare externă a acestui scor va fi utilă în integrarea acestuia în practica clinică.

În practica clinică este importantă identificarea pacienților cu un risc sporit de exacerbări, pentru a iniția profilaxia acestora. Sunt puține studii care au evaluat factorii de risc pentru exacerbări și variațiile numărului de exacerbări în timp. Este cunoscut faptul, că bronșiectaziile reprezintă o boală heterogenă în mai multe aspecte (etiologie, severitate prognostic), iar contribuția exacerbărilor [3, 112] este sugerată de variațiile mari ale numărului de exacerbări în diverse populații (de la zero la nouă evenimente pe an) [102]. Hurst și colegii au identificat fenotipul „exacerbatorului frecvent” la pacienții cu BPOC, demonstrând că pe o perioadă de 3 ani frecvența

exacerbărilor a prezentat un grad relativ de stabilitate în acest grup de pacienți [138]. Astfel că, prin analiza unui număr important de pacienți (2596 cazuri) din 10 centre europene și Izrael, Chalmers și coautorii au demonstrat existența fenotipului „exacerbatorului frecvent” și la pacienții cu BR [102]. Prin evaluarea pacienților pentru o perioadă de 3 ani s-a dovedit că istoricul de exacerbări este cel mai puternic predictor pentru viitoarele exacerbări. Fenotipul „exacerbatorului frecvent” a fost identificat în toate cele 10 centre și a demonstrat o stabilitate în timp [102]. Pacienții cu exacerbări frecvente, în special cei cu trei sau mai multe exacerbări pe an, au avut o calitate mai proastă a vieții, spitalizări mai frecvente și o mortalitate mai mare la o monitorizare pe parcursul a 5 ani [102], ceea ce argumentează rolul important al exacerbărilor în evoluția naturală a bolii și necesitatea implementării măsurilor de prevenire a exacerbărilor în managementul pacienților cu BR.

Se consideră că majoritatea exacerbărilor în BR sunt cauzate de infecții bacteriene, dar există, de asemenea, dovezi ale asocierii exacerbărilor cu infecții virale [103]. Ca și factori de risc pentru exacerbări au fost remarcăți activitatea crescută a elastazei neutrofile din spută [107], polimorfisme genetice (fucoziltransferaza 2 [139] și lectina care leagă manoza [140]) și multiple comorbidități [141]. Fenotipul „exacerbatorului frecvent” poate include multiple endotipuri (subgrupuri biologice cu modele diferite de susceptibilitate bacteriologică, inflamatorie sau genetică pentru exacerbări) [109, 142]. Fiind identificate mai multe fenotipuri pentru pacienții cu BR [19, 102], noile direcții de cercetare au ca și obiectiv o definiție mai clară a endotipurilor în scopul implementării abordării personalizate în managementul pacientului cu BR [109].

Severitatea exacerbărilor în BR la fel a constituit un subiect pentru mai multe studii clinice. De remarcat, studiul efectuat de Polverino și coautori care a analizat diferențe și similitudini dintre exacerbările pneumonice și non-pneumonice [92]. Febra, leucocitoza și creșterea proteinei C reactive au fost remarcate ca și mai frecvente în cazul pacienților cu BR și exacerbări pneumonice [92]. Valoarea prag 8,38 mg/dl a fost sugerată ca și predictivă pentru asocierea pneumoniei [92].

Ghidul ERS publicat în 2017 vine cu o serie de recomandări pentru prevenirea exacerbărilor (măsuri de ameliorare a *clearance*-ului mucociliar, practicarea kinetoterapiei, includerea în programe de reabilitare pulmonară și tratament antibacterian pe termen lung) [32]. Terapia pe termen lung cu macrolide este recomandată pacienților fără infecție cronică cu *P.aeruginosa*, în timp ce pentru pacienții cu infecție cronică cu *P.aeruginosa* sunt recomandate antibioticele inhalatorii [32, 143].

Bronhodilatatoarele inhalatorii au fost recomandate pentru pacienții cu sindrom obstructiv, iar corticosteroizii inhalatori (CSI) recomandați doar pacienților cu astm bronșic sau BPOC

coexistent [32]. Rezultatele mai multor studii, atât din SUA (55% pacienți cu BR utilizează CSI [144]) cât și din Europa (39% pacienți cu BR utilizează CSI [145]), au arătat că CSI rămân a fi frecvent utilizați la pacienții cu BR în pofida recomandărilor din ghiduri [32].

Riscul unor efecte adverse, dar și de dezvoltare a rezistenței la antibiotice în cazul utilizării pe termen lung, costurile ridicate și accesibilitatea redusă ar putea explica alegerea pacientului în favoarea CSI (în mare parte mai ieftini și disponibili pe scară largă) și nu a antibioticelor inhalatorii. Deși, deja există date convingătoare cu referire la impactul negativ al CSI prin creșterea riscului de exacerbări, spitalizări și letalitate. Foarte demonstrative în acest aspect fiind rezultatele studiului publicat de Henkle și coautori prin analiza unui număr mare de pacienți din studiile publicate (618303 bolnavi), dintre care 83589 pacienți au administrat CSI, iar 6500 pacienți au administrat macrolide pe termen lung [146]. Rezultatele studiului au demonstrat superioritatea tratamentului cu macrolide față de CSI prin reducerea numărului de exacerbări, precum și a riscului unor exacerbări severe [146]. Pacienții care administrează CSI au șanse mai mari de a dezvolta exacerbări (HR 1,56 95%CI 1,49-1,64), precum și șanse mai mari de spitalizare (HR 1,39 95%CI 1,23-1,57) [146]. Există și alte studii care au demonstrat superioritatea și inofensivitatea macrolidelor la pacienții cu BNFC [147-149].

Eficiența antibioticelor inhalatorii în studiile ultimilor ani (RESPIRE, ORBIT [150-152]) nu s-a dovedit a fi comparabilă cu cea a macrolidelor la capitolul reducere a numărului și a severității exacerbărilor, ceea ce s-ar putea explica prin necesitatea unei identificări mai bune a subgrupurilor de pacienți cu BNFC susceptibili pentru terapie antibacteriană inhalatorie [153]. Și alți autori recomandă mai multă prudență în administrarea CSI la pacienții cu BNFC, fiind demonstrat creșterea riscului pentru infecții cu micobacterii netuberculoase (NTM), suprainfecții și lipsa impactului în reducerea frecvenței exacerbărilor [153, 154]. CSI sunt eficienți în cazurile cu inflamație eozinofilică, dar nu au demonstrat beneficii pentru pacienții cu inflamație predominant neutrofilică, ci din contra pot duce la creșterea încărcăturii bacteriene și a riscului de pneumonie. O nouă direcție de cercetare este determinarea conexiunilor dintre inflamația eozinofilică și administrarea CSI la pacienții cu BNFC, ceea ce ar contribui la identificarea grupului țintă pentru administrarea tratamentului cu CSI, prin prisma aplicării medicinei personalizate [142, 155].

Tratamentul cu antibiotice inhalatorii se presupune a fi o nouă țintă terapeutică din spectrul celor potențial tratabile, prin reducerea încărcăturii bacteriene, dar care necesită studii mai complexe pentru identificarea subpopulațiilor susceptibile [156]. În schimb, intervențiile terapeutice pentru ameliorarea *clearance*-ului mucociliar și terapia antibacteriană pe termen lung

cu macrolide și-au demonstrat eficiența lor universală, dar mai ales în subpopulațiile „exacerbatorului frecvent”. Actualmente acestea sunt considerate ca intervenție farmacologică de primă intenție [153].

1.4 Profilul microbiologic la pacienții cu bronșiectazii și impactul acestora asupra funcției pulmonare și a calității vieții

Căile aeriene ale pacienților cu bronșiectazii sunt frecvent colonizate de bacterii potențial patogene. Aceste microorganisme pot provoca infecții pulmonare, producând un șir de mediatori inflamatori, care cauzează leziuni pulmonare progresive și obstrucție bronșică. Fenomenul infecției cronice, inflamației bronșice și injuriei pulmonare progresive sunt elemente cheie în patogenia bronșiectaziilor, interacțiunea cărora este caracterizată de cercul vicios Cole [93], care ar putea fi întrerupt prin identificarea infecțiilor și administrarea terapiei antibacteriene corecte [157].

Analiza mai multor studii cu examinarea peisajului microbiologic la pacienții cu BNFC (tabelul 1.3) a evidențiat unele similitudini conform spectrului bacterian, dar și variații conform prevalenței diferite a bacteriilor în diverse studii. Vârsta, etnia, etiologia bronșiectaziilor, colectarea sputoculturilor în perioada remisiunii sau în timpul unei exacerbări infecțioase sunt factori care pot influența flora microbiană și ar explica deosebiriile dintre datele microbiologice prezentate în mai multe studii. Modul de administrare a antibioticelor, implementarea terapiei profilactice cu macrolide pe termen lung variază de la o țară la alta și chiar între diferite centre ale aceleiași țări, ceea ce ar putea explica variabilitatea tipurilor și sensibilității microorganismelor cultivate.

Tipul specimenului respirator testat influențează proporția culturilor pozitive. Metodologia utilizată pentru analiză (tehnicile de cuantificare, cultivare, identificare), tipul specimenului utilizat (sputa sau aspirat bronșic din timpul fibrobronhoscopiei) la fel sunt factori care pot influența rezultatele și explică diversitatea rezultatelor în diferite centre [62, 158].

Peste 60% dintre pacienții cu BR prezintă semne de infecție bronșică cronică, fiind colonizați de germeni potențial patogeni (frecvent *H.influenzae* și *P.aeruginosa*) [3, 32]. Reducerea numărului și severității exacerbărilor infecțioase și controlul optim al infecțiilor cronice sunt printre obiectivele principale ale intervențiilor terapeutice descrise în BR [32, 159-161].

Severitatea exacerbărilor și riscul sporit de infecții cu germeni multidrogrezistenți (MDR) sunt factori care influențează alegerea antibioticoterapiei. Exacerbările severe și infecțiile MDR dictează necesitatea unei monitorizări mai stricte și o terapie cu antibiotice combinată, în special

pentru agenți potențial patogeni MDR, cum ar fi *P.aeruginosa*, *MRSA* și *Enterobacteriaceae* producătoare de β -lactamază (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*). 44

Tabelul 1.3 Peisajul microbiologic la pacienții cu bronșiectazii non fibroză chistică

	Nicotra M. [162] 1995 n=123	Pasteur M. [16] 2000 n=150	King P.[163] 2007 n=89	Aksamit T. [144] 2017 n=1406
<i>H.influenzae</i> (%)	30 (24%)	35 (23%)	47 (53%)	116 (8%)
<i>P.aeruginosa</i> (%)	31 (25%)	31 (21%)	12 (13%)	470 (33%)
<i>S.pneumoniae</i> (%)	11 (9%)	13 (9%)	7 (8%)	49 (3%)
<i>S.aureus</i> (%)	7 (6%)	14 (9%)	4 (4%)	170 (12%)
<i>M.catarrhalis</i> (%)	2 (2%)	20 (13%)	8 (9%)	20 (1%)
<i>Mycobacteria</i> (%)	17 (14%)	0 (0%)	2 (2%)	657 (50%)
Lipsă creștere (%)	-	23 (15%)	21 (24%)	93 (7%)

Deși nu există un consens asupra definiției infecției cronice, în majoritatea cazurilor, definiția se bazează pe rezultatele microbiologice, fiind caracterizată de prezența a două sau mai multe culturi consecutive (sau peste 50% din culturi) pozitive pentru același microorganism potențial patogen într-o perioadă de cel puțin 6 luni, în probe prelevate la cel puțin o lună distanță [118, 164].

În pofida incertitudinii cu privire la definiție, prezența infecției cronice este un factor important în managementul BR. A fost dovedit prin studii ca infecția cronică cu *P.aeruginosa* se asociază cu scăderea calității vieții (QoL) și exacerbări mai frecvente comparativ cu pacienții fără infecție cronică [3, 50, 125, 165]. Din acest motiv, tratamentul infecțiilor cronice include adesea terapie cu antibiotice pe termen lung, menită să reducă frecvența exacerbărilor, să atenueze simptomele zilnice (de exemplu tusea, cantitatea de spută) și să amelioreze calitatea vieții.

Identificarea germenilor potențial patogeni se asociază cu o formă mai severă a bolii. *H.influenzae* și *P.aeruginosa* sunt cei mai frecvenți germeni potențial patogeni identificați în mai multe studii de cercetare a pacienților adulți cu bronșiectazii.

H.influenzae este o bacterie specific umană care colonizează în principal căile respiratorii, cu o pondere de 14- 20% la pacienții cu BNFC raportată în mai multe studii (tabelul1.3). Este un cocabacil Gram negativ cu cerințe specifice de creștere, dificil de izolat în condiții de laborator, dacă specimenul conține și altă floră. Pentru cultivare, este de preferat însămânțarea produsului patologic imediat după recoltare, germeul fiind foarte sensibil în mediul extern, prin uscare este omorât rapid, în spută poate rezista până la 48 de ore. *H.influenzae* poate adera la mucus și la

diferite tipuri de celule din tractul respirator uman folosind pili și alte molecule de adeziune. Factorii de virulență includ endotoxina lipo-oligozaharidică (LOS) și proteaza IgA [166].

Sunt puține date publicate privind epidemiologia *H.influenzae* la pacienții cu bronșiectazii non-FC. Poate fi identificat în culturi repetate la același pacient pe parcursul mai multor ani, dar în lipsa tipizării bacteriilor e greu de diferențiat dacă aceasta este persistența unei singure tulpini sau a episoadelor repetate de infecție [163]. La pacienții cu BPOC, NTHi au fost găsiți în număr mai mare în timpul exacerbării ($>10^6$ unități formatoare de colonii (UFC)/ml) comparativ cu momentul în care pacientul a fost stabil. Dezvoltarea unei exacerbări a BPOC poate fi asociată cu apariția unei tulpini noi [16, 17]. Un studiu prospectiv în BPOC utilizând tipizarea moleculară a tulpinilor de *H.influenzae* și analiza directă a amplificării ADN-ului din sputa a demonstrat persistența aceleiași tulpini pe parcursul unor perioade lungi de timp, ceea ce ar sugera sau o infecție care colonizează timp îndelungat în plămân sau persistența acesteia în tractul respirator superior cu infecții repetate a căilor respiratorii inferioare urmată de *clearance*-ul pulmonar al acesteia după fiecare episod infecțios [167].

H.influenzae (împreună cu alte bacterii care infectează un plămân bronșiectatic) poate exista în biofilmele din tractul respirator. Acestea sunt populații cooperative de bacterii înconjurate de o matrice amorfă care contribuie la supraviețuirea bacteriilor într-un mediu ostil prin rezistența lui la antibiotice și la mecanismele protective ale gazdei. Rezistența la antibiotice observată pentru bacteriile care cresc în biofilme este în parte datorată conținutului de electroliți, dar și datorită unei creșteri bacteriene reduse sau a formelor dormante în matricea de biofilm. Rezultatele studiilor efectuate la pacienții cu BNFC prezintă o creștere peste o perioadă de timp a prevalenței NTHi rezistente la antibiotice. Raportată în special rezistența la aminopeniciline (amoxicilină, ampicilină) datorată producerii de beta-lactamază sau din alterarea proteinelor care leagă penicilina. Este recunoscută și rezistența la chinolone, trimetoprim și tetraciclină [163].

Pseudomonas aeruginosa (*P.aeruginosa*) este un bacil Gram-negativ, capsulat aerob, nonfermentativ, produce pigmenți fluorescenți (piocianină, pioverdină). Fiind un agent patogen oportunist, poate cauza infecții severe la pacienții imunocompromiși. *P.aeruginosa* este frecvent identificat la pacienții cu bronșiectazii în perioada exacerbărilor infecțioase sau ca și manifestare a infecției cronice. Caracterul virulent al microorganismelor și capacitatea de formare a biofilmelor sunt principalii factori care facilitează persistența acestora și cronicizarea infecției.

Este cunoscută rezistența naturală a *P.aeruginosa*, dar utilizarea irațională a antibioticelor pentru tratamentul infecțiilor recurente, în special la pacienții cu bronșiectazii, poate fi una dintre explicațiile de apariție a tulpinilor polirezistente determinate și de formarea biofilmului.

Biofilmele microbiene sunt implicate în generarea infecțiilor cronice, persistente, greu de tratat din cauza anoxiei și creșterii lente. Bacteriile din centrul biofilmelor pot fi într-o formă mai dormantă, dar sunt protejate de acțiunea antibioticelor și a celulelor fagocitare. Pe lângă faptul că aceste bacterii posedă o rezistență intrinsecă la numeroase clase de antibiotice, această specie mai are capacitatea de a achiziționa rapid gene de rezistență și de a dezvolta un șir de mecanisme noi de rezistență. [168, 169]

Una dintre caracteristicile genului *Pseudomonas* este particularitatea de a dezvolta gene care codifică rezistența antibacteriană. Producerea de β -lactamaze, prezența enzimelor de inactivare pentru aminoglicozide, dezvoltarea sistemelor de eflux, care determină eliminarea antibioticului din celulă, apariția unor mutații în topoizomeraze sunt printre mecanismele de rezistență descrise pentru genul *Pseudomonas* [170]. Aceste mecanisme vor determina formarea tulpinilor multirezistente descrise atât la pacienții cu FC cât și cu BNFC [171].

Biologia *P.aeruginosa* este mai puțin studiată și descrisă la pacienții cu BNFC, deși este identificat ca al doilea cel mai frecvent agent patogen în acest grup de pacienți, în unele studii fiind raportată o pondere de 40% [3, 124, 172]. Impactul *P.aeruginosa* asupra sistemului de sănătate în cazul pacienților cu BNFC ar fi mult mai mare comparativ cu grupul pacienților cu fibroză chistică, care în majoritatea țărilor sunt într-un număr mult mai mic. Un exemplu ar fi cel al pacienților din Marea Britanie, unde sunt aproximativ 11 000 pacienți cu FC, dintre care 8 000 la vârsta de adult pot fi colonizați de *P.aeruginosa* [124], în contrast cu 100 000 pacienți cu BNFC [173], dintre care 20 000-40 000 ar putea fi colonizați cu *P.aeruginosa* (ponderea *P.aeruginosa* printre pacienții cu BNFC, fiind de 20-40% în studiile anterioare din Marea Britanie [3, 16, 124]).

Variatatea comunității microbiene în căile aeriene la pacienții cu bronșiectazii non-FC a fost confirmată prin studiile metagenomice. Similar pacienților cu FC, structura comunității microbiene rămâne neschimbată inclusiv în perioada exacerbărilor [108]. Este sugerat că un microbiom mai puțin diversificat, dar dominat de *P.aeruginosa*, se va asocia pe viitor cu un risc mai mare de exacerbări, un nivel mai înalt al proteinei C reactive în ser și IL 8 în spută [122]. Administrarea macrolidelor pe termen lung nu a influențat componența microbiomului la pacienții colonizați de *P.aeruginosa*, dar a afectat componența microbiomului la cei fără *P.aeruginosa* [174]. Atât la pacienții cu FC, cât și la cei cu BNFC prin metoda secvențierii s-a determinat că un pacient poate fi infectat cu mai multe tipuri de colonii de *P.aeruginosa*, cu variate sensibilități și rezistențe la antibiotice [175]. Infecția cronică cu *P.aeruginosa* prezintă riscul unei evoluții nefavorabile (proces inflamator mai sever la nivelul căilor aeriene, crește riscul necesității

spitalizărilor, morbiditate mai mare și mortalitate prematură [176-180]), fiind inclus ca și parte componentă la calcularea indicelui de severitate BSI [3, 180].

Aliberti și coautorii, bazându-se pe datele demografice, clinice, radiologice, funcționale, microbiologice și pe comorbidități, utilizând metoda *cluster* de analiză, au identificat un fenotip clinic specific tip "*Pseudomonas*" [19]. Pacienții cu infecție cronică *P.aeruginosa*, comparați cu celelalte grupe "alte infecții cronice", "producători cronici de spută" și "bronșiectazii uscate", au prezentat diferențe statistic semnificative la capitolul calitatea vieții, exacerbări, spitalizări și mortalitate [19].

Micobacterii netuberculoase

În ultimul deceniu micobacteriozele sunt tot mai frecvent raportate atât la pacienții cu fibroză chistică, cât și la pacienții cu BNFC [71, 181]. Prezente în sol și apă, expunerea la micobacterii netuberculoase (NTM) este universală, deși distribuția diferitor specii de NTM variază funcție de zona geografică. Prevalența exactă a infecțiilor cu NTM nu este cunoscută, raportarea nefiind obligatorie în mai multe țări, în practica clinică uneori fiind dificilă diferențierea dintre colonizare și infecție [71, 181].

Creșterea numărului de cazuri diagnosticate cu NTM, observată în ultimii ani, poate fi explicată atât prin ameliorarea tehnicilor de diagnostic și accesibilității acestora, cât și prin interesul sporit pentru aceste infecții [182-184]. Prevalența infecției cu NTM în Statele Unite ale Americii (SUA) a crescut de la 1,4 la 6,6 la 100.000 de persoane din 2004 până în 2006 [185]. A fost semnalată o creștere a prevalenței NTM și în Anglia, Țara Galilor, Irlanda de Nord de la 0,9 la 2,9/100.000 de locuitori din 1995 până în 2006 [182]. În Republica Moldova sunt în derulare crearea de registre de monitorizare și declarare oficială a cazurilor cu infecții NTM, ultimii ani fiind mai multe cazuri publicate de cercetătorii în domeniu [181, 183, 186].

Rolul NTM în dezvoltarea bronșiectaziilor a fost analizat într-un număr mare de publicații [181, 187-192]. Există mai multe controverse cu privire la prevalența exactă a NTM, fiind necunoscută din cauza absenței obligativității de declarare a acestor cazuri în mai multe țări, dar și din dificultățile în diferențierea dintre colonizare și boală activă [191, 193]. Prezența bronșiectaziilor (la pacienții cu fibroză chistică, BPOC, HIV, reflux gastro-esofagian) predispune la colonizări cu germeni oportuniști, inclusiv NTM, dar în același timp, există studii în care a fost demonstrat rolul NTM în dezvoltarea bronșiectaziilor pe un substrat indemn. Analiza retrospectivă a specimenelor obținute din piesele pulmonare, înlăturate ca și metodă de tratament la pacienți cu *Micobacteria avium*, a evidențiat prezența leziunilor la nivelul cartilajului bronșic, stratului muscular, dar și ulcerării ale mucoasei bronșice cu granuloame. Autorii studiului au ajuns

la concluzia ca NTM pot fi atât o cauză a bronșiectaziilor, cât și o consecință a acestora . La fel, au fost descrise unele trăsături constituționale la pacienții cu bronșiectazii și NTM, cunoscute sub denumirea sindromul Lady Windermere (femei vârstnice, statură mică, cu scolioză, *pectus excavatum*, prolaps al valvei mitrale indice masa corporală sub 18.5 kg/m^2 , bronșiectazii localizate la nivelul lobului mediu pe dreapta și segmentelor linguale pe stânga) [194-196].

Un risc sporit pentru a dezvolta infecții cu micobacterii non tuberculoase (NTM) prezintă și pacienții cu BPOC [197]. Deși, în varianta clasică micobacteriozele se asociază cu leziuni fibrocavitare, o parte dintre pacienți cu BPOC și bronșiectazii prezintă varianta nodulară-bronșiectatică de NTM. Sunt descrise mai multe *pattern*-uri imagistice caracteristice infecțiilor pulmonare cu NTM, dar două *pattern*-uri sunt acceptate ca și principale: forma fibrocavitară și cea nodulară/bronșiectatică [198].

Pattern-ul radiologic nodular/bronșiectatic include multiple bronșiectazii, predominant cilindrice, însoțite sau nu de noduli centrolobulari mici. Localizarea predominantă a bronșiectaziilor în lobul mediu și/sau segmentele linguale este similară leziunilor care caracterizează „sindromul *Lady Windermere*”, mai des fiind cauzate de MAC [194]. *M.chelonae* și *M.abcessus* deseori sunt identificate în formele cavitare. Infecția cauzată de *M.kansasii* este caracterizată de ambele *pattern*-uri, cel cavitat fiind totuși mai frecvent [199].

La creșterea numărului de îmbolnăviri cu NTM ar putea contribui și creșterea mediei de vârstă a populației, utilizarea medicației imunosupresoare, sporirea numărului de cazuri cu infecție HIV/SIDA [184, 200]. Coinfecțiile cu alte bacterii, dar și cu alte specii de micobacterii, reprezintă o altă provocare diagnostică și terapeutică. *P.aeruginosa* este cel mai frecvent agent patogen raportat ca și coinfecție la pacienții cu micobacterioze, cu o pondere variabilă de la 27% la 52% [201, 202]. Într-un procentaj mai mic au fost identificați *S.aureus* (28%), *H.influenzae* (12%), *A.fumigatus* (4%) [201]. Există studii care au demonstrat coinfecția NTM și *M.tuberculosis*, arătând necesitatea evaluării minuțioase a eficacității tratamentului antituberculos administrat în vederea identificării cazurilor, care ar necesita o ajustare a tratamentului pentru a acoperi și NTM [203, 204].

Identificarea NTM în sputoculturi nu întotdeauna va fi urmată de inițierea tratamentului. Decizia de inițiere a tratamentului va ține cont de speciile NTM izolate (*M.kansasii* considerată una dintre cele mai virulente specii, iar *M.fortuitum* una dintre cele mai puțin virulente, în timp ce speciile precum *M.gordonae* și *M.terrae* sunt de obicei considerate ca și contaminare), de manifestările clinice și leziunile imagistice existente. Prezența cavităților, ariilor extinse de

consolidări și bronșiectazii, precum și progresarea în timp a leziunilor sunt considerate criterii importante pentru decizia de a iniția tratamentul [39, 189, 205].

Fungi

Aspergillus și *Candida* sunt printre fungii frecvent izolați din speciile respiratorii la bolnavii cu bronșiectazii non-FC. Printre pacienții cu bronșiectazii incluși în registrul național al SUA, 20% dintre pacienți au culturi pozitive pentru *Aspergillus* [144]. Spania înregistrează un număr mai mic de cazuri, 8,7% pacienți cu bronșiectazii prezintă culturi pozitive pentru *Aspergillus* [206]. La 35% pacienți s-au obținut culturi pozitive pentru *Candida*, care de obicei, nu necesită tratament, dar reflectă contaminarea orală [206].

Diagnosticarea unui număr tot mai mare de cazuri cu aspergiloză a sistemului respirator se datorează atât perfecționării metodelor de diagnostic, cât și creșterii prevalenței bolilor pulmonare cronice și a tratamentelor sistemice cu citostatice, glucocorticoizi, a terapiilor biologice cu agenți moleculari țintiți. Prezența defectelor anatomice sau imunologice, cum ar fi cele din bronșiectazii, va determina o serie de patologii asociate fungilor, de la colonizare asimptomatică a căilor respiratorii la sensibilizare fungică, aspergiloză bronhopulmonară alergică, aspergiloză pulmonară cronică sau aspergiloză pulmonară invazivă. Manifestările clinice sunt în mare măsură determinate de integritatea țesutului pulmonar [207], cât și de răspunsul imun înăscut și dobândit al individului ce inhalează spori [208, 209], care poate fi de tip alergic, local sau invaziv (până la diseminare sistemică) [207].

Aspergilozele reprezintă toate afecțiunile determinate de *Aspergillus spp.* [207, 210]. Dintre cele aproximativ 250 de specii de *Aspergillus*, 34 au fost asociate cu patologii umane [210, 211]. Zilnic în căile aeriene sunt inhalați sute de spori ale diverselor specii de *Aspergillus* [210]. Aceștia sunt inofensivi, de regulă, pentru o gazdă imunocompetentă [210, 212]. Aspergiloza bronhopulmonară este cauzată de inhalarea sporilor de *Aspergillus spp.*, mai frecvent fiind *Aspergillus fumigatus* [207, 210], deși pot și implicați și alți fungi pentru care s-au descris manifestări clinice asemănătoare [209].

În pofida progreselor obținute în domeniul diagnosticului și tratamentului infecțiilor fungice (mai mult studiate în rândul pacienților sever imunocompromiși) sunt puține date cu referire la epidemiologia, factorii de risc, evoluția naturală și managementul sindroamelor *Aspergillus*-asociate, precum BPOC și bronșiectaziile, în care tot mai frecvent sunt identificate diverse specii de *Aspergillus* fără a fi înțeles pe deplin rolul acestora în patogenia și evoluția bolii [206, 213]. Se atestă un număr mic de publicații cu referire la rolul fungilor (în special al speciilor de *Aspergillus*) în evoluția bolii la pacienții cu BNFC [21, 214, 215].

Se presupune că la pacienții cu BNFC leziunile produse de *Aspergillus* sunt secundare înglobării conidiilor în secrețiile respiratorii și acumulării lor la nivelul căilor aeriene inferioare, datorită mecanismelor de *clearance* mucociliar periclitare. Germinarea ulterioară va da naștere hifelor, forme antigen active de *Aspergillus*, care vor fi *triggerii* unui răspuns Th2 mediat la pacienții susceptibili. Nu sunt date suficiente pentru explicarea relației cauzale dintre funghi și modificările patologice la nivelul căilor aeriene. Rămâne a fi elucidat dacă colonizarea cu *Aspergillus* reprezintă factorul *trigger* primar în dezvoltarea bronșiectaziilor sau, din contra, reprezintă o complicație tardivă la pacienții cu bronșiectazii de altă etiologie. *Aspergillus fumigatus* este asociat cu bronșiectaziile în formele severe de astm, în ABPA și în aspergiloza pulmonară cronică (APC) [216].

BNFC sunt recunoscute ca și factor predispozant pentru dezvoltarea bronșitei aspergilare și pentru formele de aspergiloza pulmonară cronică [217, 218]. Atât bronșiectaziile cât și micobacteriozele netuberculoase, sechelele posttuberculoase facilitează dezvoltarea aspergilozei pulmonare cronice [219]. Sunt descrise cazuri de dezvoltare a APC (confirmată prin culturi pozitive) la pacienții cu bronșiectazii asociate *M.avium*, iar utilizarea corticosteroizilor sistemici s-a dovedit a fi un factor de risc important pentru o astfel de coinfecție. Actualmente sunt mai multe studii în derulare pentru a preciza semnificația clinică a fungilor identificați la pacienții cu bronșiectazii și necesitatea eradicării acestora. Posibilă și determinarea unui nou fenotip cu un subgrup "colonizați de funghi", care anterior erau subdiagnosticați sau ignorați. Rezultatele obținute ar permite diagnosticarea timpurie și instituirea unui tratament adecvat până la etapa deteriorării clinice și funcționale [215]. Sunt necesare cercetări, care ar permite îmbunătățirea cunoștințelor referitoare la interacțiunile dintre factorii legați de gazdă (precum particularitățile sistemului imun) în corelație cu severitatea bolii, tipul fungilor și tipul răspunsului inflamator. Aceste rezultate vor permite identificarea în rândurile pacienților cu bronșiectazii a subgrupurilor de pacienți cu susceptibilitate înaltă pentru a dezvolta boli *Aspergillus*-asociate și instituirea unor mecanisme de prevenire și tratament [206, 220, 221].

1.5 Instrumente de evaluare a severității în bronșiectazii. Valoarea indicilor multidimensionali în conduita pacienților cu bronșiectazii

Deși BR inițial au fost definite ca și abnormalități structurale caracterizate de dilatarea permanentă a căilor aeriene, publicațiile recente aduc argumente în favoarea definirii bronșiectaziilor ca și un sindrom complex și heterogen, care presupune nu doar confirmarea imagistică a bronșiectaziilor, dar și prezența manifestărilor clinice relevante [222, 223].

Evaluarea severității este un instrument cheie în managementul mai multor boli pulmonare, scorurile clinice de severitate permit identificarea pacienților cu risc înalt, argumentarea deciziilor terapeutice bazată pe dovezi, selectarea corectă a grupelor de pacienți pentru trialurile clinice.

Primele încercări de stratificare a severității bronșiectaziilor pornesc tot de la aspectul imagistic. Primul scor imagistic propus de Reid 70 de ani în urmă [55] este utilizat și în prezent, bronșiectaziile fiind clasificate în cilindrice, varicoase și saculare. Scorurile imagistice mai noi (Bhalla, Brody, Robinson, Reiff) [48, 87, 89] și-au găsit aplicabilitatea în stratificarea severității bronșiectaziilor într-un grup mai omogen de pacienți precum sunt pacienții cu fibroză chistică (fiind validate în aceste grupuri de pacienți), iar ulterior au fost extrapolate la pacienții cu BNFC. Doar un singur scor imagistic a fost elaborat pentru BNFC, fiind validat pentru pacienții cu bronșiectazii postinfecțioase (BRICS) [47].

Evaluarea severității în baza scorurilor imagistice a pus în evidență și unele dificultăți, atunci când vorbim de managementul pacienților cu bronșiectazii: același scor imagistic poate avea un pacient cu leziuni structurale mai severe (bronșiectazii saculare), dar cu o extindere limitată la un lob și un alt pacient cu leziuni structurale mai puțin severe (bronșiectazii cilindrice), dar fiind localizate difuz în toți lobi. Aceasta ar putea fi o ilustrare a două etiologii diferite, care poate avea și o evoluție naturală diferită. Scorurile imagistice, utilizate izolat (cuantificând severitatea patologiei la nivelul bronhiilor, precum și extinderea acestora) nu ar fi cel mai bun instrument în evaluarea severității bolii, fiind demonstrată superioritatea indicilor multidimensionali.

Evaluarea funcției pulmonare contribuie la aprecierea severității bolii, fiind demonstrate variații importante ale funcției pulmonare la pacienții cu BNFC [3, 50, 51, 224-226]. Deși majoritatea pacienților prezintă un sindrom obstructiv, un *pattern* restrictiv sau o funcție pulmonară păstrată la fel au fost raportate [224, 227]. Pacienții nefumători cu BNFC au prezentat un declin al funcției pulmonare în mediu cu 50 ml/an, declinul fiind mai mare la pacienții colonizați cu *P.aeruginosa* cu o medie de 123 ml/an [165]. Date similare au fost prezentate și în alte studii retrospective [228], precum grupul placebo al studiilor BLESS (*Bronchiectasis and low-dose erythromycin study*) și EMBRACE (*Effectiveness of macrolides in patients with bronchiectasis using azithromycin to control exacerbations*) [148, 149].

A fost arătată și o corelație dintre severitatea dilatărilor bronșice cuantificată prin scoruri HRCT și parametrii spirografici care caracterizau diverse tipuri de disfuncții ventilatorii [229]. Evaluarea modificărilor funcției pulmonare după tratamentul exacerbărilor nu a demonstrat creșteri importante ale VEMS în lotul total de pacienți. De remarcat faptul, că la 20% dintre

pacienți s-a atestat o creștere a VEMS cu peste 12% sau cu 200 ml, ceea ce ar fi o dovadă suplimentară a heterogenității populației pacienților cu BNFC [95].

Evaluarea activității bolii, de comun cu scorurile imagistice, suplinește informația despre severitatea bolii cu aplicabilitate și în practica clinică [230]. Astfel că, indicii multidimensionali (BSI, FACED, E-FACED) [3, 50, 51] apăruți și validați în ultimele decenii au fost gândiți să combine mai multe aspecte (clinice, funcționale, imagistice, microbiologice), care ar permite o stratificare mai exactă a severității și prognosticului bolii, demonstrând și un impact practic prin alegerea diferitor abordări terapeutice în managementul fiecărui pacient (găsindu-și utilitatea în ghidurile de diagnostic și tratament elaborate în ultimii ani [40, 41, 118]).

Indicele de severitate în bronșiectazii (BSI - *Bronchiectasis Severity Index*) a fost validat în baza unor cohorte de pacienți cu BNFC din patru centre europene. BSI poate varia de la 0 la 26 puncte și include 9 variabile (vârsta, IMC, scorul HRCT, VEMS, scorul MRC, colonizarea bacteriană, spitalizări anterioare în ultimii 2 ani și numărul exacerbărilor în anul precedent) [3].

A fost demonstrată sensibilitatea înaltă a indicelui BSI ca și instrument predictiv în evaluarea riscului de a dezvolta exacerbări în viitor precum și a riscului de deces (tabelul 1.4) [3].

Tabelul 1.4 Indicele BSI și estimarea riscului de mortalitate și de exacerbări severe [3]

Evaluarea severității bronșiectaziilor	Scor BSI (puncte)	Mortalitate estimată la 4 ani, (%)	Estimarea riscului de spitalizare pentru exacerbări severe în următorii 4 ani, (%)
Ușoară	0-4	0-5,3	0-9,2
Moderată	5-8	4-11,3	9,9-19,4
Severă	≥9	9,9-29,2	41,2-80,4

În aceeași perioadă de timp, un alt grup de cercetători sub conducerea lui Martinez-Garcia [51] în baza unei cohorte de 839 pacienți (Spania) cu BNFC a elaborat indicele FACED, care include valoarea VEMS, vârsta, colonizarea cu *P.aeruginosa*, extinderea radiologică și scorul de dispnee mMRC. Indicele FACED este unul mai simplu de utilizat în practica clinică. Fiind incluși mai puțini parametri, indicele FACED a demonstrat o capacitate excelentă de prognostic pentru mortalitate (atât din cauza complicațiilor respiratorii, cât și alte cauze) și o capacitate discriminatorie bună pentru diferite grade de severitate (tabelul 1.5) [51].

Tabelul 1.5 Indicele FACED și estimarea riscului de mortalitate [51]

Evaluarea severității bronșiectaziilor	Indicele FACED (puncte)	Mortalitate estimată la 5 ani, (%)
Ușoară	0-2	4
Moderată	3-4	25
Severă	5-7	56

Fiecare pacient cu BR a avut experiența unei exacerbări, fapt dovedit de datele Registrelor pacienților cu bronșiectazii [144]. Utilizate ca și puncte finale în mai multe trialuri clinice, exacerbările reprezintă un aspect important în evoluția bolii, fiind argumentată și includerea numărului de exacerbări ca și parte componentă a indicilor multidimensionali BSI și E-FACED.

Unii autori au menționat o acuratețe mai joasă a indicelui FACED pentru prezicerea exacerbărilor [231], ceea ce a servit ca și argument pentru propunerea unui scor nou E-FACED, care comparat cu FACED mai include o singură variabilă: prezența sau absența cel puțin a unei singure exacerbări severe în anul precedent [50]. E-FACED a demonstrat unele avantaje față de FACED, fiind mult mai susceptibil de a varia după administrarea medicației, menținând o capacitate prognostică excelentă pentru mortalitate și capacitate discriminatorie a severității bolii.

Exacerbările frecvente s-au dovedit a fi cel mai bun predictor pentru viitoarele exacerbări în grupul fenotipului "exacerbatorului frecvent". Alți predictorii au fost infecția cu *P.aeruginosa* și *H.influenzae*, VEMS, scorurile imagistice, și *overlap* BPCO și bronșiectazii. Fenotipul "exacerbatorului frecvent" a demonstrat o calitate a vieții mai joasă și o rată mai mare de mortalitate [102].

Tot mai multe dovezi indică faptul că bronșiectaziile reprezintă o boală heterogenă, dar în același timp complexă, inclusiv prin consecințele sale din persistența unui proces inflamator sistemic care poate iniția sau agrava comorbiditățile, care pot interacționa în mod diferit sinergic, incidental sau ca și cauză a bronșiectaziilor [141, 232]. Este demonstrat ca anumite comorbidități care în același timp sunt și cauze ale BR, precum BPOC și artrita reumatoidă, în pofida administrării tratamentului etiotrop, contribuie la agravarea severității și mortalității în bronșiectazii comparat cu alte etiologii [233, 234]. Comorbiditățile la pacienții cu bronșiectazii au un impact semnificativ asupra vieții pacientului, cu reducerea calității vieții, creșterea numărului de spitalizări și a riscului de deces. În același timp comorbiditățile implică și costuri mai semnificative pentru asistența medicală necesară unui pacient cu bronșiectazii. Printre acestea sunt menționate bolile cardiovasculare, boala de reflux gastroesofagian, hipertensiunea pulmonară, deficiențe cognitive, cancer pulmonar, esofagian sau hemoblastoze [28, 232, 235, 236].

Astfel că în 2016 indicele BSI a fost complementat de indicele BACI (Bronchiectasis Aetiology Comorbidity Index) propus de McDonnell și coautori după analiza unei cohorte de 986 pacienți, care a demonstrat o abilitate predictivă mai bună comparat cu indicele BCI (Bronchiectasis Comorbidity Index), indicele CC (Comorbidity Count) și indicele CCI (Charlson Comorbidity Index) [141]. Scorul cumulativ funcție de comorbidități (12 la număr) permite

gruparea pacienților în trei categorii ce manifestă un risc variat pentru deces și viitoarele exacerbări (tabelul 1.6)

Tabelul 1.6 Indicele BACI și estimarea riscului de mortalitate și viitoare spitalizări

	Indicele BACI	Mortalitate estimată la 5 ani	Estimarea riscului de spitalizare pentru exacerbări severe în următorii 5 ani
	puncte	%	%
Risc mic	0	3.5	11.7
Risc intermediar	1-5	11.7	14.8
Risc înalt	≥6	34.9	36

Autorii au demonstrat o abilitate predictivă mai bună la utilizarea ambilor indici simultan (BSI și BACI) comparat cu utilizarea izolată [141].

1.6 Fenotipurile în bronșiectazii și rolul acestora în evaluarea personalizată a pacientului cu bronșiectazii

Cea mai dificilă provocare în managementul bronșiectaziilor este heterogenitatea acestei boli. Bronșiectaziile reprezintă calea finală a mai multor boli cu o patofiziologie diversă, inclusiv boli infecțioase, alergice, autoimune, congenitale, genetice, de mediu [17, 237, 238]. Deși majoritatea pacienților au simptome clinice asemănătoare precum tuse, bronhoree și infecții recurente, prezentarea clinică variază semnificativ. Prognosticul variază în diferite grupuri de pacienți, prezentând și diferite *pattern*-uri imagistice și microbiologice [231].

Termenul "fenotip" este definit ca și un set de caracteristici observabile la un individ ca urmare a interacțiunii sale naturale (genetica) cu factorii de mediu. Fenotipul poate fi definit ca și o caracteristică unică sau combinație a unor caracteristici pe baza cărora pot fi descrise diferențele dintre pacienți și care se corelează cu consecințe semnificative din punct de vedere clinic (simptome, exacerbări, răspuns la terapie, progresia bolii, deces *etc.*).

Interesul sporit acordat bronșiectaziilor în ultimul deceniu, precum și numărul mare de studii finalizate în acest domeniu, au venit cu rezultate atât despre datele clinice, cât și paraclinice pe baza cărora s-a încercat o definiție a fenotipurilor în bronșiectazii.

Descrierea fenotipurilor în bronșiectazii necesită integrarea mai multor blocuri informaționale, care derivă din domenii clinice variate. În termeni practici, fenotipul descrie aspecte ale pacientului cu impact asupra deciziei clinice (*ex.* necesitatea unei monitorizări mai frecvente din cauza prognosticului prost), sau și mai important, determinarea fenotipului va

permite de a decide cum trebuie tratat un pacient funcție de răspunsul specific la terapia administrată. Astfel că, o simplă etichetare "fenotip" ar ascunde un fenomen destul de complex.

Deși termenul de heterogenitate a bolii în bronșiectazii vine mai des să sublinieze variabilitatea etiologică, mai multe studii focusate pe stabilirea etiologiei, au remarcat faptul că există o variabilitate mare din punct de vedere al manifestărilor clinice și al evoluției în cadrul aceluiași grup etiologic. Această diversitate, care la moment nu poate fi explicată de cauza subiacentă, impune evaluări mai vaste ale acestor grupuri de pacienți, soldată cu evidențierea diferitor fenotipuri și endotipuri printre pacienții cu bronșiectazii [19, 70, 102, 239-243].

Identificarea unor fenotipuri cu valoare predictivă ar presupune ca orice fenotip propus să fie validat prospectiv și analizată corelația cu fiecare consecință. De exemplu, un pacient poate prezenta agravarea tusei și majorarea cantității de spută ca și consecință a unei exacerbări, ceea ce va determina o intervenție cu semnificație clinică (spitalizarea, de exemplu), dar aceasta nu este un fenotip, este o consecință. Identificarea consecinței este esențială, în condițiile în care anumite caracteristici cum sunt dispneea, tusea, exacerbările pot fi considerate fenotipuri sau consecințe, funcție de contextul clinic. Pentru a diferenția "caracteristicile bolii" în definiția fenotipului se vor utiliza caracteristici măsurabile sau observabile, care sunt stabile în timp, sau cel puțin observabile o perioadă de timp suficientă pentru a fi utile în stratificarea severității bolii sau în identificarea țintelor terapeutice [19, 241, 243].

Pacienții pot dezvolta exacerbări din mai multe motive: inflamație eozinofilică sau neutrofilică, imunodeficiențe, comorbidități, susceptibilitate genetică sau disbioză microbiană [57]. Peste 80% dintre pacienții cu bronșiectazii sunt catalogați cu bronșiectazii idiopatice sau postinfecțioase, astfel că, pentru majoritatea pacienților etiologia nu este un determinant fenotipic dominant [57].

O metodă de identificare a fenotipurilor este aplicarea algoritmilor de *clusterizare* "imparțială", o metodă statistică care identifică grupurile de pacienți cu caracteristici similare [18, 19]. Astfel de metode au fost utilizate și la identificarea fenotipurilor în astm, dar sunt influențate de numărul și tipul variabilelor incluse în baza de date.

Sunt câteva studii publicate care au utilizat metoda *clusterelor* pentru identificarea fenotipurilor, dar rezultatele acestora nu au avut un impact important în înțelegerea fenotipurilor majore în bronșiectazii. Aceste studii au demonstrat că pacienții colonizați cu *P.aeruginosa* au caracteristici distincte, iar acest fenotip a fost identificat în toate studiile. Celelalte fenotipuri nu și-au găsit confirmarea în alte studii, iar descrierea lor nu ar corespunde unui fenotip în tot înțelesul cuvântului. Infecția cronică poate avea conexiuni cu un proces inflamator de tip neutrofilic, dar

diversitatea germenilor patogeni implicați ar sugera că nu este doar un singur fenotip, dar mai multe tipuri de fenotipuri și endotipuri [136, 244].

Producerea cronică de spută este un simptom aproape universal în bronșiectazii, astfel că nu ar putea clar delimita pacienții pentru a fi considerat un fenotip. Pe de altă parte, bronșiectaziile uscate reprezintă un sindrom, descris încă în 1930, asociat cu infecții frecvente și hemoptizie, dar fără bronhoree [245]. Alte fenotipuri identificate în Spania și în China, bazate pe vârsta de debut a bolii, IMC și etiologie sunt foarte nespecifice pentru a avea semnificație clinică sau biologică [18, 246].

Recent a fost demonstrat că fenotipul exacerbatorului frecvent, definit printr-un număr de peste 3 exacerbări pe an, este stabil în timp și poate estima consecințe relevante cum ar fi mortalitatea, calitatea vieții și necesitatea spitalizărilor [102]. Fenotipul exacerbatorului frecvent întrunește caracteristici pentru un fenotip clinic. Un studiu bazat pe 2572 pacienți din Europa și Israel a demonstrat că exacerbatorii frecvenți au un scor al chestionarului St George (SGRQ) cu o diferență de peste 20 puncte între pacienții cu ≥ 3 exacerbări pe an și cei fără exacerbări. Exacerbatorii frecvenți au o probabilitate mai mare de a fi spitalizați și un risc de 86% pentru deces [102].

Istoricul de exacerbări anterioare este un predictor puternic pentru viitoarele exacerbări, alți parametri clinici adiționali s-au dovedit a fi predictorii slabi. Într-o analiză ajustată, predictorii semnificativi s-au dovedit a fi funcția pulmonară micșorată (o rată mai mare a exacerbărilor cu 4% la fiecare 10% de VEMS mai mic, față de cel prezis) și infecția cronică cu *H.influenzae* (crește riscul cu 13%) și *P.aeruginosa* (crește riscul cu 20%). Pacienții înregistrați cu BPOC prezintă un risc de 43% pentru viitoarele exacerbări [102].

Fenotipul *P.aeruginosa*, identificat în toate 3 studii multidimensionale de clusterizare are caracteristici distincte și întrunește toate criteriile necesare pentru un fenotip clinic: este o caracteristică măsurabilă, este stabilă în timp (deși infecții intermitente și dispariția spontană au fost descrise) și are legătură directă cu consecințele clinice [106, 123, 125].

Un prognostic nefavorabil asociat infecției cu *P.aeruginosa* a fost documentat în studii din Europa, China, America de Sud și chiar în fiecare cohortă unde a fost testat [15, 50, 106, 123-125, 179, 247]. O analiză multicentrică (10 cohorte diferite din diferite țări) a demonstrat identificarea *P.aeruginosa* ca și un factor independent, care influențează calitatea vieții (măsurată prin SGRQ - contribuind cu mai mult de 7 puncte la scorul final) și care contribuie la dublarea riscului de mortalitate comparativ cu pacienții fără *P.aeruginosa*. Analiza multivariată a determinat că riscul de mortalitate este mai mare la pacienții care asociază 2 caracteristici: infecția cu *P.aeruginosa* și

2 sau mai multe exacerbări pe an. Subgrupul pacienților cu *P.aeruginosa*, dar fără exacerbări au avut un prognostic mai bun, sugerând că o combinație a acestor două fenotipuri (infecția cu *P.aeruginosa* și peste 2 exacerbări pe an) are un prognostic nefavorabil [248].

Bronșiectaziile asociate BPOC ar fi un alt fenotip sugerat de mai multe studii [239, 249], mai multe dezbateri fiind la felul în care sunt interpretate un fenotip pentru BPOC sau un fenotip pentru bronșiectazii. Interacțiunea dintre BPOC și bronșiectazii este complexă. Este cunoscut faptul că bronșiectaziile pot apărea la unii pacienți cu BPOC asociat fumatului, datorită inflamației cronice și infecțiilor recurente [239]. De obicei, aceștia sunt pacienți cu o formă severă de BPOC, iar prevalența bronșiectaziilor crește odată cu scăderea VEMS [239, 250]. Infecția bacteriană poate fi prezentă ca și la pacienții tipici cu bronșiectazii, dar poate fi și absentă. Aspectul imagistic tipic ar fi caracterizat de prezența bronșiectaziilor cilindrice, bilateral în lobi inferiori.

Există totuși și un număr important de pacienți cu BPOC, care imagistic prezintă dilatări ale bronhiilor consistente cu bronșiectaziile, cu sau fără îngroșare a peretelui bronșic, dar care nu se asociază cu producere cronică de spută și pot fi clinic neimportante. Datele din cohorta Canadiană de pacienți cu boli obstructive au demonstrat o pondere joasă a bronșiectaziilor (identificate imagistic) comparat cu grupul de control sănătoși (fumătorii fără BPOC) printre pacienții cu o severitate moderată și ușoară a BPOC [251]. Printre indivizii sănătoși, 20% cu vârsta peste 65 ani aveau manifestări radiologice caracteristice pentru bronșiectazii, fără a prezenta simptome și semne clinice. O astfel de proporție este observată și la pacienții cu BPOC și bronșiectazii [66, 252, 253].

O complexitate mai mare pentru analiza acestei probleme a oferit studiul lui Diaz, care analizând CT torace al pacienților cu BPOC din studiul BPOC GENE, a demonstrat că unii pacienți cu BPOC au diametrul vasului micșorat, ceea ce ar putea fi eronat interpretat ca și semn imagistic de bronșiectazii prin raport bronho-arterial peste 1,5 [66, 252, 253]. Evidențierea acestui grup de pacienți este importantă, deoarece ei nu vor dezvolta un răspuns așteptat la intervențiile terapeutice pentru bronșiectazii (terapia cu antibiotice sau *clearance*-ul căilor aeriene) [66, 253].

Bronșiectaziile asociate astmului sunt și mai puțin studiate comparativ cu BPOC. Studiile de cohortă au arătat că peste 80% dintre pacienții cu astm sever sau cu astm dificil de controlat imagistic prezintă semne de bronșiectazii [254, 255]. Rămâne de clarificat dacă acești pacienți nu au fost în trecut diagnosticat eronat cu astm, ei fiind cu bronșiectazii. Această idee este alimentată de rezultatele unor studii, care au determinat prezența eozinofiliei în spută la 1/5 dintre pacienții cu bronșiectazii, iar hiperreactivitatea bronșică fiind raportată la peste 20% pacienți [255, 256]. Similar pacienților cu BPOC, pacienții cu astm și bronșiectazii au un risc sporit de a dezvolta

exacerbări severe care vor necesita spitalizare [254]. Sensibilizarea la fungi este un alt subiect pentru cercetare la acest grup de pacienți.

Identificarea fenotipului bronșiectazii asociate astmului ar putea avea implicații practice importante, acest grup de pacienți rareori va răspunde la terapia de lungă durată cu antibiotice, iar din cauza hiperreactivității bronșice ar putea să nu tolereze antibiotice inhalatorii. Studii recente au demonstrat eficiența macrolidelor în tratamentul astmului [257].

Experiența fenotipării în astmul bronșic și BPOC a arătat că în urma definirii fenotipurilor celulare s-au obținut succese terapeutice (ex, la fenotipul eozinofilic în astmul bronșic terapia direcționată specific anti-IL5 funcție de tipul celular în analiza sputei cu mepolizumab [258] și roflumilast în BPOC [259] la pacienții cu VEMS sub 50%, cu tuse și bronhoree cronică).

Nu există instrumente metrice unanim acceptate pentru a evalua progresia bolii în bronșiectazii. Nefiind o boală primar obstructivă precum este BPOC, VEMS nu ar fi cel mai bun parametru pentru evaluarea progresiei bolii. Bronșiectaziile fiind o boală diagnosticată pe baza simptomelor și semnelor radiologice, mai rațional ar fi de a considera ca și criteriile de progresie a bolii agravarea simptomelor sau progresarea leziunilor imagistice. Identificarea unui fenotip al pacientului cu un "declin rapid progresiv" ar avea implicații practice prin ghidarea tipurilor de intervenții/terapii necesare, precum și în triajul pacienților pentru a fi incluși în trialuri clinice.

Sunt puține studii care au analizat progresia bolii. Într-un studiu pe 155 pacienți, examenul CT în medie la 7 ani a evidențiat progresia leziunilor imagistice determinate prin scorul Bhalla la 36% pacienți, care s-au dovedit a fi cu un IMC mai mic, mai vârstnici și colonizați cu *P.aeruginosa* erau infectați cu NTM [85].

Mai puțin clară este interpretarea declinului funcției pulmonare la pacienții cu bronșiectazii. Unul din studiile mari publicat de Davies și coautori a descris lipsa diferențelor între 3 grupuri de pacienți evaluați în timp: cei cu un declin al funcției pulmonare, cu o funcție pulmonară stabilă și cei cu o ameliorare a funcției. Iar infecția cronică cu *Pseudomonas* nu era asociată cu un declin al funcției pulmonare [260]. Astfel că prezența unui fenotip cu un "declin rapid progresiv" este recunoscută în practica clinică, dar este dificil de a fi definit, în lipsa unor instrumente pentru evaluarea declinului.

Indicii multidimensionali și-au demonstrat valoarea prognostică în bronșiectazii [102, 214, 223]. Din perspectiva fenotipurilor relevante clinic, acești indici multidimensionali își pot găsi utilitatea prin capacitatea lor de a grupa pacienții, în termeni de rezultate clinice relevante.

1.7 Comorbiditățile în bronșiectazii

Termenul de comorbiditate este utilizat pentru orice entitate clinică care poate coexista sau poate apărea pe parcursul evoluției bolii studiate [71]. Există mai multe controverse cu referire la identificarea cauzei primare și care este interacțiunea *cauză-efect*, fiind frecvent raportată prezența la aceeași persoană a uneia sau mai multor boli cronice sau acute cu localizare la nivelul diferitor organe sau sisteme [71].

Maladiile cronice rareori se prezintă ca o singură boală izolată, mai frecventă fiind asocierea mai multor boli cronice, care contribuie la deteriorarea stării generale. În practica clinică, de cele mai dese ori, pacientul adult suferă de mai multe patologii concomitente, fiind întâlnit fenomenul de multimorbiditate [261]. Conform definiției, termenul de multimorbiditate este deseori utilizat cu referire la ”manifestarea concomitentă a multiplelor boli cronice sau acute la o persoană”. Deși multimorbiditatea nu este un diagnostic medical cu criterii bine definite, rămâne a fi o adevărată provocare pentru medicul-practician în contextul stării de sănătate complexe, dar și al problemelor emoționale și sociale cu care se confruntă pacientul [261, 262].

Comorbiditățile pot apărea în orice stadiu al bolii și pot avea un impact major asupra evoluției bronșiectaziilor. Contribuind la costuri și cheltuieli mai mari, comorbiditățile rămân a fi o problemă importantă de sănătate publică [263]. Prognosticul și evoluția bolii la pacienții cu BR, la fel, pot fi influențate de comorbidități, iar aplicarea instrumentelor pentru cuantificarea severității acestora a demonstrat rolul predictiv al comorbidităților pentru viitoarele exacerbări, spitalizări și mortalitate [57, 141]. Pacienții vârstnici necesită aplicarea unor instrumente corespunzătoare pentru cuantificarea comorbidităților. Numărul și severitatea comorbidităților influențează alegerea tratamentului și la prevenirea unor posibile complicații [264]. De remarcat și impactul comorbidităților în BR pentru societate prin creșterea utilizării serviciilor de sănătate cu spitalizări frecvente și costuri mai mari. S-a observat că pacienții din grupul fenotipului exacerbatorului frecvent prezintă un număr mai mare de spitalizări și o rată mai mare de decese [102]. Unul dintre studiile observaționale, care a inclus 986 de pacienți cu BR, a remarcat că dintre cele 81 de comorbidități identificate, 26 au fost asociate cu o mortalitate crescută în bronșiectazii [141]. La aproximativ 30-40% dintre pacienții cu BR, cauza principală a decesului este atribuită bolilor non-respiratorii [15, 125].

O rată mai înaltă de mortalitate din cauza asocierii bolilor cardiovasculare la pacienții cu bronșiectazii a fost observată și în studiul de validare a indicelui de severitate în bronșiectazii (BSI), unde 26% dintre decese (16 pacienți/62 pacienți) s-au datorat infarctului miocardic, insuficienței cardiace și accidentelor vasculare cerebrale [265].

Mai multe mecanisme sunt implicate în interrelațiile dintre BR și bolile cardio-vasculare:

- un proces inflamator de intensitate redusă, dar persistent timp îndelungat observat la pacienții cu bronșiectazii poate condiționa dezvoltarea aterosclerozei și amplifică riscul unor evenimente vasculare [266];
- infecțiile acute asociate cu bronșiectazii pot induce un răspuns inflamator acut, cu o creștere tranzitorie a riscului pentru evenimente vasculare;
- infecțiile acute ale tractului respirator, cum ar fi cele produse de *Chlamydia pneumoniae* și virusul gripal, la fel pot crește riscul dezvoltării evenimentelor vasculare, deși mecanismul nu a fost încă elucidat [267];
- nerespectarea măsurilor de igienă a somnului este recunoscută ca un factor de risc pentru evenimente vasculare și la pacienții cu bronșiectazii [268].

Complexitatea BPOC ca și boală, cu multiple consecințe sistemice este un fenomen cunoscut [269-271]. Inflamația este elementul cheie care contribuie la apariția sau agravarea comorbidităților (boli cardio-vasculare, osteoporoza, diabetul, anemia, malnutriția, hipertensiunea pulmonară, sindromul de apnee în somn, depresia și anxietatea) la acest grup de pacienți. În BPOC este dovedit efectul cumulativ al multiplelor comorbidități asupra mortalității [272]. Și la pacienții cu BR răspunsul inflamator este unul complex. Inflamația sistemică, parțial cauzată de procesul de îmbătrânire, crește probabilitatea de a dezvolta afecțiuni cronice multiple. Un răspuns inflamator exagerat va apărea pe un substrat congenital modificat sau ca urmare a unor leziuni dobândite la persoanele considerate cu o predispoziție pentru anumite comorbidități, dar și pentru a dezvolta BR.

Asocierea dintre biomarkerii inflamației sistemice și evoluția BR este studiată insuficient, fiind observată o heterogenitate semnificativă a răspunsului inflamator sistemic în BR, care poate fi atribuită inclusiv asocierii unor comorbidități [50, 51, 141]. Inflamația sistemică poate contribui la dezvoltarea anumitor comorbidități, iar aceste afecțiuni pot fi privite ca și complicații în BR sau *vice-versa*. Mai des pacienții cu BR asociază afecțiuni cardiovasculare, dislipidemie, osteoporoză, depresie, diabet zaharat. În unul din studiile tip caz-control s-au demonstrat valori mai mari ale TA, hiperlipidemie, nivel seric mai mic al albuminei și glucozei, densitate minerală osoasă mai mică și un răspuns inflamator sistemic exagerat la pacienții cu BR comparativ cu cei fără BR [232].

Indicele de comorbiditate Charlson (CCI) este cel mai utilizat instrument pentru evaluarea impactului comorbidităților asupra ratei de supraviețuire. CCI a fost introdus în anii 1980 și a fost validat pe o populație de pacienți spitalizați, ceea ce ar putea determina o aplicabilitate mai joasă a acestui indice la pacienții cu BR, care necesită îngrijiri medicale în condiții de ambulatoriu [273].

CCI se bazează pe evaluarea a 19 boli, fiecărei boli i se atribuie un scor care cuantifică riscul de mortalitate. S-a constatat că vârsta este un predictor independent al riscului de a muri din cauza condițiilor comorbide. Urmare a acestor observații, a fost sugerat un indice compozit de vârstă-comorbiditate prin adăugarea unui punct suplimentar pentru fiecare deceniu începând cu vârsta mai mare de 40 de ani. CCI este utilizat și pentru a evalua contribuția comorbidităților în evoluția BR, dar are anumite limite prin neincluderea unor comorbidități frecvent identificate și cu impact asupra mortalității precoce la pacienții cu BR.

S-a demonstrat asocierea bronșiectaziilor cu un risc sporit de a dezvolta cancer pulmonar (HR 2,4 95% CI (2,22-2,6)) și cancer esofagian (HR 2,06 95% CI (1,61-2,64)) [236, 274].

Apariția *de novo* a bronșiectaziilor la pacienții cu malignități hematologice a fost demonstrată în câteva studii, dar pe un număr mic de pacienți [275, 276]. Durata dintre diagnosticul de malignitate și confirmarea BR a fost în mediu de 34 luni [275], pacienții având CT torace inițial fără leziuni de căi aeriene, fapt care susține ipoteza dezvoltării *de novo* a BR pe fondalul imunosupresiei severe, inclusiv a deficitului de IgG. Cele mai frecvente neoplazii hematologice asociate BR au fost limfomul non-Hodgkin (29,3%), leucemia limfocitară cronică (LLC) (22,7%), leucemia mieloidă acută (LMA) (16%) și limfomul Hodgkin (HL) (13,3%) [276]. La acest grup de pacienți s-au observat o funcție pulmonară și o calitate a vieții mai reduse comparativ cu pacienții cu BR fără malignități hematologice [275, 277]. Studiile existente sugerează că pacienții cu malignități hematologice pot dezvolta rapid BR, în special cei care primesc rituximab sau alogrefă. Totuși, unele aspecte nu au fost pe deplin elucidate: dacă apariția BR a contribuit la creșterea ratei de deces sau este doar un marker pentru identificarea pacienților cu un prognostic mai rezervat, dacă au fost sau nu cauza morții la acești pacienți [57].

Anemia fierodeficitară are un impact negativ pentru prognosticul pacienților cu BR, deși există puține studii care ar raporta prevalența anemiei fierodeficitare și impactul acesteia asupra morbidității și calității vieții [57]. Un nivel scăzut al hemoglobinei poate influența capacitatea de efort și contribui la micșorarea calității vieții. Inflamația sistemică poate avea un rol important în patogenia anemiei, dar mai probabil în bronșiectazii similare pacienților cu BPOC [269], anemia este de etiologie multifactorială determinată și de alți factori (insuficiența renală cronică nediagnosticată, scăderea nivelului de androgeni, epuizarea rezervelor de fier, tratamentul cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, exacerbările) [278].

Diabetul zaharat (DZ) tip II se asociază cu o creștere a mortalității la pacienții cu BR [141]. Rolul diabetului în evoluția bronșiectaziilor rămâne a fi un subiect pentru viitoarele studii, iar

identificarea timpurie cu ajustarea tratamentului și a stilului de viață este recomandată pacienților cu BR indiferent de etiologia acestora [71].

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) este raportată ca una dintre comorbiditățile frecvente la pacienții cu BR (25-75%) [141]. Între aceste două comorbidități se evidențiază o relație ambivalentă generatoare a unui cerc vicios în care refluxul gastro-esofagian agravează simptomele, crește numărul de exacerbări și spitalizări, reduce calitatea vieții, amplifică progresarea BR și extinderea acestora [133, 279]. La rândul lor, bronșiectaziile pot declanșa sau agrava BRGE. Mecanismele fiziopatologice ale acestor interrelații sunt imperfect elucidate. Detectarea pepsinei și a acizilor biliari, a markerilor refluxului gastric și duodenal în salivă, spută, aspirații traheale sau fluid LBA au fost propuși ca biomarkeri ai RGE și, în viitor, ar putea fi incluse în chestionare ca și instrumente de *screening* pentru diagnosticarea BRGE în ambulatoriu la pacienții cu boli pulmonare cronice [280].

Indicele BACI (**B**ronchiectasis **A**etiology **C**omorbidity **I**ndex) este primul indice de comorbiditate specific doar pentru pacienții cu bronșiectazii, cu rol predictiv pentru riscul de deces asociat comorbidităților din bronșiectazii. Indicele BACI include 13 comorbidități sau potențiale etiologii (tabelul 2.8) pentru care este oferit un anumit punctaj (de la 2 la 12) funcție de rata riscurilor (HR), fiind calculat scorul total funcție de tipul și numărul comorbidităților cu un scor maxim de 55 puncte [57, 141].

A fost demonstrată o capacitate predictivă superioară a indicelui BACI comparată cu celelalte instrumente predictive în bronșiectazii (BSI, FACED, Charlson), în special fiind menționată funcționalitatea scorului atât pentru prezicerea riscului de deces anual, cât și pentru predicția pe termen mai lung (la 2, 3 și 5 ani) [57, 141].

Indicele BACI a demonstrat corelații și cu colonizarea cu *P.aeruginosa*, precum și o capacitate predictivă pentru viitoarele exacerbări și spitalizări [141].

Riscul de AVC este foarte mare la pacienții cu bronșiectazii (HR 2,66 95% CI 1,85-3,84) [281]. Pacienții cu exacerbări frecvente prezintă concentrații mai mari ale proteinei C reactive, ceea ce se însoțește de un răspuns inflamator sistemic mai exagerat (4,8 versus 2,2 mg/l; p=0,005), amplificând și riscul unor evenimente cardiovasculare [115].

Un studiu populațional de cohortă la nivel național din Taiwan a arătat că bronșiectaziile sunt un factor de risc independent pentru accidentul cerebral vascular ischemic, cu o incidență de 9,18 față de 4,66 la 1000 de persoane la pacienții cu BR comparativ cu pacienții fără BR [281]. Un alt studiu retrospectiv, care a inclus 400 de pacienți din Marea Britanie, a constatat că severitatea bronșiectaziilor (bronșiectazii moderate sau severe, conform BSI) este un factor de risc

independent pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare (cardiopatie ischemică, boli cerebrovasculare, boli vasculare periferice și fibrilație atrială), care au fost identificate la 11% dintre pacienți aflați în monitorizare timp de 9,4 ani (IC 95% 6,0-12,8 ani) [265].

Hipertensiunea pulmonară (HTP) a fost mai puțin studiată la pacienții cu bronșiectazii, deși cordul pulmonar este printre complicațiile frecvent identificate. Ponderea pacienților, care au dezvoltat HTP (definită ca și presiune sistolică în artera pulmonară ≥ 36 mmHg) în diferite studii, a variat de la 32% la 75% [28, 252, 282, 283]. HTP ar putea avea cauze multiple la pacienții cu BR: hipoxie cronică, reducerea patului vascular pulmonar, inflamație. Distrugerea patului vascular poate contribui la creșterea presiunii în AP la pacienții cu bronșiectazii, iar corelația dintre apariția HTP și mortalitate argumentează necesitatea diagnosticării cât mai devreme a HTP [71]. Astfel că, HTP nu ar trebui interpretată doar ca și o complicație, ci mai degrabă ca unul dintre factorii predictivi pentru o boală severă, fiind înregistrată o corelație semnificativă a HTP cu severitatea bolii în BR.

Bronșiectaziile reprezintă o boală complexă, cu multiple consecințe sistemice, nucleul acestora fiind reprezentat de inflamația sistemică, care poate iniția sau agrava comorbidități. Prezența unui număr mare de comorbidități are un impact negativ asupra evoluției bronșiectaziilor, în mod particular bolile cardiovasculare, HTP și cancerul, cresc riscul de deces al acestor pacienți. Înțelegerea mecanismelor biologice a interacțiunilor dintre multiplele comorbidități la pacientul cu bronșiectazii va permite implementarea unor scheme noi de tratament prin evaluarea rolului diferitor comorbidități, dar și a tratamentului acestora în evoluția naturală a bronșiectaziilor.

1.8 Concluzii capitolul 1

1. 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.
2. Este argumentată necesitatea unor studii, care ar permite îmbunătățirea cunoștințelor referitoare la interacțiunile dintre factorii legați de gazdă (precum particularitățile sistemului imun) în corelație cu severitatea bolii, tipul germenilor care colonizează căile respiratorii și tipul răspunsului inflamator. Aceste rezultate vor permite identificarea 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 vor aplica mecanisme de prevenire și de tratament inițiat cât mai devreme.

3. 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.
4. 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 ar putea contribui la identificarea fenotipurilor și ghida managementul pacienților cu bronșiectazii.
5. Exacerbarea poate fi o modalitate de depistare a bolii, care în mod cert influențează prin frecvența și severitatea sa prognosticul pacientului cu bronșiectazii.
6. 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, care ar putea avea un impact în alegerea tratamentului.
7. Severitatea exacerbărilor și riscul sporit de infecții cu germeni multidrorezistenți (MDR) sunt factori care influențează alegerea antibioticoterapiei.
8. Evaluarea severității este un instrument cheie în managementul mai multor boli pulmonare, scorurile clinice de severitate permit identificarea pacienților cu risc înalt, argumentarea deciziilor terapeutice bazată pe dovezi, selectarea corectă a grupelor de pacienți pentru trialurile clinice.
9. Indicii multidimensionali (BSI, FACED, E-FACED) apăruti și validați în ultimele decenii au fost gândiți să combine mai multe aspecte (clinice, funcționale, imagistice, microbiologice), care ar permite o stratificare mai exactă a severității cu un impact practic prin alegerea diferitor abordări terapeutice în managementul și prognosticului bolii, demonstrând o capacitate discriminatorie bună pentru diferite grade de severitate și o capacitate excelentă de prognostic pentru mortalitate.
10. Prezența unui număr mare de comorbidități are un impact negativ asupra evoluției bronșiectaziilor, în mod particular diabetul, bolile cardiovasculare și cancerul cresc riscul de deces al acestor pacienți. Înțelegerea mecanismelor biologice a interacțiunilor dintre multiplele comorbidități la pacientul cu bronșiectazii va permite implementarea unor scheme noi de tratament și evaluarea rolului diferitor comorbidități, dar și a tratamentului acestora în evoluția naturală a bronșiectaziilor.

2. MATERIAL ȘI METODE DE INVESTIGARE

2.1 Caracteristica generală a studiului, etapele de realizare ale cercetării

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

Etapa II a inclus colectarea materialului de studiu, cu includerea pacienților cu bronșiectazii spitalizați sau consultați în cadrul IMSP Institutul de Ftziopneumologie „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 exacerbarilor/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.

2.2 Metoda de selectare a materialului de studiu și designul studiului

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 (Societății Europene de Boli pulmonare) și celor din Protocolul Clinic Național [32, 40]. Acordul informat a fost obținut de la toți subiecții.

Pentru realizarea studiului în calitate de repere metodologice au servit următoarele criterii de includere/excludere a pacienților:

Criterii de includere:

1. prezența bronșiectaziilor confirmate prin HRCT torace
2. vârsta ≥ 18 ani
3. acordul pacientului de a participa în studiu

Criterii de excludere:

1. pacienți cu bronșiectazii de tracțiune în cadrul pneumopatiilor interstițiale difuze
2. refuzul pacientului de a participa în studiu
3. pacienții cu fibroză chistică

Calcularea numărului de pacienți necesari pentru a avea un eșantion reprezentativ pentru realizarea scopurilor propuse în studiu s-a efectuat în baza formulei: $n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2$

unde:

n – volumul eșantionului reprezentativ,

P – probabilitatea de apariție a fenomenului,

d – distanța sau toleranța – (d=0,01),

(1- α) – nivelul de încredere - indică faptul că valoarea estimată este în cadrul distanței proporției cercetate, pentru 95% corespunde $Z\alpha = 1.96$

P – conform datelor bibliografice, prevalența bronșiectaziilor variază de la 67 la 566/100000 locuitori [284] (P=0,0056).

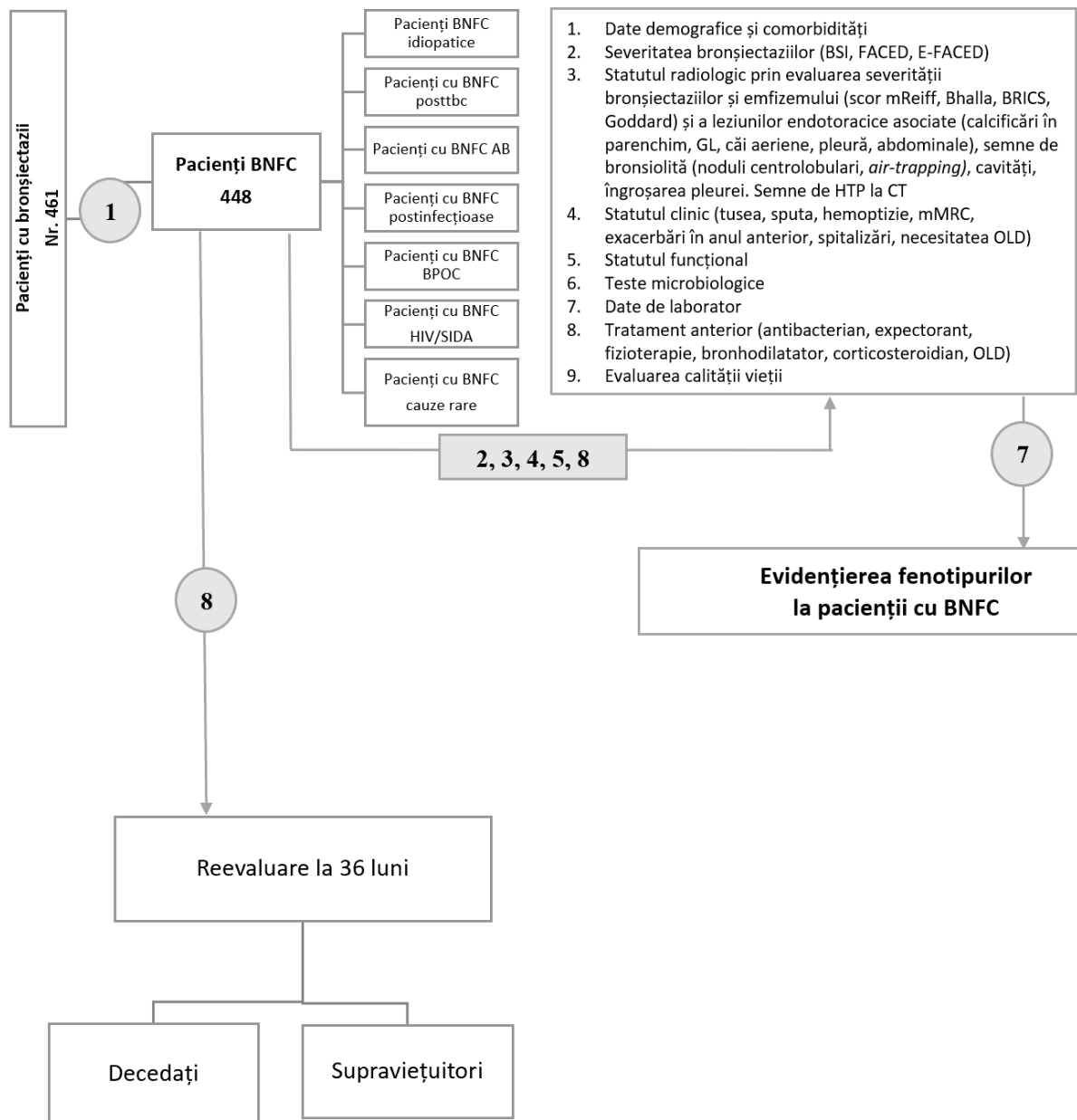
S-a obținut:

$$n = 0.0056 \times 0,9973 (1,96/0.01)^2 = 214$$

$$n \times \text{design efect} = 214 \times 1,5 = 321$$

$$\text{rata de 10\% de non-răspuns } 321 : 0,90 = 356 \text{ de pacienți.}$$

Design-ul studiului



Colectarea datelor clinice

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,

bodyplethismografie, DLCO și rezultatele investigațiilor imagistice (radiografie, HRCT torace, EcoCG).

Vârșnici au fost considerate persoanele cu vârsta ≥ 60 ani [285].

Evaluate durata simptomelor respiratorii, diagnosticul anterior până la stabilirea diagnosticului de bronșiectazii, precum și durata bolii de la stabilirea diagnosticului de bronșiectazii, cu identificarea pacienților, la care diagnosticul de bronșiectazii a fost stabilit la momentul includerii în actualul studiu.

Au fost înregistrate următoarele caracteristici: antecedente de infecții respiratorii în copilărie (pertussis, pneumonie, rujeolă), tuberculoză pulmonară în trecut, astm, BPOC, colagenoze, imunodeficiențe ereditare sau dobândite, statutul de fumător.

Evaluat istoricul sindromului de detresă respiratorie după naștere, otita medie, pneumonii recurentă încă din copilărie și infertilitatea.

Au fost obținute probe de sânge pentru a măsura nivelurile de imunoglobuline (IgG, IgA, IgM) la pacienți cu antecedente medicale compatibile cu imunodeficiențe ereditare și la pacienții fără cauză evidentă de bronșiectazii.

La pacienții cu o prezentare clinică și radiologică compatibilă cu fibroză chistică (FC), dar nediagnosticată până la includerea în studiu, s-au efectuat testul sudorii și teste genetice (în limita posibilităților existente în Republica Moldova) pentru a identifica mutațiile CFTR.

Diagnosticul de dischinezie ciliară primară a fost stabilit la pacienții, care prezentau semne de *situs viscerus inversus* și prin videomicroscopia periajului nazal, efectuată la 2 pacienți.

Am definit bronșiectaziile ca postinfecțioase atunci, când simptomele sugestive au urmat la scurt timp după o infecție severă. Dacă antecedentele de pneumonie în copilărie a fost urmate de o perioadă prelungită fără simptome respiratorii, atunci bronșiectaziile nu au fost clasificate ca și postinfecțioase.

Bronșiectaziile au fost catalogate ca și posttuberculoase la pacienții cu istoric de tuberculoză tratată sau prezența unor sechele posttuberculoase importante ca și dovadă a autovindecării.

Bronșiectaziile au fost considerate din BPOC în următoarele cazuri: antecedente de fumat de cel puțin 20 pachet/an, la pacienții cu BPOC moderată până la severă și la pacienții cu antecedente de dispnee fără simptome infecțioase. S-au căutat dovezi radiologice că bronșiectaziile au apărut la interval de ani după diagnosticul de BPOC, în timp ce radiologic, bronșiectaziile ușoare și difuze au fost considerate un model compatibil de boală asociată cu BPOC.

Evaluarea statutului de fumător - pacienții au fost încadrați în una din categoriile: nefumători, ex-fumători și fumători, fiind calculat și indicele pachet-an.

Au fost înregistrate numărul de exacerbări infecțioase pe an, numărul de exacerbări infecțioase care au necesitat spitalizare, numărul de solicitări a serviciului AMU pentru agravarea stării de sănătate din cauza bronșiectaziilor pe parcursul unui an.

Evaluarea dispneei

Severitatea dispneei a fost cuantificată prin scorul mMRC (modified *Medical Research Council*) fiind un instrument validat , reprezintă un chestionar bazat pe activități simple, capabile să provoace dispneea. Gradațiile variază de la 0 („fără dispnee”) până la 4 („dispnee prea importantă pentru a ieși din casă”) [271, 286].

Examenul fizic

A fost calculat indicele masei corporale (kg/m^2), iar pacienții clasificați ca și normoponderali, supraponderali, obezi și cașectici.

S-au identificat semne de emfizem, semne ale sindromului obstructiv, semne de insuficiență respiratorie și cord pulmonar.

2.3 Metode de cercetare, de laborator, microbiologice, funcționale și imagistice

Teste paraclinice

La toți pacienții s-a efectuat hemoleucograma, analiza generală a urinei, electrocardiograma de repaus, analiza generală a sputei, analiza sputei la BAAR (colorația Ziehl-Neelsen), sputocultura pentru flora bacteriană, micobacterii și fungi.

Examenul microbiologic

Rezultatele au fost colectate prospectiv pentru fiecare pacient de la vizita de recrutare până la finalizarea studiului (sau data decesului). Acolo unde au fost disponibile, au fost colectate și rezultatele microbiologice anterioare pentru subanaliza separată a probelor de microbiologie de la momentul diagnosticării. Toate probele de microbiologie au fost procesate în laboratorul IFP Chiril Draganiuc, fiind efectuat examenul microbiologic standard al sputei și/sau aspiratului bronșic (în conformitate cu normele metodologice în vigoare).

Au fost procesate probe de clasificare Murray-Washington gradele IV și V (gradul IV = 10-25 celule epiteliale și >25 leucocite; gradul V = <10 celule epiteliale și >25 leucocite per câmp folosind o lentilă cu mărire redusă 100). Toate probele microbiologice au fost cultivate pe agar cu sânge și mediul Sabouraud conform procedurilor standard. O probă de spută de la fiecare pacient

a fost, de asemenea, colorată cu Ziehl-Nielsen, testată prin metode biomoleculare (GeneXpert) și cultivată cu Lowenstein-Jensen pentru micobacterii.

Populație mixtă a fost considerată atunci când 2 sau mai mulți agenți patogeni au fost izolați în culturile de spută. Microorganismele care fac parte din flora orofaringiană și contaminatează culturile de spută au fost considerate ca floră normală. Microorganismele considerate floră normală în acest studiu au fost: specia *Staphylococcus* coagulază negativă, grupul *Streptococcus viridans*, speciile *Neisseria* nepatogene, *Candida albicans*, speciile *Enterococcus*, speciile non-*Enterococcus* (nehemolitice).

S-a efectuat bacterioscopia sputei (colorația Gram) și sputocultura, fiind testată sensibilitatea bacteriilor la antibiotice (antibiotogramă) la toți pacienții cu expectorație sau a aspiratului bronșic la cei cu tuse uscată. Lichidul pleural a fost însămânțat doar la pacienții cu pneumonii complicate cu pleurezii, la pacienții cu tuberculoză pulmonară și la pacienții cu cancer pulmonar primar sau metastatic.

Criterii de validare pentru culturi au fost:

- titrul $\geq 10^6$ UFC/ml – pentru expectorație
- titrul $\geq 10^5$ UFC/ml pentru aspiratul bronșic
- titrul $\geq 10^4$ UFC/ml pentru lavajul bronhoalveolar.

Metoda difuzimetrică (metoda Kirby-Bauer) a fost utilizată pentru determinarea sensibilităților bacteriene [287].

Evaluarea rezistențelor bacteriene efectuată conform recomandărilor Comitetului European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) [288, 289]: rezistența la cel puțin 1 preparat antibacterian din 3 grupe diferite definită ca și rezistență antibacteriană multiplă (MDR); prezervarea sensibilității la doar 1-2 antibacteriene din cele testate definită ca și rezistență antibacteriană extinsă (XDR); rezistența la toate antibacterienele din toate grupele testate definită ca și pandrogrezistență microbiană (PDR).

Izolarea de 2 sau mai multe ori a aceleiași specii de bacterii la o distanță de 3 luni pe parcursul unui 1 an definită ca și **colonizare**.

Colonizarea polimicrobiană a fost definită ca și colonizare de către 2 agenți patogeni în perioada de monitorizare.

Izolarea a fost definită ca prezența agentului patogen într-o singură ocazie fără colonizare.

La toți pacienții s-a efectuat examinarea sputei pentru excluderea sau confirmarea infecției cu *M.tuberculosis* examenul sputei la BAAR, GeneXpert, BACTEC și metoda clasică.

În cazul pacienților care prezentau caracteristici radiologice și clinice sugestive pentru micobacterii netuberculoase (manifestată prin leziuni nodulare la HRCT, bronșiectazii la nivelul lobului mediu și segmentelor linguale, scăderea progresivă a funcției pulmonare sau pierderea semnificativă în greutate și exacerbări recurente care nu răspund la antibioticele standard) s-au efectuat teste moleculare și sputocultură pe medii solide, asigurând condiții necesare pentru micobacterii atipice pentru confirmarea sau infirmarea NTM.

Culturile bacteriene au fost considerate negative în lipsa creșterii peste 5 zile, iar culturile Lowenstein au fost considerate negative după 8 săptămâni.

Concentrațiile serice de IgG anti-Aspergillus au fost determinate prin metoda ImmunoCAP. Un nivel > 39 mg/L a fost considerat pozitiv. Acesta este nivelul limită utilizat de laboratoarele internaționale conform unui acord comun.

ASPERGILLUS ICT IgG-IgM este un test rapid calitativ unitar bazat pe tehnologia cromatografiei imune (flux lateral), permițând detectarea simultană a anticorpilor anti-Aspergillus de clasă IgG și IgM din serul uman. Producătorul testului utilizat a fost LDBio Diagnostics, Franța. Fiecare kit era compus din casete și soluția de eluant care permitea cromatografia (figura 2.1). Testul este finalizat în 20-30 de minute.



Figura 2.1. Metoda de efectuare și citire a testului LDBIO ASPERGILLUS ICT (IgM/IgG)

Markerii inflamatori

Au fost evaluate proteina C reactivă, viteza de sedimentare a hematiilor și numărul de trombocite în perioada exacerbărilor.

Examenul funcțional

Măsurarea funcției pulmonare s-a efectuat la toți pacienții la etapa de includere în studiu, utilizând bodypletismograful Jaeger® Master Screen Body (Germania), fiind analizați următorii parametri:

- debitele ventilatorii: capacitatea vitală forțată (CVF), volumul expirator maxim în prima secunda (VEMS), indicele Tiffeneau (VEMS/CVF), MMEF_{25-75%};
- volumele pulmonare măsurate prin metoda pletismografică: volumul rezidual (VR) și capacitatea pulmonară totală (CPT);
- capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO) prin metoda inspirului unic (single breath DLCO).

Testele ventilatorii au fost efectuate, interpretate în conformitate cu recomandările ATS/ERS, valorile înregistrate fiind exprimate în % din valoarea prezisă pentru fiecare individ, calculată în funcție de vârstă, sex și înălțime.

Pattern-urile funcționale au fost cuantificate în conformitate cu recomandările ATS/ERS:

- scăderea VEMS/CVF semnifică defectul ventilator obstructiv;
- scăderea VEMS atesta prezența obstrucției centrale;
- scăderea fluxului la nivelul cailor aeriene de calibru mic – exprimat prin micșorarea MMEF_{25-75%};
- majorarea VR și CPT normal definit ca și fenomen de “*air-trapping*”
- majorarea concomitentă a VR și CPT definită ca și fenomen de hiperinflație pulmonară;
- micșorarea CVF concomitent cu majorarea VEMS/CVF la spirometrie caracterizează o disfuncție ventilatorie de tip restrictiv, confirmată prin bodypletismografie, atunci când CPT micșorată se asociază cu VEMS/CVF în limite normale;
- micșorarea concomitentă a VEMS/CVF și a CPT caracterizează o disfuncție ventilatorie mixtă

Valoarea DLCO a fost corijată după cantitatea de Hb curentă înregistrată anterior examinării. Măsurarea saturației hemoglobinei cu oxigen s-a efectuat cu pulsoximetrul.

Examenul imagistic

Toți pacienții au fost evaluați prin radiografie digitală toracică (PA și laterală) și tomografie computerizată de înaltă rezoluție (HRCT).

La radiografia toracelui au fost evaluate prezența sindromului de hiperinflație și a semnelor imagistice de bronșiectazii (șine de tramvai, rozete, opacități inelare) și a leziunilor asociate (atelectazii, consolidări, colecții pleurale, cavități, calcinate la nivelul parenchimului pulmonar, ganglionilor limfatici endotoracici, pleurei).

Tomografia computerizată a toracelui cu rezoluție înaltă (HRCT) este metoda imagistică de elecție pentru diagnosticul bronșiectaziilor cu o sensibilitate și specificitate înaltă. Este o metodă fiabilă de detectare a bronșiectaziilor și a tipului de modificări structurale atât ale bronhiilor, cât și ale parenchimului pulmonar, vaselor endotoracice, pleurei.

HRCT torace fără contrast a fost efectuată la toți pacienții folosind protocolul standard de secțiuni de 1 sau 1,5 mm la intervale de 10 mm. HRCT torace cu contrast sau regim angioscan a fost efectuată la pacienții cu neoplazii pulmonare, hipoplazii vasculare sau embolism pulmonar.

BR au fost diagnosticate conform criteriilor CT descrise de Naidich [290] prin identificarea **semnelor directe**:

- raportul bronho-arterial crescut (semnul "inelului cu pecete")
- opacități liniare paralele (semnul "șinelor de tramvai")
- lipsa dihotomizării normale a bronhiilor (diametrul neschimbat al bronhie pe parcursul a cel puțin 2 cm, distal de ultimul punct de ramificație bronșică)
- bronhiile vizibile la <1 cm de la pleura parietală.

Printre **semnele de însoțire** în bronșiectazii s-a evaluat:

- impactarea mucoidă
- nivel hidro-aeric
- emfizem pulmonar (panacinar, centrolobular, paraseptal, bule)
- atelectazii și reducerea volumului pulmonar secundar impactării mucoide
- *air-trapping* (capturarea aerului) cu un *pattern* mozaic de distribuție a leziunilor tip "sticlă mată"
- apariția consolidărilor ca urmare a complicațiilor cu pneumonie
- atelectazii
- nodulii centrolobulari și distribuția acestora (localizată, difuză)
- prezența și tipul chisturilor aeriice paratraheale (diverticuli)
- prezența calcificărilor (la nivelul parenchimului pulmonar, în ganglionii limfatici endotoracici, pleură, ficat, splină).

Au fost evaluate aspectul morfologic al BR (cilindrice, varicoase, chistice) conform clasificării descrise de Reid [55]. Distribuția bronșiectaziilor a fost evaluată vizual pentru fiecare lob (lingula ca lob separat), afectare unilaterală sau bilaterală.

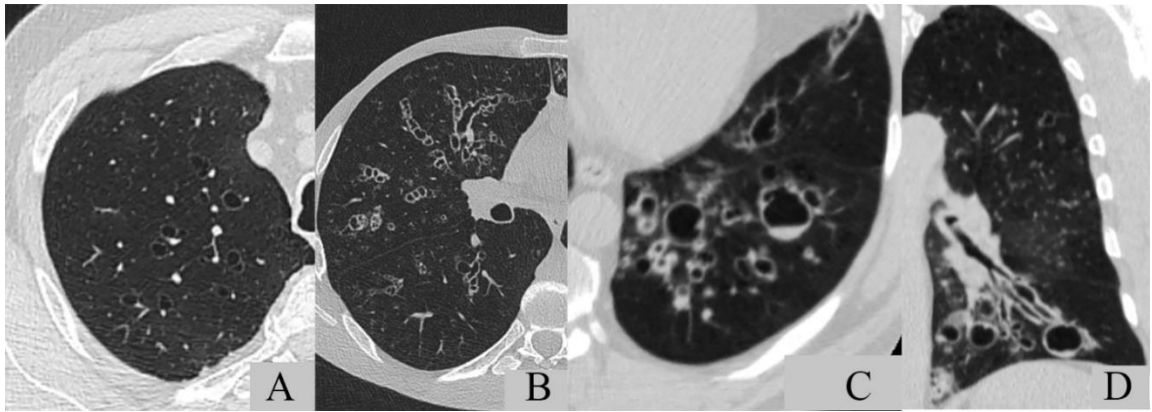


Figura 2.2. Categoriile morfologice de bronșiectazii identificate la HRCT torace

A – imaginea HRCT torace, fereastra parenchimotoasă, reconstrucție axială prezintă multiple bronșiectazii cilindrice (cea mai des întâlnită formă morfologică de bronșiectazii) cu pereți fini, identificate prin semnul inelului cu pecete;

B – aspectul imagistic al bronșiectaziilor varicoase ce se caracterizează de un aspect moniliform cu lumen dilatat neuniform și cu perete neregulat.

C, D – bronșiectaziile chistice se prezintă sub forma unor dilatații rotunde sau ovalare cu aspect de ciorchine, unele cu nivel hidro-aeric.

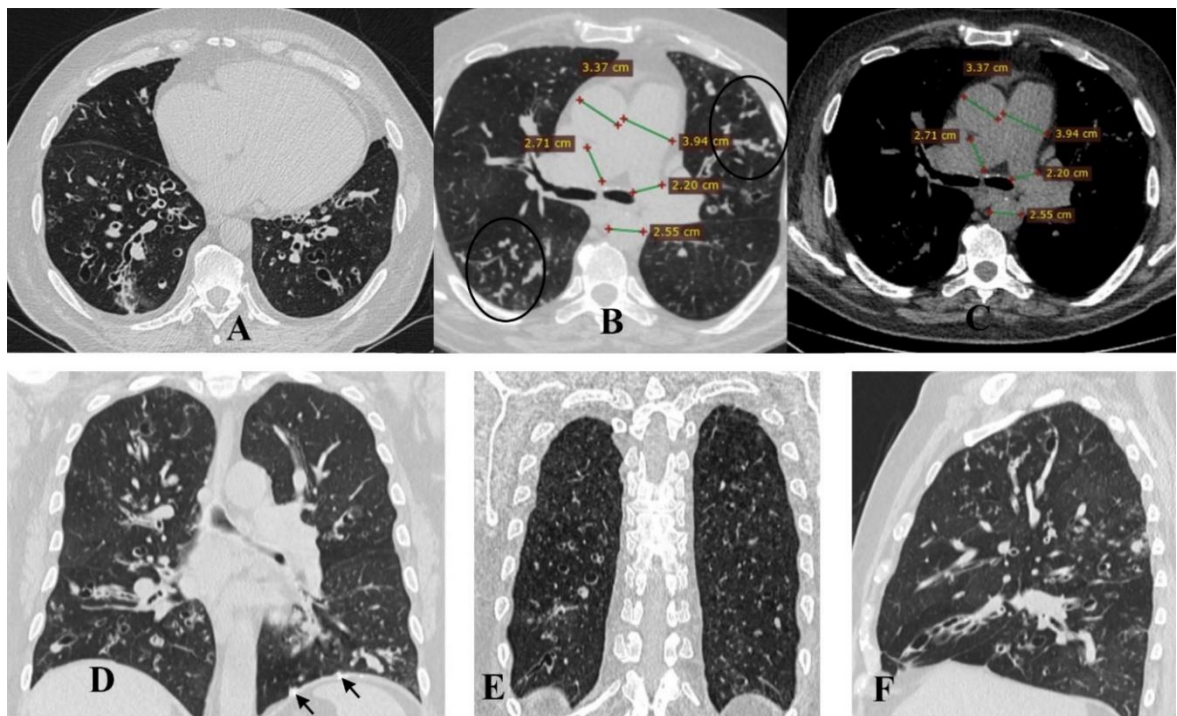


Figura 2.3. Aspect imagistic al bronșiectaziilor în perioada exacerbării

HRCT torace pune în evidență bronșiectazii difuz răspândite, mai severe în lobii inferiori bilateral, cu semne de impactare a bronhiilor dilatate, vizualizarea bronhiilor dilatate și în ariile subpleurale cu semne de bronșiolită (B – opacități sub formă de Y, semnul ramului înmugurit). Remarcăm și prezența semnelor de HTP cu creșterea DAP peste 3 cm și un raport DAP/DAoA peste 1.

Bronșiectaziile cilindrice imagistic sunt caracterizate de prezența a 2 opacități în bandă care delimitează o hipertransparență tubulară (figura 2.2 B) sau de opacități inelare cu hipertransparență în interior (figura 2.2 A, C). Bronșiectaziile varicoase (figura 2.2 B, D) sunt similare cu cele cilindrice, dar cu o dilatare mai importantă și neregulată a lumenului bronșic cu un aspect perlat (imaginea în aspect de șirag de mărgelă). Bronșiectaziile sacciforme (chistice) sunt reprezentate prin multiple leziuni cu aspect cavităar (figura 2.2 C, D), delimitate de opacități inelare regulate, uneori cu nivel hidroaeric [56].

Semnele directe vizualizate pe imaginile CT au fost:

- raportul bronho-arterial crescut (semnul "inelului cu pecete" – figura 2.2)
- opacități liniare paralele (semnul "șinelor de tramvai" – figura 2.2)
- lipsa dihotomizării normale a bronhiilor (diametrul neschimbat al bronhiei pe parcursul a cel puțin 2 cm, distal de ultimul punct de ramificație bronșică) - figura 2.3
- bronhiile vizibile la <1 cm de la pleura parietală (vizualizarea bronhiilor la o distanță mai mică de 1 cm subpleural este dovada unor dilatări ale acestora – figura 2.3).

Tabelul 2.1 Scorul imagistic Reiff în bronșiectazii

Categoria implicării la nivel lobar	1	2	3
Extinderea bronșiectaziilor	Implicarea unui segment sau a unei porțiuni dintr-un segment	Implicarea a două și mai multe segmente	ND
Severitatea bronșiectaziilor	diametrul endoluminal <2 ori comparativ cu diametrul arterei adiacente	diametrul endoluminal de 2-3 ori mai mare comparativ cu diametrul arterei adiacente	diametrul endoluminal > 3 ori comparativ cu diametrul arterei adiacente
Îngroșări peribronșice	grosimea peretelui bronșic egală cu 0,5 din diametrul arterei adiacente	grosimea peretelui bronșic egală cu 0,5-1 din diametrul arterei adiacente	grosimea peretelui bronșic egală cu >1 ori comparat cu diametrul arterei adiacente

ND - nedefinite; valoarea "0" este omisă în tabel fiindcă întotdeauna reflectă lipsa leziunilor respective. Scorul mReiff maxim posibil pentru toți cei șase lobi - 18.

Cuantificarea severității bronșiectaziilor s-a efectuat prin aplicarea scorurilor imagistice validate: scorul mReiff (un scor simplificat de la scorul Reiff tabelul 2.1) (tabelul 2.2) [89], scorul Bhalla (tabelul 2.3) [48], scorul BRICS (tabelul 2.4) [47].

Tabelul 2.2 Scorul imagistic mReiff în bronșiectazii

Categoria implicării la nivel lobar	1	2	3
Severitatea bronșiectaziilor	diametrul endoluminal <2 ori comparativ cu diametrul arterei adiacente	diametrul endoluminal de 2-3 ori mai mare comparativ cu diametrul arterei adiacente	diametrul endoluminal > 3 ori comparativ cu diametrul arterei adiacente

Scorul mReiff maxim posibil pentru toți cei șase lobi - 18.

Tabelul 2.3 Scorul imagistic Bhalla în bronșiectazii

Categorie	1	2	3
Severitatea bronșiectaziilor	<i>ușoară</i> : diametrul endoluminal ușor mai mare comparativ cu diametrul arterei adiacente	<i>moderată</i> : diametrul endoluminal de 2-3 ori mai mare comparativ cu diametrul arterei adiacente	<i>severă</i> : diametrul endoluminal >3 ori mai mare comparativ cu diametrul arterei adiacente
Îngroșări peribronșice	<i>ușoară</i> : grosimea peretelui bronșic egală cu diametrul arterei adiacente	<i>moderată</i> : grosimea peretelui bronșic egală cu ≤ 2 ori comparat cu diametrul arterei adiacente	<i>severă</i> : grosimea peretelui bronșic egală cu > 2 ori comparat cu diametrul arterei adiacente
Extinderea bronșiectaziilor (nr de segmente implicate)	1-5	6-9	>9
Extinderea impactării mucoide (nr de segmente implicate)	1-5	6-9	>9
Bronșiectazii sacciforme sau abcese (nr de segmente implicate)	1-5	6-9	>9
Ramificarea bronhiilor și generațiile implicate cu bronșiectazii și/sau impactare mucoïdă	≤ 4 generație	≤ 5 generație	Bronșiectazii difuze inclusiv și în bronhiile distale
Bule: distribuția și numărul total	Unilaterale ≤ 4	Bilaterale ≤ 4	>4
Emfizem (nr de segmente implicate)	1-5	>5	ND
Extinderea ariilor de hipoventilație/atelectazie și/sau consolidare	Subsegmentare	Segmentare sau lobare	ND

ND - nedefinite; valoarea "0" este omisă în tabel fiindcă întotdeauna reflectă lipsa leziunilor respective. Scorul total al fiecărui pacient a variat de la 1 la 25 de puncte.

Tabelul 2.4 Scorul imagistic BRICS în bronșiectazii

Scor	0	1	2	3
Severitatea bronșiectaziilor	Absente	diametrul endoluminal <2 ori comparativ cu diametrul arterei adiacente	diametrul endoluminal de 2-3 ori mai mare comparativ cu diametrul arterei adiacente	diametrul endoluminal >3 ori comparativ cu diametrul arterei adiacente
Nr. segmentelor bronhopulmonare cu emfizem	Absente	1-5	> 5	

Cuantificarea severității emfizemului s-a efectuat prin aplicare scorului vizual Goddard [291]. Câmpurile pulmonare au fost împărțite în șase regiuni (3 pe dreapta și 3 pe stânga) prin 3 secțiuni trasate bilateral la diferite niveluri:

- 1 cm superior de limita superioară a arcului aortic;
- 1 cm sub carină;
- 1 cm superior de vârful cupolei diafragmului.

Funcție de extinderea emfizemului în fiecare dintre cele 6 regiuni se obține un scor de la 0 la 4 (fără emfizem - scor 0; ≤25% emfizem - scor 1; ≤50% emfizem - scor 2, ≤75% emfizem - scor 3; >75% emfizem - scor 4), scorul Goddard sumar variind de la 0 la 24 [291].

Evaluarea anatomiei imagistice a vaselor mari endotoracice și a semnelor imagistice de HTP la HRCT torace și EcoCG [28, 283, 292-294]

Ecocardiografia Doppler transtoracică (TTE) este o metodă excelentă non-invazivă de screening pentru pacienții cu suspiciune de HTP. TTE estimează presiunea sistolică în artera pulmonară (PAPs) și furnizează informații despre cauza și consecințele HTP. PAPs este echivalentă cu presiunea sistolică în ventriculul drept (PSVD), în absența obstrucției tractului pulmonar. PSVD se estimează prin măsurarea vitezei fluxului de regurgitare tricuspidiană (v) și a presiunii estimate în atriul drept (PAD), conform formulei $PSVD=4v^2 + PAD$. PAD este fie o valoare standardizată, fie estimată conform caracteristicilor venei cave inferioare [295].

Utilizând datele obținute la HRCT torace au fost măsurate diametrul aortei ascendente, aortei descendente, trunchiului arterei pulmonare (la nivelul bifurcației), ramului drept și stâng ale arterei pulmonare (figura 2.4) și datele au fost corelate cu semne de HTP identificate la ecocardiografie prin măsurarea PAPs. PAP sistolică ≥ 36 mmHg considerată semn de HTP. Pacienții au fost divizați în grupul celor cu bronșiectazii și HTP (BR-HTP) și grupul celor cu BR fără HTP (BR non HTP). Analiza ROC a fost utilizată pentru determinarea sensibilității și

specificității parametrilor identificați la HRCT torace în estimarea HTP la pacienții cu BNFC. Evaluate prezența calcificărilor la nivelul pereților aortei și arterelor coronariene.

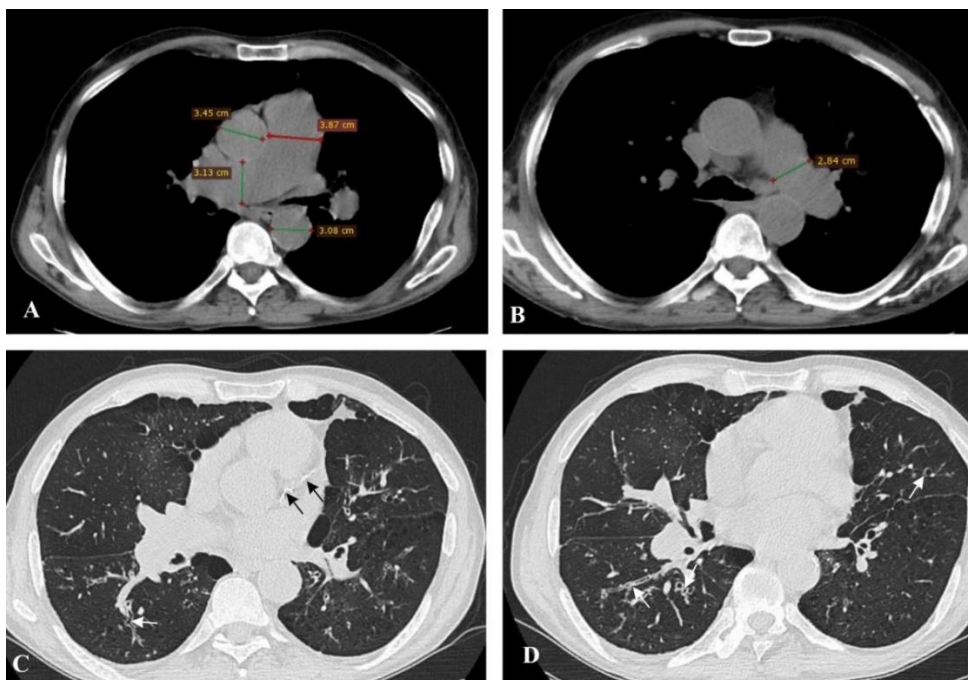


Figura 2.4 HTP la pacienții cu bronșiectazii

Măsurarea diametrului trunchiului arterei pulmonare (DAP=38,7 mm), ramului drept al arterei pulmonare (DAPD=31,3 mm), ramului stâng al arterei pulmonare (DAPS=28,4 mm) aortei ascendente (DAoA=34,5 mm), aortei descendente (DAoD=30,8 mm). Se atestă prezența emfizemului (C, D), calcificări la nivelul arterelor coronare (C – săgeți negre), bronșiectazii cilindrice bilateral (C, D - săgeți albe). Raport DAoA/DAP = 1,12. PAPs la EcoCG 65 mmHg.

Indici multidimensionali

Au fost calculați indicii multidimensionali care combină variabile clinice și imagistice: BSI (*Bronchiectasis Severity Index*) [231], FACED (F - FEV1; A - Vârștă; C - Colonizare cronică; E - Extensie; D - Dispnee) [51] și E-FACED (E- Exacerbări; F - FEV1 (VEMS); A - Vârștă; C - Colonizare cronică; E - Extensie; D - Dispnee) [50] pentru evaluarea severității și prognosticului bolii.

Tabelul 2.5 Componentele indicelui BSI

Criteria de severitate	0 puncte	1 punct	2 puncte	3 puncte	4 puncte	5 puncte	6 puncte
Vârsta, ani	<50		50-69	-	70-79	-	80+
IMC kg/m ²	≥18.5		<18.5	-	-	-	-
VEMS, %	>80%	50-80%	30-49%	<30%	-	-	-
Internări în spital în ultimii 2 ani	Nu					Da	
Frecvența exacerbărilor în ultimele 12 luni	0-2		≥3				
MRC	0-3		4	5			
Colonizare căi aeriene	Lipsa colonizării	Colonizare cronică cu alt germene decât <i>P.aeruginosa</i>		Colonizare cu <i>P.aeruginosa</i>			
Severitate radiologică	<3 lobi implicați	≥3 lobi implicați sau BR chistice					

Interpretarea severității:

BSI severitate ușoară: 0-4 puncte

BSI severitate moderată: 5-8 puncte

BSI sever: ≥9 puncte

Tabelul 2.6 Componentele indicelui FACED

F	VEMS ≥ 50% = 0 puncte, < 50% = 2 puncte
A	Vârsta < 70 ani = 0 puncte ≥ 70 ani = 2 puncte
C	Colonizare cronică Fără Pseudomonas = 0 puncte, cu Pseudomonas = 1 punct
E	Extensie 1 – 2 lobi = 0 puncte, > 2 lobi = 1 punct
D	Dispnee –mMRC 0 – 2 = 0 puncte, 3 – 4 = 1 punct

Interpretarea severității:

FACED severitate ușoară: 0-2 puncte

FACED severitate moderată: 3-4 puncte

FACED sever: 4-6 puncte

Tabelul 2.7 Componentele indicelui E - FACED

E	Exacerbări Lipsa exacerbărilor severe care necesită spitalizare = 0 puncte ≥1 exacerbare severă care necesită spitalizare =1 punct
F	VEMS ≥ 50% = 0 puncte, < 50% = 2 puncte
A	Vârsta < 70 ani = 0 puncte ≥ 70 ani = 2 puncte
C	Colonizare cronică Fără Pseudomonas = 0 puncte, cu Pseudomonas = 1 punct
E	Extensie 1 – 2 lobi = 0 puncte, > 2 lobi = 1 punct
D	Dispnee –mMRC 0 – 2 = 0 puncte, 3 – 4 = 1 punct

Interpretarea severității:

E-FACED severitate ușoară: 0-3 puncte

E-FACED severitate moderată: 4-6 puncte

E-FACED sever: 7-9 puncte

Indici de comorbiditate

Indicele de comorbiditate Charlson este cel mai utilizat instrument pentru evaluarea impactului comorbidităților asupra ratei de supraviețuire [296]. A fost introdus în anii 1980 și validat pe o populație de pacienți spitalizați, ceea ce ar putea determina o aplicabilitate mai restrânsă a acestuia la pacienții cu bronșiectazii, care necesită îngrijiri medicale în condiții de ambulatoriu. Indicele de comorbiditate Charlson se bazează pe evaluarea a 19 boli, fiecărei boli i se atribuie un scor, care corespunde riscului de mortalitate cauzat de aceste boli. S-a constatat că vârsta este un predictor independent al riscului de a muri din cauza condițiilor comorbide; ca rezultat, a fost sugerat un indice compozit de vârstă-comorbiditate prin adăugarea unui punct suplimentar pentru fiecare deceniu cu vârsta peste 40 de ani.

Indicele BACI (Bronchiectasis Aetiology Comorbidity Index) este primul indice de comorbiditate specific doar pentru pacienții cu bronșiectazii [141]. Indicele BACI include 13 comorbidități sau potențiale etiologii (tabelul 2.8) pentru care este oferit un anumit punctaj (de la 2 la 12) funcție de ratele hazardului (*Hazard Ratio* - HR), fiind calculat scorul total funcție de tipul și numărul comorbidităților cu un scor maxim de 55 puncte.

Tabelul 2.8 Indicele BACI [57, 141]

Comorbiditate	Punctaj
Metastaze maligne	12
Malignități hematologice	6
BPOC	5
Tulburări cognitive	5
Boli intestinale inflamatorii	4
Boli hepatice	4
Colagenoze	3
Anemie fierodeficitară	3
Diabet	3
Astm bronșic	3
Hipertensiune pulmonară	3
Afecțiuni vasculare periferice	2
Cardiopatie ischemică	2

Evaluarea calității vieții

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* - anexa 1). *QOL-B* este un chestionar utilizat pentru pacienții cu bronșiectazii și include un set de 37 întrebări (Anexa 1). Rezultatele chestionarelor au fost prelucrate în formele electronice speciale, prezentate de autorii chestionarelor. Scorurile sunt standardizate pentru 8 domenii de la 0 la 100, scorurile mai mari indicând o CV mai bună. Există o strânsă legătură între domeniile acestui chestionar și simptomele respiratorii, în special cu bronhoreea și gradul de dispnee.

2.4 Metode de prelucrare statistică

Datele au fost prezentate prin valoarea medie cu devierea standard sau mediana cu prezentarea intervalului intercuartile (IQ), valori procentuale cu prezentarea CI95%. S-a considerat statistic semnificativ valoarea $p < 0,05$.

Pentru analiza datelor am utilizat programele TIBCO Statistica 12, MS Excel 2016 și MedCalc (v 20.006) calculând următoarele teste statistice:

- testul χ^2 (Chi pătrat), testul Fisher Exact pentru variabilele discrete (categorice, inclusiv cele dihotomiale);
- testul Student (t): compararea a două loturi prin compararea mediilor pentru aceeași variabilă având distribuție parametrică (normal distribuită);
- testul ANOVA a fost utilizat pentru compararea a mai mult de două loturi prin compararea globală a mediilor lor pentru variabilele ce au prezentat o distribuție parametrică;

- testul Levene a fost utilizat pentru a testa egalitatea varianțelor pentru ANOVA unidirecțional. Dacă testul Levene era pozitiv, adică $p < 0,05$, atunci varianțele din diferitele grupuri sunt diferite și au necesitat aplicarea testelor neparametrice de analiză (Mann-Whitney; Krushkal-Wallis);

- testul Mann-Whitney (U), non-parametric, utilizat pentru două loturi prin compararea globală a medianelor pentru subgrupuri cu distribuție diferită;

- testul Krushkal-Wallis (KW), non-parametric, a fost utilizat pentru comparare a mai mult de două loturi pentru subgrupuri cu distribuție diferită, fiind un test concentrat pe mediane.

Coeficientul de corelație Pearsons a fost utilizat pentru variabilele continue cu distribuție uniformă, iar coeficientul Spearman pentru variabilele nominale și pentru cele cu distribuție neuniformă.

Predictorii pentru colonizarea cronică cu *P.aeruginosa* și *Aspergillus* (cu dezvoltarea CPA) au fost determinați utilizând modelul de regresie logistică. Variabilele măsurate au fost incluse în analize univariate, rezultatele fiind exprimate prin raportul șanselor (*odds ratio* - OR) cu intervalul de încredere de 95% (95% CI).

Prin aplicarea modelului de regresie logistică s-a determinat relația dintre mai multe variabile independente (catoriale, continue) și o variabilă dependentă dihotomică (nominală, binară). Modelul s-a construit prin aplicarea metodei “pas cu pas”, verificând dacă variabila eliminată din model este semnificativă, deci dacă modelul poate fi simplificat sau ameliorat prin includerea sau excluderea variabilelor.

Pentru fiecare model au fost estimate și analizate următoarele caracteristici: testarea ipotezei nule (indicatorul F), coeficientul de determinare Nagelkerke R^2 , indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow), analiza coliniarității pentru evitarea asocierilor puternice între parametrii incluși în model. Calcularea ariei de sub curbă (AUC -Area Under Curve) s-a efectuat pentru monitorizarea calității modelelor generate.

Analiza ROC a fost utilizată pentru evaluarea utilității testelor clinice și paraclinice ca și instrumente diagnostice alternative. Analiza curbei ROC permite aprecierea acurateții cu care testul evaluat discriminează subiecții cu și fără patologie, pentru aceasta fiind calculată aria de sub curbă – AUC (*Area Under Curve*). Interpretarea valorilor AUC s-a realizat în baza unei scale convenționale, după cum urmează: între 0,9-1 excelent; 0,8-0,9 bun; 0,7-0,8 acceptabil; 0,6-0,7 slab; 0,5-0,6 nesatisfăcător. AUC egală cu 1 corespunde unui test perfect (100% sensibilitate și 100% specificitate). Ca rezultat al analizei sensibilității și specificității se stabilește un *cut-off* clinic semnificativ, pentru diferențierea cazurilor cu și fără patologie.

Pentru definirea fenotipurilor am utilizat identificarea clusterelor, o procedura statistica multidimensională, care a inclus mai multe etape, ca și program statistic fiind utilizat TIBCO Statistica 64. Alegerea variabilelor și identificarea variabilelor importante în gruparea elementelor a fost bazată pe experiența clinică și rolul acestora în evaluarea unui pacient cu bronșiectazii. Variabilele nominale au fost codate în 0 și 1. Variabilele continue au fost standardizate.

Pentru a reduce numărul de criterii pentru clusterizare, variabilele selectate au fost supuse analizei componentelor principale (PCA – *principal component analysis*) și componentele cu valori Eigen > 1 au fost folosite pentru clusterizare ierarhică. La prima etapa s-au construit dendrograme și s-a ales numărul optim de clustere. La a doua etapa, pentru identificarea clusterelor, am folosit metoda k-means, distanța între centroizi s-a măsurat ca distanță simplă pătratică Euclidiană.

Pentru analiza supraviețuirii în diverse clustere am utilizat metoda Kaplan-Meier și modelul hazardului proporțional Cox. Pentru ilustrarea datelor de supraviețuire s-au folosit curbele Kaplan-Meier atât la nivel global pentru tot lotul cât și pe subloturi.

Predictorii pentru evoluția nefavorabilă a bronșiectaziilor soldată cu deces au fost determinați utilizând modelul de regresie a riscului proporțional (Cox). Contribuția independentă a fiecăruia dintre factorii asociați cu mortalitatea a fost inițial evaluată în analiza univariată (rezultatele fiind exprimate prin riscul relativ - RR), ulterior fiind aplicată analiza multivariată prin modelul de regresie a riscului proporțional (Cox). Pentru modelele multivariate a fost utilizat un abord ierarhic pentru a exclude variabilele care s-au dovedit a fi asociate slab cu letalitatea ($p > 0,05$). Ratele hazardului (HR) sunt raportate cu intervalele de încredere 95% (CI95%) pentru tendințe semnificative ($p < 0,05$).

2.5 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).

2.6 Concluzii capitolul 2

1. Elaborarea conceptului și *design*-ului cercetării a fost bazat pe obiectivele trasate pentru realizarea scopului prevăzut, cercetarea științifică fiind realizată consecutiv în patru etape.
2. În scopul realizării obiectivelor cercetării a fost efectuat un studiu de tip observațional descriptiv transversal și analitic și studiu de cohortă cu monitorizarea pacienților pentru o perioadă de 36 luni de la includerea în studiu (2017-2021).

3. Lotul de studiu a inclus 448 pacienți consecutivi, spitalizați sau consultați în cadrul Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada anilor 2014-2019.
4. 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.
5. 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 hazardului proporțional Cox.

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

3.1 Caracteristica generală a lotului de studiu

Au fost colectați prospectiv 459 pacienți adulți cu bronșiectazii, 11 dintre aceștia fiind diagnosticați cu fibroză chistică au fost excluși din analiza comparativă a grupurilor etiologice. Astfel că, lotul de studiu a cuprins 448 pacienți cu BNFC.

Caracteristici demografice

Caracteristicile demografice ale lotului de studiu sunt prezentate în tabelul 3.1. Remarcăm o pondere ușor sporită a subiecților de sex masculin 57% (255/448 cazuri) și un număr ușor mai mare al pacienților cu vârsta peste 60 ani – 227 cazuri (51%).

Tabelul 3.1 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)

Deși predomină subiecții nefumători 59% (264/448), rata fumătorilor a fost una importantă 41% (184/448 cazuri), dintre care 111 cazuri (25%) erau fumători curenți, IF constituind 33,5±21,2 pachet/an.

Cu o ușoară predominare a pacienților din mediul rural 53% (238/448) distribuția geografică pe țară a subiecților recrutați a cuprins toate raioanele Republicii Moldova și este prezentată în figura 3.1, atestând o pondere mai mare a numărului de subiecți recrutați din zona centru (figura 3.2), probabil datorită unui număr mai mare de subiecți recrutați din municipiul Chișinău. Datele au fost raportate la numărul populației în Republica Moldova la 1/01/2020 conform datelor anuarului statistic al sistemului de sănătate din Republica Moldova.

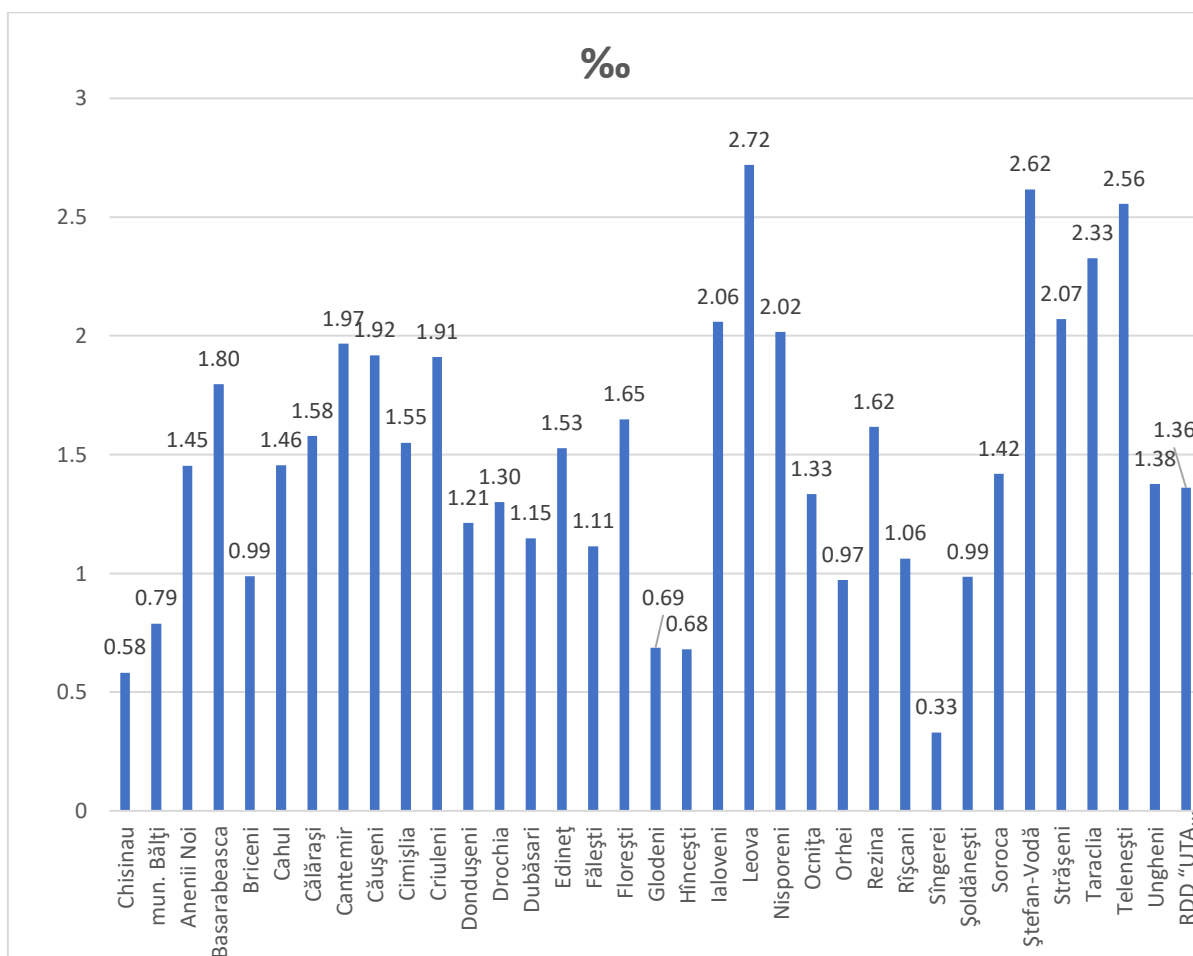


Figura 3.1 Distribuția geografică a pacienților cu BNFC

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 (figura 3.3), fiind și o perioadă îndelungată de la apariția simptomelor până la confirmarea diagnosticului prin HRCT torace (mediana 8 ani (IQ 2-19)).

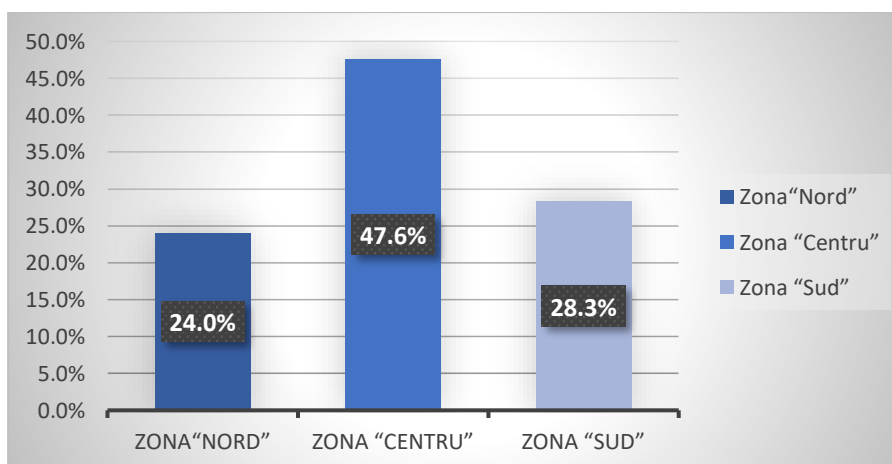


Figura 3.2 Ponderea pacienților cu BNFC din diverse zone geografice

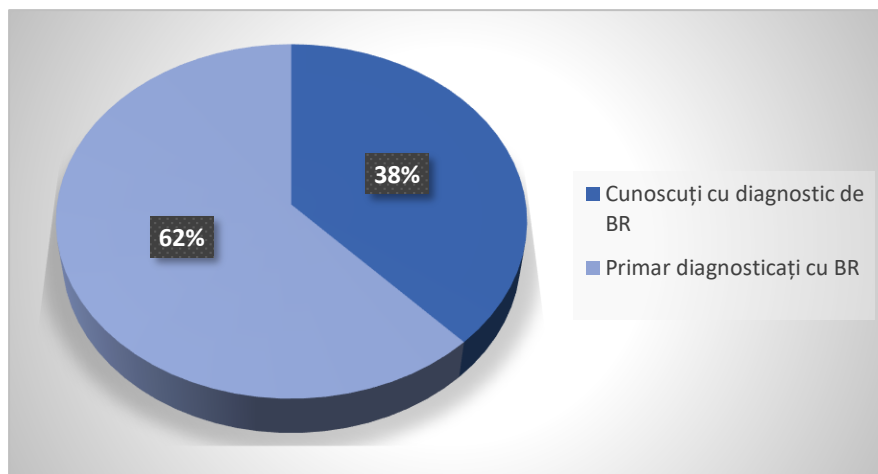


Figura 3.3 Pacienții primar diagnosticați cu BNFC la momentul includerii în studiu

Durata simptomelor până la stabilirea diagnosticului a fost 10 ani (IQ 4-20 ani), care prezenta o diferență statistic semnificativă față de grupul cu diagnostic cunoscut de bronșiectazii, unde durata simptomelor era de 20 ani (IQ 9-34 ani); $p < 0,0001$. La analiza duratei de timp de la apariția simptomelor (tuse, bronhoree) până la stabilirea diagnosticului de bronșiectazii s-a constatat diagnosticarea tardivă în ambele loturi de pacienți, cu o durată mai mare în lotul BNFC primar diagnosticate (5 (2-15) ani vs 8 (2-19) ani; $p = 0,05$). Durata bolii în grupul pacienților cu diagnostic preexistent a fost de 6 ani (IQ 3-15 ani). S-a observat o diferență statistic semnificativă conform vârstei pacienților, lotul cu diagnostic prestabilit fiind cu o vârstă mai mică 57,5 (46-64) ani vs 61 (52-68) ani; $p = 0,001$ (tabelul 3.2).

Tabelul 3.2 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	$p = 0,001$

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 (figura 3.4). 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.

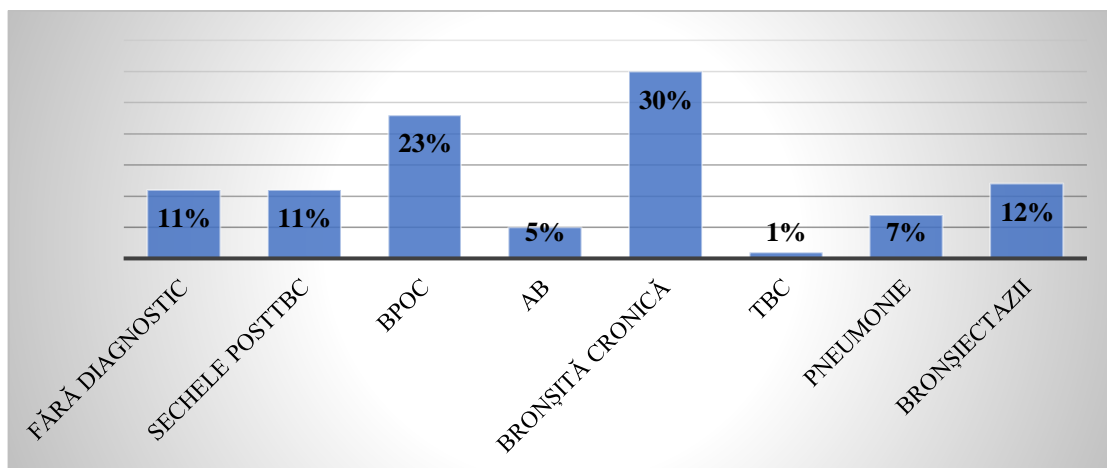


Figura 3.4 Diagnosticul până la includerea în studiu a pacienților cu BNFC

Evaluarea tratamentului utilizat până la includerea în studiu a determinat că doar 216 pacienți (48%; 95%CI:43,4-52,6) administrează tratament la domiciliu.

Cei mai mulți folosesc bronhodilatatoare de scurtă durată:

- beta 2 agoniști cu acțiune rapidă (Salbutamol) – 24 %; 95%CI: 20-27,9 (107 subiecți);
- combinația beta 2 agonist + anticolinergic cu acțiune de scurtă durată (fenoterol hidrobromid+ipratropiu bromid) – 22%; 95%CI: 18,2-25,8 (97 subiecți).

Combi-nația 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). Măsurile de kinetoterapie și nebulizare cu soluție hipertona au raportat doar 32 pacienți (7%; 95%CI: 4,6-9,4).

Tratamentul 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.

Caracteristici clinice

Principalele caracteristici clinice ale pacienților din lotul de studiu sunt prezentate în tabelul 3.3. Analiza lotului de studiu conform numărului de exacerbări în ultimul an a pus în evidență predominarea pacienților din categoria "exacerbatori frecvenți", 78% cazuri (95%CI: 74,2-81,8) prezentând peste 2 exacerbări (figura 3.5), dintre care minim una cu necesitatea de spitalizare.

Tabelul 3.3 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, kg/m^2 , 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, ml/24 ore			
În exacerbări mediana (IQ), ml	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
Semne ale sindromului bronșic			
• raluri sibilante/ronflante	327	73%	68,8-77,1

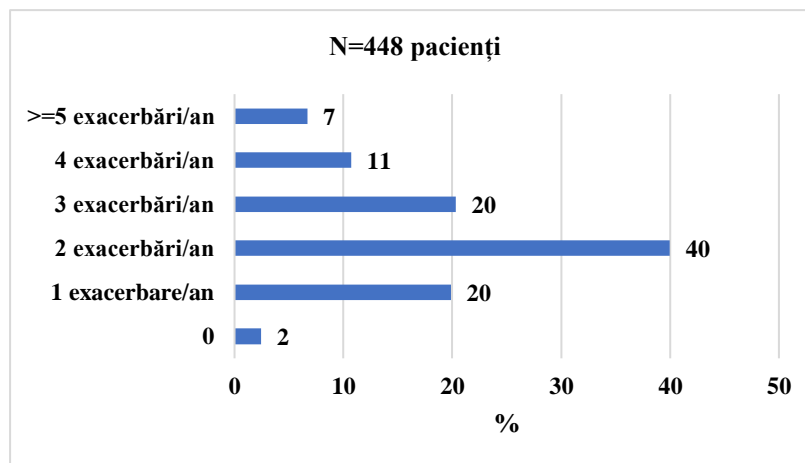


Figura 3.5 Distribuția pacienților BNFC funcție de numărul de exacerbari în ultimul an

Conform numărului de exacerbari care au necesitat spitalizare 46% (95% CI:41,3-50,6) au prezentat ≥ 2 internări pe parcursul ultimului an, iar 47% (95% CI:42,4-51,5) au avut 1 spitalizare (figura 3.6). Doar 7% (95% CI:4,6-9,4) dintre pacienți nu au avut nevoie de spitalizări.

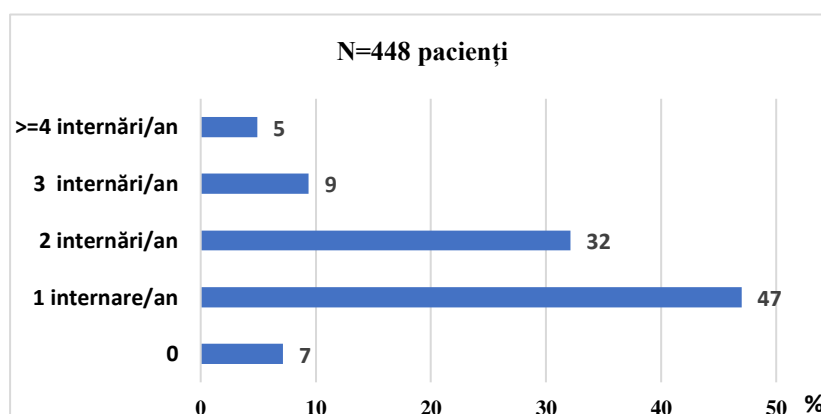


Figura 3.6 Numărul de exacerbari necesitând internare în anul precedent înrolării în studiu

Conform IMC cea mai mare pondere au avut-o pacienții normoponderali 43% (192 cazuri), dar se remarcă și proporția importantă de pacienți cu IMC scăzut (sub $18,5 \text{ kg/m}^2$) - 64 pacienți (14%). Un grad sever de dispnee prezentau 65% pacienți: mMRC 3 - 180 subiecți (40%); mMRC 4 - 113 subiecți (25%). Tusea cu bronhoree prezentă la 92% (414 subiecți), a evidențiat caracterul purulent al expectorației în 52% cazuri. Hemoptizia s-a identificat la 114 pacienți (25%).

Asocierea semnelor de insuficiență respiratorie (hipoxemia), considerat ca și unul dintre criteriile de severitate a bolii, au prezentat 69% (308 cazuri) (tabelul 3.3), la 71 dintre pacienți hipoxemia fiind cu SaO_2 sub 90%. Hipocratismul digital atestat doar în 6% cazuri (tabelul 3.3).

Caracteristici imagistice

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.

Caracteristicile imagistice identificate la radiografia toracelui la pacienții din lotul de studiu sunt prezentate în tabelul 3.4. Semnul "opacităților inelare" și cel al "șinelor de tramvai" traduc aceeași anomalie anatomică, dar în două proiecții diferite. Semnul "șinelor de tramvai" este caracterizat de opacități liniare aproape paralele (cei doi pereți ai bronhiei) separate de un spațiu transparent (aerul din bronhie) și prezintă dilatarea lumenului și îngroșarea pereților bronșici (figura 3.7 A) în studiul nostru fiind cel mai frecvent semn identificat – în 376 cazuri (84%). Semnul "opacității inelare" este caracterizat de un inel cu contur net și centru clar (bronhia este ortogradă față de fascicolul de raze), uneori fiind vizualizat un alt inel opac (artera) tangent la opacitatea bronhiei. Semnul "opacității inelare" a fost identificat în 90 cazuri (20%). Prezența unor imagini chistice multiple mici, având forma cifrei 8 sau în rozetă, cu zone de hipertransparentă în interior (figura 3.7 C, D) a fost demonstrată în 217 cazuri (48%).

Nivel hidro-aeric în interiorul opacităților inelare a fost demonstrat în 37 cazuri (8%), fiind atestat mai des în formele severe cu bronșiectazii chistice în perioada exacerbărilor (figura 3.7 C). Sub forma unor cordoane opace divergente de la hil spre bazele pulmonare sunt vizualizate bronhiile pline cu secreții (figura 3.7 B), dispuse pe traiectul topografic al bronhiilor, cu un calibru în scădere progresivă spre periferie. Determinate mai des de secreții endobronșice vâscoase, aceste tipuri de leziuni imagistice au fost identificate, în special, la pacienții cu ABPA (figura 3.10) și DCP.

Reducerea asimetrică a câmpurilor pulmonare cu opacități parenchimotoase datorată atelectaziilor segmentare sau lobare a fost prezentă în 103 cazuri (23%), uneori fiind însoțită de deplasarea fisurilor și/sau ștergerea conturului diafragmului (figura 3.7 C).

Sindromul de hiperinflație, ca și manifestare imagistică a emfizemului, a fost prezent în 62% cazuri (277 pacienți) – figura 3.7; 3.11. La examenul prin HRCT torace a fost posibilă evaluarea tipurilor morfologice de emfizem (figurile 3.10; 3.25).

Tabelul 3.4 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)

S-a remarcat un număr important de pacienți cu colecții lichidiene pleurale 10% (45 pacienți), care s-au datorat cazurilor de tuberculoză pulmonară și pleurală (4 pacienți), de insuficiență cardiacă asociată (6 pacienți), insuficiență renală (1 pacient), mezoteliom (1 pacient), dar și pleureziilor parapneumonice (31 pacienți). Pneumoniile în perioada exacerbărilor BR au avut o pondere importantă - 41% (186 pacienți). În 2 cazuri a fost confirmat empiemul pleural, ambele soldate cu deces. Într-un singur caz a fost evidențiată colecția pleurală mixtă (figura 3.12).

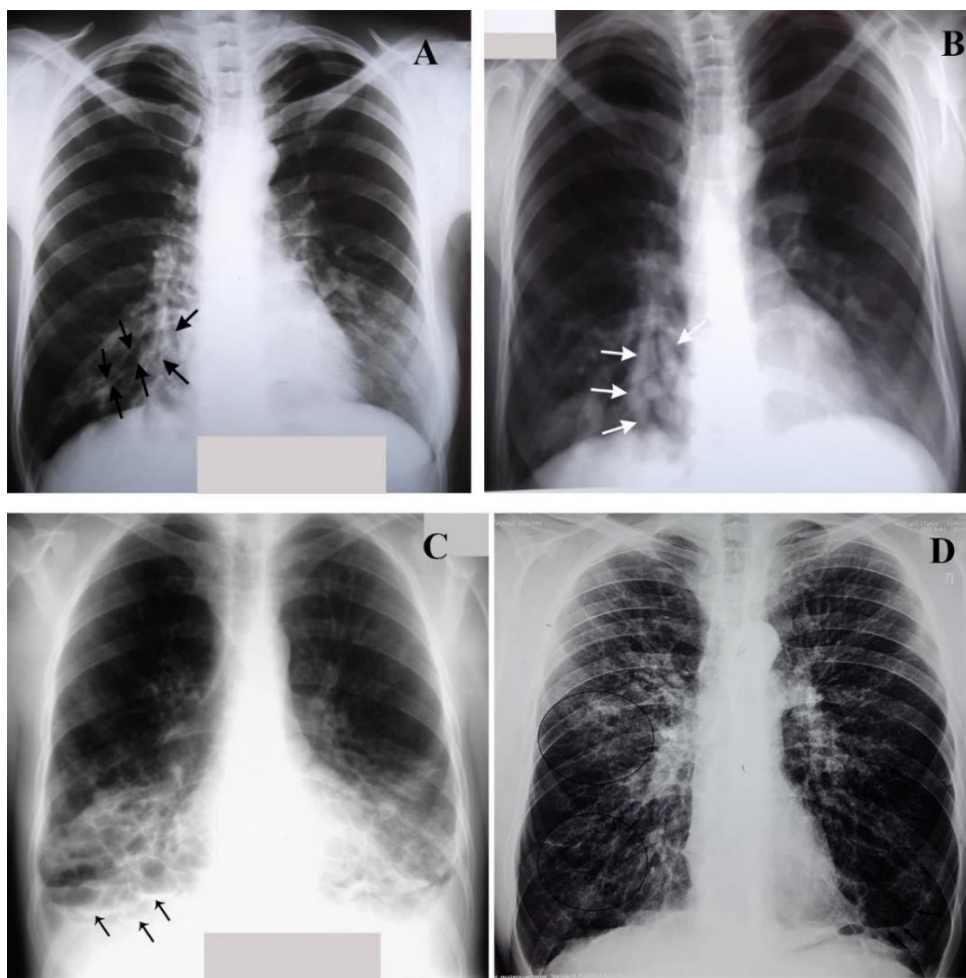


Figura 3.7 Semne imagistice de bronșiectazii vizualizate la radiografia toracelui

A, B - radiografii în incidență postero-anterioară ale unei paciente de 42 ani cu bronșiectazii postinfecțioase (cu simptome din copilărie diagnosticată cu bronșiectazii la 38 ani) prezintă semnul șinelor de tramvai în câmpurile pulmonare inferioare bilateral, dar mai evidente pe dreapta (A – săgeți negre), care în perioada exacerbărilor infecțioase au aspectul unor cordoane opace (B - săgeți albe) din impactarea cu secreții a bronhiilor dilatate. Remarcăm și prezența sindromului de hiperinflație care este mai sever la distanță de 2 ani (B) față de prima radiografie (A).

C - radiografia unui pacient de 37 ani cu bronșiectazii idiopatice, incidență postero-anterioară, prezintă multiple opacități inelare, grupate în aspect de ciorchine, unele cu nivel hidro-aeric în interior (săgeți) localizate la nivelul câmpurilor pulmonare inferioare bilateral. Se remarcă aderențe pleuro-diafragmale și pleuro-pericardice bilateral cu obliterarea sinusurilor și ștergerea conturului ambelor hemidiafragme.

D – radiografia unui pacient de 26 ani cu bronșiectazii idiopatice, cu simptome din copilărie, diagnosticat cu bronșiectazii la HRCT torace la vârsta de 25 ani (figura 3.9). Se atestă accentuarea desenului pulmonar bilateral pe contul componentei bronșice și un sindrom de hiperinflație. În câmpurile pulmonare mediu și inferior pe dreapta (cercuri negre) se determină multiple opacități inelare cu dimensiuni diferite și hipertransparențe în interior, caracterizând aspectul de rozete identificat la radiografia toracelui. Remarcăm contur imprecis al diafragmului bilateral (mai evident pe stânga) determinat de leziuni fibrotice și aderențe pleurodiafragmale (confirmate la HRCT torace figura 3.9) și prezența unei opacități inelare în câmpul pulmonar inferior pe stânga cu nivel hidro-aeric (săgeți negre), care necesită diferențiere dintre bronșiectazii chistice și bule emfizematoase supurate (la HRCT torace s-au dovedit a fi bule emfizematoase figura 3.9 D).

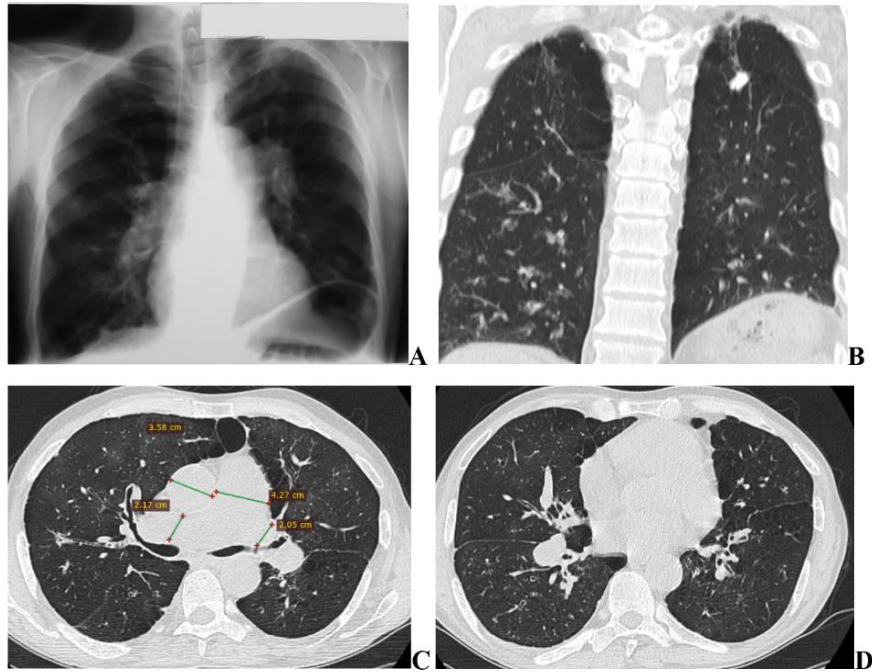


Figura 3.8 Radiografia și imaginile HRCT cutiei toracice la un pacient cu BPOC, bronșiectazii, sechele posttbc și hipertensiune pulmonară severă

Radiografia toracelui (A) pune în evidență semne de hipertensiune pulmonară cu dilatarea și bombarea arterelor pulmonare, semne de emfizem pulmonar și semne de bronșiectazii în LSS și câmpul pulmonar inferior pe dreapta, calcinat în LSS, aderențe pleurodiafragmale pe dreapta și ascensiunea hemidiafragmului stâng. Imaginile HRCT (B-D) demonstrează prezența emfizemului panacinar și paraseptal, calcinat în parenchimul pulmonar al LSS și multiple bronșiectazii cilindrice bilateral cu semne de bronșiolită infecțioasă (semnul copacului înmugurit și *air-trapping*). În secțiune axială (C) se vizualizează diametrul trunchiului arterei pulmonare 4,27 cm, fiind superior diametrului aortei ascendente (3,5 cm) cu un raport AP/Ao peste 1, semn CT de hipertensiune pulmonară.

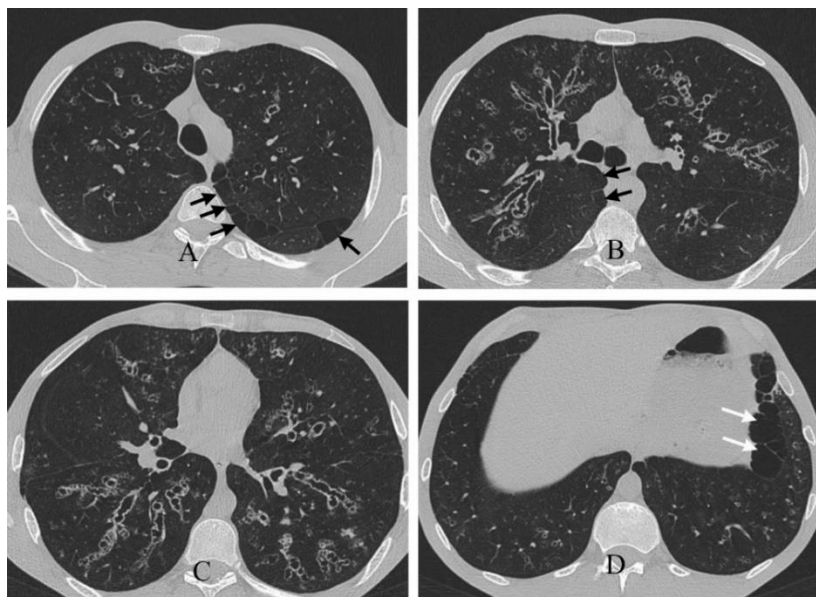


Figura 3.9 Pattern-ul distribuției difuze a bronșiectaziilor

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).

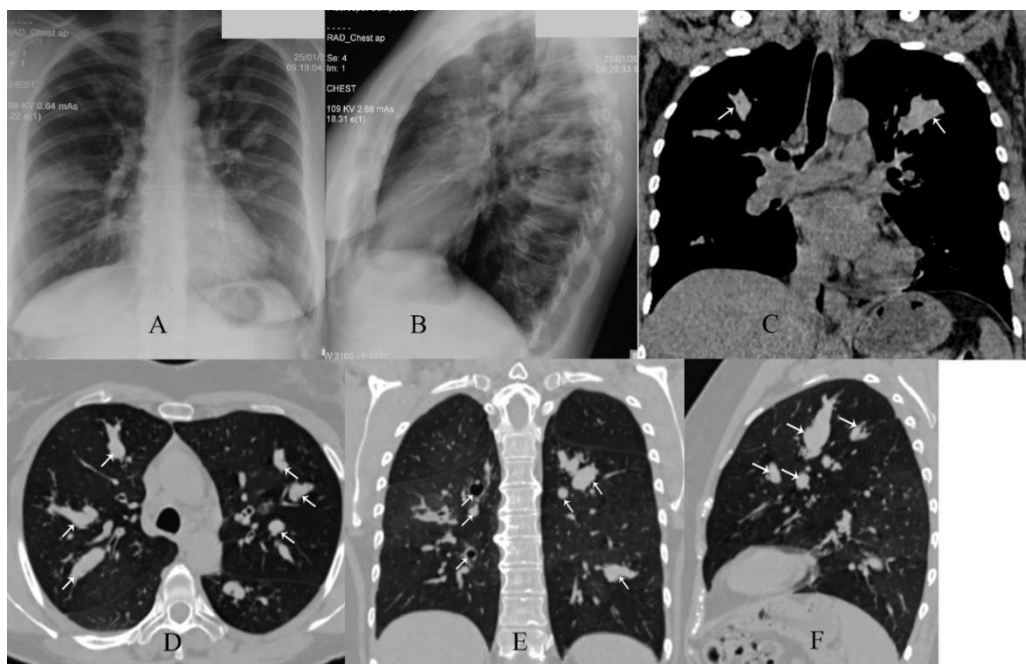


Figura 3.10 Aspergiloză bronhopulmonară alergică

Pacientă de 49 ani, cunoscută cu AB de 23 ani, la radiografia toracelui (A, B) demonstrează bronșiectazii sub forma unor cordoane opace divergente de la hil spre bazele pulmonare (bronhii pline cu secreții – semnul ”degetelor de mână”), mai evidente în lobii superiori bilaterali și parahilar. HRCT torace secțiune coronară, fereastra mediastinală (C) prezintă impactarea mucoidă cu secreții dense determinate de conținutul înalt de fier și mangan în detritul fungic (săgeți). Imaginile obținute din reconstrucții axială, coronară, sagitală în fereastra parenchimatosa (D-F) evidențiază distribuția centrală a bronșiectaziilor (majoritatea bronhiilor fiind impactate, doar unele cu lumen liber) cu vizualizarea semnului clasic de inel cu pecete (săgeți).

Fibrotoracele datorat fibrozării pleurei viscerale, din inflamația cronică pleurală (cauzată de infecții, traumatisme, iradiere, neoplazii sau tratament pentru pneumotorax), s-a atestat la radiografia toracelui atunci când era mai extins și/sau includea prezența calcificărilor (figura 3.11 A). În lotul nostru semne de fibrotorace la radiografie s-au identificat în 87 cazuri (19%), iar la CT (care permite diferențierea dintre îngroșări pleurale, placi pleurale și alte procese de la nivelul peretelui toracic) s-a atestat într-un număr semnificativ mai mare - 153 pacienți (34%). Leziuni ale traheii și bronhiilor principale au fost prezente la 3 pacienți diagnosticați cu sindromul Mounier-Kuhn, caracterizate de lărgirea lumenului și un contur neregulat, tortuos al pereților (figura 3.25).

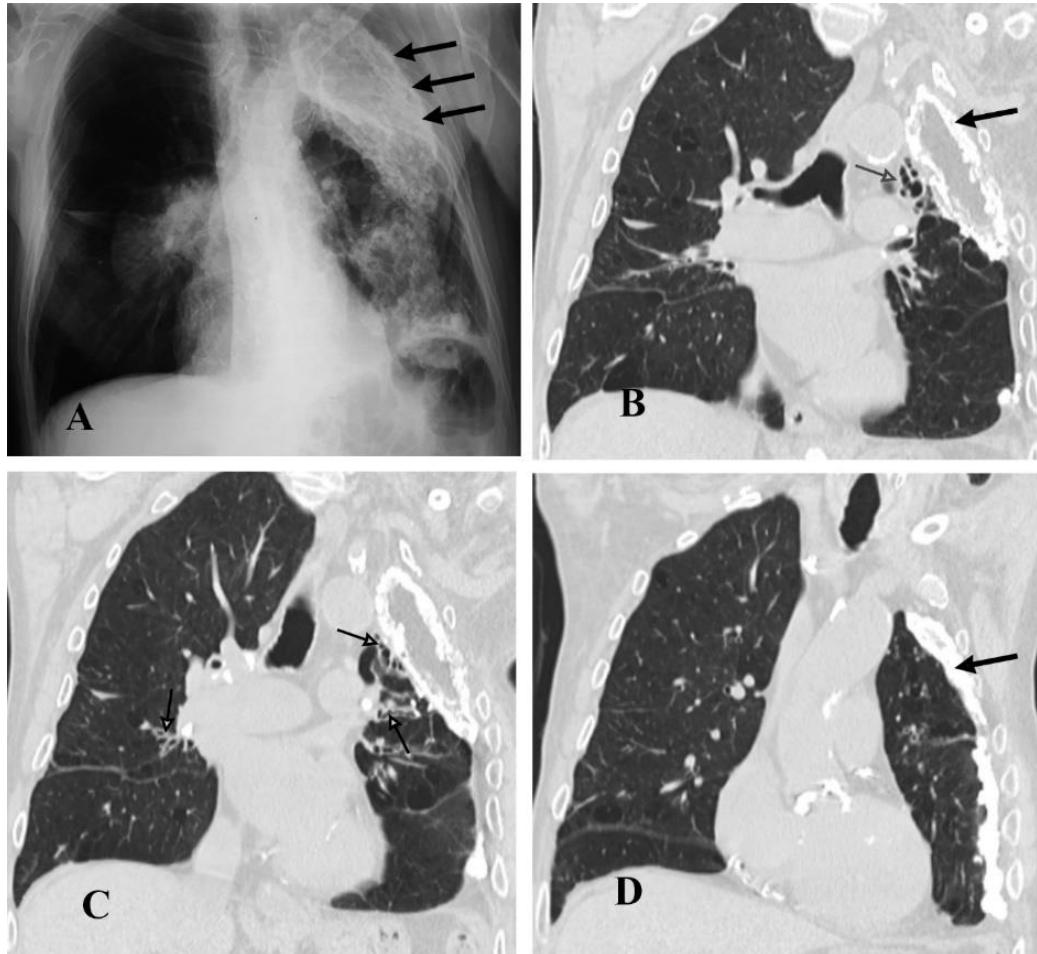


Figura 3.11 Fibrotorace și bronșiectazii posttuberculoase

Pacient 94 de ani, nefumător, la vârsta de 35 ani a suportat TB pulmonară cu destrucție, tratată chirurgical prin aplicarea oleotoracelui (instilarea intrapleurală a unei cantități de ulei mineral sau vegetal), având ca scop inducerea colapsului pulmonar cu inhibarea multiplicării și diseminării MBT. Stenoza aortică severă constituie comorbiditatea de bază. SaO₂ 87% fără suport de oxigen.

Radiografia toracelui atestă prezența unei placarde gigante fibrocalcarea pe stânga, asimetria toracelui cu rețracția hemitoracelui stâng, hemidiafragmul stâng ascensionat. Parahilar pe stânga sunt multiple opacități inelare sugestive pentru bronșiectazii, care s-au confirmat la HRCT torace (B, C). Pe dreapta parahilar identificată o arie de consolidare cu bronhogramă aerică interpretată ca și semn de edem din patologia cardiovasculară asociată. HRCT torace (B-D) prezintă în câmpul superior pe stânga o opacitate extinsă bine delimitată, de intensitate supracostală, calcificări pulmonare, ganglionare, pleurale (săgeți), aortice și coronariene multiple, fibrotorace și colecție pleurală lipidică (oleotorace) pe stânga (densitatea - 30 UH în partea dorsală a colecției și - 120 UH în partea ventrală a colecției). Bilateral aderențe pleurale masive, bronșiectazii (B, C - săgeți), emfizem.

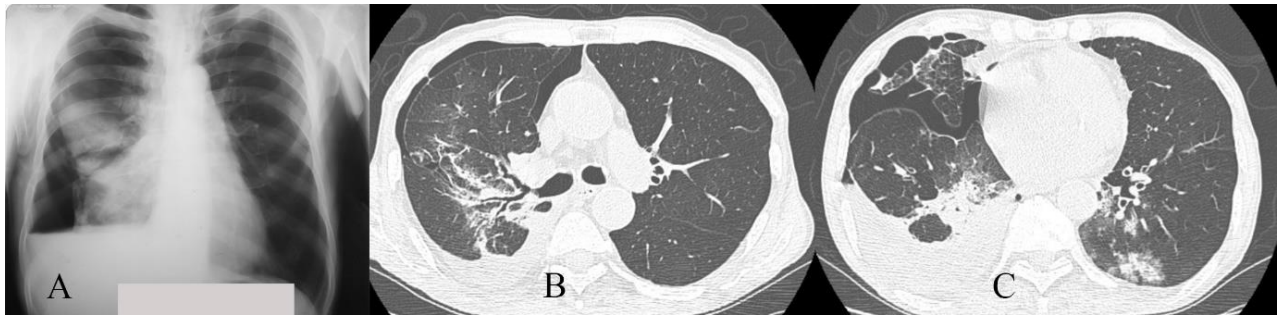


Figura 3.12 Exacerbare infecțioasă în bronșiectazii complicată cu pneumonie bilaterală și piopneumotorace la un pacient de 76 ani cu bronșiectazii idiopatiche

Radiografia toracelui (A) a identificat opacități inelare și semnul "șinelor de tramvai" parahiar pe stânga ca și manifestare a bronșiectaziilor cilindrice. Pe dreapta: sindrom de consolidare și atelectazia LID, colecție pleurală mixtă. HRCT torace (B, C) confirmă prezența bronșiectaziilor cilindrice cu distribuție predominant centrală, sindrom de consolidare și colecție pleurală mixtă.

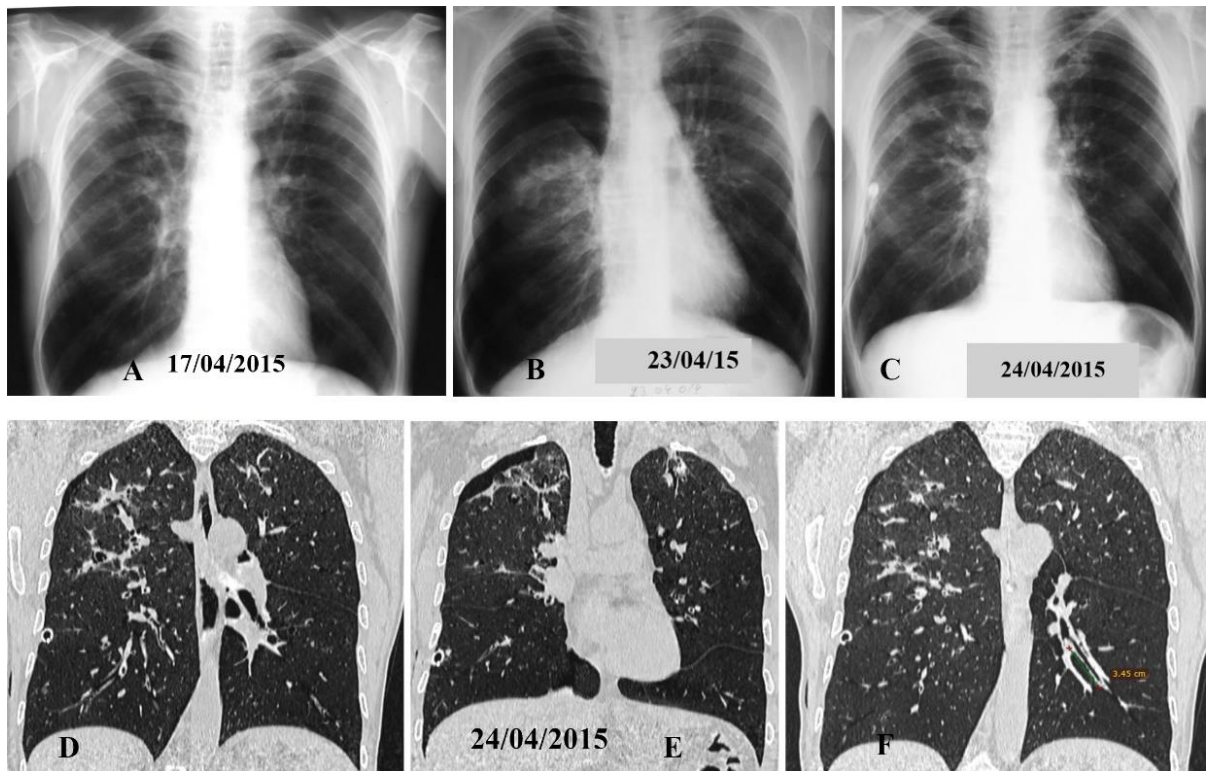


Figura 3.13 Pneumotorace la un pacient cu bronșiectazii și astm bronșic

Pacient 56 ani, cunoscut cu astm bronșic de 36 ani, administrare neregulată a tratamentului de fond, cu 2 exacerbări pe an, care au necesitat internare, cu un sindrom obstructiv sever VEMS (19% din prezis). A – radiografia toracelui prezintă semne ale sindromului de hiperinflație și o accentuare a desenului pulmonar, opacități liniare și nodulare în câmpurile superioare bilateral mai extinse pe dreapta. Suspectat pentru TB, examenul bacteriologic și testele moleculare din spută nu au confirmat MB. S-a efectuat FBS cu obținerea aspiratului bronșic pentru teste bacteriologice, care s-a complicat cu pneumotorace iatrogen pe dreapta, confirmat la radiografie (B), rezolvat prin aplicare de dren (C). HRCT torace (D-F) a identificat prezența bronșiectaziilor tubulare bilateral, infiltrație peribronșică în lobul superior pe dreapta și a confirmat pneumotoracele în volum mic.

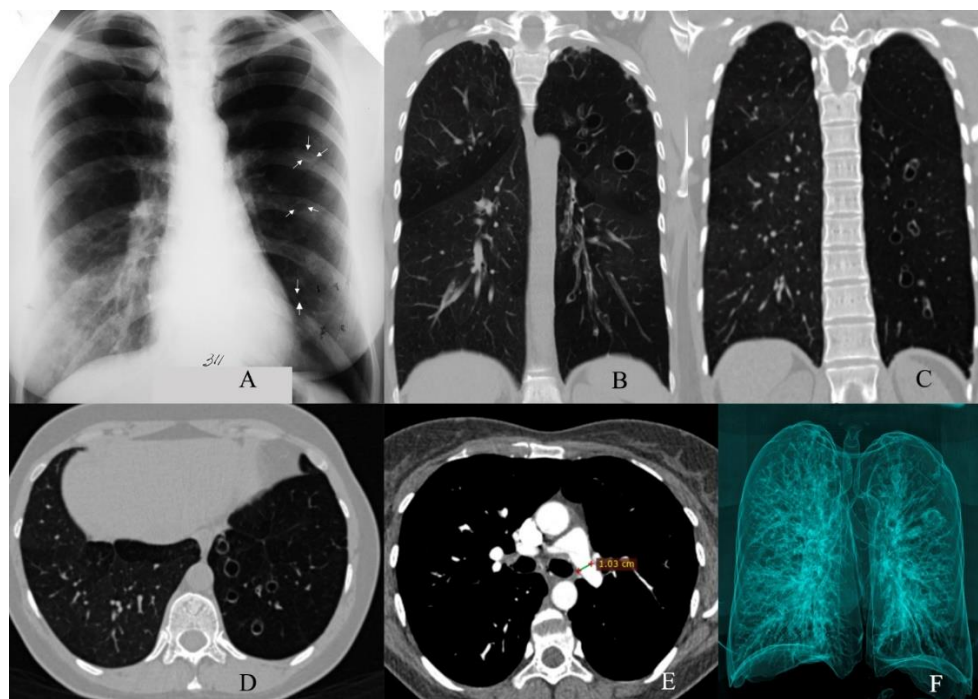


Figura 3.14 Leziuni imagistice la o pacientă de 42 ani cu sindrom Swyer-James

Pe radiografia toracelui în incidență postero-anterioară se vizualizează hipertransparența unilaterală a hemitoracelui stâng, și opacități inelare cu hipertransparențe în interior (săgeți). Imaginile HRCT în fereastra mediastinală secțiuni coronale (B,C) și axială (D) confirmă geneza hipertransparenței din emfizem cu evidențierea unui desen vascular mai sărac la nivelul plămânului stâng, dar și mozaicism cel mai probabil din *air-trapping*. Opacitățile inelare vizualizate la radiografie au fost identificate într-un număr mult mai mare la HRCT și reprezintă bronșiectazii saculare (semnul "inelului cu pecete"). Remarcăm prezența și a bronșiectaziilor cilindrice (B) în lobul inferior pe stânga (semnul "șinelor de tramvai", lipsa dihotomizării normale a bronhiilor). Examenul HRCT cu administrarea substanței de contrast confirmă hipoplazia arterei pulmonare stângi (E). Imaginea obținută prin reconstrucții 3D ale căilor aeriene (F) evidențiază asimetria dezvoltării arborelui bronșic cu o hipoplazie a sistemului bronșic pe partea afectată (stângă), precum și prezența bronșiectaziilor chistice.

În 11 cazuri s-a atestat deteriorare severă a arhitectonicii parenchimului pulmonar cu substituie practic completă prin leziuni fibro-chistice din bronșiectazii chistice și cavități restante - "plămân distrus" (figura 3.15).

Cazurile cu hipertransparență unilaterală au fost evaluate pentru diagnosticul diferențial dintre sindromul Swyer-James și alte cauze (embolia arterelor pulmonare, emfizemul lobar congenital, emfizem compensator postlobectomie, pneumotorace, aspirațiile de corp străin), fiind identificați 9 pacienți cu sindrom Swyer-James (figurile 3.14; 3.18-3.20).

O mare parte dintre pacienți au prezentat o combinație a categoriilor morfologice clasice descrise de Reid [55] (cilindrice, varicoase sau chistice), care au putut fi clar delimitate la HRCT torace. Evaluând sensibilitatea radiografiei pentru identificarea bronșiectaziilor bazată pe semnul "șinelor de tramvai", s-a atestat prezența acestui semn pe radiografie în 376 cazuri, dovedind o

sensibilitate de 83,9% (95%CI: 80,1-87,2). Prezența opacităților inelare la radiografie, care traduc bronșiectaziile chistice atestată în 90 cazuri, iar la HRCT torace 241 cazuri, ceea ce redă o sensibilitate de 37,3% (95%CI: 31,2-43,7).

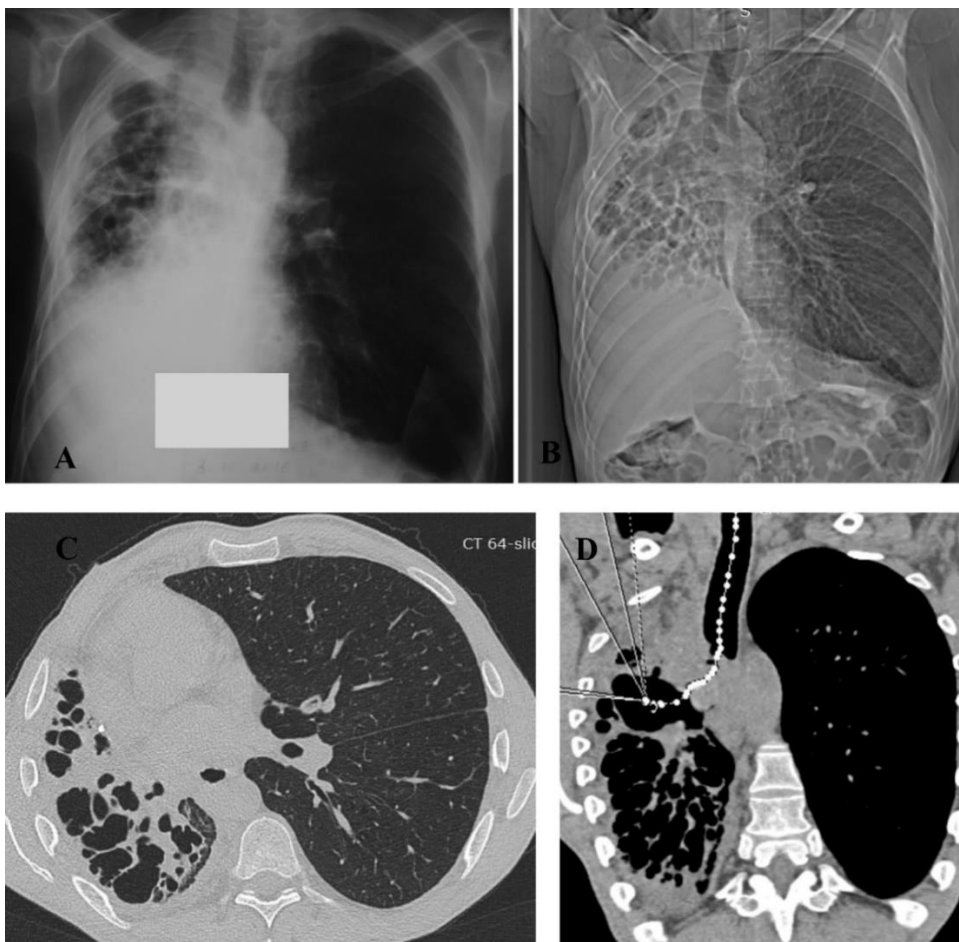


Figura 3.15 Plămân distrus la un pacient cu bronșiectazii postinfecțioase

Pacient de 46 ani, fumător curent, IF 28 pachet/an, care a suportat un traumatism toracic complicat cu pneumonie 4 ani anterior actualei adresări. Nu are arhivă imagistică.

A – radiografia toracelui incidență postero-anterioară pune în evidență asimetria toracelui cu reducerea hemitoracelui drept, deplasarea organelor mediastinale spre dreapta și ascensionarea hemidiafragmului drept, emfizem compensator pe stânga. În câmpul pulmonar pe dreapta se atestă multiple opacități inelare cu hipertransparențe în interior, fiind presupusă geneza din bronșiectazii a acestora.

B-D – HRCT torace confirmă deformare severă a căilor aeriene cu bronșiectazii chistice care au substituit parenchimul pulmonar, mai clar vizualizate în imaginea de reconstrucție (D). Remarcăm îngroșarea pleurei cu semne de pahipleurită și o colecție pleurală lichidiană cantitate mică pe dreapta, unice calcinate.

Ponderea diferitor semne de însoțire în bronșiectazii identificate la radiografie este arătată în tabelul 3.4, iar a celor identificate la HRCT torace în tabelul 3.5.

Tabelul 3.5 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	231 (51%)	46,3-55,6
Noduli centrolobulari difuz răspândiți	140 (31%)	26,7-35,2
Noduli centrolobulari localizați	91 (20%)	16,3-23,7
Semne de emfizem		
Emfizem	303 (67%)	62,6-71,3
Centrolobular	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
Calcinat		
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

Testele funcționale pulmonare (spirometrie, bodypletismografie, pulsoximetrie și capacitatea de difuziune a CO prin membrana alveolocapilară) la pacienții cu BNFC au permis evidențierea spectrului tulburărilor funcționale prezentat în tabelul 3.6.

Tabelul 3.6 Disfuncția ventilatorie 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

La spirometrie o diminuare a VEMS s-a observat în 81% (361/448). Cei mai mulți pacienți au prezentat o diminuare moderată a VEMS-ului ($\leq 50 - >30\%$) – 43% (157/361), o diminuare ușoară a VEMS-ului ($<80 - >50\%$) fiind observată la 34% (122/361). Cea mai mică pondere au avut-o pacienții cu o diminuare severă a VEMS-ului ($\leq 30\%$) – 23% (82/361).

Defectul ventilator obstructiv manifestat prin scăderea raportului VEMS/CVF $<70\%$ a fost înregistrat la 59% (265/448). De remarcat, prezența scăderii fluxului la nivelul căilor aeriene de calibru mic, exprimată prin micșorarea MMEF₂₅₋₇₅, care a fost identificată la 90% (405/448).

Fenomenul de *air-trapping*, datorat colapsului regional al căilor aeriene mici și evidențiat la examenul funcțional prin metoda bodypletismografică (valori crescute ale VR și normale ale CPT), a fost înregistrat la 43 % (176/406).

Fenomenul de hiperinflație a fost observat la 38% (155/406). Defectul ventilator restrictiv a fost suspectat la spirometrie 10% (46 pacienți), exprimat prin scăderea CVF concomitent cu majorarea raportului VEMS/CVF. Prin metoda bodypletismografică (valori mici ale CPT concomitent cu indicele Tiffneau în limite normale) s-a confirmat la doar 7 pacienți. Un defect ventilator mixt, definit ca și micșorarea concomitentă a indicelui Tiffneau și a capacității pulmonare totale, a fost atestat doar în 2 cazuri.

La evaluarea modificărilor difuziunii gazelor am identificat micșorarea DLCO în 79% (314/395).

În baza celor prezentate putem concluziona că în lotul nostru de studiu ponderea pacienților cu o funcție pulmonară păstrată a fost doar de 9,5 % (43 cazuri), iar fenomenele obstructive au fost identificate ca și cele prevalente.

Hipoxemia evidențiată în 69% (308/448), doar în 16% (71/448) a fost sub 90%. Cea mai mare parte dintre pacienții cu hipoxemie au prezentat valori ale SaO₂ cuprinse între 90-95% - 77% (237/308).

Examenul microbiologic s-a practicat pe prelevatele de spută și LBA, la necesitate efectuate însămânțări ale lichidului pleural. Specimenele de spută au fost colectate în 100% (448) cazuri, obținute în perioada exacerbarii infecțioase. La pacienții, la care s-au identificat germeni potențial patogeni, au fost colectate spute și pe parcursul următoarelor luni pentru a identifica cazurile cu colonizare cronică. Sputoculturile au fost pozitive în 292 cazuri (65%; 95%CI:60,6-69,4), rezultatele obținute fiind prezentate în tabelul 3.7. În 237 cazuri au fost izolate bacterii (dintre care în 104 cazuri erau în asociere cu specii de *Candida*), în 24 cazuri izolat specii de levuri *Candida* și în 7 cazuri fungi filamentoși din genul *Aspergillus*. În 22 cazuri a fost confirmată *M.tuberculosis* și în 2 cazuri NTM. Combinații a doi și mai mulți germeni s-au determinat în 53 cazuri (18%; 95%CI:13,6-22,4) din 292 culturi pozitive.

Tabelul 3.7 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

Ponderea cea mai mare din spectrul germenilor patogeni s-a constatat pentru *P.aeruginosa* 25% (95%CI:20-30), urmată de *K.pneumoniae* - 13% (95%CI:9,1-16,8) și *S.aureus* - 7% (95%CI:4-9,9).

Dintre 237 tulpini bacteriene izolate din sputocultură 178 (75%; 95%CI:69,5-80,5) au fost bacterii fără rezistențe la antibacteriene sau cu rezistență la o singură clasă de antibacteriene, 53 cazuri (22%; 95%CI:16,7-27,3) - MDR, 5 cazuri (2%; 95%CI:0,2-3,7) - XDR, 1 caz - PDR. Dintre

cazurile XDR 2 cazuri au fost cu *K.pneumoniae* și 3 cazuri *P.aeruginosa*. Cazul PDR era cu *Acinetobacter*.

Din 53 cazuri MDR cu *P.aeruginosa* erau 38 pacienți, cu *K.pneumoniae* - 4 pacienți, cu *S. aureus* - 2 cazuri, cu *E.coli* - 4 cazuri, cu *St.haemolyticus* - 3 pacienți și *Moraxella* - 2 pacienți.

Dintre cazurile identificate cu *M.tuberculosis* în 3 cazuri din 22 au fost tulpini MDR. În 2 cazuri din grupul pacienților cu BNFC HIV/SIDA diagnosticul de tuberculoză s-a stabilit fără confirmare microbiologică.

În 335 cazuri (75%; 95%CI:71-79) s-a efectuat fibrobronhoscopia (FBS) cu evaluare BAAR și însămânțarea aspiratului bronhoalveolar pe medii de cultură pentru bacterii, fungi și micobacterii. Dintre cele 335 cazuri în care s-a efectuat FBS sputoculturile au fost pozitive în 231 cazuri (69%; 95%CI:64-73,9). Însămânțări pozitive din LBA s-au obținut în 52/335 cazuri (15%; 95%CI:11,2-18,8), în 8 cazuri fiind identificate *M. tuberculosis*. Doar în 5 cazuri cu sputoculturi negative LBA a identificat germeni patogeni (4 cazuri *P.aeruginosa* și 1 caz *H.influenzae*). Germenii identificați la însămânțarea LBA sunt prezentați în tabelul 3.8. Doar în 17 cazuri (5%; 95%CI:2,7-7,3) FBS s-a efectuat în prima zi de la spitalizare, în marea majoritate a cazurilor (71%; 95%CI:66,1-75,8) FBS fiind efectuată în zilele 2-6 de spitalizare, după inițierea antibioticoterapiei, ceea ce ar putea explica identificarea unui număr mai mic de culturi pozitive, aceștia fiind în mare parte pacienții colonizați cu germeni potențial patogeni sau identificați cu *M.tuberculosis* sau cu NTM.

Tabelul 3.8 Spectrul germenilor 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.catarhalis</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

Remarcăm o sensibilitate joasă a metodei culturale pentru diagnosticarea infecțiilor fungice. Sputoculturi pozitive pentru *Aspergillus spp.* au fost obținute în 7 cazuri din 31 cazuri diagnosticate cu aspergiloze (27 cazuri – aspergiloză pulmonară cronică, 4 cazuri – bronșită

aspergilară), diagnosticul în celelalte cazuri fiind bazat pe rezultatele testelor serologice, histologice și imagistice.

Dintre cele 7 cazuri cu sputoculturi pozitive în 4 cazuri au fost identificate colonii de *Aspergillus fumigatus*, în 2 cazuri identificate colonii de *Aspergillus niger*, 1 caz – cu 2 tipuri de colonii de *Aspergillus lentulus* și *Aspergillus fumigatus* (figura 3.16).

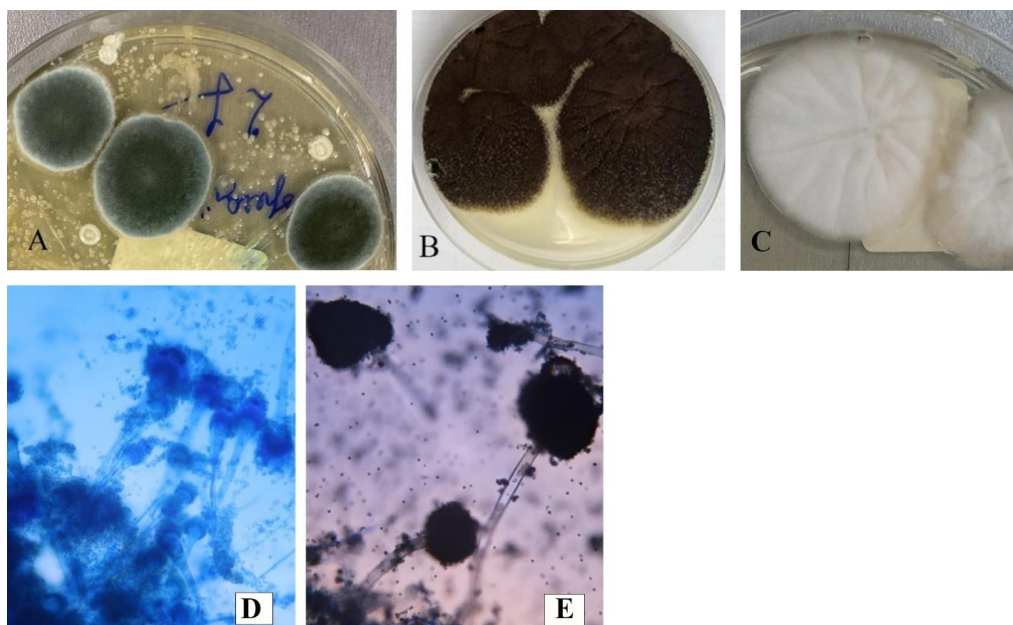


Figura 3.16 Colonii de fungi din genul *Aspergillus*

A – Colonii *A. fumigatus*; B – Colonii *A. niger*; C – Colonii *A. lentulus*.

D - Examenul microscopic din cultură de *A. fumigatus*, care prezintă capete sporulante cu vezicule și un șir de philide la nivelul celor două treimi externe ale suprafeței, conidiile sunt dispuse în lanțuri paralele. E - Examenul microscopic din cultură de *A. niger*, care prezintă capetele sporulante cu conidiofori, vezicule globuloase și philide dispuse în unul sau două șiruri pe toată suprafața.

Colonizare cronică cu germeni patogeni a fost determinată în 133 cazuri (30%, 95% CI: 25,7-34,2). *P.aeruginosa* a fost cel mai frecvent identificat germene - 62 cazuri (13,8%; 95% CI: 10,6-17), urmat de *K.pneumoniae* - 25 cazuri (5,6%; 95% CI: 3,5-7,7), *Aspergillus* - 19 cazuri (4,2%; 95% CI: 2,3-6), *S.aureus* - 17 cazuri (3,8%; 95% CI: 2-5,5), *H.influenzae* - 6 cazuri (1,3%; 95% CI: 0,2-2,3).

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 $R^2=0,18$; $p<0,0001$; 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 3.9 Structura etiologică a BNFC în lotul de studiu (N=448)

Etiologia BNFC	N=448	%	%, CI
Idiopatice	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 ulceroasă nespecifică	1	0,2	0 - 6,7
Reflux gastro-esofagian	1	0,2	0 - 6,7

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 3.9. S-a evidențiat o pondere înaltă a BR posttuberculoase 21% (92 cazuri), asociate BPOC 18% (81 cazuri) și postinfecțioase (infecții în copilărie, pneumonii, abces pulmonar, rujeolă) 15%

(66 cazuri). Un număr mai mic de pacienții a fost de BR asociate astmului bronșic 4% (16 cazuri). A fost evidențiat un grup de pacienți cu bronșiectazii asociate infecției HIV, diagnosticați primar în stadiul SIDA - 3% (15 cazuri).

Calitatea vieții la pacienții cu bronșiectazii

Aprecierea calității vieții s-a realizat prin chestionarul *QOL-B* (anexa 1), un instrument descriptiv cu ajutorul căruia a fost posibilă analiza unei game variate de efecte ale bolii însumate în scoruri finale (de la 0 la 100) pentru fiecare dintre cele 8 domenii analizate: activitate fizică, impact al bolii, vitalitate, statut emoțional, impact social, impact tratament, sănătate, simptome respiratorii (tabelul 3.10).

Tabelul 3.10 Calitatea vieții evaluată prin chestionarul *QOL-B* la pacienții cu BNFC

Domenii <i>QOL-B</i>	Pacienți BNFC N=448	
	Scor mediana, puncte	IQ
Activitate fizică	26,7	6,7-40
Impactul bolii	40,0	26,7-60
Vitalitate	44,4	22,2-55,6
Statut emoțional	66,7	41,7-75
Impact social	41,7	25-58,3
Impact tratament (N=216)	66,7	44,4-88,9
Sănătate	25	16,7-41,7
Simptome respiratorii	51,9	37-70,4

Am remarcat cele mai mici scoruri pentru domeniile "activitate fizică" - 26,7 puncte cu intervalul dintre cuartile (6-40 puncte) și "sănătate" - 25 puncte cu intervalul dintre cuartile (16,6-41,7 puncte). Scoruri mai mari au fost obținute pentru domeniul "statut emoțional" - 66,7 puncte (41,7-75 puncte) și "impact tratament" - 66,7 puncte (44,4-88,9 puncte). Chestionarea a evidențiat că doar 216 pacienți (48%; 95% CI:43,4-52,6) administrează tratament la domiciliu, 52% cazuri (95% CI:13,6-22,4) administrează tratament doar la internarea în staționar.

Pe celelalte domenii au fost determinate următoarele scoruri: "impactul bolii" - 40 puncte (26,6-60 puncte), "vitalitate" - 44,4 puncte (22,2-55,6 puncte), "impact social" - 41,7 puncte (25-58,3 puncte), "simptome respiratorii" - 51,9 puncte (37-70,4 puncte).

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). Ponderea formelor rare de bronșiectazii este prezentată în figura 3.17.

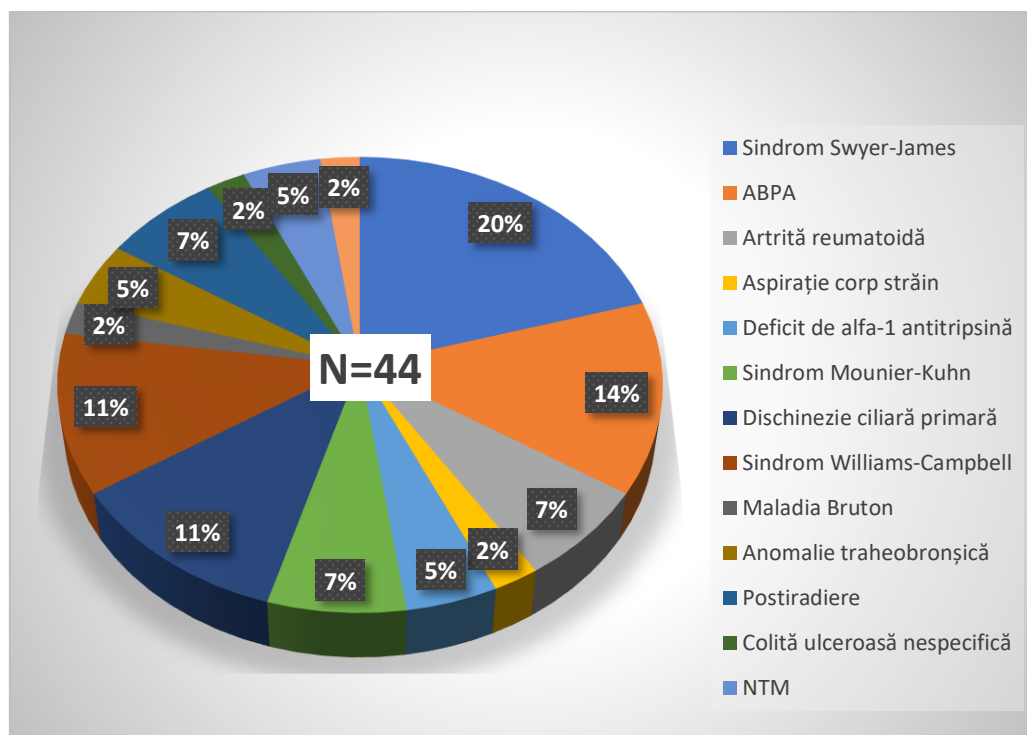


Figura 3.17 Ponderea formelor rare de BNFC

Dintre formele rare de bronșiectazii cea mai mare pondere a avut-o sindromul Swyer-James-MacLeod (9 cazuri). Stare clinică secundară bronșiolitei obliterante de etiologie infecțioasă, sindromul Swyer-James-MacLeod este printre bolile pulmonare rare, care poate rămâne asimptomatic sau eronat inclus sub umbrela altor boli (cum ar fi bronșita cronică, bronhopneumopatia cronică obstructivă, astmul bronșic, bronșiectazii idiopatice), pacienții solicitând consult medical la apariția infecțiilor pulmonare recurente, dispneei sau hemoptiziilor.

Sindromul Swyer-James-MacLeod a fost suspectat în cazurile cu hipertransparență pulmonară unilaterală la radiografie și confirmat prin HRCT torace caracterizat de emfizem și fenomenul de *air-trapping* cu hipoplazia arterei pulmonare de partea afectată (vasele periferice nu se dezvoltă, rămân la nivelul, la care erau când a fost suportată infecția cauzală). În toate cele 9 cazuri la evaluarea antecedentelor personale patologice a fost identificat episodul infecțios sever în primii 2 ani de viață.

Diagnosticul de SSJM a fost stabilit pentru prima dată la includerea în studiu, deși pacienții prezentaseră criterii clinice și imagistice sugestive și anterior. Monitorizați sub umbrela diagnosticului de bronșită cronică până la vârsta de adult, când s-a efectuat HRCT toracelui și au fost confirmate BR. Principalele caracteristici clinice și imagistice ale pacienților cu sindrom Swyer-James din studiul nostru sunt prezentate în tabelul 3.11 și 3.12.

Tusea cronică cu expectorație a fost raportată de toți pacienții, iar în două cazuri se asocia cu episoade frecvente de hemoptizie, care mai probabil au determinat decizia aplicării tratamentului chirurgical la acești pacienți (în anamneză segmentectomie - P. 7 și P.9). Infecția cronică cu germeni potențial patogeni a fost confirmată la 7 pacienți.

Examinarea prin HRCT cu contrast sau în regim angioscan a permis vizualizarea patului vascular pulmonar și excluderea altor cauze de hipertransparență unilaterală (embolia arterelor pulmonare, emfizemul lobar congenital, emfizem compensator postlobectomie, pneumotorace, aspirațiile de corp străin).

Imagistic, hipertransparența unilaterală cu rarefierea desenului pulmonar la radiografie a fost observată în toate cele 9 cazuri (tabelul 3.12) cu micșorarea în volum a hemitoracelui afectat (6 cazuri - stânga și 2 cazuri - dreapta). Într-un singur caz s-a determinat afectarea bilaterală (completă a plămânului stâng și a lobului inferior pe dreapta - P.2).

Tabelul 3.11 Caracteristicile pacienților cu sindrom Swyer-James-Macleod și bronșiectazii

Cazul #	Vârsta (ani)	Gender	IMC	Scala dispnee mMRC	Cantitatea de sputa ml/24 ore	Hemoptizie	Segmentectomie	Germeni patogeni identificați în sputocultură
P. 1	42	F	23	2	10	Nu	Nu	-
P. 2	43	B	19.1	3	50	Nu	Nu	<i>H.influenzae</i>
P. 3	60	B	31.7	2	30	Nu	Nu	<i>Kl.pneumoniae</i>
P. 4	24	B	23.4	1	50	Nu	Nu	-
P. 5	48	F	29.8	3	20	Nu	Nu	<i>P.aeruginosa</i>
P. 6	35	B	29	2	20	Nu	Nu	<i>P.aeruginosa</i>
P. 7	33	B	18.7	4	50	Da	Da, S 10 pe st	<i>H.influenzae</i>
P. 8	33	F	18.1	3	20	Nu	Nu	<i>St.aureus</i>
P. 9	44	F	25.4	2	20	Da	Da, S 5 pe st.	<i>Kl.pneumoniae</i>

Examenul prin tomografie computerizată a confirmat prezența emfizemului cu reducerea patului vascular în ariile afectate, fiind vizualizate și leziuni asociate (bronșiectazii, atelectazii segmentare din impactare mucoidă, îngroșări pleurale, noduli centrolobulari cu imagini ramificate tip arbore înmugurit, calcinate în parenchimul pulmonar, hernia plămânului opus – figurile 3.14;

3.18-3.20). Bronșiectazii chistice au fost prezente în 9 cazuri, în 7 cazuri fiind bilaterale. În plămânul hipovascularizat s-au remarcat bronșiectazii mai severe ca și variantă morfologică (bronșiectazii chistice multiple), dar și extindere (figurile 3.14, 3.18, 3.19), la majoritatea pacienților confirmate și prin valori mari ale scorurilor imagistice (scor mReiff, scor Bhalla - tabelul 3.12).

Tabelul 3.12 Caracteristici imagistice identificate la pacienții cu SSJM și bronșiectazii

Caz #	Leziuni pulmonare parenchimotoase (emfizem)	Scor mReiff	Scor Bhalla	Scor BRICS	BSI	FACED
P. 1	Plămânul stâng	14	18	5	7	3
P. 2	Lobul mediu pe dreapta, plămânul stâng	18	23	5	12	4
P. 3	Plămânul stâng	13	20	5	14	4
P. 4	Lobul inferior pe stânga	6	12	4	8	3
P. 5	Plămânul drept	15	20	5	14	5
P. 6	Plămânul stâng	10	18	5	14	5
P. 7	Plămânul drept	9	13	4	11	4
P. 8	Lobul inferior pe stânga	18	20	5	11	4
P. 9	Lobul inferior pe stânga	3	13	5	8	3

Reconstrucțiile 3D ale imaginilor HRCT au pus mai clar în evidență hernia mediastinală a plămânului controlateral la 9 pacienți, (cea mai impresionantă fiind la P. 6 - figura 3.20 G) și o asimetrie a dezvoltării arborelui bronșic cu hipoplazia sistemului bronșic pe partea afectată (figurile 3.14 F; 3.18 B, E; 3.19 E; 3.20 G).

Evaluat în baza imaginilor CT diametrul arterei pulmonare apare redus considerabil, pe partea afectată (tabelul 3.13). În două cazuri (P.2, P.3) s-au identificat semne imagistice indirecte de hipertensiune pulmonară, diametrul trunchiului arterei pulmonare fiind mai mare decât cel al aortei ascendente (tabelul 3.13, figura 3.18 D). Evaluarea testelor funcției pulmonare în grupul pacienților cu SSJM a identificat o disfuncție ventilatorie tip obstructiv la 8 pacienți, 1 pacientă fiind cu disfuncție ventilatorie tip restrictiv.

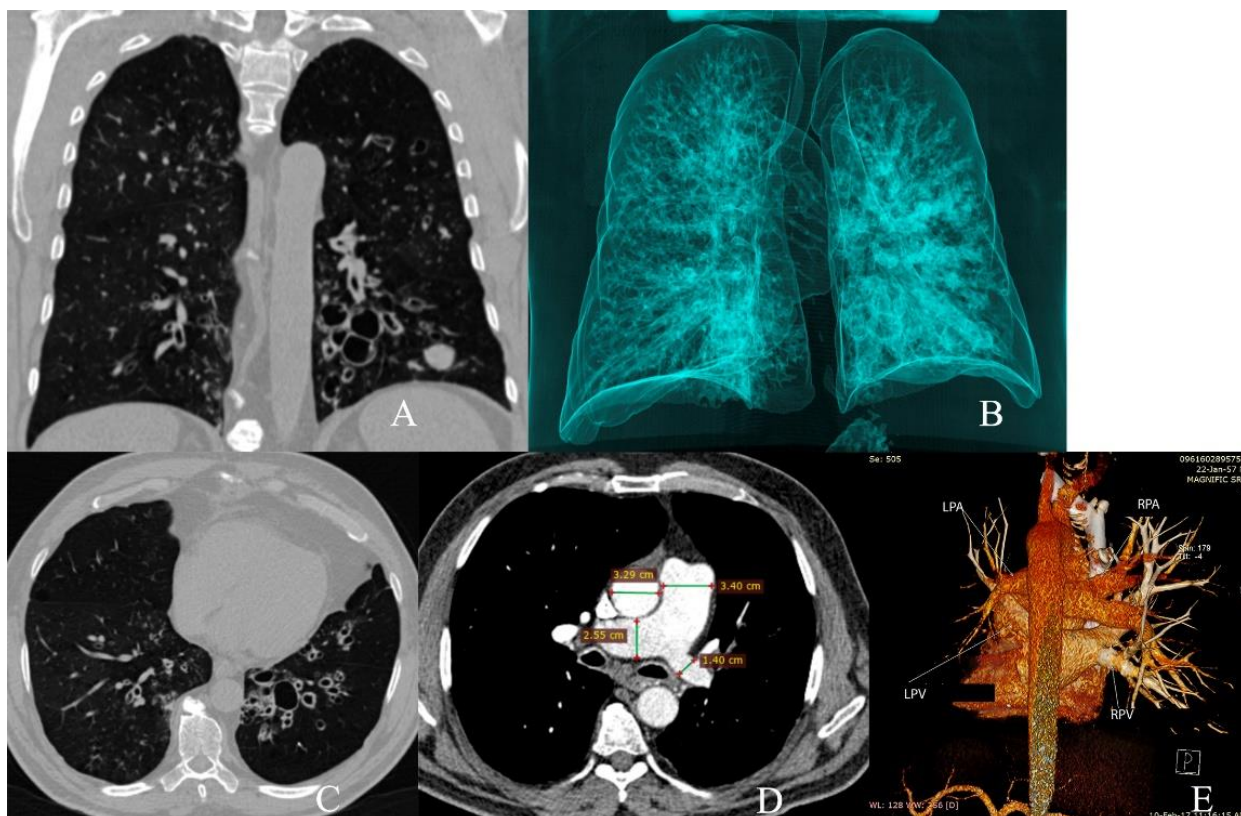


Figura 3.18 Leziuni de căi aeriene și vasculare în sindromul Swyer-James-MacLeod

Imaginile HRCT (A,C,D) torace la un bărbat de 60 ani (P. 3 – tabelul 3.1.11) diagnosticat în copilărie cu bronșită cronică, apoi la vârsta de 30 ani cu astm bronșic, iar la vârsta de 54 ani după efectuarea primului CT diagnosticat cu bronșiectazii. Secțiunea coronară (A) și axială (C) demonstrează rarefierea patului vascular în plămânul stâng, cu bronșiectazii bilaterale, dar mai extinse și severe (predominant chistice) în lobul inferior pe stânga, unele impactate cu secreții endobronșice, semne de bronșiolită infecțioasă. Imaginea obținută prin reconstrucții 3D ale căilor aeriene (B) evidențiază asimetria dezvoltării arborelui bronșic cu o hipoplazie a sistemului bronșic pe partea afectată, prezența bronșiectaziilor chistice și hernia plămânului opus. Reconstrucția 3D obținută pentru vasele pulmonare (E) confirmă hipoplazia venei pulmonare stângi și a arterei pulmonare stângi, vizualizată și în fereastra mediastinală (D). Se remarcă semne de hipertensiune pulmonară, diametrul trunchiului arterei pulmonare depășește diametrul aortei ascendente (D).

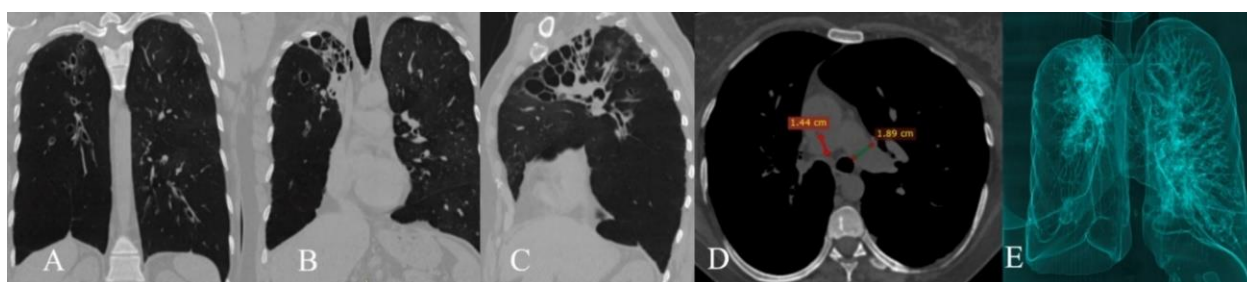


Figura 3.19 Bronșiectazii chistice în sindromul Swyer-James-MacLeod

Imaginile HRCT ale unei paciente de 48 ani, diagnosticată cu infecții frecvente în copilărie, la vârsta de 12 ani fiind remarcate dimensiunile mai mici ale plămânului drept cu opacități inelare multiple, fiind stabilit diagnosticul de hipoplazie chistică. Primul examen prin HRCT toracelui efectuat la vârsta de 42 ani, fiind vizualizate bronșiectaziile chistice în lobul superior pe dreapta. Secțiunile coronare (A,B) și sagitală (C) pun în evidență reducerea semnificativă a patului vascular pulmonar la nivelul plămânului drept, cu hipertransparența lobului mediu și inferior pe dreapta și cu bronșiectazii chistice, care au substituit aproape total țesutul pulmonar la nivelul lobului superior. Plămânul drept micșorat în dimensiuni, vizualizat și în imaginea cu reconstrucție 3D, cu hipoplazia arborelui bronșic și hernia plămânului stâng.

Tabelul 3.13 Evaluarea dimensiunilor vaselor pulmonare și aortei prin HRCT torace

Cazul #	Diametrul aortei ascendente, mm	Diametrul, trunchiului AP, mm	Diametrul AP dreaptă, mm (N 20-23 mm)	Diametrul AP stângă, mm (N 18-21 mm)
P. 1	23,1	19,3	20	10
P. 2	26,6	30	20	13
P. 3	33	34	25,5	14
P. 4	32	21	17	11
P. 5	29,9	25,4	17	19,4
P. 6	26,8	28	22,9	11
P. 7	26,6	26,1	18,2	28,5
P. 8	25,9	23,8	16,8	12,8
P. 9	24	18	14,2	10,1

Deși majoritatea pacienților erau adulți tineri, s-a remarcat un *pattern* obstructiv sever cu valoarea medie a VEMS $33\pm 15,4\%$ din prezis, 60% dintre pacienți având un VEMS sub 30% din prezis. Bodypletismografia a identificat în 90% cazuri hiperinflație cu volum rezidual (VR) ridicat (media VR $290\pm 119,5\%$) și factorul de transfer (DLCO) scăzut (media DLCO $55,5\pm 20,8\%$), în 40% cazuri scăzut foarte sever.

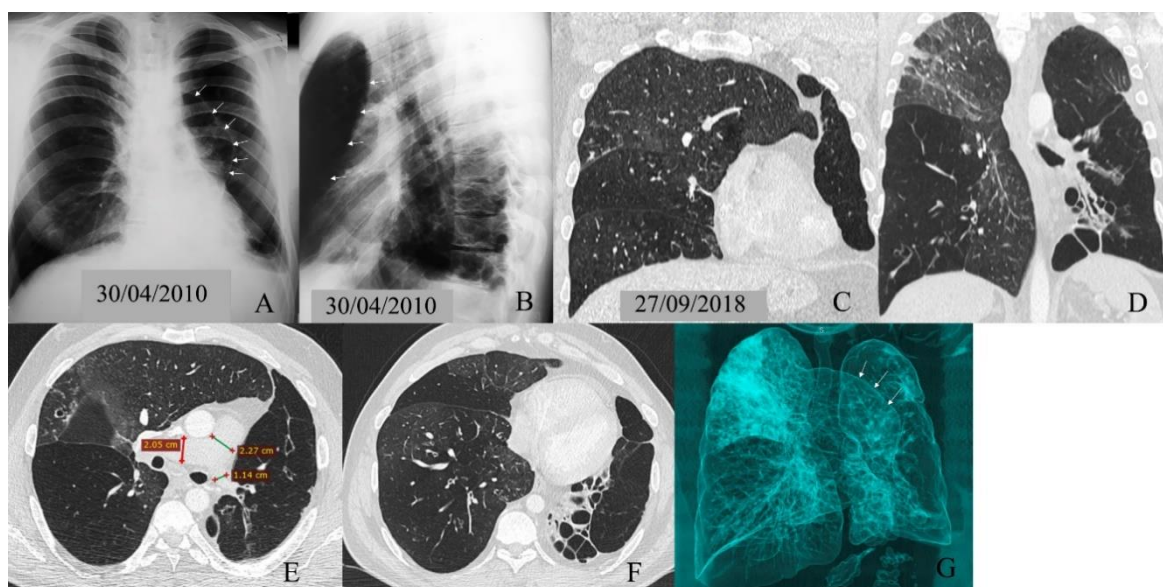


Figura 3.20 Hernie mediastinală a plămânului controlateral și bronșiectazii în sindromul Swyer-James-MacLeod

Radiografia în incidență postero-anterioară (A) și laterală stângă (B) la un pacient de 27 ani (P. 6) demonstrează hipertransparență unilaterală a plămânului stâng micșorat în dimensiuni, hernie mediastinală a plămânului controlateral (săgeți), sinusul costodiafragmatic stâng obliterat, supradiaphragmal multiple imagini chistice, grupate în ciorchine unele cu nivel hidroaeric. HRCT pulmonară (C-F) efectuată peste 8 ani (la vârsta de 35 ani) în perioada unei exacerbări infecțioase confirmă prezența emfizemului unilateral cu micșorarea plămânului stâng și bronșiectazii saculare multiple în lobul inferior, îngroșarea pleurei, hipoplazia arterei pulmonare stângi. Fenomenul de *air-trapping* și bronșiolită infecțioasă mai evident în lobul superior pe dreapta. Imaginea cu reconstrucție 3D (G) prezintă severitatea herniei pulmonare mediastinale, demonstrată de protruzia unei mase pulmonare prin septul mediastinal din hemitoracele drept în cel stâng.

Merită atenție și cazul cu BR dezvoltate ca urmare a aspirării de corp străin în copilărie și extras la vârsta de adult (figura 3.21), fiind cazuri rar întâlnite și în literatura de specialitate.

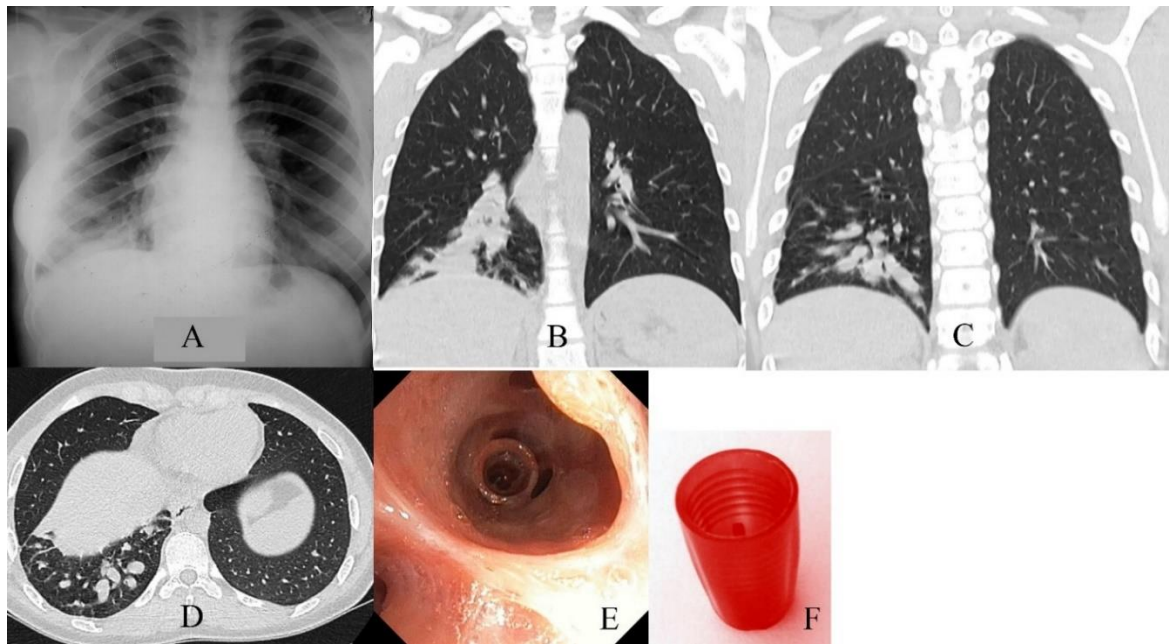


Figura 3.21 Aspirăția de corp străin – cauză de bronșiectazii

Pacientă de 20 ani, nefumătoare, internată pentru episoade repetate de hemoptizie și semne de infecție respiratorie. Radiografia (A) la internare prezenta sindrom de consolidare în câmpul pulmonar inferior pe dreapta. HRCT torace (B-D) demonstra semnul degetelor de mână cu bronhii dilatate și impactate cu secret purulent. E – imaginea endoscopică a corpului străin aspirat în căile aeriene la vârsta de 11 ani (capac de pix - F).

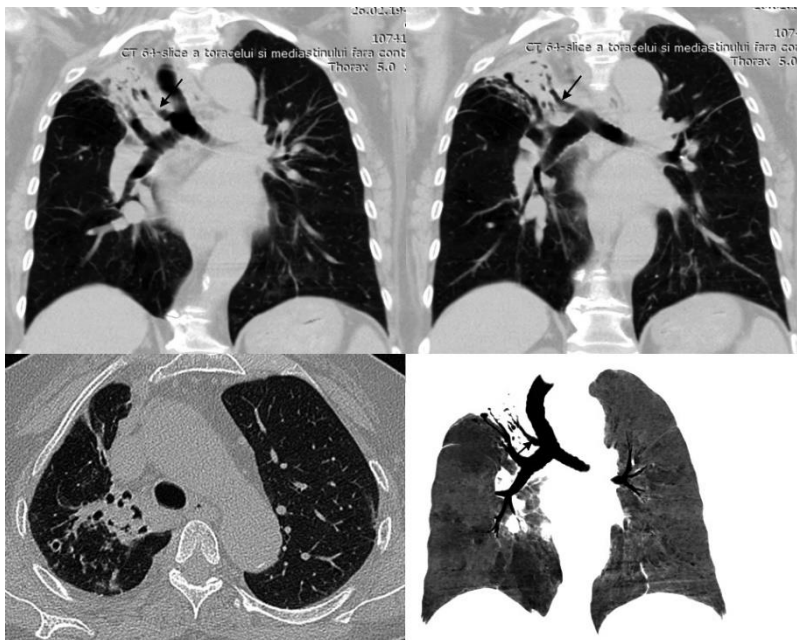


Figura 3.22 Malformație de căi aeriene – cauză de bronșiectazii

Pacientă 70 ani, internată în mod urgent pentru hemoptizii importante (100 ml) declanșată la domiciliu de un acces de tuse. Cunoscută cu fibrilație atrială și valvulopatii de peste 20 ani, în tratament cu diuretice și digitalice, relatează apariția hemoptiziilor de 8 ani, iar în ultimii 2 ani câteva episoade fuseseră cu hemoptizii importante. HRCT torace a permis depistarea anomaliilor de căi aeriene prin vizualizarea bronhiei traheale adevărate (săgeți), dar și

cirotizare a lobului superior pe dreapta cu multiple bronșiectazii cilindrice și varicoase, care s-au dovedit a fi sursa hemoptiziilor. Examenul bacteriologic al sputei a identificat *S.aureus*, iar infecția cu *M.tuberculosis* exclusă prin test GeneXpert negativ din spută.

S-au identificat 6 cazuri cu ABPA, fiind remarcate particularitățile imagistice ale distribuției bronșiectaziilor, titrul înalt de IgE totale și sensibilizarea la *Aspergillus* (figura 3.10). Printre malformațiile anatomice au fost identificate 5 cazuri cu sindrom Williams-Campbell (figura 3.24), 3 cazuri cu sindrom Mounier-Kuhn (figura 3.25), 1 caz cu bronhie traheală (figura 3.22), 1 caz cu malformație adenomatoidă chistică (figura 3.27). 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.

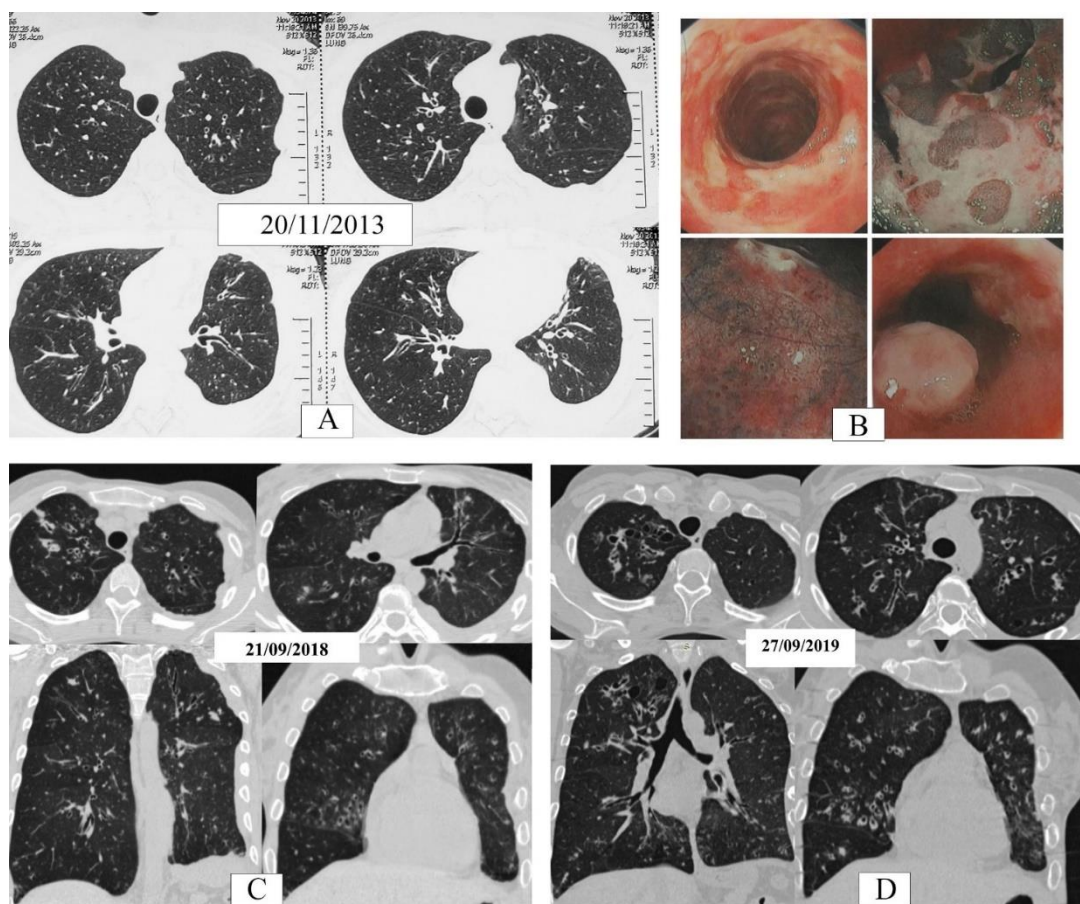


Figura 3.23 Bronșiectazii în colita ulcerosă nespecifică

Este cunoscut impactul bolilor sistemice bronșiectaziile fiind o manifestare a leziunilor pulmonare, în actualul studiu au fost atestate doar 2 cazuri. La fel, și bolile gastro-intestinale ca și cauză a bronșiectaziilor au fost dovedite doar la 2 pacienți, 1 caz cu reflux gastro-esofagian după plastie de esofag (figura 3.26) și 1 caz de colită ulcerosă nespecifică (figura 3.23).

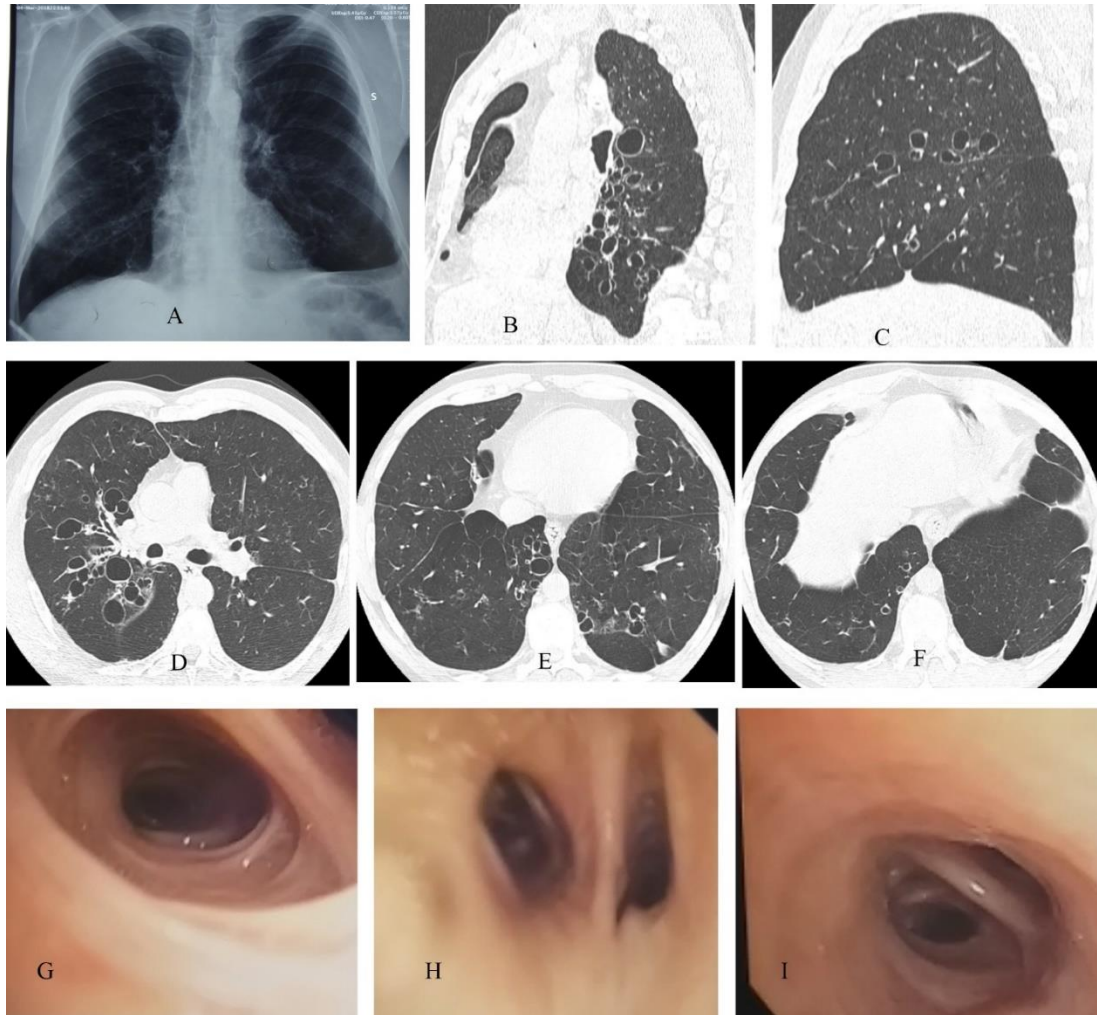


Figura 3.24 Bronșiectazii în sindromul Williams-Campbell

Bărbat, 45 ani, cunoscut cu infecții respiratorii și tuse cronică productivă din fragedă copilărie, suspectat de bronșiectazii la 36 ani, dar HRCT efectuat la actuala internare.

Radiografia toracelui în incidență postero-anterioară (A) a prezentat o accentuare a desenului pulmonar predominant în lobi inferiori bilateral cu prezența semnelor imagistice pentru BR (șine de tramvai și rozete) și a semnelor de fibrotorace pe stânga. HRCT torace (B-F) demonstrează mai clar extinderea și tipul morfologic al bronșiectaziilor. Se remarcă predominarea bronșiectaziilor chistice în toți lobi cu implicarea bronhiilor subsegmentare (prezența bronșiectaziilor chistice periscizural – C și subpleural – E, F), pereții subțiri ai bronhiilor dilatate și lipsa afectării bronhiilor principale. Imaginile obținute la FBS (G-I) demonstrează colabarea pereților bronșici în inspir din lipsa sau subdezvoltarea țesutului cartilaginios. Pacientul a decedat la 16 luni de la includerea în studiu.



Figura 3.25 Bronșiectaziile în sindromul Mounier-Kuhn

Aspect imagistic al bronșiectaziilor în sindromul Mounier-Kuhn la un pacient de 47 ani, exfumător, 10 pachet/an. Radiografia toracelui (A) și HRCT toracelui, fereastra parenchimotoasă, secțiuni coronare (B, C) demonstrează dilatarea lumenului traheii, bronhiilor principale și lobare (săgeți). Remarcăm conturul neregulat al pereților traheii și bronhiilor principale. Bilateral multiple bronșiectazii cilindrice, chistice, varicoase. Apical pe dreapta se atestă emfizem bulos.

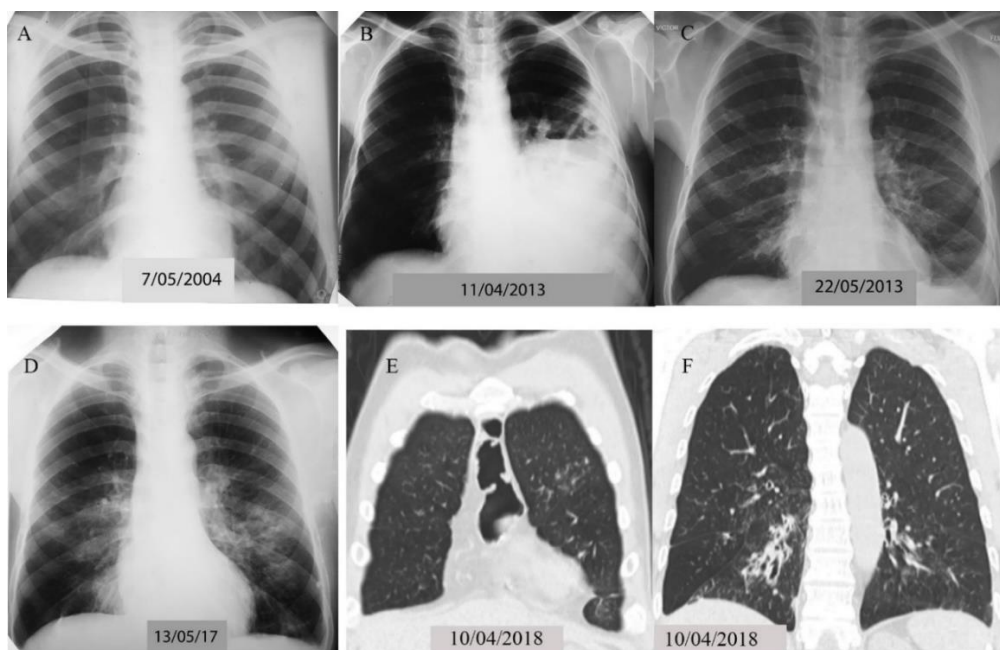
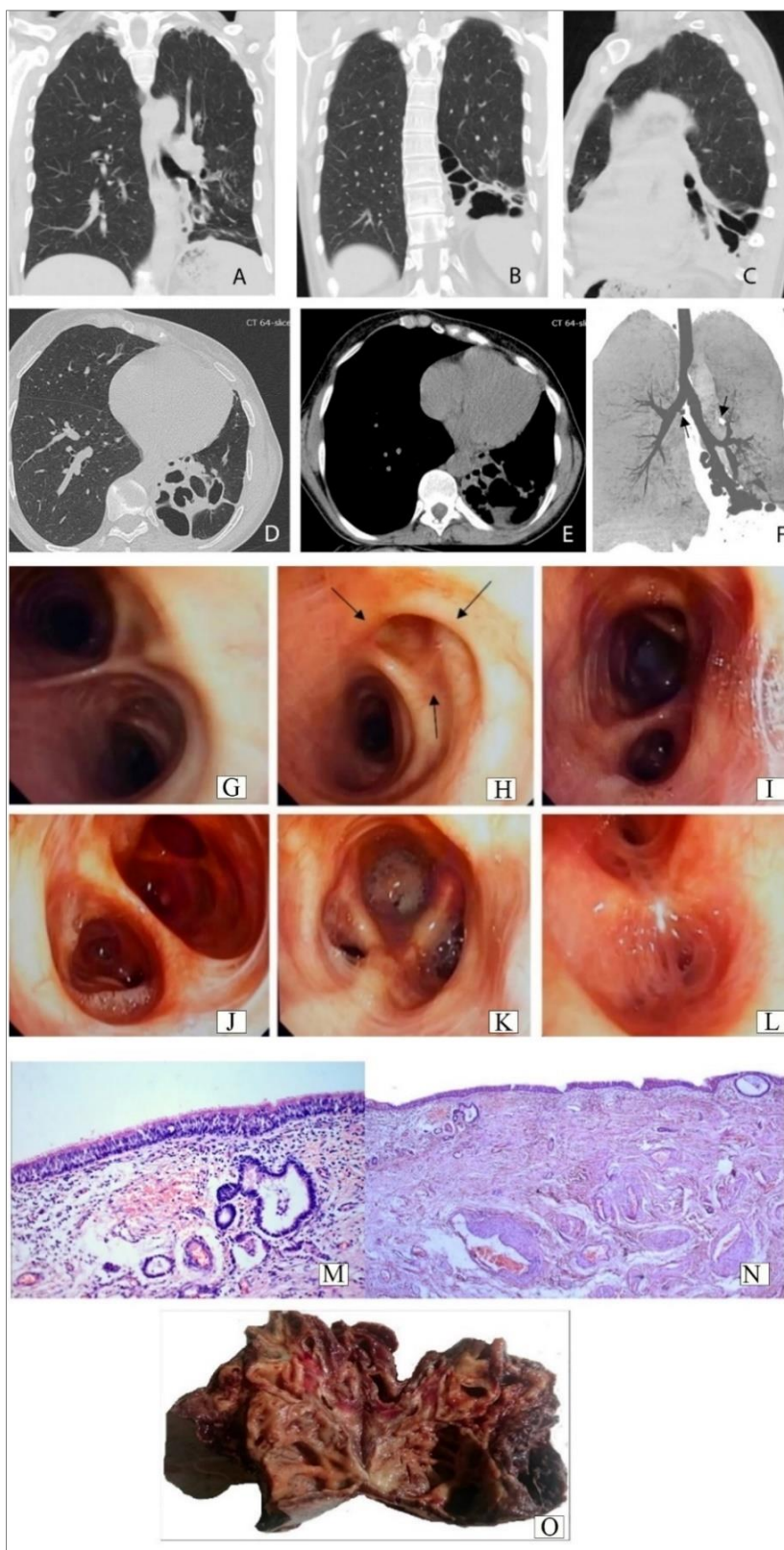


Figura 3.26 Bronșiectazii cauzate de RGE la un pacient cu plastie de esofag

Evoluția leziunilor imagistice la un pacient 56 ani cu plastie esofagiană cu greafă de colon efectuată în 2003 (42 ani) pentru esofagită postcombustională după ingerarea unei substanțe toxice.

Infecții pulmonare frecvente, având ca și factor etiologic refluxul gastro-esofagian, sunt demonstrate pe radiografiile din arhiva imagistică (A-D) de la consolidări bilaterale la colecții pleurale mixte (B) cu dezvoltarea bronșiectaziilor (predominant cilindrice și varicoase) în lobii inferiori bilateral demonstrată pe HRCT toracelui (E, F) efectuată la o distanță de 15 ani.



scleroză pronunțată cu focare de hialinoză, vase sclerozate, infiltrație inflamatorie cronică (colorație hematoxilină-eozină, obiectiv 5 - M, obiectiv 10 - N);

O - piesa postoperatorie: deformarea severă a parenchimului pulmonar, multiple cavități chistice cu dimensiuni peste 5 cm, suprafața internă netedă, consistența pereților densă.

Figura 3.27 Malformație adenomatoasă chistică – cauză de bronșiectazii

Pacientă de 40 ani internată pentru tuse cu expectorații purulente până la 100 ml/zi, febră, dispnee de efort, dureri la nivelul hemitoracelui stâng. Este nefumătoare, a suportat frecvente infecții de căi aeriene superioare și pneumonii din copilărie până în prezent.

HRCT torace (A-F) prezintă multiple leziuni cavitare aeriice, cu pereți subțiri de diferite dimensiuni (majoritatea peste 20 mm, cea mai mare cu 28x53 mm), care completamente au substituit parenchimul pulmonar al lobului inferior pe stânga (LIS), unele comunicând cu bronhiile, care apar semnificativ dilatate.

Fibrobronhoscopia demonstrează deformare importantă a lumenului bronhiilor segmentare în lobul inferior pe stânga (I-L), secret purulent endoluminal (K), mucoasa roz-pală, atrofiată, cu semne de inflamație pe stânga. Bronhie supranumerară pe peretele mediastinal al bronchiei principale drepte (H - săgeți). Identificarea "bronhiilor supranumerare" (cu originea una de la culmen și alta de la bronhia intermediară) prin examen HRCT și bronhoscopie au incitat suspiciunea unei malformații congenitale, confirmată după examenul histologic al țesutului LIS extirpat.

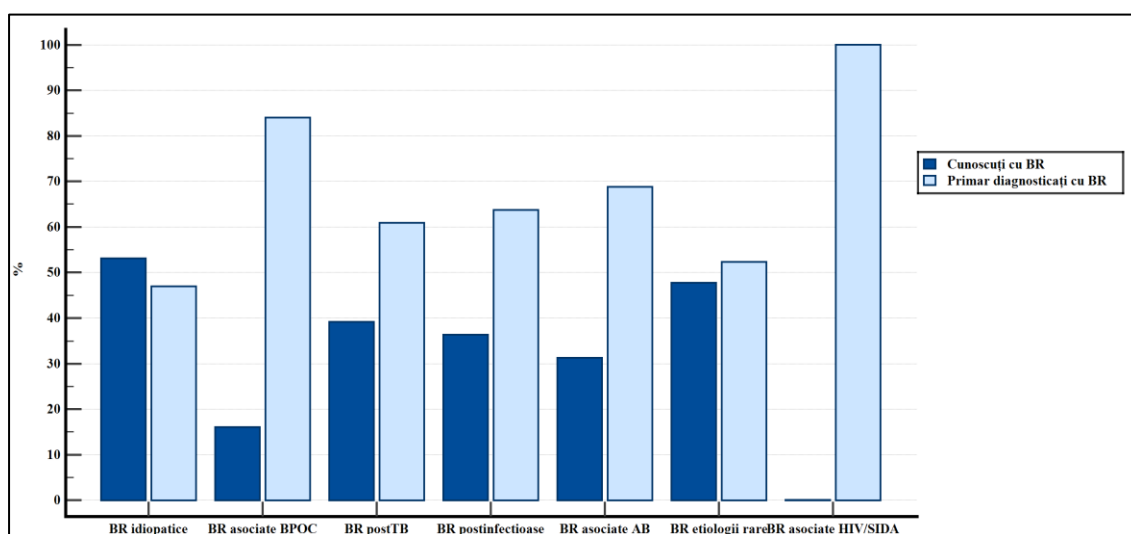
Tabloul microscopic și macroscopic al țesutului pulmonar în MACC - peretele chisturilor tapetat cu epiteliu columnar pseudostratificat, în grosimea peretelui structuri chistice adenomatoide, acoperite cu epiteliu de tip bronșioar,

3.2 Caracteristici ale pacienților cu bronșiectazii non-fibroză chistică funcție de etiologie

Conform rezultatelor obținute pentru analiza particularităților bronșiectaziilor funcție de etiologie lotul de studiu a fost împărțit în 7 grupuri:

- BR idiopatice -134 pacienți
- BR asociate BPOC - 81 pacienți
- BR postTB - 92 pacienți
- BR postinfecțioase - 66 pacienți
- BR asociate AB - 16 pacienți
- BR etiologii rare - 44 pacienți
- BR asociate HIV/SIDA 15 pacienți.

S-a remarcat un număr mare de pacienți primar diagnosticați cu BR la etapa includerii în actualul studiu (278 pacienți, 62%). Distribuția pacienților cu BR primar diagnosticate conform grupurilor etiologice (figura 3.28) a evidențiat cea mai mare pondere pentru BR asociate HIV/SIDA (100%), urmate de BR asociate BPOC (84%), ambele prezentând diferențe statistic semnificative cu celelalte grupuri. Doar în grupul BR idiopatice ponderea celor cu diagnostic cunoscut a fost mai mare comparat cu cei primar diagnosticați (53% vs 47%). Grupul BR idiopatice a prezentat diferențe semnificative cu grupul BR postTB (47% vs 61%, $\chi^2=4,2$, $p=0,03$), cu BR asociate BPOC (47% vs 84%, $\chi^2=28,9$, $p<0,0001$), cu BR postinfecțioase (47% vs 63,6, $\chi^2=4,86$, $p=0,02$), cu BR asociate HIV/SIDA (47% vs 100%, $\chi^2=15$, $p=0,0001$). Nu au fost diferențe statistic semnificative dintre BR idiopatice și grupurile BR asociate AB, BR etiologii rare ($p>0,05$).



$\chi^2=40,7$; DF=6; $p<0,0001$

Figura 3.28 Etiologia BNFC la pacienții primar diagnosticați cu BR la includerea în studiu

Analiza duratei de timp de la debutul simptomelor de BR până la stabilirea diagnosticului de BR (tabelul 3.14), a pus în evidență cea mai scurtă durată în grupul BR asociate HIV/SIDA (2 ani; IQ 0-2,75 ani), cu diferență statistic semnificativă cu toate celelalte grupe (KW 21,1; df=6; p=0,001). O durată mai mare de timp de la a fost identificată în toate celelalte grupe etiologice, dar cu cea mai mare întârziere observată, la fel, în grupul BR etiologii rare (12,5 ani IQ 3-24,5 ani) și BR asociate BPOC (10 ani IQ 4-19 ani). O mediană mai mică observată pentru grupul BR postTB de 5 ani (IQ 2-15 ani), comparativ cu grupul BR postinfecțioase de 7 ani (IQ 2-12 ani), dar fără a atinge pragul de semnificație statistică (p>0,05).

De asemenea, s-au observat diferențe statistic semnificative (KW 39,7; df=6; p<0,0001) conform duratei simptomelor de bronșiectazii (tabelul 3.14) cu cea mai mare durată în grupul BR etiologii rare (21,5 ani; IQ 11-35 ani), care a prezentat diferențe statistic semnificative cu toate celelalte grupuri. Cea mai scurtă durată a simptomelor a fost observată în grupul BR asociate HIV/SIDA (2 ani, IQ 2-3 ani), care la fel a prezentat diferențe statistic semnificative cu toate celelalte grupuri (p<0,0001).

Caracteristicile clinice ale grupurilor de pacienți conform etiologiei BR sunt prezentate în tabelul 3.14. 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). Aceste grupuri au prezentat diferențe statistic semnificative cu toate celelalte grupuri etiologice (KW=49,54; df=6; p<0,001). Grupurile BR posttuberculoase, BR asociate AB, BR postinfecțioase și BR idiopatice au prezentat mai puține diferențe cu celelalte grupuri conform vârstei (tabelul 3.14).

Conform genului la fel au fost demonstrate diferențe statistic semnificative (tabelul 3.14). Femeile au avut cea mai mică pondere în grupul BR asociate BPOC (7,4%), cu diferențe statistic semnificative față de toate celelalte grupuri etiologice (p<0,05). Un număr mai mic de femei s-a remarcat și în grupul BR postTB (40,2%) și BR asociate HIV/SIDA (33,3%), prezentând diferențe statistic semnificative (p<0,05) cu grupurile BR idiopatice (59%), BR postinfecțioase (51,5%), BR asociate AB (56,2%), BR forme rare (52,3%) în care ponderea femeilor a depășit 50%.

Fumătorii au fost cei mai numeroși în grupul BR asociate BPOC constituind 90,1% și au prezentat diferențe statistic semnificative cu toate celelalte grupuri etiologice (tabelul 3.14). 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 unde fumătorii au fost într-un număr mai mic (BR idiopatice – 20,9%, BR etiologii rare - 22,7%).

Conform IMC cele mai multe diferențe au prezentat pacienții din grupul BR asociate HIV/SIDA (tabelul 3.14), care au avut o pondere mai mare a pacienților subponderali mediana grupului fiind de $17,4 \text{ kg/m}^2$ cu IQ 16,1-19,6 kg/m^2 , dar și pacienții din grupul BR postTB cu o mediana $22,5 \text{ kg/m}^2$ cu IQ 20,1-25,6 kg/m^2 , astfel că acest grupuri au prezentat diferențe statistic semnificative cu toate celelalte grupuri (KW 45,84; df=6; $p < 0,001$). Pacienții cu BR asociate AB ($25,7 \text{ kg/m}^2$; IQ 23,9-34,8 kg/m^2), cu BR idiopatice ($25,73 \text{ kg/m}^2$; IQ 21,2-29,3 kg/m^2), cu BR asociate BPOC $24,2 \text{ kg/m}^2$ cu IQ 20,4-29,5 kg/m^2 , BR postinfecțioase $25,2 \text{ kg/m}^2$ cu IQ 21,9-28,4 kg/m^2 au avut valori similare conform mediane IMC, fiind fără diferențe statistic semnificative între grupuri ($p > 0,05$).

S-au remarcat diferențe statistic semnificative și conform severității dispneei cuantificată prin scala mMRC. Cel mai sever grad a fost determinat în grupul BR asociate BPOC cu mediana 3 (IQ 3-4), demonstrând diferențe statistic semnificative cu toate celelalte grupuri etiologice (KW=28,1; df=6; $p < 0,0001$). Cel mai ușor grad de dispnee a fost apreciat în grupul BR postinfecțioase cu mediana 2,5 (IQ 2-3), cu diferențe statistic semnificative față de BR asociate HIV/SIDA (mediana 3; IQ 3-4) și BR forme rare (mediana 3; IQ 2-3,5).

Nu au fost semnalate diferențe statistic semnificative între grupurile etiologice conform cantității de spută/24 ore (tabelul 3.14), bronhoreea fiind un simptom constant în toate grupurile (KW 10,23; df=6; $p = 0,1$), cea mai mare mediană s-a atestat în grupul BR asociate HIV/SIDA 50 ml (IQ 30-75 ml) și BR etiologii rare 50 ml (IQ 12,5-57,5 ml), iar cea mai mică în grupul BR asociate BPOC 20 ml (IQ 17,5-50 ml).

Evaluarea hemoptiziei în toate grupurile etiologice a pus în evidență o frecvență mai mare a acesteia în grupul BR postinfecțioase (37,9%) și BR postTB (34,8%), fiind evidențiate diferențe statistic semnificative ($p < 0,05$) cu grupul BR idiopatice (23,1%), BR asociate BPOC (16%), BR asociate AB (6,2%) – tabelul 3.14.

Infecția cronică cu *P.aeruginosa* a fost cel mai frecvent înregistrată în grupul pacienților cu BR idiopatice (17,9%), BR etiologii rare (20,5%) și BR postTB (15,2%). Diferențe statistic semnificative au fost observate între grupul BR postinfecțioase și BR idiopatice (6,1% vs 17,9% $\chi^2=5,1$; $p=0,02$) și între grupul BR postinfecțioase și BR etiologii rare 6,1% vs 20,5% $\chi^2=5,8$; $p=0,02$). Nu au fost semnalate cazuri cu infecție cronică cu *P.aeruginosa* în grupul pacienților cu BR asociate AB și BR asociate HIV/SIDA (tabelul 3.14).

Nu au fost remarcate diferențe statistice între grupurile etiologice (tabelul 3.14) conform numărului de exacerbări pe parcursul unui an și nici conform numărului de spitalizări pe parcursul unui an ($p > 0,05$).

Tabelul 3.14 Caracteristici funcție de etiologia BNFC (N=448)

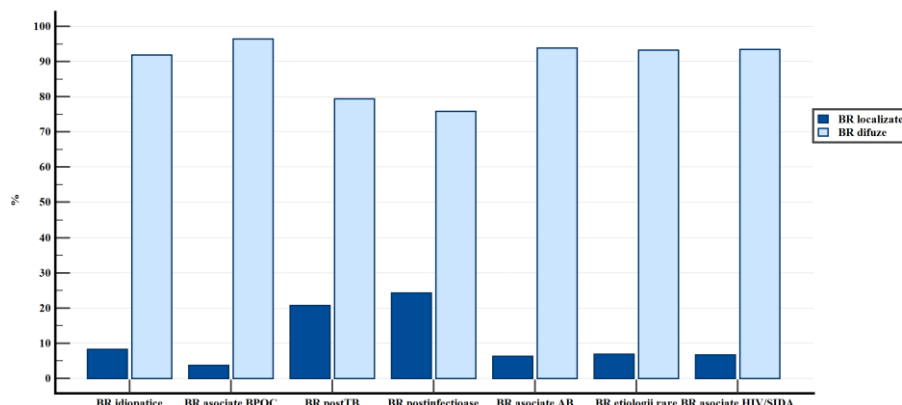
	BR idiopatice¹ n=134	BR asociate BPOC² n=81	BR postTB³ n=92	BR postinfecțioase⁴ n=66	BR asociate AB⁵ n=16	BR asociate HIV/SIDA⁶ n=15	BR etiologii rare⁷ n=44	p
Durata simptomelor, ani	15 ^{·6,7} (5-28)	10 ^{·6,7} (6-20)	13 ^{·6,7} (6-24,5)	10,5 ^{·6,7} (5-25)	12,5 ^{·6} (6-22)	2 ^{1,2,3,4,5,7} (2-3)	21,5 ^{·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).

Tabloul imagistic corelat cu etiologia BR, la fel, a prezentat anumite particularități arătate în tabelul 3.15. S-au remarcat diferențe statistic semnificative dintre grupurile etiologice conform numărului de lobi implicați (KW 33,63; df=6; p<0,0001). Astfel, cel mai mare număr de lobi afectați de bronșiectazii s-a atestat în grupul BR etiologii rare, cu o mediană de 6 lobi și IQ 4-6 lobi, prezentând diferențe cu grupurile BR idiopatice, BR asociate BPOC, BR postTB, BR postinfecțioase, BR asociate AB. Cu un număr mare de lobi implicați s-a remarcat și grupul BR idiopatice (mediana 4 lobi; IQ 3-6 lobi), demonstrând diferențe statistic semnificative față de grupurile BR asociate BPOC, BR postTB și BR postinfecțioase. Nu s-au înregistrat diferențe față de grupurile BR asociate AB și BR asociate HIV/SIDA.

Conform distribuției BR în toate grupurile etiologice s-a remarcat predominarea formelor difuze (figura 3.29), cea mai mică pondere fiind în grupul BR postinfecțioase (75,8%) și BR postTB (79,3%) cu diferențe statistic semnificative (p<0,001) cu BR idiopatice, BR etiologii rare și BR asociate BPOC.

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 statistic semnificative cu celelalte grupuri etiologice (tabelul 3.15). Au fost determinate diferențe dintre grupul BR postTB și BR idiopatice (20,7% vs 8,2%, $\chi^2=7,4$; p=0,006), BR postTB și BR asociate BPOC (20,7% vs 3,7%, $\chi^2=9,6$; p=0,001), BR postTB și BR etiologii rare (20,7% vs 6,8%, $\chi^2=4,2$; p=0,04). Nu a fost atins pragul de semnificație ponderea BR localizate în grupul BR asociate HIV/SIDA și BR asociate AB comparat cu celelalte grupuri etiologice. La fel, s-au remarcat diferențe statistic semnificative (tabelul 3.15) dintre grupul BR postinfecțioase cu grupurile: BR idiopatice (24,2% vs 8,2%, $\chi^2=9,6$; p=0,001), BR asociate BPOC (24,2% vs 3,7%, $\chi^2=7,4$; p=0,006) și BR etiologii rare (20,7% vs 6,8%, $\chi^2=5,5$; p=0,01).



$$\chi^2=24,9; DF=6; p=0,0004$$

Figura 3.29 Distribuția în diferite grupe etiologice funcție de răspândirea BR

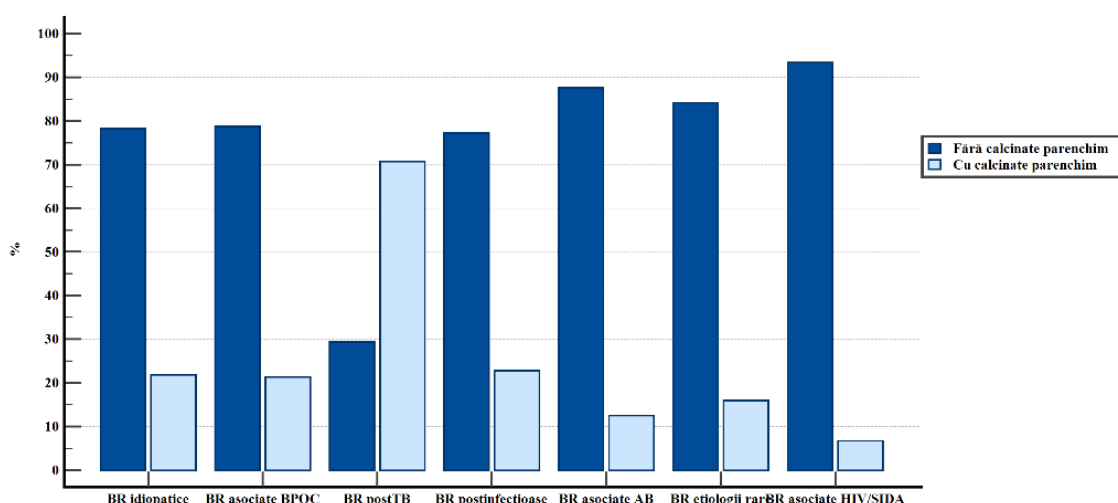
Tabelul 3.15 Caracteristici imagistice funcție de etiologia BNFC (N=448)

	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 etiologii 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).

Cirotizarea segmentară/lobară, identificată ca și o manifestare imagistică a drenării ineficiente a secrețiilor bronșice cu perpetuarea unei inflamații și unor infecții recurente, a fost mai frecvent întâlnită în grupul BR postTB (35,9%), BR etiologii rare (29,5%), BR idiopatice (27,6%), prezentând diferențe statistic semnificative ($p < 0,01$) cu grupurile: BR asociate BPOC (15%), BR postinfecțioase (18,2%) și BR asociate AB (6,2%), care au avut o pondere mai joasă a acestui fenomen.

Prezența calcificărilor la nivelul parenchimului pulmonar atestată în toate grupurile etiologice (figura 3.30), dar cu o pondere evident superioară în grupul BR postTB (70,7%), demonstrând diferențe statistic semnificative ($p < 0,0001$) cu toate celelalte grupe etiologice (tabelul 3.15). Prezența calcificărilor de perete bronșic a fost la fel cu cea mai mare frecvență în grupul BR postTB (42,4%), cu diferențe statistic semnificative cu toate celelalte grupe etiologice cu excepția BR asociate BPOC (31,2%; $p > 0,05$) - tabelul 3.15. Acest fapt ar putea fi explicat prin ponderea mai mare a pacienților vârstnici (peste 60 ani) în grupul BR asociate BPOC, la care calcificarea cartilajelor pereților bronșici este o manifestare a senescenței.



$$\chi^2=19,7; DF=6; p=0,003$$

Figura 3.30 Prezența calcinatelor în parenchimul pulmonar în diferite grupe etiologice funcție de răspândirea BR

Printre leziunile imagistice asociate BR s-a remarcat prezența diverticuliilor traheali (DT) la un număr important de pacienți 20% (90/348 cazuri). Frecvența identificării DT funcție de etiologia BR a pus în evidență o pondere mai mare a acestora în grupul BR postTB 28,3%, BR asociate BPOC (23,5%) și BR idiopatice (21,6%) și mai mică în grupul BR postinfecțioase (10,6%), cu diferențe statistic semnificative ($p < 0,05$) între aceste grupuri (tabelul 3.15). Un număr mai mic de pacienți cu DT a fost remarcat în grupul BR asociate AB (6,7%), iar lipsa DT - în

grupul BR asociate HIV/SIDA. Ponderea DT în grupul BR etiologii rare a fost de 18,2%, dar acest grup nu a prezentat diferențe cu nici una dintre celelalte grupuri etiologice (tabelul 3.15).

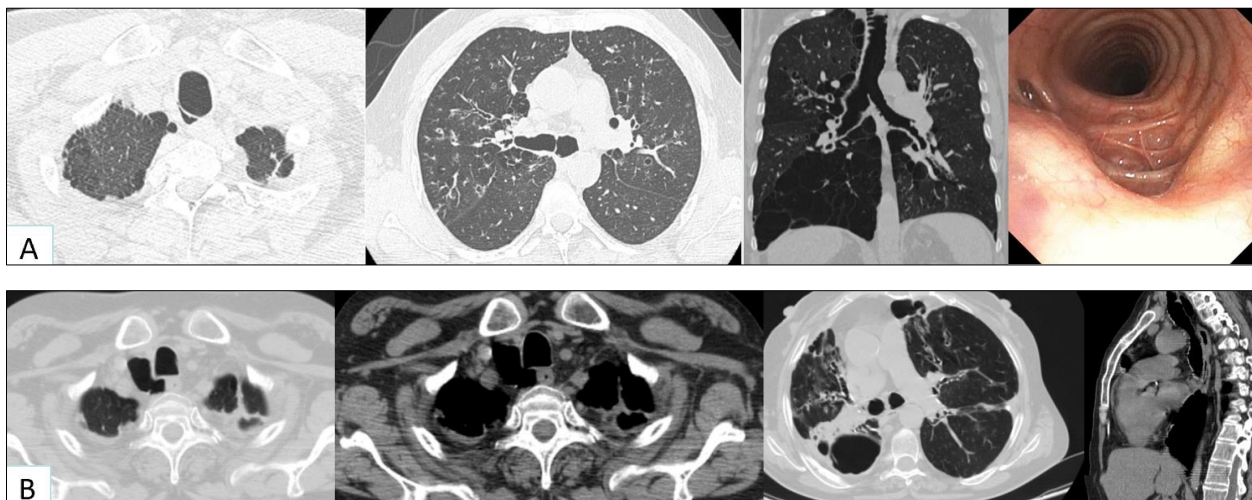


Figura 3.31 Aspect imagistic și endoscopic al diverticului traheali la pacienții cu BNFC

A - diverticuli traheali la un pacient de 48 ani cu BPOC și BR. Se atestă prezența semnelor imagistice de emfizem (paraseptal, bulos, panlobular) și a bronșiectaziilor cilindrice difuz răspândite.

B - diverticul paratraheal gigant la o pacientă de 56 ani cu bronșiectazii posttuberculoase. Remarcăm prezența calcinatelor parenchimotoase, de perete bronșic, semnelor de fibrotorace și emfizem pulmonar.

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 3.15) 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%).

Semne imagistice de fibrotorace s-au identificat cel mai frecvent în grupul BR postTB (52,2%) cu diferențe semnificative ($p < 0,05$) față de grupurile BR asociate BPOC (30,9%), BR idiopatice (25,4%) și BR asociate HIV/SIDA (6,7%). Grupul BR etiologii rare la fel a demonstrat o pondere mare a pacienților cu fibrotorace (43,2%) prezentând diferențe semnificative față de grupul BR idiopatice și BR asociate HIV/SIDA (tabelul 3.15).

Segmentectomia sau lobectomia au fost determinate ca și mai frecvente în 3 grupuri etiologice: BR postTB (16,3%), BR postinfecțioase (12,1%) și BR idiopatice (9,7%), care au prezentat diferențe față de grupul BR asociate BPOC (2,5%). Un număr mic de cazuri cu segmentectomie/lobectomie a fost semnalat în grupurile BR etiologii rare, BR asociate HIV/SIDA, BR asociate AB, acestea nu au prezentat diferențe semnificative cu alte grupuri ($p > 0,05$).

Testele funcționale pulmonare (spirometrie, bodypletismografie, pulsoximetrie și capacitatea de difuziune a CO prin membrana alveolocapilară) au demonstrat diferențe statistic

semnificative între grupurile etiologice și au permis evidențierea spectrului tulburărilor funcționale prezentate în tabelul 3.16. 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 statistic semnificative față de celelalte grupuri (tabelul 3.16). 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 (tabelul 3.16), 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).

Volumul rezidual a fost identificat cu cele mai mari valori în grupurile BR asociate BPOC (mediana 214%; IQ 188,8-252,1%), cu diferențe semnificative față de celelalte grupuri (KW 39,44; df=6; p<0,05), dar și în grupul BR etiologii rare (mediana 191%; IQ 168-284,5%) care la fel a prezentat diferențe cu celelalte grupuri cu excepția BR asociate AB (mediana 183,9%; IQ 154,3-206%).

Cele mai bune valori pentru capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon au fost atestate în grupul BR asociate AB (mediana 70,25%; IQ 52,6-80,5%) care a prezentat diferențe (KW 41,95; df=6; p<0,0001) față de grupul BR asociate BPOC (mediana 47,2%; IQ 35,5-58,6%) și grupul BR asociate HIV/SIDA (mediana 45% IQ 41-48,7%) unde s-au înregistrat cele mai mici valori ale DLCO, % din prezis.

Manifestări de hipoxemie a fost apreciate în toate grupele etiologice, cel mai sever exprimate în grupurile BR asociate HIV/SIDA (mediana 91%; IQ 87-94,7%) și BR asociate BPOC (mediana 92%; IQ 88-94%) cu diferențe semnificative (KW 44,43; df=6; p<0,0001) față de celelalte grupuri.

Evaluarea calității vieții prin chestionarul *QOL-B* (anexa 1) a pus în evidență cele mai mici scoruri pentru domeniile "activitate fizică" și "sănătate" (tabelul 3.17) în toate grupurile etiologice. S-au remarcat diferențe dintre grupul BR asociate BPOC (unde s-a atestat cel mai mic scor 6,7 puncte IQ: 0-33,3) și celelalte grupuri etiologice (KW 22,67; p=0,0008) pentru domeniul "activitate fizică". La fel, a fost atestat un scor mai mic grupul BR asociate BPOC pentru domeniul "impactul bolii" (26,7 puncte; IQ 20-53,3) cu diferențe statistice față de celelalte grupuri etiologice (KW 15,3; p=0,01).

Tabelul 3.16 Caracteristici ale testelor funcționale pulmonare 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
CVF, % prezis	65,1 ² (48,4-85,2)	56,7 ^{1,3,4,5} (41,1-68,4,2)	62,25 ² (46-87,5)	69,15 ^{2,6,7} (55,9-85,3)	76,1 ^{2,6,7} (57-93,1)	56,5 ^{4,5} (42,7-69,5)	57,22 ^{4,5} (40,6-72,7)	KW=20,92 df=6; p=0,001
VEMS, % prezis	48,4 ^{2,7} 34-75	38,5 ^{1,3,4,5} 28-46,9	54 ^{2,7} 33-73,4	60,5 ^{2,7} 39-83,6	58,5 ^{2,7} 39,9-83,3	45,5 37-62,4	40,8 ^{1,3,4,5} 28,8-56	p=0,000002 KW=36,58
VEMS/CVF, % prezis	70,5 ² 56-80	53,8 ^{1,3,4,6,7} 46,5-63,2	66,7 ² 59,7-76	73 ^{2,7} 61-80	61,6 50,5-77,1	73,7 ^{2,7} 60,2-89,9	59,1 ^{2,4,6} 52-80	KW 54,8 df=6; p<0,001
MMEF ₂₅₋₇₅ , % prezis	34,8 ^{2,7} 17-65	20 ^{1,3,4,5,6} 13,9-28,17	36,1 ^{2,7} 17,1-58	42,1 ^{2,7} 22-64	28,45 ^{2,7} 23-66	42 ^{2,7} 26,1-65	17,15 ^{1,2,3,4,5,6} 13,6-51	KW 32,69 df=6; p<0,0001
VR, % prezis	175 ^{2,6,7} 137-227,8	214 ^{1,3,4,5,6} 188,8-252,1	176 ^{2,6,7} 136,7-236	163,7 ^{2,7} 114,5-209	183,9 ² 154,3-206	161,7 ^{1,3,4,7} 100-171,6	191 ^{1,2,5,6} 168-284,5	KW 39,44 df=6; p<0,05
CPT, % prezis	114,1 ^{2,6} 99,1-129	120 ^{1,3,4,6} 107,7-135,4	112 ^{2,6} 97,7-129,7	109,5 ^{2,5,6} 95-122,4	120 ^{4,6} 114-131,2	94,3 ^{1,2,3,5,7} 79,9-112,2	125,8 ^{4,6} 99,1-138	KW 21,98 df=6; p=0,001
DLCO, % prezis	62,5 ^{2,6} 47-72,8	47,2 ^{1,3,4,5,7} 35,5-58,6	38,1 ^{2,4,6} 47,4-69,6	65,3 ^{2,3,6,7} 52-78	70,25 ^{2,6} 52,6-80,5	45 ^{1,3,4,5,7} 41-48,7	56,1 ^{2,4,6} 38,8-66	KW 41,95 df=6;p<0,0001
SaO ₂ , %	94 ^{2,4,6} 92-96	92 ^{1,3,4,5,7} 88-94	95 ^{2,4,6} 92-96	95 ^{1,2,3,6,7} 94-96	96 ^{2,6} 91-97	91 ^{1,3,4,5} 87-94,7	94 ^{2,4} 91-95	KW 44,43 df=6; p<0,001

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

Scoruri mai mari ale domeniilor de calitate a vieții au fost obținute pentru domeniul "statut emoțional" și "impact tratament", dar fără a fi remarcate diferențe dintre grupurile etiologice analizate. Evaluarea impactului tratamentului prin chestionarul *QOL-B* a evidențiat că doar 216 pacienți (48%; 95%CI:43,4-52,6) administrau tratament la domiciliu, iar 52% cazuri (95%CI:13,6-22,4) administrau tratament doar la internarea în staționar. Analiza pe grupuri etiologice a atestat cel mai mare număr de pacienți care administrează tratament la domiciliu în grupul BR asociate AB (62%), BR forme etiologice rare (59%) și BR idiopatice (52%), iar cel mai mic în grupul BR asociate HIV/SIDA (6%).

Tabelul 3.17 Calitatea vieții funcție de etiologia BR

	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 etiologiilor rare⁷ n=44	KW; df	p
Domenii QOL-B	mediana (IQ)	mediana (IQ)	mediana (IQ)	mediana (IQ)	mediana (IQ)	mediana (IQ)	mediana (IQ)		
Activitate fizică	26,7 ² (6,7-40)	6,7 ^{1,3,4,5,7} (0-33,3)	26,7 ² (6,7-46,7)	33,3 ² (13,3-46,7)	26,65 ² (26,7-66,7)	20 (0-40)	26,7 ² (6,7-60)	22,67; df 6	0,0008
Impactul bolii	46,7 ² (26,7-66,6)	26,7 ^{1,3,4,7} (20-53,3)	40 ² (26,7-63,3)	46,7 ² (33,3-66,7)	46,7 (20-73,35)	40 (26,7-61,7)	43,3 ² (26,7-63,3)	15,3; df 6	0,01
Vitalitate	44,4 (33,3-55,6)	33,3 (22,2-55,6)	44,4 (22,2-55,6)	44,4 (33,3-55,6)	44,4 (16,6-61,2)	33,3 (22,2-44,4)	44,4 (22,2-61,2)	7,3; df 6	0,28
Statut emoțional	58,3 (50-83,3)	66,7 (47,9-83,3)	66,7 (41,7-75)	62,5 (41,7-75)	70,8 (62,5-83,3)	58,3 (33,3-75)	58,3 (41,7-75)	4,4; df 6	0,6
Impact social	41,7 (25-66,7)	33,3 (25-58,3)	44,4 (22,2-66,7)	37,5 (33,3-66,7)	43 (29,1-50)	50 (27-83,4)	33,3 (25-50)	3,7; df 6	0,7
Impact tratament	55,6 (44,4-86,1) N=71	66,7 (47,2-97,2) N=35	55,6 (44,4-72,2) N=40	66,7 (44,4-77,8) N=33	66,7 (66,7-100) N=10	33,3 (33,3-33,3) N=1	66,7 (33,3-88,9) N=26	7,7; df 6	0,2
Sănătate	25 (16,7-41,7)	25 (16,7-41,7)	25 (16,7-41,7)	25 (16,7-41,7)	25 (12,5-50)	25 (16,7-33,3)	25 (16,7-41,7)	1,7; df 6	0,9
Simptome respiratorii	55,6 (40,7-70,8)	48,1 (33,3-70,4)	48,1 (37-68,5)	51,9 (40,7-66,7)	64,8 (40,7-79,6)	44,4 (40,7-69,5)	46,2 (37-77,8)	3,5; df 6	0,7

Notă: cu ^{1,2,3,4,5,6,7} sunt notate grupele între care s-au depistat diferențe semnificative în urma analizei pe perechi cu corectarea la comparații multiple 136

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) - tabelul 3.18.

Diferențe statistic 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 ($\chi^2=51,2$; $p<0,0001$).

Tabelul 3.18 Ponderea diferitor forme etiologice ale BNFC la bărbați și la femei

Gen	Grupe etiologice BNFC							
	Idiopatic N=134	Asociate BPOC N=81	Posttuberculoase N=92	Postinfecțioase N=66	Asociate AB N=16	Etiologii rare N=44	Asociate infecției HIV/SIDA N=15	
Femei	79	6	37	34	9	23	5	193 (43,1%)
	40,9%	3,1%	19,2%	17,6%	4,7%	11,9%	2,6%	
Bărbați	55	75	55	32	7	21	10	255 (56,9%)
	21,6%	29,4%	21,6%	12,5%	2,7%	8,2%	3,9%	
	$\chi^2=19,5$ $p<0,0001$	$\chi^2=51,2$ $p<0,0001$	$\chi^2=0,5$ $p=0,38$	$\chi^2=2,27$ $p=0,13$	$\chi^2=1,3$ $p=0,2$	$\chi^2=3,32$ $p=0,06$	$\chi^2=0,6$ $p=0,4$	448
$\chi^2=61,26$; DF=6; $p < 0,0001$								

Raportat la vârstă s-a atestat predominarea pacienților cu vârsta peste 60 de ani atât la femei 51% (98/193 cazuri), cât și la bărbați 51% (129/255 cazuri), fără o diferență statistic semnificativă între bărbați și femei în ambele categorii de vârstă (figura 3.32A).

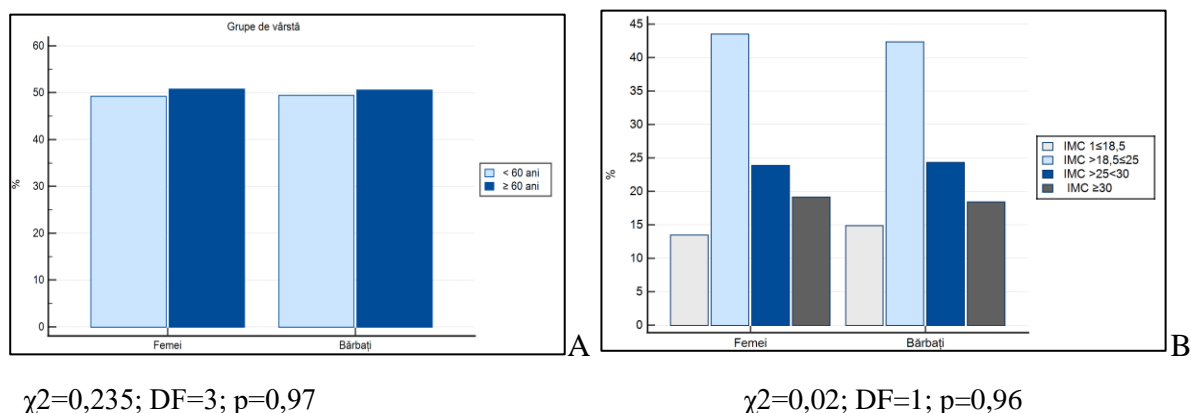


Figura 3.32 Distribuția pacienților cu BNFC conform grupelor de vârstă (A) și IMC (B) funcție de gen

La evaluarea diferitor indici demografici, clinici, imagistici și de severitate a bolii în lotul nostru s-au constatat unele diferențe statistic semnificative (tabelul 3.19).

Tabelul 3.19 Caracteristici clinice, imagistice la bărbați și la femei

Variabile	Femei n=193 Media±SD	Bărbați n=255 Media±SD	t	p
Vârsta, ani	55,81±14,56	57,65±13,79	-1,357	>0,05
Nr exacerbări/an în ultimul an	2,47±1,43	24±1,31	0,548	>0,05
Nr internări/an în ultimul an	1,53±1,04	1,70±1,12	-1,625	>0,05
Nr adresări AMU pentru BR	0,76±2,21	0,67±1,34	0,54	>0,05
Masa, kg	64,53±16,68	74,12±16,12	-5,524	<0,0001
H, cm	160,43±6,98	169,83±16,12	-7,581	<0,0001
IMC, kg/m ²	24,94±6,19	25,01±5,81	-0,118	>0,05
Cantitatea se spută, ml	50±43,68	40,92±30,97	2,257	0,02
mMRC	2,6±0,96	2,94±0,94	-3,782	0,0001
Goddard scor	3,48±3,96	6,76±5,57	-6,986	<0,0001
mReiff scor	7,75±4,53	6,81±4,49	2,183	0,02
Bhalla scor	11,76 ±4,81	11,13±4,83	1,354	>0,05
BRICS scor	3,1 ±1,32	3,26 ±1,31	-1,263	>0,05

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); $p<0,0001$.

Nu s-a înregistrat o diferență statistic semnificativă conform IMC dintre grupul femei și bărbați (tabelul 3.19). Nici la evaluarea pe categorii de greutate nu s-a atins un prag de diferență statistic semnificativ între genuri (figura 3.32B).

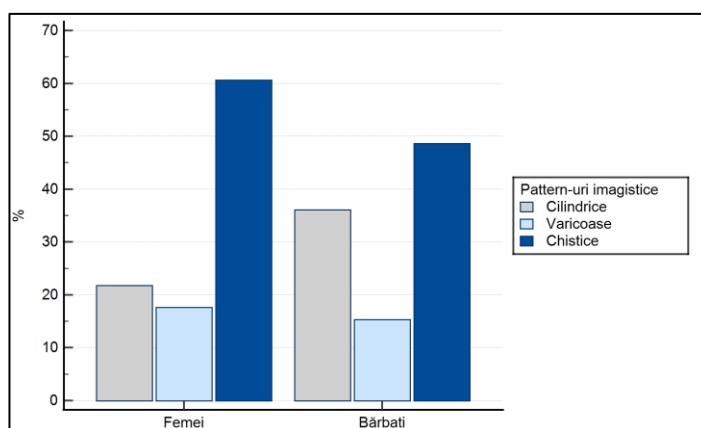
Printre manifestările clinice s-au atestat diferențe în severitatea dispneei cuantificată prin scala mMRC, care a demonstrat o severitate mai mare a dispneei în rândul bărbaților ($p=0,0001$). Iar la femei s-a înregistrat o bronhoree mai importantă în perioada exacerbărilor ($p=0,02$), cuantificată prin cantitatea de spută expectorată în 24 ore (tabelul 3.19).

S-a identificat o diferență statistic semnificativă conform scorului imagistic mReiff (tabelul 3.19), care cuantifică severitatea morfologică a bronșiectaziilor, fiind înregistrat un scor mai mare la femei (7,75±4,53 vs 6,81±4,49; $p=0,02$).

Conform tipurilor morfologice de bronșiectazii (figura 3.33) 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% ($\chi^2=6,3$; $p=0,01$).

În lotul bărbaților s-a constatat un scor mai mare care cuantifică severitatea emfizemului, scorul Goddard (6,76±5,57 vs 3,48±3,96 $p>0,0001$). Astfel că, scorurile mai complexe care includ

atât cuantificarea severității leziunilor bronșice cât și a emfizemului, precum Bhalla și BRICS nu au prezentat diferențe statistic semnificative dintre grupul femeilor și bărbaților (tabelul 3.19).



$$\chi^2=10,8; p=0,004$$

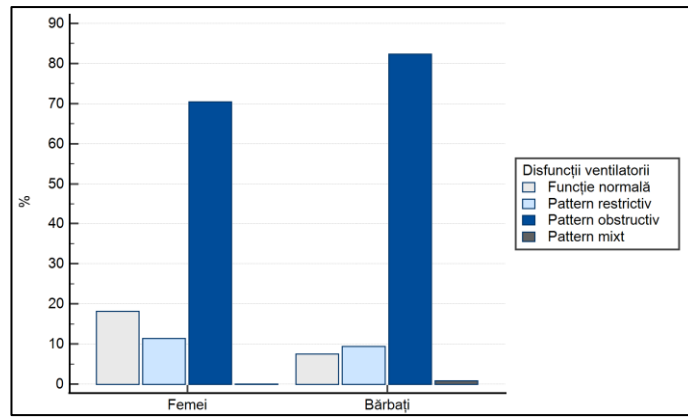
Figura 3.33 Distribuția funcție de gen și categoria morfologică de bronșiectazii

Testele funcționale pulmonare au demonstrat diferențe statistic 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 (tabelul 3.20).

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%, $\chi^2=8,8$; $p=0,002$) - figura 3.34. *Pattern*-ul restrictiv mai frecvent întâlnit la femei (11,6% vs 8,8%) nu a atins un prag de diferență statistică ($\chi^2=0,47$; $p=0,4$).

Tabelul 3.20 Parametrii funcției pulmonare în lotul BNFC funcție de gen

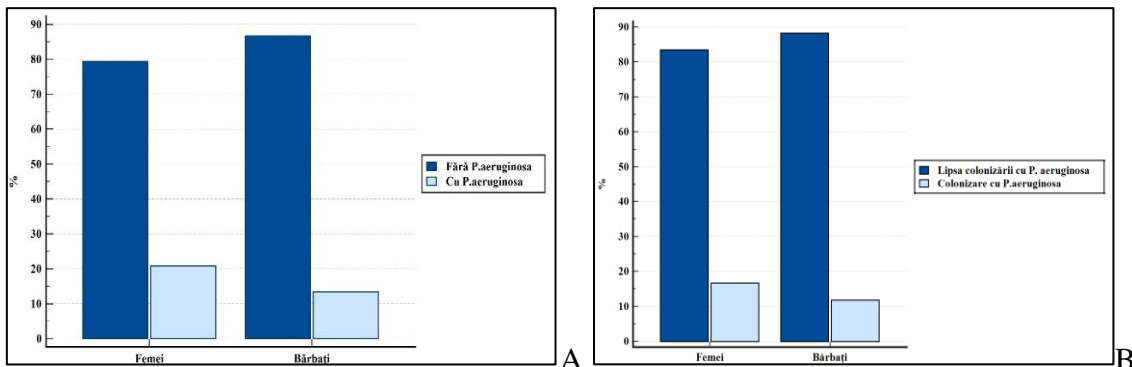
Variabile	Femei	Bărbați	t-value	p
	Media±SD	Media±SD		
SaO ₂ , %	93,75±4,4	91,85±5,49	3,936	0,00009
CVF, %	70,36±23,99	60,58±21,5	4,532	0,000008
VEMS, %	59,75±26,19	48,94±24,82	4,458	0,00001
MMEF ₂₅₋₇₅ , %	43,68±28,62	35,38±26,2	3,187	0,001
VEMS/CVF, %	71,02±13,84	62,16±15,9	6,174	>0,0001
CPT, l	5,46±1,4	6,9±1,77	-9,156	>0,0001
CPT, %	112,7±30,4	118,7±27,24	-2,109	0,03
VR, l	3,38±1,32	4,31±1,8	-5,745	>0,0001
VR, %	178,64±67,89	204,67±70,1	-3,761	0,0001
DLCO, %	60,57±18,36	54,91±18,02	3,072	0,002



$$\chi^2=14,3; p=0,002$$

Figura 3.34 Disfuncții ventilatorii conform rezultatelor spirometriei la pacienții cu BNFC

Identificarea *P.aeruginosa* în sputocultură în perioada exacerbărilor a fost într-un număr mai mare în rândul femeilor (figura 3.35 A) cu diferențe statistic 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%; $\chi^2=2,1$; $p=0,06$) - figura 3.35 B.



$$\chi^2=4,3; DF=1; p=0,03$$

$$\chi^2=2,13; DF=1; p=0,14$$

Figura 3.35 Infecția cu *P.aeruginosa* în perioada exacerbărilor (A) și colonizarea cu *P.aeruginosa* (B) la bărbați și femei

La evaluarea calității vieții prin chestionarul *QOL-B* s-au atestat diferențe statistic semnificate dintre bărbați și femei doar pentru două domenii (tabelul 3.21). Bărbații au prezentat un scor mai mic pentru domeniul "impactul bolii" (33,3 puncte; IQ 26,7-60) versus femei (46,7 puncte; IQ 33,3-66,7) - $p=0,005$. Femeile au prezentat un scor mai mic pentru domeniul "impactul tratamentului" (55,6 puncte; IQ 44,4-77,8) versus bărbați (66,7 puncte; IQ 44,4-88,8) - $p=0,009$. Cele mai mici scoruri au fost remarcate pentru domeniile "activitate fizică" și "sănătate" în ambele categorii de gen, fără a atinge diferențe statistice (tabelul 3.21).

Tabelul 3.21 Calitatea vieții la pacienții cu BNFC funcție de gen

	Bărbați n=255	Femei n=193	Mann-Whitney, U	p
Domenii QOL-B	mediana (IQ)	mediana (IQ)		
Activitate fizică	20 (6,7-40)	26,7 (6,7-46,7)	22863	0,19
Impactul bolii	33,3 (26,7-60)	46,7 (33,3-66,7)	20851	0,005
Vitalitate	44,4 (22,2-55,6)	44,4 (33,3-55,6)	23033	0,24
Statut emoțional	66,7 (50-75)	58,3 (41,7-75)	22866	0,19
Impact social	41,7 (25-66,7)	41,7 (25-58,3)	22825	0,18
Impact tratament	66,7 (44,4-88,9) N=105	55,6 (44,4-77,8) N=111	4628	0,009
Sănătate	25 (16,7-41,7)	25 (16,7-41,7)	23727	0,51
Simptome respiratorii	51,9 (37-70,4)	51,8 (37,4-70,4)	24038	0,67

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 (figura 3.36):

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*.

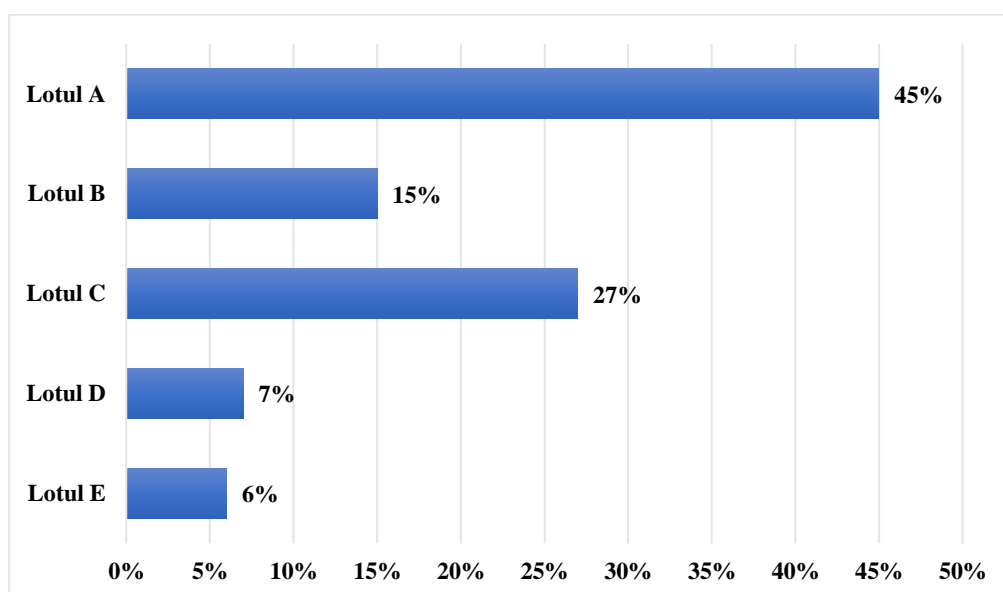


Figura 3.36 Distribuția loturilor conform germenilor identificați la pacienții cu BNFC

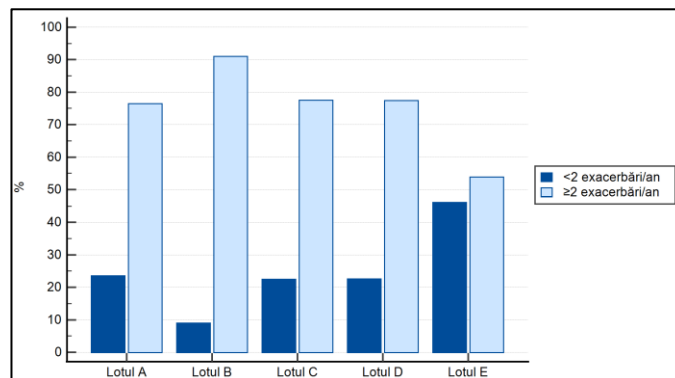
În loturile analizate pacienții din lotul B (*P.aeruginosa*) erau simptomatici de mai mult timp comparat cu celelalte loturi (18 ani; IQ 10-34,3 ani), fiind diferențe statistic semnificative (tabelul 3.22). Cea mai scurtă perioadă cu simptome fiind în lotul E (5 ani; IQ 2-12 ani), care la fel au prezentat 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.

Tabelul 3.22 Durata simptomelor până la includerea în studiu în diverse loturi de pacienți conform tipului de germene

	n	Durata simptomelor, mediana, ani	Percentila 25-75, ani	p<0,05
Lotul A	204	12	5-24	Lotul B, E
Lotul B	67	18	10-34,3	Lotul A, C, D, E
Lotul C	120	13	5,5-25	Lotul B, E
Lotul D	31	15	5-21,7	Lotul B, E
Lotul E	26	5	2-12	Lotul A, B, C D

KW=22,3; df=4; p= 0,0001

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% (figura 3.37). Comparația conform medianeii 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 (tabelul 3.23).



$\chi^2=16$; DF=4; p=0,003

Figura 3.37 Ponderea exacerbatorilor frecvenți în loturile de pacienți conform tipului de germeni

Nu s-au determinat diferențe între grupuri conform numărului de internări pe parcursul ultimului an (KW=3,06; p=0,47), deși mediana în lotul B și lotul D a fost mai mare comparativ cu celelalte loturi (tabelul 3.23).

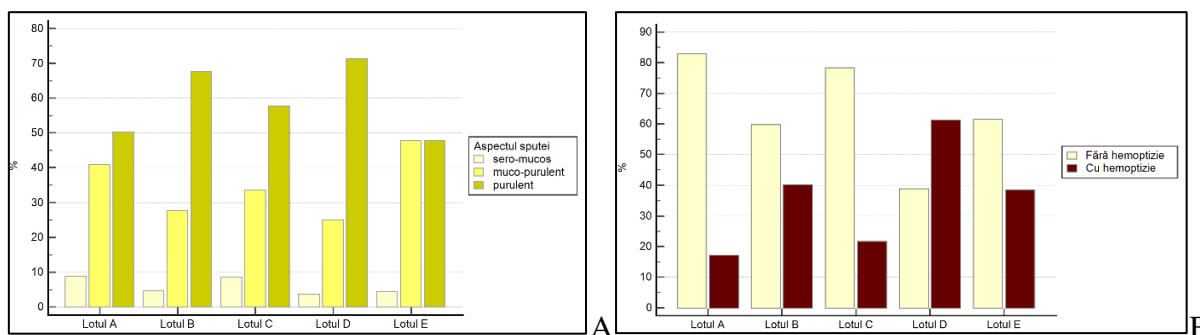
Tabelul 3.23 Numărul de exacerbări în loturile de pacienți conform tipului germenilor

Factor	n	Nr exacerbări/an, mediana	IQ	p<0.05
Lotul A	204	2	2-3	Lotul B, E
Lotul B	67	2	2-3,75	Lotul A, E
Lotul C	120	2	2-3	Lotul E
Lotul D	31	3	2-3	Lotul E
Lotul E	26	2	1-2	Lotul A, B, C, D

KW=13,7; df=4; p= 0,004				
Factor	n	Nr internări/an, mediana	IQ	p<0.05
Lotul A	204	1	1-2	p>0,05
Lotul B	67	2	1-2	p>0,05
Lotul C	120	1	1-2	p>0,05
Lotul D	31	2	1-2,75	p>0,05
Lotul E	26	1	1-2	p>0,05

KW=3,06; df=4; p= 0,47				
------------------------	--	--	--	--

Prezența expectorației a fost constatată în 413/448 cazuri (92%; 95%CI:89,5-94,5%). Evaluarea corelației dintre tipul germenilor identificați și caracterul expectorațiilor a constatat lipsa diferențelor statistic semnificative dintre loturi ($\chi^2=10,8$; DF=8; p=0,2), cu o pondere importantă a aspectului purulent în toate loturile cele mai mari valori fiind atestate în lotul D (71,4%; 20/28), lotul B 67,7% (44/65), C 57,8% (67/116) și cele mai mici în lotul E 47,8% (11/23) – figura 3.38 A. Hemoptizia, un simptom alarmant pentru pacienți, a fost identificată în 26% (117/448), fiind atestate diferențe statistic semnificative dintre loturi ($\chi^2=38,6$; DF=4; p<0,0001) – figura 3.38 B. Cel mai frecvent hemoptizia s-a identificat în lotul D 61,3% (19/31). Lotul B (40,3%; 27/67) și lotul C (38,5%; 10/26) au prezentat o rată similară. În loturile C (21,7%; 26/120) și A (17,2%; 35/204) hemoptizia a fost mai rar raportată.



$\chi^2=10,8$; DF=8; p=0,2

$\chi^2=38,6$; DF=4; p<0,0001

Figura 3.38 Caracteristici ale expectorației în loturile de pacienți conform tipului de germeni

În toate loturile analizate s-a determinat o diminuare a VEMS-ului, cele mai mari valori pentru mediana fiind identificate în lotul E (72%; IQ 50,8-96%), care a demonstrat diferențe statistic semnificative cu toate celelalte 4 grupuri (tabelul 3.24). Cele mai mici valori ale VEMS au fost înregistrate în lotul B cu infecție *P.aeruginosa* (39,8%; IQ 30-56,4%) și lotul E cu infecție cu *Aspergillus* (44%; IQ 32-65,6%). Și pentru CVF cele mai bune valori au fost apreciate în lotul E (80,9%; IQ 53,8-99%), care a prezentat diferențe statistic semnificative cu toate celelalte loturi (KW=12,2; df=4; p= 0,01). Cele mai mici valori la fel s-au înregistrat în lotul D (53,9%, IQ: 45,8-

78,1%) și lotul B (56,7%, IQ 42,3-44,4%), dar fără a atinge un prag statistic semnificativ față de lotul A și C (tabelul 3.24).

Tabelul 3.24 Rezultatele obținute la spirometrie în diverse loturi de pacienți conform tipului de germene

	n	VEMS, % prezis, mediana	Percentila 25-75 %	p<0,05
Lotul A	204	48,8	34,6-70,9	Lotul B, E
Lotul B	67	39,8	30-56,4	Lotul A, E
Lotul C	120	47,1	31-69	Lotul E
Lotul D	31	44	32-65,6	Lotul E
Lotul E	26	72	50,8-96	Lotul A, B, C D
KW=16,52; df=4; p= 0,002				
	n	CVF, % prezis, mediana	Percentila 25-75 %	p<0,05
Lotul A	204	63	50-82,9	Lotul E
Lotul B	67	56,7	42,3-44,4	Lotul E
Lotul C	120	65,3	45,2-78,9	Lotul E
Lotul D	31	53,9	45,8-78,1	Lotul E
Lotul E	26	80,9	53,8-99	Lotul A, B, C D
KW=12,2; df=4; p= 0,01				
	n	VEMS/CVF, % prezis, mediana	Percentila 25-75 %	p<0,05
Lotul A	204	65	53,5-77	Lotul E
Lotul B	67	60,9	52,7-71,5	Lotul E
Lotul C	120	66,1	52,5-80	Lotul E
Lotul D	31	66	59,2-76,25	Lotul E
Lotul E	26	80,8	64-89	Lotul A, B, C D
KW=17,2; df=4; p= 0,001				

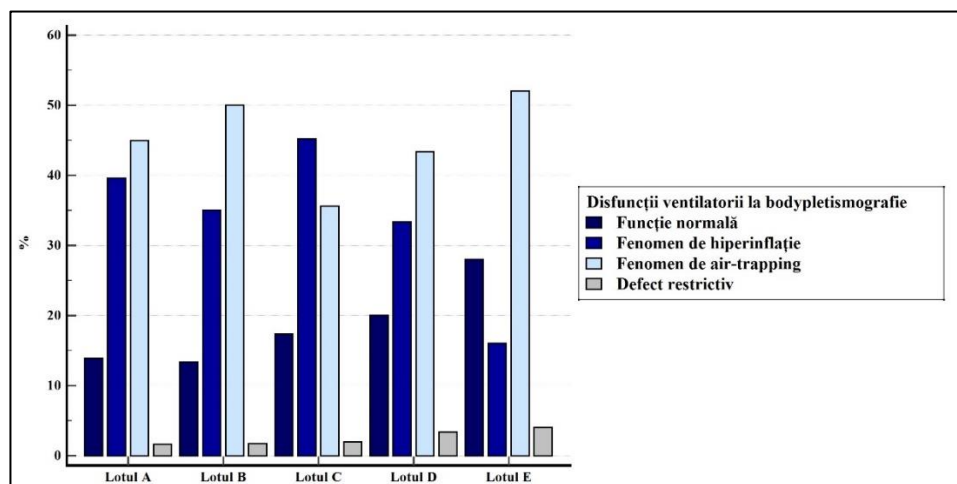
Conform rezultatelor de la bodypletismografie nu s-au evidențiat diferențe dintre loturi pentru volumul rezidual, mediana în toate depășind limita de sus a normei (tabelul 3.25).

La interpretarea rezultatelor volumului rezidual în concordanță cu valorile obținute pentru capacitatea pulmonară totală am evidențiat prezența fenomenului "air-trapping" în toate loturile ca și *pattern* funcțional dominant (figura 3.23), cu excepția lotului C unde a predominat fenomenul de hiperinflație (45,2%).

Tabelul 3.25 Rezultate obținute la bodypletismografie în diverse loturi de pacienți conform tipului de germene

	n	VR, % prezis, mediana	Percentila 25-75 %	p
Lotul A	187	185,4	150,2-237,9	p>0,05
Lotul B	60	186,5	160-248	p>0,05
Lotul C	104	194,1	149,7-243,3	p>0,05
Lotul D	30	172	132-220	p>0,05
Lotul E	25	162	114-162	p>0,05
KW=8,85; DF=4; p=0,06				
	n	CPT, % prezis, mediana	Percentila 25-75 %	p<0,05
Lotul A	187	115	104,3-131,8	Lotul D, E
Lotul B	60	111,8	97,3-130,45	
Lotul C	104	118,2	104,9-130,2	Lotul D, E
Lotul D	30	104,4	78,7-127,6	Lotul A, C
Lotul E	25	107,9	88,7-118,5	Lotul A, C
KW=12,5; DF=4; p= 0,01				

Ponderea pacienților cu volume pulmonare în limitele normei a fost sub 20% în toate loturile (figura 3.39), doar în lotul E fiind mai mare (28%). Disfuncția ventilatorie de tip restrictiv a fost într-un număr mic de cazuri în toate loturile, în total fiind evidențiate 8 cazuri (2%), explicate prin asocierea leziunilor de tip fibrotoare (figura 3.11).



$\chi^2=11,94$; DF=12; p>0,05

Figura 3.39 Disfuncții ventilatorii la bodypletismografie

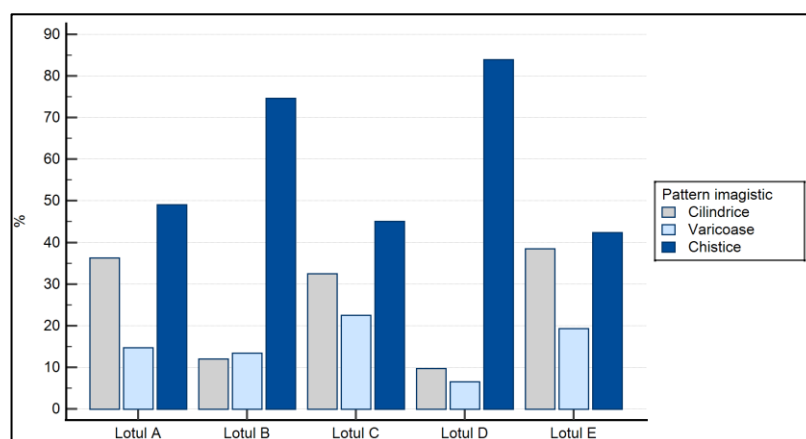
În toate loturile s-au atestat valori scăzute ale DLCO (tabelul 3.26), cele mai mici valori fiind în lotul B (48,2%; IQ 42,1-65,2%), dar fără a înregistra diferențe statistice semnificative cu alte loturi (KW=7,2; DF=4; p= 0,12).

Tabelul 3.26 Valori ale DLCO (%) în diverse loturi de pacienți conform tipului de germene

	n	DLCO, % mediana	Percentila 25-75,%	p<0,05
Lotul A	187	58,7	46,5-72	p>0,05
Lotul B	60	48,2	42,1-65,2	p>0,05
Lotul C	104	57,1	40-72,8	p>0,05
Lotul D	30	54,1	45-69,6	p>0,05
Lotul E	25	58,3	47,8-80	p>0,05

KW=7,2; DF=4; p= 0,12

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 ce 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) – figura 3.39. Extinderea BR cu implicarea mai multor lobi, fiind la fel un marker de severitate, a fost mai importantă în lotul B și lotul D (tabelul 3.26) cu o mediană de 6 pentru lotul B (IQ 4-6) și o mediană de 5 pentru lotul D (IQ 3-6).



$\chi^2=34,4$; DF=8; p<0,0001

Figura 3.40 Pattern imagistic funcție de tipul morfologic de BR dominant în fiecare lot

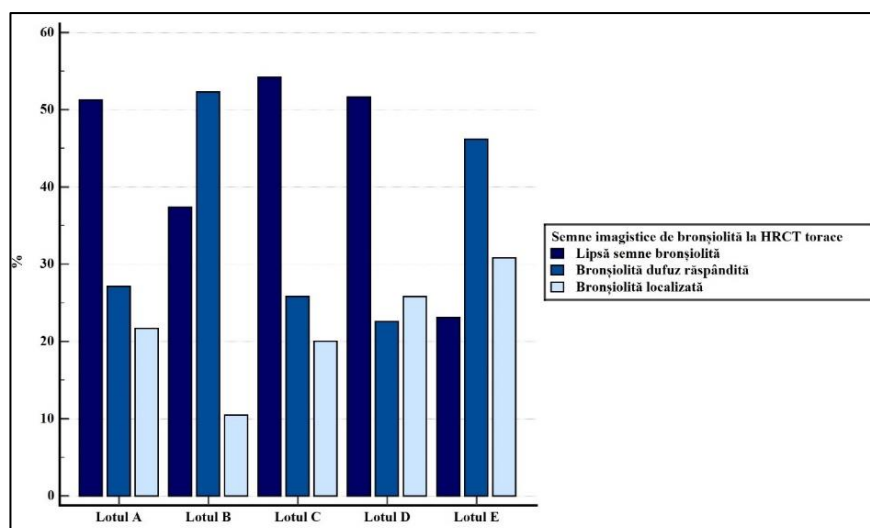
S-au determinat valori mai mari ale scorurilor imagistice mReiff și Bhalla în lotul B și lotul D, demonstrând diferențe statistice semnificative față de celelalte loturi (KW= 43,9; p<0,0001 pentru scorul mReiff și KW=51,13, p<0,0001 pentru scorul Bhalla) – tabelul 3.27. Astfel că, în lotul B mediana 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 mediana de 15 a scorului Bhalla în lotul B și C, iar în loturile A, C, E mediana a fost ≤ 10 .

Tabelul 3.27 Numărul de lobi cu Br și severitatea scorurilor imagistice în diverse loturi de pacienți conform tipului de germene

	n	Nr de lobi cu BR, mediana	IQ	p<0,05
Lotul A	204	4	2-5	Lotul B, D
Lotul B	67	6	4-6	Lotul A, C, E
Lotul C	120	4	2-6	Lotul B, D
Lotul D	31	5	3-6	Lotul A, C, E
Lotul E	26	4	2-5	Lotul B, D
KW=27; DF=4; p= 0,00001				
	n	Scor mReiff, mediana	IQ	p<0,05
Lotul A	204	6	3-9	Lotul B, D
Lotul B	67	9	6-14,7	Lotul A, C, E
Lotul C	120	6	4-8	Lotul B, D
Lotul D	31	10	6-11,75	Lotul A, C, E
Lotul E	26	5	2-8	Lotul B, D
KW=43,9; DF=4; p< 0,000001				
	n	Scor Bhalla, mediana	IQ	P<0,05
Lotul A	204	10.0	14-6	Lotul B, D
Lotul B	67	15.0	11-18	Lotul A, C, E
Lotul C	120	10.0	8-13	Lotul B, D
Lotul D	31	15.0	11-17	Lotul A, C, E
Lotul E	26	9.5	6-13	Lotul B, D
KW=51,13; DF=4; p< 0,0000001				

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) – figura 3.41.



$$\chi^2=25,88; DF=8; p=0,001$$

Figura 3.41 Semne imagistice de bronșiolită în diverse loturi de pacienți conform germeilor identificați

Conform distribuției loturilor funcție de etiologia BR au fost semnalate diferențe statistic semnificative ($\chi^2=73,77$; $DF=24$; $p<0,0001$) prezentate în tabelul 3.28. 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%.

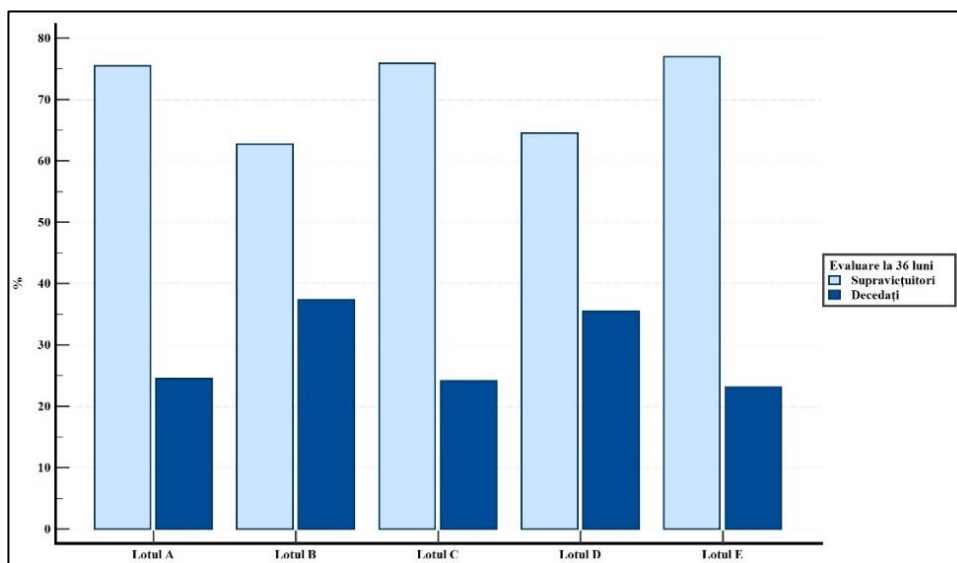
Tabelul 3.28 Distribuția loturilor conform germeilor identificați (A, B, C, D, E) în diverse grupuri etiologice de BNFC

Grupe etiologice	Loturi conform germeilor identificați					
	Lotul A	Lotul B	Lotul C	Lotul D	Lotul E	
BR idiopatic	61	30	35	6	2	134 (29,9%)
	29,9%	44,8%	29,2%	20,7%	7,7%	
BR asociate BPOC	42	10	25	3	1	81 (18,1%)
	20,6%	14,9%	20,8%	9,7%	3,8%	
BR postTB	31	12	20	12	17	92 (20,5%)
	15,2%	17,9%	16,7%	38,7%	65,4%	
BR postinfecțioase	35	4	18	8	1	66 (14,7%)
	17,2%	6%	15%	25,8%	3,8%	
BR asociate AB	10	0	6	0	0	16 (3,6%)
	4,9%	0%	5%	0%	0%	
BR etiologii rare	19	9	13	1	2	44 (9,8%)
	9,3%	13,4%	10,8%	3,2%	7,7%	
BR asociate HIV/SIDA	6	2	3	1	3	15 (3,3%)
	2,9%	3%	2,5%	3,2%	11,5%	
	204 (45,5%)	67 (15%)	120 (26,8%)	31 (6,9%)	26 (5,8%)	448

$$\chi^2=73,77; DF=24; p<0,0001$$

Pacienții din lotul B în cea mai mare parte au fost cu BR idiopatice (44,8%; 30/67), dar am remarcat și un număr important în grupul BR postTB (17,9%; 12/67), în grupul BR asociate BPOC (14,9%; 10/67) și în grupul BR forme rare (13,4%; 9/67). În lotul D s-a evidențiat cu cea mai mare pondere BR postTB (38,7%; 12/31), urmate de BR postinfecțioase (25,8%; 8/31) și BR idiopatice (20,7%, 6/31). În grupul BR asociate HIV/SIDA cea mai mare pondere a avut-o lotul A (40%; 6/15), urmată de infecția cu micobacterii, lotul E (30%; 3/15).

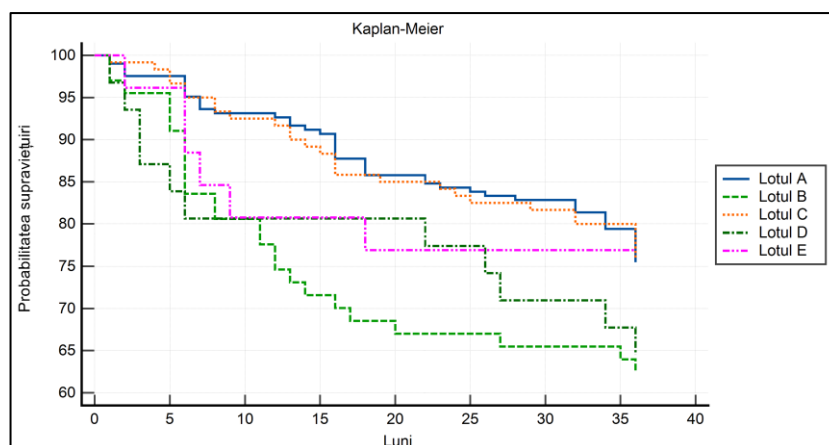
Nu au existat diferențe în rata mortalității evaluată pentru o perioadă de 36 luni între loturile analizate. Deși s-a observat o pondere mai mare a pacienților decedați în lotul B (37,3%; 25/67) și lotul D (35,5%; 11/31), nu au atins un prag de semnificație statistică ($p > 0,05$), comparat cu loturile A (24,5%; 50/204), C (24,2%, 29/120) și E (23,1%; 6/26) în care tot s-au înregistrat un număr mare de pacienți decedați (figura 3.42).



$$\chi^2=6,1; DF=4; p=0,19$$

Figura 3.42 Rata deceselor la 36 luni de supraveghere în loturile de pacienți funcție de germenii identificați

Curbele Kaplan-Meier la fel ilustrează lipsa diferențelor statistic (Logrank 8,3; DF=4; $p=0,07$) semnificative între curbele de supraviețuirea pacienților cu bronșiectazii în loturile analizate (figura 3.43).



Logrank 8,3; DF=4; p=0,07

Figura 3.43 Curbele Kaplan-Meier care ilustrează ratele de supraviețuire în diverse loturi conform germenilor izolați

La evaluarea domeniilor conform chestionarului de calitate a vieții am remarcat scoruri mici pentru majoritate domeniilor în toate loturile, fără a atinge diferențe statistice semnificative, cele mai mici valori fiind înregistrate pentru domeniile "activitate fizică" și "sănătate" (tabelul 3.29).

Tabelul 3.29 Calitatea vieții evaluată prin chestionarul *QOL-B* la pacienții cu BNFC

Domenii QOL-B	Lotul A ¹ 204	Lotul B ² 67	Lotul C ³ 120	Lotul D ⁴ 31	Lotul E ⁵ 26	KW, p
	Scor, mediana (IQ)	Scor, mediana (IQ)	Scor, mediana (IQ)	Scor, mediana (IQ)	Scor, mediana (IQ)	
Activitate fizică	26,7 (6,7-46,7)	20 (6,7-38,3)	26,7 (6,7-40)	20 (6,7-65)	30 (13,3-46,7)	KW=8,6 p=0,06
Impactul bolii	40 (26,7-66,7)	40 (26,7-60)	40 (26,7-60)	40 (26,7-58,3)	40 (33,3-66,7)	KW=4 p=0,4
Vitalitate	44,4 (22-66,7)	44,4 (22-55,6)	44,4 (22-55,6)	44,4 (22-55,6)	44,4 (22-55,6)	KW=5,7 p=0,2
Statut emoțional	66,7 (45,8-83,3)	58,3 (50-75)	66,7 (41,7-75)	58,3 (35,4-58,3)	66,7 (41,7-66,7)	KW=3,2 p=0,5
Impact social	41,7 (25-62,5)	41,7 (25-64,6)	41,7 (25-58,3)	33,3 (25-50)	47,2 (33,3-66,7)	KW=2,8 p=0,5
Impact tratament (N=216)	66,7 ^{2,4} (44,4-88,9)	55,6 ^{1,3} (33,3-66,7)	66,7 ^{2,4,5} (55,6-88,9)	33,3 ^{1,3} (22,2-69,4)	55,6 ³ (44,4-55,6)	KW=14,7 p=0,004
Sănătate	25 (16,7-41,7)	25 (16,7-33,3)	25 (16,7-33,3)	25 (10,4-39,6)	29,1 (16,7-41,7)	5,4 p=0,2
Simptome respiratorii	55,6 (39,1-74,1)	44,4 (33,3-63)	55,6 (40,7-66,7)	48,1 (40,7-63)	51,9 (40,7-74,1)	KW=4,8 p=0,3

Pragul de semnificație statistică a fost atins doar pentru domeniul "impact tratament", evidențind diferențe dintre loturi. Necesare de remarcat că chestionarul a evidențiat că doar 216 pacienți (48%) administrează tratament la domiciliu. Astfel că, cel mai mic scor a fost obținut în

lotul D 33,3 puncte (IQ 22,2-69,4), prezentând diferențe statistic semnificative cu lotul A (66,7 puncte; IQ 44,4-88,9) și lotul C (66,7 puncte; IQ 55,6-88,9), unde s-au înregistrat cele mai bune valori la acest domeniu. Am putea presupune și impactul costurilor ridicate pentru tratamentul antifungic, dar și lipsa unui efect imediat de ameliorare a simptomelor în lotul D comparativ cu efectul tratamentului antibacterian în loturile A, B, C. Un scor mic, statistic diferit de cel din lotul A și lotul C, s-a obținut și în lotul B (55,6 puncte; IQ 33,3-66,7), mai probabil datorat numărului mai mare de exacerbări și a unui număr mare de pacienți cu infecție cronică cu *P.aeruginosa*. Valori mai mari ale scorurilor au fost obținute pentru domeniul "statut emoțional" în toate loturile.

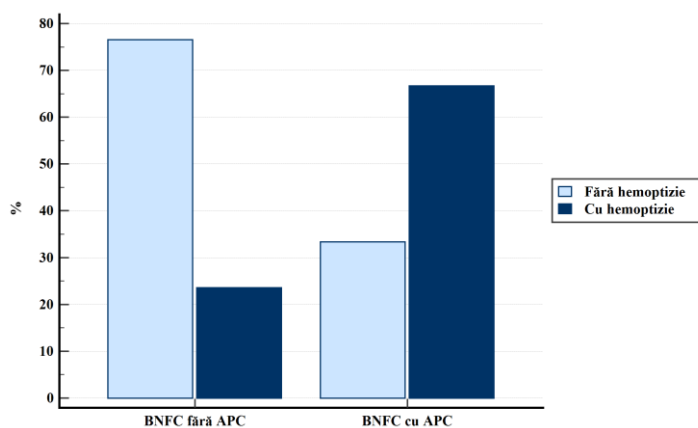
3.5 Infecția cu fungi din genul *Aspergillus* la pacienții cu bronșiectazii

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). Caracteristicile pacienților cu BNFC și APC sunt prezentate în tabelul 3.30.

Vârsta medie în grupul BNFC cu APC a fost $54,37 \pm 13,35$ ani (mediana 57 ani, IQ 43,7-66 ani), cu o predominare a bărbaților 67% (18 cazuri). Mediana IMC în grupul BNFC cu APC a fost de $21,1 \text{ kg/m}^2$ (IQ 18,45-23,79 kg/m^2), înregistrând o diferență statistic semnificativă față de pacienții cu BNFC fără APC ($p=0,004$). IMC sub $18,5 \text{ kg/m}^2$ s-a determinat la 7 pacienți (27%, 95%CI 10,2-43,7). Nu au fost determinate diferențe statistic semnificative între grupuri conform numărului de exacerbări în ultimul an, numărului de internări pe parcursul ultimului an, volumul de spută expectorat în 24 ore, IF și severitatea dispneei cuantificată prin scala mMRC (tabelul 3.30).

Hemoptizia a fost un simptom frecvent raportat la pacienții cu BNFC și APC, fiind identificat la 18 pacienți (67%, 95%CI 49,3-84,7), cu diferențe semnificative față de grupul BNFC fără APC ($\chi^2=24,43$; DF=1; $p<0,0001$) – figura 3.44.



$$\chi^2=24,43; DF=1; p<0,0001$$

Figura 3.44 Hemoptizia la pacienții cu BNFC și aspergiloză pulmonară cronică

Tabelul 3.30 Caracteristici ale pacienților cu BNFC și aspergiloză pulmonară cronică

	BNFC fără APC N=421		BNFC cu APC N=27		Mann-Whitney, U	p
	mediana	IQ	mediana	IQ		
Caracteristici clinice						
Vârsta, ani	60	50-67	57	43,7-66	5060	0,34
Masa, kg	68	57-80	61	54-70,2	4335	0,03
H, cm	167	160-173	170	160-175	5142	0,4
IMC, kg/m ²	24,24	20,81-28,71	21,1	18,45-23-79	3816	0,004
mMRC	3	2-4	3	2-4	5592	0,8
Cantitatea de spută, ml	30	20-50	50	22,5-57,5	5092	0,3
IF, pachet/an	35	20-45	30	15,5-42,5	1146	0,5
Nr exacerbări/an în ultimul an	2	2-3	2	2-3	5566	0,8
Nr internări/an în ultimul an	1	1-2	1	1-2	5468	0,7
Caracteristici imagistice						
Nr lobi cu BR	4	2-6	5	3-6	4420	0,04
mReiff scor, puncte	6	4-10	10	6-11,75	3685	0,002
Bhalla scor, puncte	11	7-15	16	11,25-17	3299	0,0002
Goddard scor, puncte	4	0-8	8	2,25-10	4192	0,02
BRICS scor, puncte	3	2-4	4	3-5	3601	0,001
Teste funcționale pulmonare						
CVF, % prezis	63	47,1-81,3	55	45,6-82,1	5275	0,53
VEMS, % prezis	47,1	32,7-69,8	44	32-76,8	5458	0,7
VEMS/CVF, %	65,7	53,7-79	66	59,5-76,2	5389	0,6
MMEF ₂₅₋₇₅ , % prezis	28,5	16,25-58,1	29	17,82-50,1	5565	0,8
VR, % prezis	185,2	150,5-235,7	152,5	116,2-223,4	3898	0,07
CPT, % prezis	114,45	101,4-129,6	101,15	78,2-127,6	3639	0,02
DLCO, % prezis	57,9	45,2-71,7	54,15	41,2-71,7	4614	0,7
SaO ₂ , %	94	91-96	94	91-95	5236	0,4
Teste paraclinice						
PCR	24	12-36	24	6-45	5585	0,8
Hb, g/l	132	121-145	117	108,2-132,2	3648	0,001
Le, x10 ⁹	8,2	6,3-10,8	9,3	5,7-10,6	5542	0,8
Trombocite, x10 ⁹	253	220-322,7	332	259,2-411,7	3187	0,0001
VSH, mm/oră	18	9-35	33	21,25-54,5	3456	0,0006

Conform grupelor etiologice ale BNFC, cea mai mare pondere a APC s-a înregistrat în grupul BR postTB 40,7% (11/27 cazuri), BR postinfecțioase 22,2% (6/27 cazuri) și BR idiopatice 18,5% (5/27 cazuri). Au fost semnalate 3 cazuri la pacienții cu BR asociate BPOC, câte 1 caz în grupul BR etiologii rare și BR asociate HIV/SIDA, nici un caz în grupul BR asociate AB.

Evaluarea testelor funcționale pulmonare nu a determinat diferențe statistic semnificative conform medianelor valorilor procentuale din prezis pentru volumele pulmonare la spirometrie (tabelul 3.29), dar la bodypletismografie s-au înregistrat volume mai mici ale CPT cu diferențe statistice dintre grupuri ($p=0,02$), care mai probabil se explică printr-un număr mai mare de pacienți care prezintă disfuncție ventilatorie tip restrictiv atât la spirometrie (figura 3.45 A) cât și la bodypletismografie (figura 3.45 B), dar fără a atinge pragul de semnificație statistică.

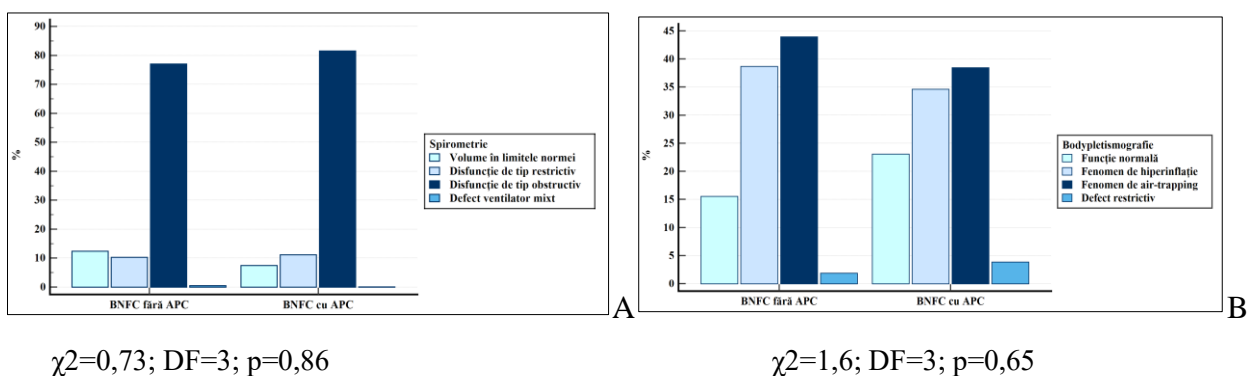


Figura 3.45 Disfuncții ventilatorii la pacienții cu BNFC și aspergiloză pulmonară cronică

S-au remarcat diferențe conform numărului de lobi afectați de bronșiectazii (mediana 5; IQ 3-6 vs mediana 4; IQ 2-6; $p=0,04$) și conform severității leziunilor imagistice leziunilor imagistice cuantificate prin scorul mReiff (mediana 10 puncte; IQ 6-11,75 vs mediana 6 puncte; IQ 4-10; $p=0,002$), scorul Bhalla (mediana 16 puncte; IQ 11,25-17 vs mediana 11 puncte; IQ 7-15; $p=0,0002$), scorul Goddard (mediana 8 puncte; IQ 2,25-10 vs mediana 4 puncte; IQ 0-8; $p=0,02$), scorul BRICS (mediana 4 puncte; IQ 3-5 vs mediana 3 puncte; IQ 2-4; $p=0,001$), fiind identificate valori mai mari în grupul BNFC cu APC (tabelul 3.29).

Conform indicilor multidimensionali (BSI, FACED, E-FACED) și indicilor de comorbiditate (BACI, Charlson) nu au fost înregistrate diferențe semnificative între grupuri (tabelul 3.30).

Evaluarea calității vieții prin chestionarul *QOL-B* nu a remarcat diferențe între grupuri pe toate cele 8 domenii analizate (tabelul 3.31).

Tabelul 3.31 Indici multidimensionali și evaluarea calității vieții la pacienții cu BNFC și aspergiloză pulmonară cronică

	BNFC fără APC N=421		BNFC cu APC N=27		Mann-Whitney, U	p
	mediana	IQ	mediana	IQ		
Indici multidimensionali						
BSI, puncte	11	9-14	12	10-15,45	4884	0,2
FACED, puncte	3	1-4	3	1,25-4	5662	0,9
E FACED, puncte	5	3-6	5	3-6	5554	0,8
Indici de comorbiditate						
BACI, puncte	3	0-8	3	3-6,75	5555	0,8
Charlson, puncte	2	1-4	2	1-2,75	4745	0,1
Calitatea vieții						
Activitate fizică	26,7	6,7-40	20	8,35-66,7	4792	0,1
Impactul bolii	40	26,7-66,6	40	26,7-60	5542	0,8
Vitalitate	44,4	22,2-55,6	44,4	22,2-63,9	5202	0,4
Statut emoțional	66,7	41,7-75	58,3	41,7-75	5632	0,9
Impact social	41,7	25-58,3	33,3	25-50	5185	0,4
Impact tratament (N=216)	66,7	44,4-88,9	50	22,2-77,8	836	0,3
Sănătate	25	16,7-41,7	25	16,7-47,7	5526	0,8
Simptome respiratorii	51,9	37-70,4	48,1	40,7-65,7	5571	0,86

La evaluarea tipului de aspergiloză pulmonară cronică conform leziunilor imagistice identificate la HRCT torace s-a determinat aspergiloza pulmonară cronică forma fibrozantă (figura 3.46) ca și cea mai frecventă - 17 pacienți (63%; 95%CI: 44,7-81,2). Au fost identificați 3 pacienți (11%; 95%CI: 0-22,8) cu aspergilom simplu, 6 pacienți (22%; 95%CI: 6,3-37,6) cu aspergiloză pulmonară cronică forma cavitară și 1 caz cu nodul aspergilar (figura 3.48).

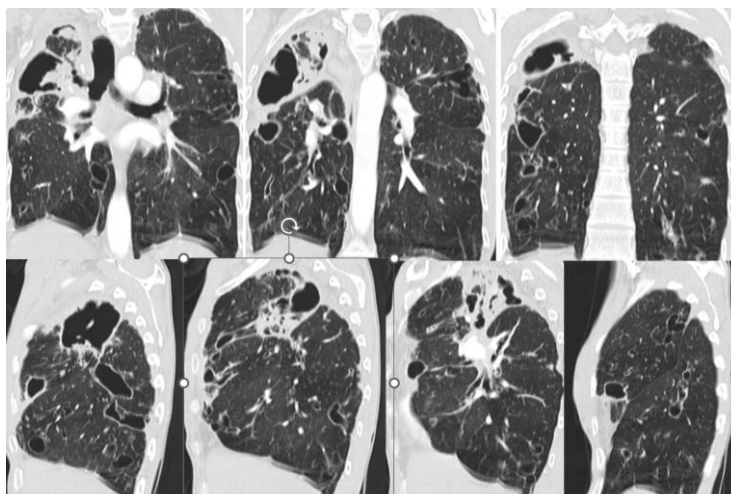


Figura 3.46 Aspergiloză pulmonară forma fibrozantă cronică la o pacientă cu bronșiectazii posttuberculoase

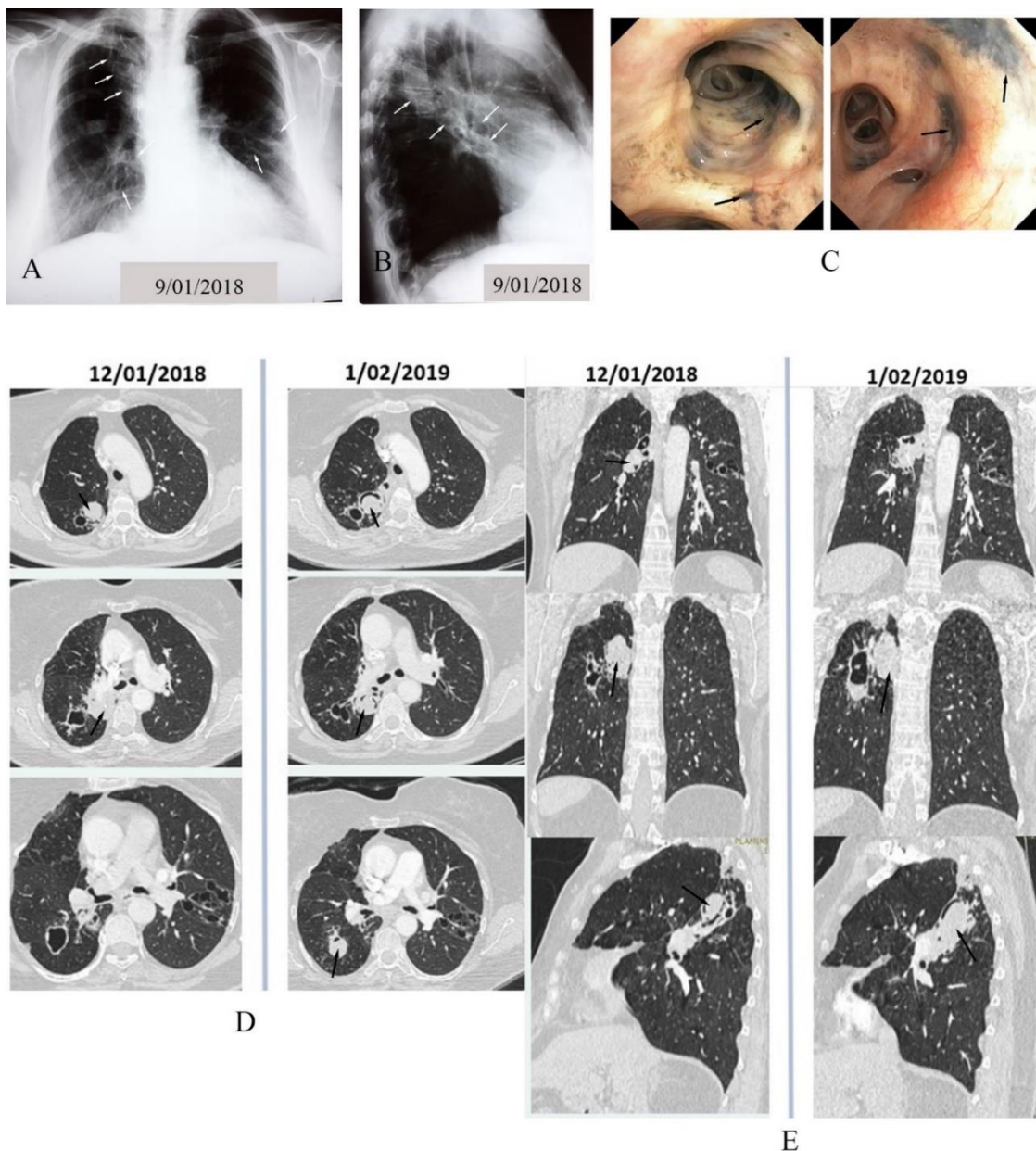


Figura 3.47 Aspergiloză pulmonară cavitară la o pacientă cu bronșiectazii idiopatice

Pacientă 61 ani, cu antecedente de lobectomie superioară dreaptă la vârsta de cincisprezece ani, a fost spitalizată pentru de hemoptizie recurentă (200 ml) pe parcursul a 2 săptămâni, tuse și dispnee (mMRC 3). Radiografiile toracelui în incidență postero-anterioară (A) și laterală dreaptă (B) au identificat multiple opacități inelare cu hipertransparență în interior și semnul șinelor de tramvai în câmpul pulmonar inferior pe dreapta (săgeți) și câmpul pulmonar mediu pe stânga (săgeți), opacități metalice superior pe dreapta (suturile de tantal). Paramediastinal pe dreapta în câmpul pulmonar superior o opacitate cu un contur imprecis cu hipertransparență cu aspect de semilună (A - săgeți).

Examenul imagistic prin HRCT a cutiei toracice (D,E) a confirmat prezența bronșiectaziilor chistice bilateral, unele cu opacități omogene rotunde în interior (săgeți negre) separate de pereții bronhiilor printr-o colecție de aer cu aspect de semilună (caracteristice micetoamelor pulmonare), îngroșarea pleurei apical bilateral. Fibrobronhoscopia a pus în evidență o deformare a lumenului bronhiilor segmentare și subsegmentare și prezența petelor hiperpigmentate (C - săgeți) la nivelul mucoasei bronșice ca și o sechelă a tuberculozei bronșice suportate în trecut, ceea ce ar permite suspectarea etiologiei posttuberculoase a bronșiectaziilor. Confirmarea infecției cu *Aspergillus* s-a efectuat prin testul rapid ICT IgG-IgM *Aspergillus fumigatus* LDBio și evaluarea nivelului seric de IgG anti *Aspergillus fumigatus*.

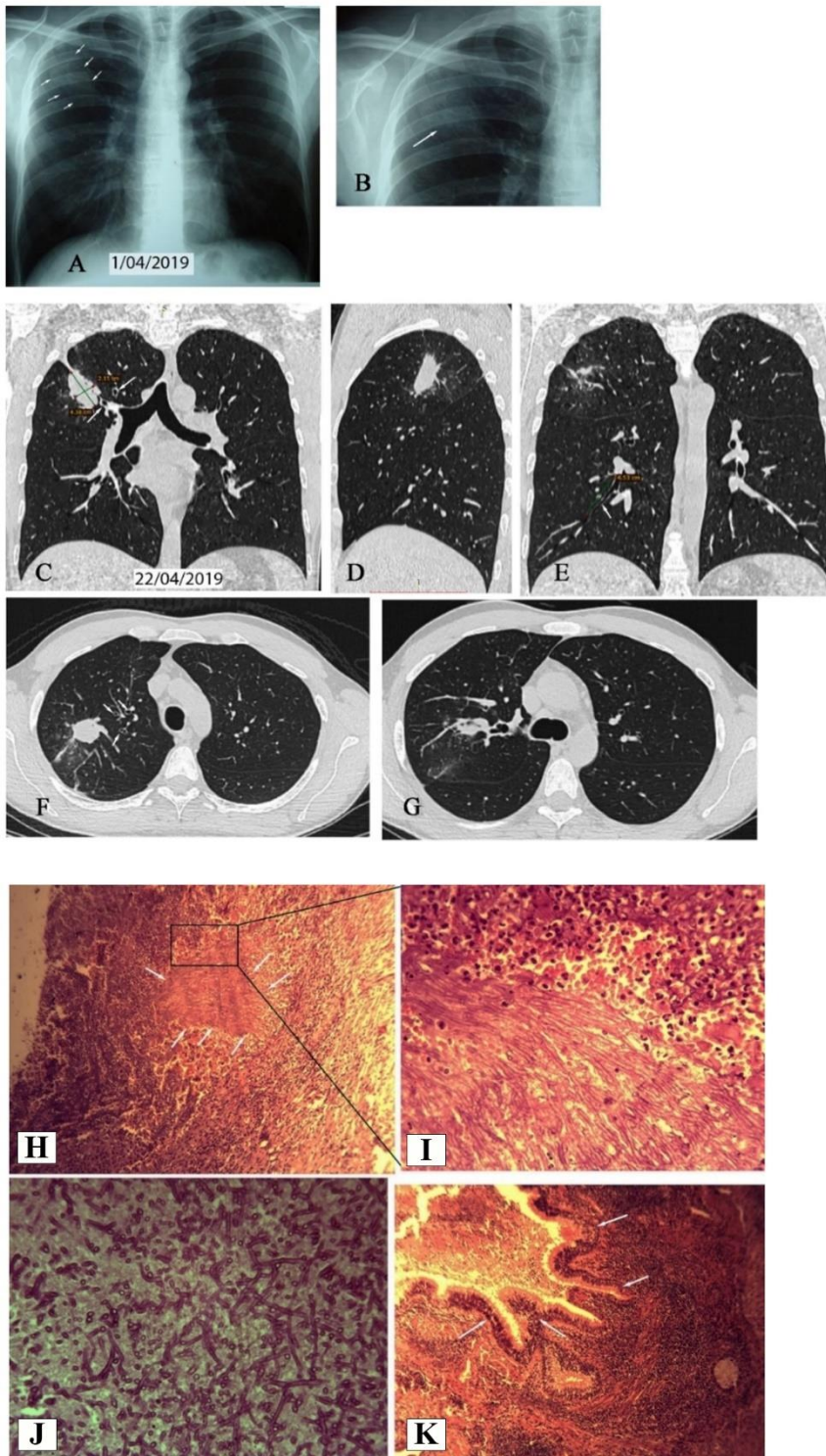


Figura 3.48 Nodul *Aspergillus* la un pacient cu bronșiectazii cilindrice

Pacient 34 ani, migrant de muncă în Ucraina (construcții), relatează câteva episoade de hemoptizie în februarie 2019, pe care le-a interpretat în cadrul unei răceli. Tratat empiric cu antibiotic. La efectuarea unei radiografii a toraxului în aprilie 2019 identificată o formațiune ovoidă în LSD (A, B). Suspiciunea de tuberculoză pulmonară a fost infirmată prin teste bacteriologice și moleculare negative.

HRCT toracică (C-G) efectuată la 20/04/19 a identificat o formațiune nodulară cu un contur stelat și halou tip “sticlă mată”, noduli centrolobulari în imediata apropiere a formațiunii în parenchimul pulmonar, dar și pe pleură.

Remarcăm prezența bronșiectaziilor cilindrice în imediata apropiere cu formațiunea (C - săgeți) și comunicarea cu bronhia (G), dar și unice bronșiectazii în lobul inferior pe dreapta (E - săgeți).

S-a efectuat lobectomia LSD pentru suspiciunea de tumoră pulmonară, iar examenul histologic (figura 3.6.4) a identificat conglomerat de hife cu un unghi de ramificare 45°, caracteristic speciilor de *Aspergillus*, fiind diagnosticat cu o formă rară de aspergiloză pulmonară cronică – nodul aspergilar.

Examenul histologic din țesutul excizat prezintă conglomerat de hife înconjurat de un infiltrat inflamator (H), vizualizate mai clar la o amplificare mai mare (I, J) inclusiv dihotomizarea acestora sub un unghi de 45°, caracteristică *Aspergillus spp.* Colorație HE. K – dilatarea și deformarea bronhiei (săgeți albe), peretele este îngroșat, cu infiltrație inflamatorie cronică difuză, în lumen exudat fibrino-leucocitar. Colorație HE, ob. ×10.

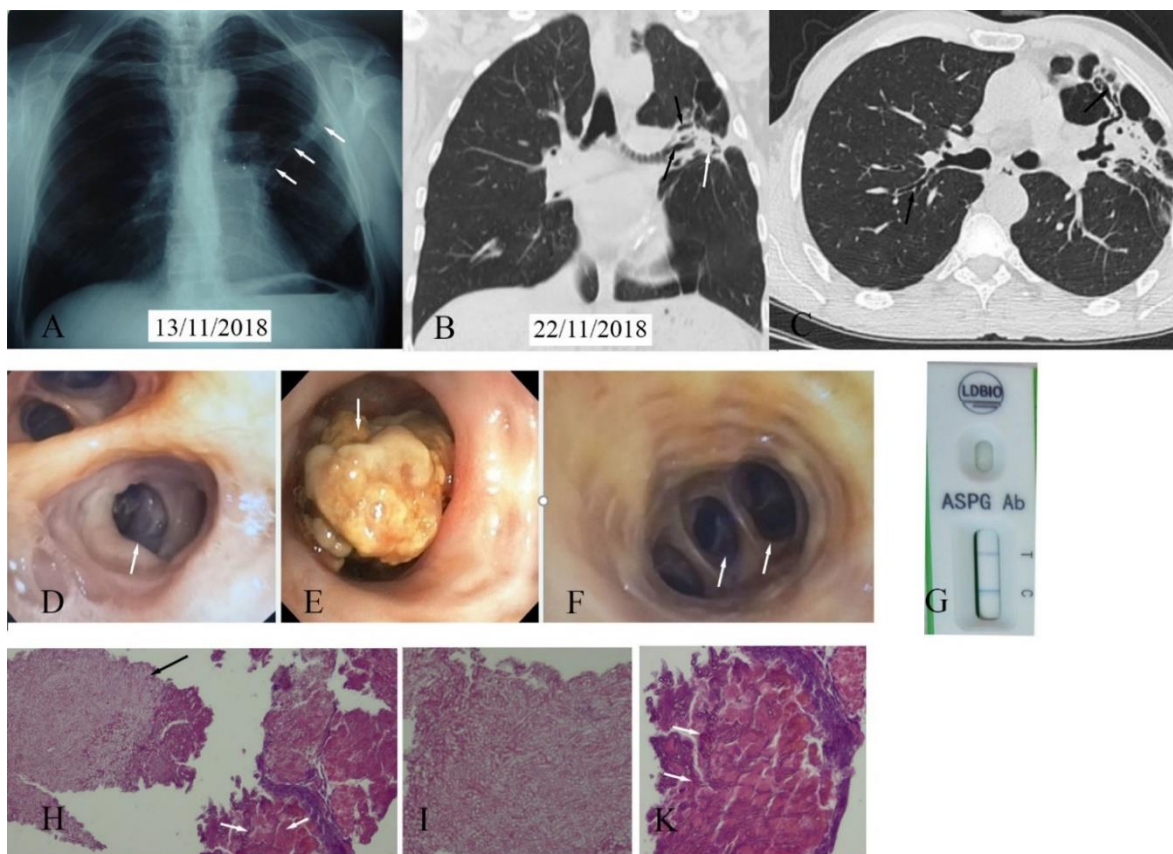


Figura 3.49 Aspect imagistic, endoscopic și histologic la un pacient cu bronșiectazii posttuberculoase și aspergiloză pulmonară cronică forma fibrozantă

Un bărbat în vârstă de 52 de ani, fumător (40 pachet/ani), cu antecedente de tuberculoză sensibilă tratată acum trei ani, s-a prezentat pentru hemoptizie importantă (500 ml) în noiembrie 2018.

La radiografia toracelui s-au identificat semne imagistice pentru bronșiectazii (săgeți), fibroză și atelectazie în lobul superior pe stânga (A). Imaginile HRCT (B,C) au demonstrat prezența bronșiectaziilor varicoase (săgeți negre) în segmentele lingulare și o opacitate endobronșică (săgeată albă). Fibrobronhoscopia a evidențiat deformarea lumenului trunchiului bronhiei lingulare (D) cu semne de inflamație, iar în lumenul bronhiei segmentare lingulare superioare (E) o masă endobronșică cu aspect neregulat, de culoare brun-gălbuie. Pete hiperpigmentate la nivelul mucoasei bronhiilor segmentare a lobului inferior pe stânga (F) și deformarea lumenului acestora. Testul rapid ICT IgG-IgM *Aspergillus fumigatus* LDBio pozitiv (G) și examenul histologic al specimenului obținut din biopsia masei endobronșice (H-K) cu identificarea a multiple hife ramificate cu unghi de aproximativ 45 ° (I - caracteristic pentru speciile *Aspergillus*), unele cu invadarea țesutului muscular al peretelui bronșic (H,K – săgeți albe) au confirmat infecția cu *Aspergillus fumigatus* și natura fungică a masei endobronșice (*fungus ball*).

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 (figura 3.47), 1 caz a fost cu localizare în lumenul bronhiei segmentare (figura 3.49) și 1 caz a fost cu

localizare intrapleurală la o pacientă cu cavitate pleurală reziduală după lobectomie superioară pe stânga.

Analiza univariată a permis identificarea ca și factori de risc pentru dezvoltarea APC etiologia posttuberculoasă a BR (OR 2,88; 95%CI 1,29-6,45; p=0,01), prezența bronșiectaziilor chistice sau a cavităților restante (OR 5,4; 95%CI 2-14,53; p=0,0001) și ca factor protectiv IMC (OR 0,89; 95%CI 0,82-0,97; p=0,005). Intervenția chirurgicală pe torace (OR 1,7; 95%CI: 0,6-5,2; p=0,3), "plamân distrus" (OR 2,88; 95%CI: 0,7-17,8; p=0,1) nu au atins pragul de semnificație statistică. Toate variabilele identificate în analiza univariată au prezentat corelație cu dezvoltarea aspergilozei pulmonare cronice și în modelul regresiei logistice (tabelul 3.32).

Tabelul 3.32 Modelul regresiei logistice pentru factorii de risc în dezvoltarea APC

	β- coeficient	OR	95%CI	p
Etiologia postTB a BR	0,87	2,39	1,03-5,57	0,04
Bronșiectazii chistice/cavități restante	1,66	5,27	1,94-14,3	0,001
IMC, kg/m ²	-0,08	0,91	0,84-0,99	0,03
Constanta	-1,97			<0,0001

Nagelkerke R²=0,15; p<0,0001

Hosmer-Lemeshow test $\chi^2=4,1$; DF=8; p=0,85

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±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 *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*.

Dintre 90 pacienți testați cu LDBio IgM/IgG *Aspergillus fumigatus* testul pozitiv a fost la 22 pacienți, dintre care 1 fals pozitiv.

Astfel că, dintre cei 90 pacienți testați la 28 s-a confirmat unul din tipurile de aspergiloză:

- 22 pacienți cu APC (aspergiloză pulmonară cronică)
- 4 pacienți cu bronșită aspergilară
- 2 pacienți cu ABPA.

Din cei 28 pacienți cu diagnostic stabilit de aspergiloză în 7 cazuri LDBio IgM/IgG *Aspergillus fumigatus* a fost fals negativ.

Astfel a fost calculată acuratețea testului:

$$\text{Acc} = (21+61)/(1+7+21+61) \times 100\% = 91,1\%$$

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 necesitatea de spitalizare. Peste 2 spitalizări/an pentru exacerbări au fost atestate la 208 pacienți (46%). 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* (tabelul 3.33).

Tabelul 3.33 Analiza univariată în identificarea factorilor de risc pentru exacerbatorul frecvent

Parametri	OR	95%CI	p
Criterii clinice			
Sex feminin	1,24	0,78-1,95	0,34
Vârsta	1,0	0,99-1,02	0,28
Statut de fumător	1,04	0,66-1,64	0,84
mMRC	2,11	1,65-2,7	<0,0001
IMC	1,04	1,01-1,08	0,03
Hemoptizia	1,33	0,78-2,25	0,28
Criterii CT			
Nr de lobi afectați	1,21	1,05-1,38	0,006
Scorul mReiff	1,06	1,01-1,12	0,01
Scorul Bhalla	1,05	1,01-1,11	0,02
Indici de comorbiditate			
BACI	1,08	1,02-1,15	0,003
Charlson	1,07	0,96-1,19	0,15
Criterii TFP, % prezis			
VEMS	0,98	0,97-0,98	<0,0001
SaO ₂	0,91	0,85-0,96	0,002
Criterii bacteriologice			
<i>P.aeruginosa</i>	3,8	1,59-9,05	0,0004

Includerea factorilor de risc identificați în analiza univariată în modelul regresiei logistice multivariat (tabelul 3.34) 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.

Tabelul 3.34 Modelul regresiei logistice în identificarea factorilor de risc pentru exacerbatorul frecvent

	β - coeficient	OR	95%CI	p
mMRC	0,53	1,7	1,24-2,34	0,001
IMC	0,046	1,04	1,01-1,09	0,04
Nr de lobi afectați	0,072	1,07	0,84-1,36	0,54
Scorul mReiff	-0,01	0,98	0,87-1,1	0,8
Scorul Bhalla	-0,007	0,99	0,91-1,07	0,8
VEMS	-0,008	0,99	0,98-1,0	0,11
SaO ₂	-0,002	0,99	0,93-1,06	0,9
BACI	0,025	1,02	0,96-1,09	0,42
<i>P.aeruginosa</i>	1,06	2,9	1,17-7,23	0,02
Constanta	-0,96			<0,0001

Nagelkerke $R^2=0,18$; $p<0,0001$

Hosmer-Lemeshow test $\chi^2=8,9$; $DF=8$; $p=0,35$

Exacerbările deseori sunt motivul adresării pentru consult medical și o cale de diagnosticare a BR. În studiul nostru s-a remarcat o pondere mare a exacerbărilor severe care au necesitat spitalizare, iar 43% au dezvoltat pneumonii. În scopul identificării unor predictorii pentru exacerbările severe, complicate cu pneumonii lotul de studiu a fost divizat în două grupuri funcție de prezența sau absența pneumoniei în perioada exacerbării. Din analiză au fost excluși pacienții cu tuberculoză și micobacterioze. Astfel că, dintre cei 422 pacienți cu BNFC și exacerbări, 43% (180 cazuri) au prezentat la radiografie sindrom de consolidare și au fost incluși în grupul exacerbări cu pneumonie (exacerbări BR PN). Pacienți cu exacerbări fără pneumonie (exacerbări BR non-PN) au constituit 57% (242 cazuri).

Caracteristicile clinice nu au prezentat diferențe cu semnificație statistică dintre lotul pacienților cu exacerbări pneumonice și non-pneumonice conform vârstei, numărului de exacerbări pe an, numărului de internări pe an, IMC, cantității de spută expectorată în 24 ore, severității dispneei (tabelul 3.35).

La evaluarea severității scorurilor imagistice (tabelul 3.34) nu s-au atestat diferențe conform scorului mReiff, cu o mediană 6 și IQ 4-10 pentru grupul BR non-PN și o mediană de 6 puncte și IQ 4-11 puncte pentru grupul BR PN ($p=0,5$). Cuantificarea severității prin scorul Bhalla, care pe lângă severitatea morfologică a BR include mai multe caracteristici imagistice, a identificat valori mai mari pentru grupul BR PN 11 puncte (8-16) și mai mici pentru grupul BR non-PN 10 puncte (7-15), $p=0,02$. Conform scorului Goddard, care cuantifică severitatea emfizemului, s-a determinat o diferență statistic semnificativă $p=0,005$ un scor mai mare în grupul BR non-PN - 5 puncte (IQ 2-10) comparat cu grupul BR PN - 4 puncte (IQ 0-8). Aceste date ar sugera că pacienții

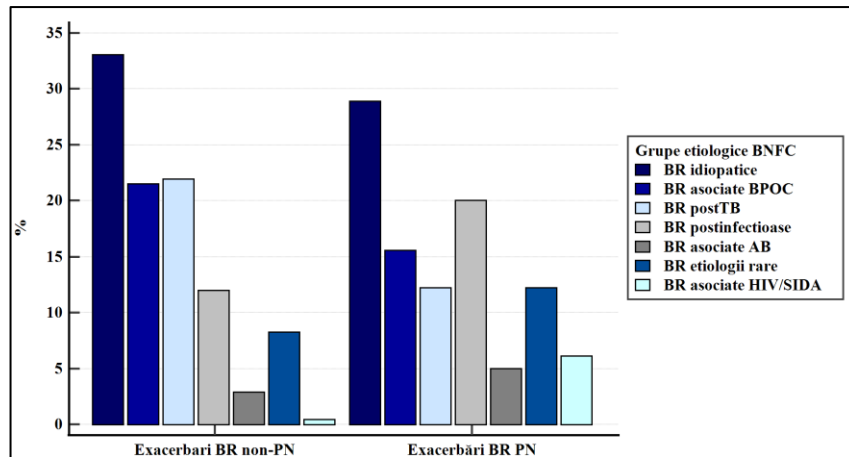
cu un grad mai sever de emfizem, printre care cea mai mare pondere o au pacienții cu BPOC, au dezvoltat pneumonii într-un număr mai mic de cazuri. Acest fapt s-a remarcat și la evaluarea corelației dintre tipul exacerbărilor și etiologia BNFC (figura 3.50). Astfel că, ponderea BR-PN a fost mai mică în grupul BR asociate BPOC (15,6% vs 21,5%), în grupul BR idiopatice (28,2% vs 33,1%), dar fără a atinge pragul de semnificație statistică. Doar în grupul BR postTB diferența a fost statistic semnificativă (21,9% vs 12,2%; p=0,01).

Tabelul 3.35 Caracteristici clinice, imagistice, indici de severitate și indici de comorbiditate la pacienții cu exacerbări pneumonice și non-pneumonice

	Exacerbări BR non-PN N=242	Exacerbări BR PN N=180	Mann-Whitney, U	p
	Mediana (IQ)	Mediana (IQ)		
Vârsta, ani	60 (52-66)	59,5 (46,5-67)	21064	0,56
Nr exacerbări/an în ultimul an	2 (2-3)	2 (1-3)	20424	0,27
Nr internări/an în ultimul an	1 (1-2)	1 (1-2)	21620	0,88
IMC, kg/m ²	24,6 (21,1-29)	23,9 (20,6 -28,2)	20926	0,49
Cantitatea de spută, ml	30 (20-50)	30 (20-50)	21206	0,64
mMRC	3 (2-3)	3 (2-4)	20360	0,22
Goddard scor	5 (2-10)	4 (0-8)	18333	0,005
mReiff scor	6 (4-10)	6 (4-11)	20938	0,5
Bhalla scor	10 (7-15)	11 (8-16)	19081	0,02
BRICS scor	3 (2-4)	3 (2-4)	20741	0,39
Indice BSI	11,5 (9-14)	11,5 (9-14)	21403	0,76
Indice FACED	3 (2-4)	3 (1-4)	20324	0,24
Indice E FACED	5 (4-6)	5 (3-6)	20685	0,37
BACI	3 (0-8)	4,5 (3-7,5)	19894	0,12
Charlson	2 (1-3)	2 (1-4)	20161	0,19

O pondere mai mare a BR-PN cu diferențe statistic semnificative a fost observată în grupurile etiologice BR postinfecțioase (20% vs 12,21%; p=0,02) și BR asociate HIV/SIDA (6,1% vs 0,4%; p=0,0005). În grupurile etiologice BR asociate AB (5% vs 2,9%) și BR forme rare (12,2% vs 8,3%) deși numărul pacienților cu exacerbări pneumonice a fost mai mare, nu a fost atins pragul de semnificație statistică (p>0,05).

Scorul BRICS, care cuantifică severitatea bronșiectaziilor și a emfizemului nu a demonstrat diferențe statistic semnificative între grupuri, având o mediană similară 3 (IQ 2-4) p=0,39 (tabelul 3.35). Nu au fost identificate diferențe între grupuri nici conform indicilor multidimensionali (BSI, FACED, E-FACED).



$$\chi^2=26,8; DF=6; p=0,0002$$

Figura 3.50 Corelații dintre tipul exacerbărilor și etiologia BNFC (N=422)

Conform indicilor de comorbiditate s-au înregistrat diferențe, cu valori mai mari în grupul BR PN atât pentru indicele Charlson (2; IQ 2-4 vs 2; IQ 1-3; $p=0,19$), cât și pentru indicele BACI (3; IQ 0-8 vs 4,5; IQ 3-7,5; $p=0,12$), dar fără a atinge pragul de semnificație statistică.

Datele de laborator au identificat diferențe statistic semnificative între grupuri cu valori mai mari pentru grupul BR PN (tabelul 3.36). Deși proteina C reactivă a fost semnificativ mai mare în grupul BR PN (24 mg/dl; IQ 12-48) față de BR non-PN (18 mg/dl; IQ 6-24, $p=0,000001$), analiza ROC a determinat o putere discriminativă slabă pentru PCR pentru diferențierea dintre exacerbările pneumonice și non-pneumonice. Astfel pentru o valoare prag a PCR ≥ 24 mg/dl s-a determinat sensibilitate de 46,1% și o specificitate 75,2%; AUC 0,64; 95%IC 0,59-0,68; $p<0,001$ (figura 3.50 A). Rezultate similare au fost obținute și pentru numărul de leucocite, cu diferențe statistic semnificative dintre grupuri ($8,9 \times 10^9$ cel/l IQ 6,55-12,35 vs $7,8 \times 10^9$ cel/l IQ 6-10,1; $p=0,005$, dar cu o putere discriminativă slabă conform analizei ROC (figura 3.50 B), la o valoare prag a leucocitelor $\geq 9,6 \times 10^9$ cel/l sensibilitate 42,8%, specificitate 72,3%, AUC 0,57 (95%IC 0,53-0,63).

Pentru trombocite, recunoscute ca și marker inflamator al exacerbărilor în BR, nu s-au atestat diferențe statistic semnificative dintre grupuri (BR PN - $284,5 \times 10^9$ cel/l; IQ 211-364 vs BR non-PN 250×10^9 cel/l; IQ 224-317; $p=0,1$). Evaluarea VSH în ambele grupuri, la fel, nu a identificat diferențe statistic semnificative (BR PN - 29 mm/h; IQ 12-46,6 vs BR non-PN 15 mm/h IQ 8-27; $p=0,56$).

Tabelul 3.36 Indici de laborator la pacienții cu exacerbări pneumonice și non-pneumonice

Variabile	Exacerbări BR non-PN n=242		Exacerbări BR PN n=180		Mann-Whitney, U	p
	Media±SD	Mediana (IQ)	Media±SD	Mediana (IQ)		
PCR, mg/dl	22,1±19,5	18 (6-24)	35,1±34,3	24 (12-48)	15780	0,000001
Le (x10 ⁹ cel/l)	8,7±4,1	7,8 (6-10,1)	10±5,5	8,9 (6,55-12,35)	18336	0,005
Tr (x10 ⁹ cel/l)	276±108,2	250 (224-317)	300,7±123,1	284,5 (211-364)	19766	0,1
Hb, g/dl	134,6±19,4	133,5 (123-148)	127±22,8	127,5 (113-139)	17547	0,0006
VSH, mm/h	19,8±16	15 (8-27)	30,4±21,2	29 (12-46,5)	15519	0,56

S-a remarcat o valoare mai mică a hemoglobinei în grupul pacienților cu BR PN (127,5 g/dl; IQ 113-139) vs BR non-PN (133,5 g/dl; IQ 123-148) p=0,0006.

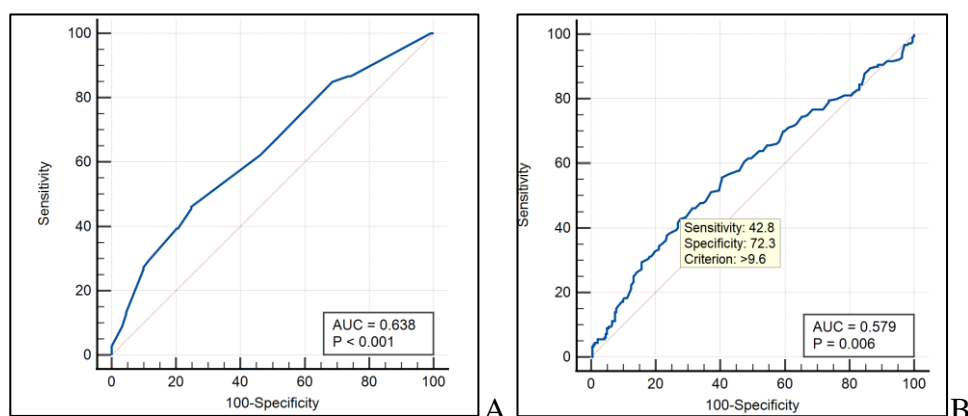


Figura 3.51 Curbe ROC pentru PCR (A) și numărul de leucocite (B) în diferențierea dintre exacerbările pneumonice și non-pneumonice la pacienții cu BNFC

Analiza tipului și frecvenței comorbidităților în loturile analizate a permis evidențierea diabetului zaharat și a anemiei ca și comorbidități mai frecvente în grupul BR PN (tabelul 3.37). Astfel că, ponderea DZ în grupul BR PN a fost 16,7%, (30/180) vs 8,7%, (21/242) în grupul BR non-PN cu diferență statistic semnificativă p=0,03. Pentru BPOC s-a atestat un număr mai mare de pacienți în lotul BR-non PN 85/242 (35,1%), față de 46/180 (25,6%), p=0,01. Nu au fost remarcate diferențe nici conform medicației administrate, fiind identificată o pondere aproape similară a pacienților care administrează corticosteroizi inhalatori în ambele grupuri: BR PN 19,6% (28/180) vs BR non-PN 22,2% (44/242), p= 0,5.

Tabelul 3.37 Ponderea diferitor comorbidități la pacienții cu BR cu exacerbări pneumonice și non-pneumonice

	Exacerbări BR non-PN		Exacerbări BR PN		χ^2	p
	n=242	%(95%CI)	n=180	%(95%CI)		
Diabet zaharat	21	8,7%	30	16,7%	6,2	0,01
BPOC	85	35,1%	46	25,6%	4,4	0,03
AB	23	9,5%	22	2,2%	0,79	0,3
HTA	112	46,3%	70	38,9%	2,29	0,12
CPI	51	21,1%	36	20%	0,07	0,78
Cancer pulmonar	4	1,7%	7	3,9%	2	0,15
Cancer alte localizări	9	3,7%	7	3,9%	0,08	0,92
Hepatită cronică	27	11,2%	18	10%	0,14	0,7
Insuficiență renală	4	1,7%	6	3,3%	1,25	0,2
Anemie	44	18,2%	56	31,1%	9,5	0,02
Reflux GE	51	21,1%	36	20%	0,07	0,78
Alcoolism	4	1,7%	5	2,8%	0,62	0,42

Nu au fost remarcate diferențe dintre grupuri nici conform germenilor identificați în sputocultură în perioada exacerbării (tabelul 3.38). Ponderea pacienților la care s-a reușit identificarea germenului patogen a fost similară în ambele grupuri 31,8% (77/242) și 31,1% (56/180); p=0,13. Identificarea *P.aeruginosa*, unul dintre germenii mai frecvent izolați în perioada exacerbărilor, la fel nu a prezentat diferențe între grupuri: BR PN - 13,3% (24/180) vs 19,4% (47/242), p=0,09.

Tabelul 3.38 Distribuția germenilor funcție de tipul exacerbării

	Exacerbări BR non-PN n=242 (%)	Exacerbări BR PN n=180	χ^2	p
<i>P.aeruginosa</i>	47 (19,4%)	24 (13,3%)	2,72	0,09
Bacterii patogene izolate în sputoculturi	77 (31,8%)	56 (31,1%)	11,1	0,13

S-a observat o rată mai mare a letalității în grupul BR PN 32,2% (58/120) comparat cu BR non-PN (23,6%) evaluată pentru o perioadă de monitorizare pe parcursul a 3 ani (p=0,04).

3.7 Concluzii capitolul 3

1. Predominarea subiecților de sex masculin, vârstă peste 60 de ani, mediul rural, o pondere importantă a fumătorilor sunt printre caracteristicile demografice de bază ale lotului de studiu.
2. Studiul a pus în evidență diagnosticarea tardivă 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. Rezultatele actualului studiu demonstrează necesitatea ameliorării strategiilor de conduită, pentru diagnosticarea timpurie a pacienților cu BR în scopul reducerii numărului de complicații și a invalidizării precoce.
3. 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%).
4. Sub umbrela termenului "exacerbator frecvent" (≥ 2 exacerbări/an) au fost identificați 78% pacienți, iar în 44% au fost raportate peste 2 spitalizări/an.
5. 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.
6. 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 etiologii rare), precum și al unor complicații (emfizem pulmonar, pleurezii, empiem, pneumotorace, fibrotorace, atelectazii, "plămân distrust").
7. 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, iar fenomenul de *air-trapping* înregistrat în 43% cazuri.
8. 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).

9. *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.
10. Colonizarea cronică cu germeni patogeni a fost remarcată în 30% cazuri (133/448), un procentaj mai ridicat fiind înregistrat pentru *P.aeruginosa* (13,5%), *K.pneumoniae* (5,6%) și *Aspergillus* (4,2%).
11. Durata simptomelor, prezența hemoptiziilor, a bronșiectaziilor chistice, cirotizare a segmentelor sau lobilor pulmonari au fost identificați ca și factori de risc pentru colonizarea cronică cu *P.aeruginosa*.
12. Instrumentele de evaluare a calității vieții vin să completeze examenul pacientului cu bronșiectazii, iar rezultatele actualului studiu au remarcat scoruri mici la evaluarea prin chestionarul *QOL-B* pe toate cele 8 domenii analizate, cele mai mici scoruri fiind înregistrate pentru domeniile "activitate fizică" - 26,7 puncte (IQ 6-40 puncte) și "sănătate" - 25 puncte (IQ 16,6-41,7 puncte).
13. La adult bronșiectaziile sunt de cauză variată, cele mai frecvente fiind formele postinfecțioase (35%, dintre care cele posttuberculoase - 20%), urmate de bronșiectaziile idiopatice (30%) și de cele asociate BPOC (18%). Printre formele etiologice rare (9%) au fost semnalate malformații congenitale, boli genetice rare, afecțiuni inflamatorii sistemice, refluxul gastro-esofagian, aspirația de corp străin și infecții oportuniste (micoze, micobacterioze).
14. Au fost definite următoarele particularitățile clinice pentru fiecare grup etiologic:
 - 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%).
15. Trăsături imagistice diferențiate pentru diverse grupuri etiologice 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 statistic 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 statistic 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%).
16. 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.
17. 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%), cu o letalitate la 36 luni de 37% (10/27).
18. Etiologia posttuberculoasă (OR 2,39; 95%CI 1,03-5,57; p=0,04), prezența cavităților 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.
19. Testul rapid *Aspergillus* ICT IgG-IgM (bazat pe tehnologia cromatografiei imune - flux lateral) a demonstrat o sensibilitate bună (75%) și o specificitate înaltă (98,3%) pentru identificarea cazurilor de aspergiloză printre pacienții cu bronșiectazii (culturile pentru *Aspergillus* fiind frecvent negative) și poate fi recomandat cu acest scop la pacienții cu BNFC.

20. 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.
21. 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.

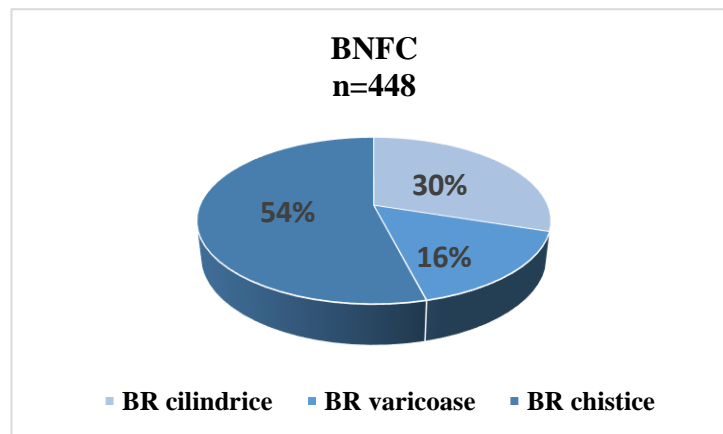


Figura 4.1 *Pattern*-uri imagistice conform tipului morfologic de bronșiectazii

Pattern-ul dominant a fost cel de tip chistic cu o pondere de 54% (241 pacienți), urmat de cel de tip cilindric 30% (134 pacienți) și de tip varicos 16% (73 pacienți). Evaluarea comparativă între grupurile de pacienți conform *pattern*-ului imagistic nu a identificat diferențe statistice semnificative conform vârstei, IMC, numărului de exacerbări pe an, numărului de internări pe an (tabelul 4.1).

Pacienții din grupul bronșiectaziilor cu *pattern* chistic au prezentat un grad mai sever de dispnee comparat cu grupul *pattern*-ului cilindric ($2,89 \pm 0,86$ vs $2,63 \pm 1,14$) și unul similar cu cel din grupul bronșiectaziilor varicoase ($2,89 \pm 0,86$ vs $2,76 \pm 0,9$).

Pattern-ul chistic a demonstrat o funcție pulmonară mai joasă prin valori mai mici ale VEMS și CVF. Nu au fost identificate diferențe între grupuri conform mediilor VR, CPT și DLCO (tabelul 4.1.1), concluzionând că asocierea sindromului de hiperinflație și fenomenului de *air-trapping* este caracteristică pentru toate *pattern*-urile imagistice.

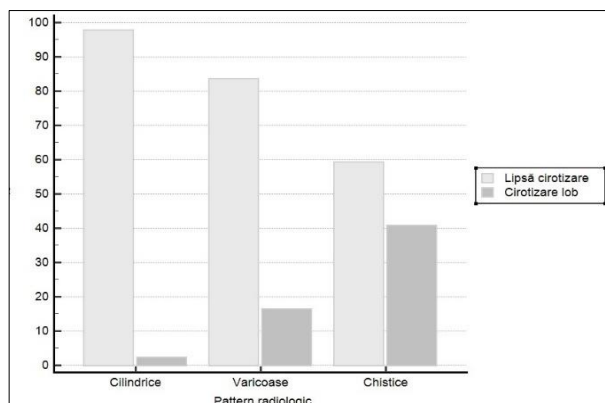
Tabelul 4.1 Caracteristici demografice, clinice, indici de severitate funcție de *pattern*-ul imagistic în lotul BNFC

Variabile	Cilindrice n=134 Medie±SD	Varicoase n=73 Medie±SD	Chistice n=241 Medie±SD	ANOVA
Vârsta, ani	58,16±13,81	58,1±11,5	55,75±14,14	df=2; p=0,2
Nr exacerbări/an în ultimul an	2,28±1,43	2,46±1,37	2,5±1,34	df=2; p=0,32
Nr internări/an în ultimul an	1,66±1,22	1,65±1,1	1,6±0,9	df=2; p=0,8
SaO ₂ , %	92,63±5,68	93,31±4,08	92,5±5,1	df=2; p=0,49
IMC, kg/m ²	24,53±5,3	24,42±5,9	25,4±6,3	df=2; p=0,2
Cantitatea de spută, ml	34,96±44,31 ^a	39,93±33,96	51,8±43,49 ^a	F=7,6 p=0,001
mMRC	2,63±1,14 ^a	2,76±0,9	2,89±0,86 ^a	F=3,28 p=0,04
BSI	10,23±3,86 ^a	11,26±3,37	12,05±3,68 ^a	F=10,5 p<0,001
FACED	2,49±1,84 ^a	2,84±1,7	3,2±1,71 ^a	F=9,24 p<0,001
E-FACED	4,28±2,14 ^a	4,73±1,81	5,14±1,85 ^a	F=8,67 p<0,001
Goddard scor	5,14±5,73	4,61±4,96	5,68±4,92	df=2; p=0,2
VEMS, % prezis	59,15±27,89 ^a	56,42±29,57	49±22,11 ^a	F=7,62 p=0,001
FVC, % prezis	70,11±23,84 ^a	68,82±27,41 ^b	60,82±20,37 ^{ab}	F=8,89 p<0,001
MMEF ₂₅₋₇₅ , % prezis	43,41±30	39,79±29,34	36,23±25,24	F=2,99 p>0,05
VEMS/FVC, %	66,71±17,4	66,22±16	65,49±14,52	F=0,27 p>0,05
VR, % prezis	192,7±72,02	190,9±65,39	194,4±71,07	F=0,06 p>0,05
CPT, % prezis	116,51±24,33	114,87±24,55	116,37±32,1	F=0,08 p>0,05
DLCO, % prezis	59,63±18,05	58,48±20,03	55,85±17,91	F=1,71 p>0,05

Notă: cu ^{a,b} sunt notate grupele între care s-au depistat diferențe semnificative în urma analizei pe perechi cu corectarea la comparații multiple

Deși s-a determinat un sindrom obstructiv mai sever la nivelul căilor aeriene mari în *pattern*-ul chistic prin valori mai mici ale VEMS (49±22,11% vs 59,15±27,89% vs 56,42±29,57%; p=0,001), nu s-au atestat diferențe statistice conform MMEF₂₅₋₇₅. MMEF₂₅₋₇₅ s-a dovedit a fi sever diminuat în toate *pattern*-urile, ceea ce ar demonstra o suferință la nivelul căilor aeriene mici la toți pacienții cu bronșiectazii indiferent de categoria morfologică. S-a constatat o valoare mai mică a CVF la fel în grupul bronșiectaziilor chistice, ceea ce s-ar explica printr-o pondere mai mare a

pacienților cu atelectazii sau a leziunilor fibrochistice cu substituirea țesutului pulmonar și cirotizare de lob/segment în acest grup (40,7% vs 16,4% vs 2,3%; $\chi^2=70,5$; DF=2; $p<0,0001$) - figura 4.2.



$$\chi^2=70,5; DF=2; p<0,0001$$

Figura 4.2 Cirotizare lobi pulmonari în grupurile de pacienți conform *pattern*-ului radiologic

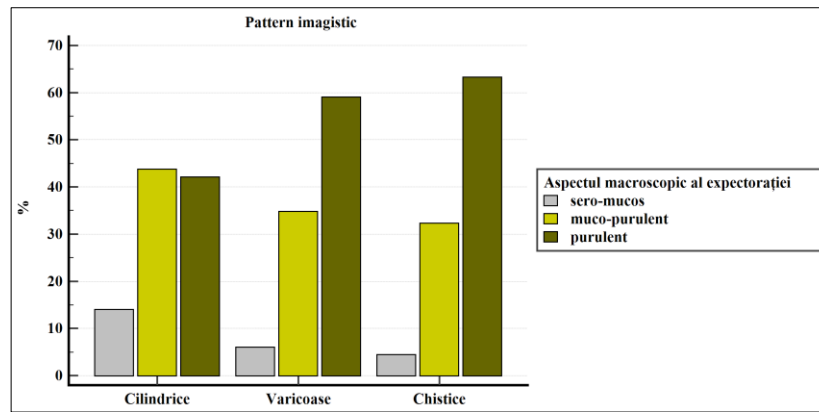
S-a constatat o diferență statistic semnificativă conform cantității de spută expectorată în 24 ore, fiind mai mare în grupul *pattern*-ului chistic comparat cu celelalte 2.

Conform caracterului expectorației cel mai frecvent a fost aspectul purulent 56,4%; 95%CI: 51,6-61,1 (233/413 cazuri), urmat de aspectul muco-purulent 36,1%; 95%CI: 31,5-40,7 (149/413 cazuri) și sero-mucos 7,5%; 95%CI: 4,9-10 (31/413 cazuri). Conform aspectului macroscopic al expectorației s-au determinat diferențe statistic semnificative ($\chi^2=19,2$; DF=4; $p=0,0007$) și între *pattern*-uri, fiind evidențiată o pondere mai mare a sputei purulente la pacienții cu BR chistice comparat cu pacienții cu BR cilindrice (tabelul 4.2, figura 4.3).

Tabelul 4.2 Caracterul expectorației în diferite grupuri de *pattern*-uri imagistice

Tip spută	Pattern imagistic			Total N=413
	Cilindrice N=121	Varicoase N=66	Chistice N=226	
Sputa mucoasă	17 ^a	4	10	31 (7,5%)
	14% ^{a,b}	6,1% ^b	4,4% ^a	
Sputa muco-purulentă	53	23	73	149 (36,1%)
	43,8% ^{a,b}	34,8% ^b	32,3% ^a	
Sputa purulentă	51	39	143	233 (56,4%)
	42,1% ^{a,b}	59,1% ^b	63,3% ^a	
$\chi^2=19,2$; DF=4; $p=0,0007$				

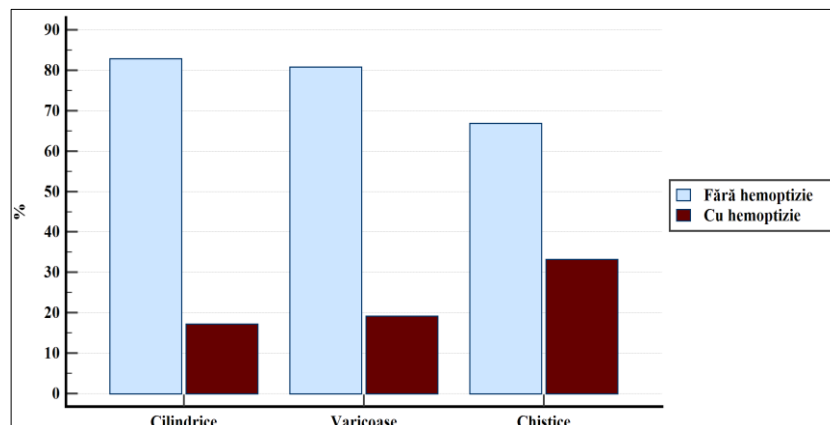
Notă: cu ^{a,b} sunt notate grupele între care s-au depistat diferențe semnificative ($p<0,05$) în urma analizei pe perechi cu corectarea la comparații multiple



$$\chi^2=19,2; DF=4; p=0,0007$$

Figura 4.3 Aspectul macroscopic al expectorației în diferite grupuri conform *pattern*-ului imagistic

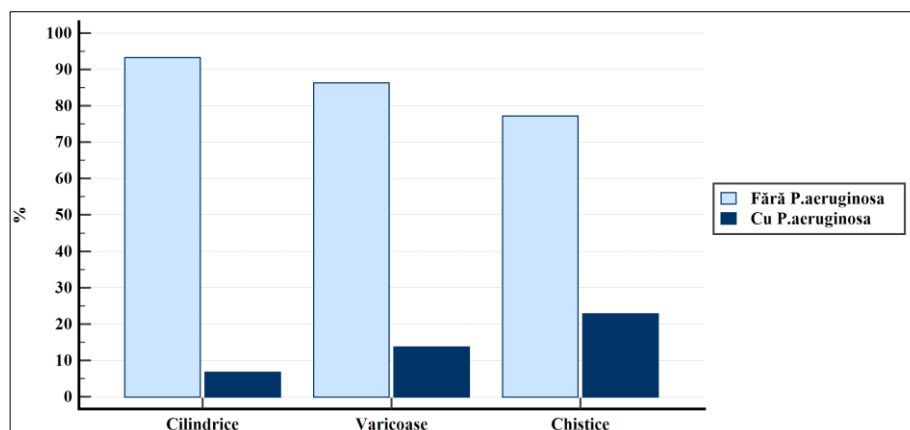
Hemoptizia este un simptom care ar sugera o afectare mai severă, inclusiv morfologică. Astfel că proporția pacienților cu hemoptizie în lotul *pattern*-ului chistic a fost statistic mai mare comparat cu celelalte 2 *pattern*-uri – 33,2% vs 19,2% vs 17,2% (figura 4.4).



$$\chi^2=13,64; DF=2; p=0,001$$

Figura 4.4 Hemoptizia funcție de *pattern*-ul imagistic

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% (figura 4.5).



$$\chi^2=16,7; DF=2; p=0,0002$$

Figura 4.5 Infecția *P.aeruginosa* funcție de *pattern*-ul imagistic

Repartiția grupelor etiologice funcție de *pattern*-ul imagistic (tabelul 4.3) a identificat diferențe statistic 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 (tabelul 4.3).

Tabelul 4.3 Ponderea pacienților conform *pattern*-urilor imagistice și etiologiei BR

Grupe etiologice bronșiectazii	<i>Pattern</i> -uri imagistice			Total
	Cilindrice	Varicoase	Chistice	
BR idiopatice	31	22	81	134 (29,9%)
	23,1%	30,1%	33,6%	
BR asociate BPOC	43	14	24	81 (18,1%)
	32,1%	19,2%	10%	
BR postTB	21	16	55	92 (20,5%)
	15,7%	21,9%	22,8%	
BR postinfecțioase	16	11	39	66 (14,7%)
	11,9%	15,1%	16,2%	
BR asociate AB	10	4	2	16 (3,6%)
	7,5%	5,5%	0,8%	
BR etiologii rare	6	4	34	44 (9,8%)
	4,5%	5,5%	14,1%	
BR asociate HIV/SIDA	7	2	6	15 (3,3%)
	5,2%	2,7%	2,5%	
Total	134	73	241	448

$$\chi^2=53,15; DF=12; p<0,0001$$

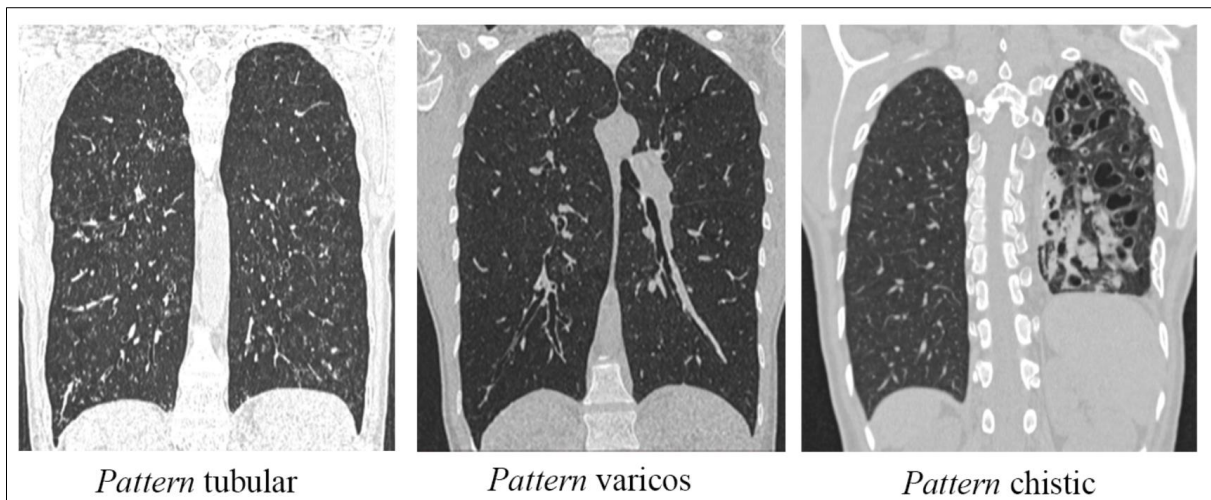


Figura 4.6 Pattern-uri imagistice identificate la HRCT torace

La compararea indice de severitate BSI în diferite *pattern*-uri imagistice s-au constatat diferențe statistic semnificative (KW=19,4; DF=2; p=0,00005), fiind înregistrate diferențe dintre *pattern*-ul chistic și cilindric (10 ± 5 vs 12 ± 6 , KW=19,4; DF=2; p=0,00005) și lipsa diferențelor dintre cel varicos și chistic, și nici cel varicos și cilindric (tabelul 4.1). Date similare au fost obținute și pentru scorurile de severitate FACED (KW=18,07; DF=2; p=0,00008) și E-FACED (KW=16,01; DF=2; p=0,0002) (tabelul 4.1). Nu au fost evidențiate diferențe între *pattern*-uri conform scorului Goddard (KW=5,1; DF=2; p=0,07), ceea ce corelează și cu datele obținute la bodypletismografie unde nu s-au atestat diferențe la compararea VR, CPT și DLCO (tabelul 4.1).

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.

Severitatea scorurilor imagistice în lotul de studiu s-a remarcat prin valori mari:

- scor mReiff: mediana 6 puncte (IQ: 4-10);
- scor Bhalla: mediana 11 puncte (IQ: 7-15);
- scor Goddard: mediana 4 puncte (IQ: 0-8);
- scor BRICS: mediana 3 puncte (IQ: 2-4).

Distribuția pacienților conform severității scorurilor imagistice mReiff și Bhalla este reprezentată în figura 4.7. 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.

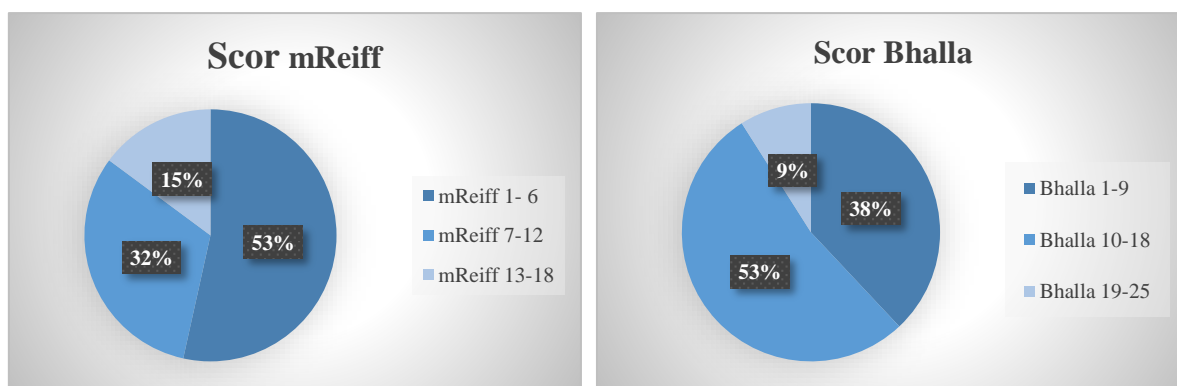


Figura 4.7 Distribuția pacienților conform severității scorurilor imagistice mReiff și Bhalla

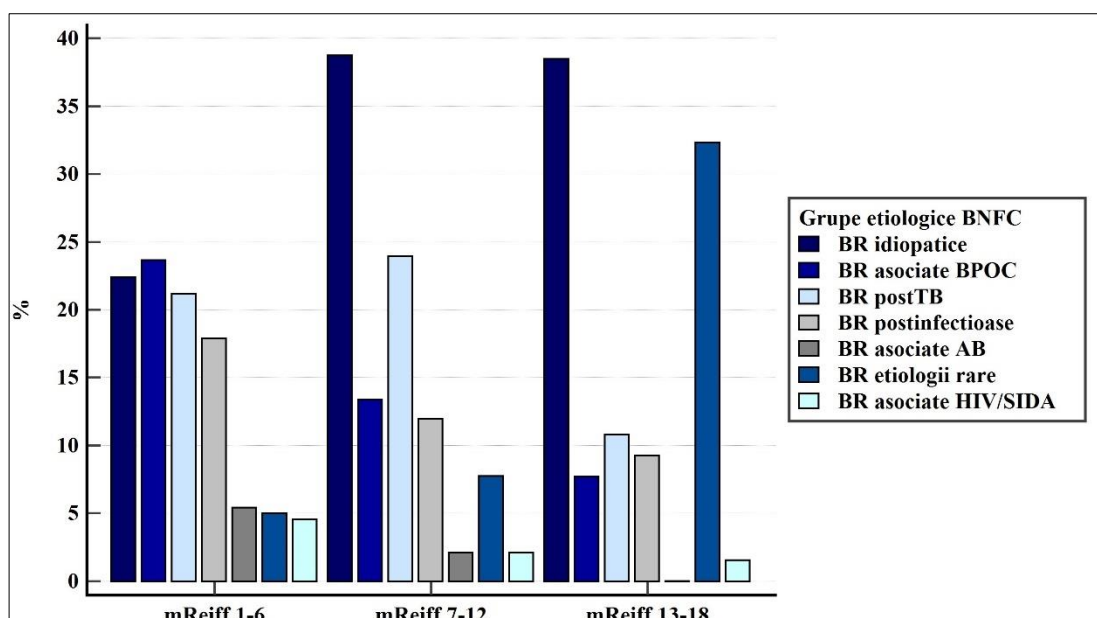
Severitatea scorurilor imagistice a prezentat diferențe semnificative în diverse grupuri etiologice de BR (tabelul 4.4). Atât scorul mReiff, cât și scorul Bhalla și scorul BRICS au prezentat cele mai mari valori în grupul BR etiologii rare, prezentând diferențe statistic semnificative cu celelalte grupuri 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.

Evaluarea distribuției conform severității scorului mReiff în diverse grupuri etiologice (figura 4.8) a demonstrat diferențe statistic semnificative ($\chi^2=74,69$; $DF=12$; $p<0,0001$), cu o pondere mai mare a pacienților cu scor sever mReiff (13-18) în grupul BR idiopatice (38,5%) și în BR forme rare (32,3%), celelalte - sub 10%. Menționăm lipsa pacienților cu scor mReiff peste 12 în grupul BR asociate astmului. BR asociate astmului și BR asociate BPOC au cea mai mare pondere în grupul cu un scor mic mReiff. Bronșiectaziile postTB au prezentat o rată aproape similară în grupul scorului de severitate ușoară (21,2%) și moderată (23,9%). Și pentru grupul BR postinfecțioase cei mai mulți pacienți (17,8%) sunt cu un scor mReiff mic.

Tabelul 4.4 Scoruri 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 etiologii rare⁷ n=44	p
scor mReiff, puncte	7 ^{2,3,4,5,7} (4-12)	4 ^{1,3,7} (2-7)	6 ^{1,2,7} (4-9)	6 ^{1,7} (4-8)	4 ^{1,7} (2,5-6)	6 ⁷ (3,5-6,75)	11,5 ^{1,2,3,4,5,6} (6-16)	KW 49; df=6; p<0,0001
scor Bhalla, puncte	11 ^{2,5,7} (7-16)	10 ^{1,3,7} (7-12)	11 ^{2,5,7} (7-16)	10 ^{5,7} (7-14)	7,5 ^{1,3,4,7} (6-9,5)	10 ⁷ (7-13)	15,5 ^{1,2,3,4,5,6} (11-18)	KW 38,5; df=6; p<0,0001
scor Goddard, puncte	4 ^{2,6,7} IQ 0-6	9 ^{1,3,4,5,6} IQ 4,7-13,25	3 ^{2,4,6,7} IQ 0-8,5	2 ^{2,3,7} IQ 0-6	2 ^{2,7} IQ 0-4	0 ^{1,2,3,7} IQ 0-3,5	6 ^{1,3,4,5,6} IQ 3,5-14	KW 77,1; df=6; p<0,0001
scor BRICS, puncte	4 ^{5,6,7} IQ 2-4	3 ^{5,6,7} IQ 3-4	3 ^{5,6,7} IQ 2-4,5	3 ^{5,6,7} IQ 2-4	2 ^{1,2,3,4,7} IQ 2-2	2 ^{1,2,3,4,7} IQ 1-3	4,5 ^{1,2,3,4,5,6} IQ 3-5	KW 40,7; df=6; p<0,0001

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<0,0001).



$\chi^2=64,89$; $DF=12$; $p<0,0001$

Figura 4.8 Distribuția BNFC conform severității scorului mReiff în diverse grupe etiologice

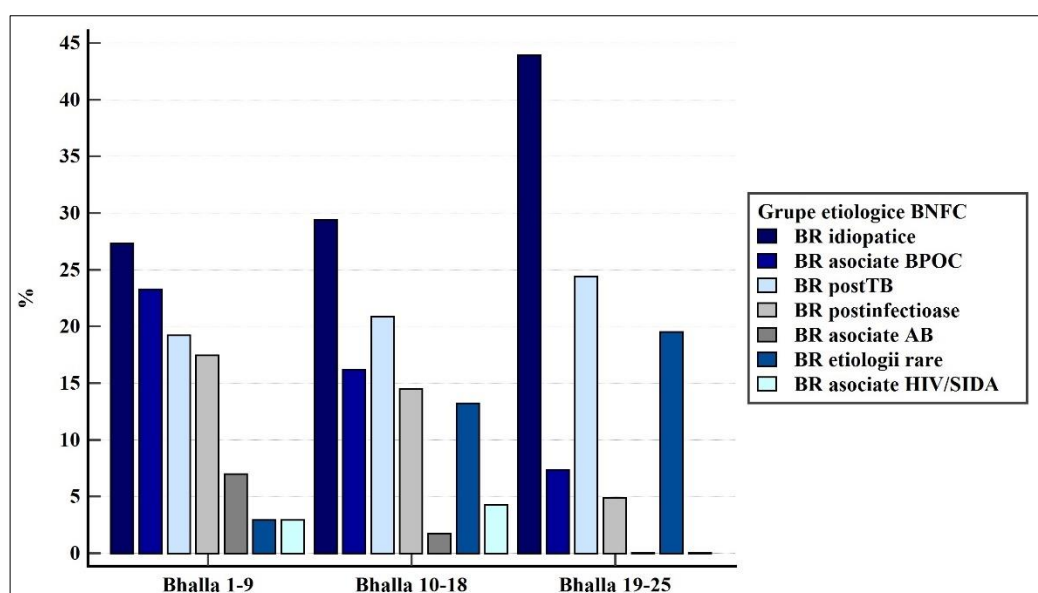
Scorul Bhalla este mai complex și include 9 componente analizate. Caracteristicile scorului Bhalla obținute în lotul de studiu sunt prezentate în tabelul 4.5.

Tabelul 4.5 Componentele scorului Bhalla în lotul de studiu (N=448)

Categorie	media± SD	minim	maxim	mediana	IQ
Severitatea bronșiectaziilor	2.1±0.9	1	3	2	1-3
Îngroșări peribronșice	1.5±0.7	0	3	1	1-2
Extinderea bronșiectaziilor	1.8±0.8	1	3	2	1-2
Extinderea impactării mucoide	1.2±0.8	0	3	1	1-2
Bronșiectazii sacciforme sau abcese	0.8±1	0	3	0	0-1
Ramificarea bronhiilor și generațiile implicate cu bronșiectazii și/sau impactare mucoidă	2.0±0.8	0	3	2	1-3
Bule: distribuția și numărul total	0.3±0.7	0	3	0	0-0
Emfizem	1.2±0.8	0	3	1	0-2
Extinderea ariilor de hipoventilație/atelectazie și/sau consolidare	0.6±0.8	0	2	0	0-1
Scor Bhalla	11.4±4.8	3	24	11	7-15

Evaluarea distribuției conform severității scorului Bhalla în diverse grupuri etiologice (figura 4.9) la fel a demonstrat diferențe statistic semnificative ($\chi^2=39,18$; $DF=12$; $p=0,0001$). Dar, s-a remarcat o altă repartizare conform clasei de severitate, cu o pondere mai mare a pacienților

cu scor sever Bhalla (19-25) comparativ cu mReiff în grupul BR idiopatic (43,9% vs 38,5%) și în BR posttuberculoase (24,4% vs 10,8%) ceea ce ar putea fi explicat prin prezența leziunilor pulmonare asociate BR mai severe cum ar fi prezența abceselor, cavităților, atelectaziilor segmentare lobare, emfizemului care în aceste grupuri etiologice sunt mai severe și modifică distribuția comparativ cu scorul mReiff care evaluează doar severitatea morfologică a BR și extinderea acestora. În același timp conform scorului Bhalla în grupul formelor rare de BR scade ponderea formelor severe (19,5% vs 32,3%) și crește pondere celor cu formă medie de severitate (13,2% vs 7,7%), ceea ce s-ar explica prin leziuni pulmonare asociate mai puțin severe (abcese, cavități, atelectazii, emfizem) în acest grup.



$$\chi^2=39,18; DF=12; p=0,0001$$

Figura 4.9 Distribuția BNFC conform severității scorului Bhalla în diverse grupe etiologice

S-a observat o corelație bună dintre scorul mReiff și Bhalla ($r=0,78$, $p<0,05$), ceea ce ar sugera posibilitatea evaluării prin scorul mReiff pentru medicii de familie, fiind un scor care necesită o perioadă de timp mai mică pentru un pacient comparat cu scorul Bhalla. Rezultatele corelației scorului mReiff, Bhalla, precum și a componentelor scorului Bhalla cu parametrii testelor funcționale pulmonare sunt prezentate în tabelul 4.6. În mare parte au fost observate corelații slabe dintre componentele scorului imagistic Bhalla și parametrii funcționali, ceea ce demonstrează una dintre limitele scorurilor imagistice Bhalla și mReiff, imposibilitatea de a reflecta complet activitatea bolii, care este determinată nu doar de severitatea și extinderea leziunilor imagistice. Un pacient poate avea un scor similar fie din cauza unei boli localizate severe, fie ca urmare a unor leziuni mai puțin severe dar mult mai extinse. Scorurile imagistice nu

iau în considerație diversele etiologii ale bronșiectaziilor, care ar putea avea prognostic diferit pe termen mediu și lung.

Corelațiile în majoritate au fost negative, scorurile mai mari asociind o parametri funcționali mai mici, cu excepția VR și CPT care au prezentat corelații pozitive sau lipsa corelației. Cele mai bune corelații remarcate au fost dintre severitatea emfizemului și parametrii funcționali. Scorul mReiff a corelat cel mai bine cu VEMS ($r=-0,29$, $p\leq 0,05$), MMEF₂₅₋₇₅ ($r=-0,28$, $p\leq 0,05$) și CVF ($r=-0,27$, $p\leq 0,05$). Scorul Bhalla a corelat cel mai bine cu CVF ($r=-0,33$, $p\leq 0,05$), VEMS ($r=-0,32$, $p\leq 0,05$) și MMEF₂₅₋₇₅ ($r=-0,29$, $p\leq 0,05$).

Tabelul 4.6 Indici de corelație dintre parametrii imagistici și teste funcționale pulmonare

(N=448)	VEMS,	CVF,	VEMS/	MMEF,	VR,	CPT,	DLCO,	Sa O ₂ ,
	%	%	CVF,	%	%	%	%	%
			%					
Severitatea bronșiectaziilor	-0.16*	-0.20*	-0.01	-0.13*	0.03	-0.02	-0.08	-0.09
Îngroșări peribronșice	-0.13*	-0.18*	0.05	-0.12*	0.06	-0.02	-0.15*	-0.17*
Extinderea bronșiectaziilor	-0.25*	-0.25*	-0.10*	-0.25*	0.15*	-0.01	-0.23*	-0.22*
Extinderea impactării mucoide	-0.15*	-0.19*	-0.01	-0.19*	0.03	-0.05	-0.16*	-0.18*
Bronșiectazii sacciforme sau abcese	-0.24*	-0.26*	-0.05	-0.20*	0.07	0.01	-0.16*	-0.17*
Bronșiectazii funcție de ramificarea bronhiilor cu și/sau impactare mucoidă	-0.20*	-0.21*	-0.07	-0.21*	0.10*	0.03	-0.13*	-0.14*
Bule: distribuția și numărul total	-0.32*	-0.28*	-0.25*	-0.22*	0.16*	0.06	-0.35*	-0.28*
Emfizem	-0.40*	-0.31*	-0.41*	-0.38*	0.28*	0.16*	-0.34*	-0.29*
Extinderea ariilor de hipoventilație/atelectazie și/sau consolidare	-0.05	-0.14*	0.12*	-0.03	0.00	-0.04	-0.12*	-0.13*
Scor Bhalla	-0.32*	-0.33*	-0.14*	-0.29*	0.15*	0.03	-0.28*	-0.27*
Scor mReiff	-0.29*	-0.27*	-0.17*	-0.28*	0.14*	0.06	-0.20*	-0.20*

*corelația este statistic semnificativă $p\leq 0,05$

Corelații slabe pozitive au fost determinate dintre scorurile imagistice (mReiff, Bhalla, BRICS) și mMRC, cantitatea de spută și prezența *P.aeruginosa* (tabelul 4.7). Cele mai bune corelații fiind identificate pentru scorul Bhalla cu cantitatea de spută ($r=0,35$; $p<0,05$). Scorul Goddard nu a corelat cu cantitatea de spută, dar a prezentat cea mai bună corelație cu scala de dispnee mMRC ($r=0,3$, $p<0,05$).

Tabelul 4.7 Indici de corelație dintre scoruri imagistice și unele caracteristici clinice, microbiologice (N=448)

	mMRC	Cantitatea de spută, ml	<i>P.aeruginosa</i>
Severitatea bronșiectaziilor	0.09	0.26*	0.21*
Îngroșări peribronșice	0.15*	0.30*	0.24*
Extinderea bronșiectaziilor	0.24*	0.34*	0.29*
Extinderea impactării mucoide	0.14*	0.33*	0.28*
Bronșiectazii sacciforme sau abcese	0.17*	0.27*	0.24*
Ramificarea bronhiilor și generațiile implicate cu bronșiectazii și/sau impactare mucoidă	0.14*	0.34*	0.28*
Bule: distribuția și numărul total	0.31*	-0.01	-0.02
Emfizem	0.28*	0.09	0.06
Extinderea ariilor de hipoventilație/atelectazie și/sau consolidare	0.17*	0.09	0.14*
Scor Bhalla	0.28*	0.35*	0.29*
Scor mReiff	0.25*	0.33*	0.30*
Scor Goddard	0.3*	0,06	0.1*
Scor BRICS	0.24*	0,25*	0.24*

*corelația este statistic semnificativă $p \leq 0,05$

A fost evaluat rolul predictiv al scorurilor imagistice pentru dezvoltarea diverticulilor traheali, fiind aplicată analiza ROC.

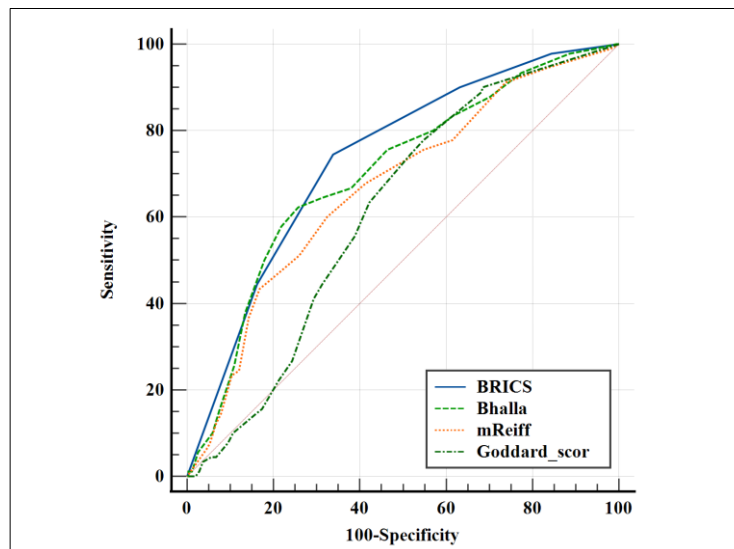


Figura 4.10 Curbele ROC pentru scorul BRICS, Bhalla, mReiff și Goddard în diagnosticul diverticulilor traheali

Calcularea ariei de sub curbă (AUC) a demonstrat cea mai mare acuratețe în prezicerea dezvoltării diverticulilor traheali pentru scorul BRICS (0,74; 95%CI: 0,69-0,77; $p < 0,0001$), urmat de scorul Bhalla (0,70; 95%CI: 0,66-0,74; $p < 0,0001$). Scorul mReiff (AUC 0,67; 95%CI: 0,62-0,71; $p < 0,0001$) și scorul Goddard (AUC 0,61; 95%CI: 0,57-0,66; $p = 0,0001$) au demonstrat o valoare predictivă mai slabă (figura 4.10).

Astfel că, scorul BRICS poate fi considerat ca și cel mai bun indice pentru prezicerea diverticulilor traheali cu un prag limită >3 puncte, demonstrând o specificitate de 66% și o sensibilitate de 74%. Pragurile de decizie pentru celelalte scoruri au fost:

- scor Bhalla >13 (specificitate 74%; sensibilitate 62%)
- scor mReiff >7 puncte (specificitate 67%; sensibilitate 60%)
- scor Goddard >2 puncte, (specificitate 45%; sensibilitate 77,8%).

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

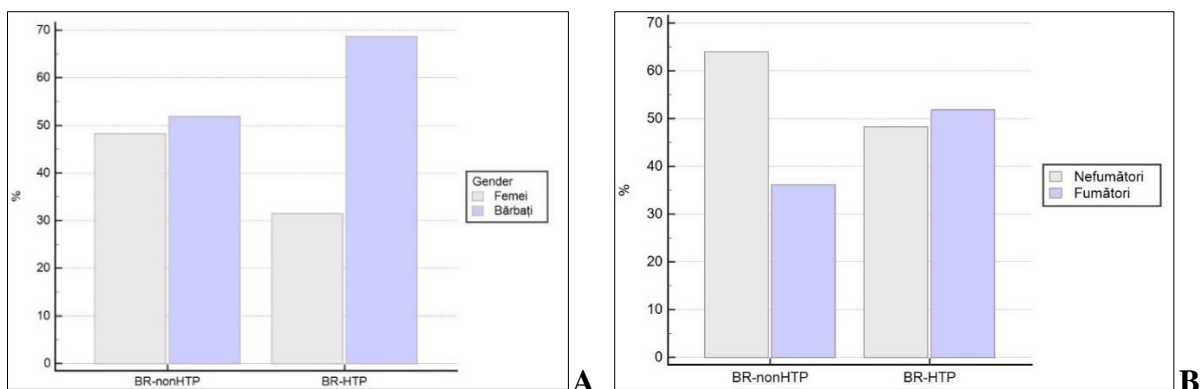
Pacienții cu BNFC au fost împărțiți în 2 loturi funcție de valoarea PAPs determinată la EcoCG. Lotul pacienților cu HTP (BR-HTP) a inclus 137 cazuri (30,6%) și au prezentat o valoare PAPs peste 35 mmHg. Lotul pacienților fără HTP (BR-non HTP) a inclus 311 cazuri.

Caracteristicile demografice și clinice ale loturilor analizate sunt prezentate în tabelul 4.8.

S-a observat o diferență semnificativă conform vârstei, severității dispneei, numărului de exacerbări și internări pe parcursul unui an, IF, toate demonstrând valori mai mari în grupul pacienților cu HTP. Deși există mai multe studii care au dovedit influența greutatea corporale asupra valorii presiunii în artera pulmonară, pacienții obezi având tendința de a avea presiuni mai mari, în loturile studiate nu s-au identificat diferențe nici conform masei corpului, nici conform IMC.

Tabelul 4.8 Caracteristici demografice și clinice ale pacienților cu BNFC și HTP

Caracteristici	Lotul BR-HTP n=137		Lotul BR-non HTP n=311		Mann-Whitney, U	p
	Mediana	IQ	Mediana	IQ		
Vârsta, ani	62	54,7-68	58	48-65,75	17396	0,002
Masa, kg	70	56-83	67	57-79	20726	0,64
Talia, cm	167	160-172	166	160-173	21202	0,9
IMC, kg/m ²	24,2	20,4-29,8	24	20,9-27,9	20625	0,59
mMRC	3	3-4	3	2-3	12254	$<0,0001$
Nr exacerbări/an	3	2-3,25	2	1-3	15293	$<0,0001$
Nr internări/an	2	1-2	1	1-2	14022	$<0,0001$
Pachet/an	5	0-37,75	0	0-20	18037	0.003



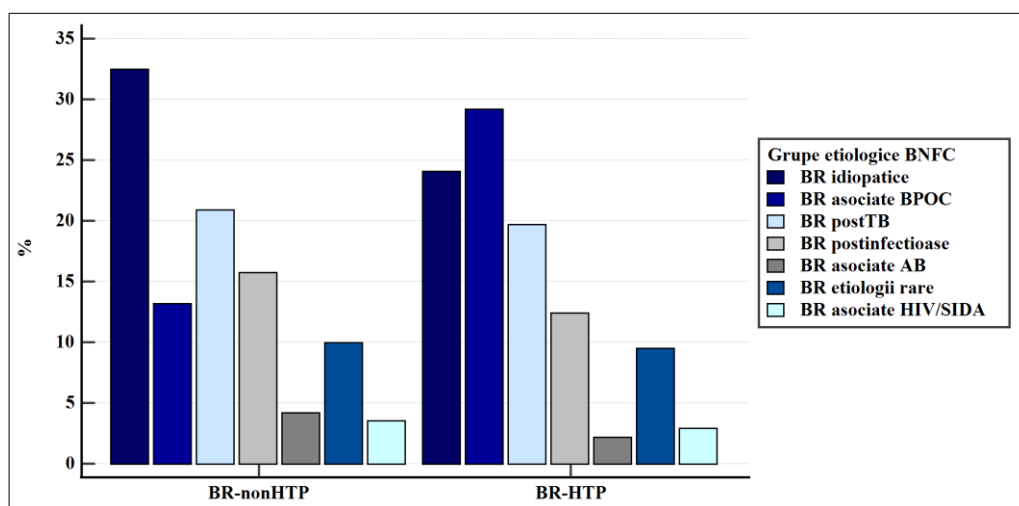
$\chi^2=10,98$; DF=1; p=0,0009

$\chi^2=9,8$; DF=1; p=0,001

Figura 4.11 Ponderea HTP la pacienții cu BNFC funcție de gen (A) și statutul de fumător

S-a observat o pondere mai mare a bărbaților în ambele loturi dar statistic semnificativ mai mare în lotul BR-HTP 68,6% (94 cazuri) vs 51,8% (161 cazuri), p=0,008 (figura 4.11A), și o pondere mai mare a pacienților fumători 51,8% (71 cazuri) vs 36% (112 cazuri), p= 0,03 (figura 4.11B).

Remarcăm prezența pacienților cu HTP în toate grupele etiologice de BNFC. Diferențe statistic semnificative s-au observat pentru pacienții cu BR asociate BPOC care au avut o pondere mai mare în lotul BR-HTP (figura 4.12).



$\chi^2=17,7$; DF=6; p=0,007

Figura 4.12 Ponderea pacienților cu HTP în diverse grupe etiologice de BNFC

Analiza parametrilor care caracterizează funcția pulmonară la spirometrie și bodypletismografie (tabelul 4.9) în loturile comparate a identificat diferențe statistic semnificative cu o diminuare mai importantă a volumelor pulmonare la spirometrie, a DLCO, precum și a SaO₂ în lotul BR-HTP. Nu au fost determinate diferențe la evaluarea VR și CPT.

PAPs măsurată la EcoCG a demonstrat o corelație bună negativă cu SaO₂ (r=-0,43; p<0,0001), dar corelații slabe cu VEMS (r=0,32; p<0,0001) și DLCO (r=0,34; p<0,0001).

Tabelul 4.9 Rezultatele examenului funcțional la pacienții cu BNFC și HTP

Caracteristici	Lotul BR-HTP n=137		Lotul BR-non HTP n=311		Mann-Whitney, U	p
	Mediana	IQ	Mediana	IQ		
SaO ₂	92	88-95	95	92-96	12770	<0,0001
VEMS, % prezis	34,7	25,92-53,37	52,68	49,29-57	12163	<0,0001
CVF, % prezis	51	40-64,67	67,7	52,37-82,28	12865	<0,0001
MMEF ₂₅₋₇₅ , % prezis	18,5	13,27-33	39	20-66	12525	<0,0001
VEMS/CVF, % prezis	58,38	49,18-70	70	57-80,92	13990	<0,0001
VR, % prezis	198,2	160,2-252,7	180,1	142,32-228,7	15005	0,02
CPT, % prezis	113	96,1-131,65	114,7	104,1-129	16249	0,28
DLCO, % prezis	48,5	36-63,85	60	47,2-75	10844	<0,0001

Analiza comparativă a scorurilor imagistice pentru evaluarea emfizemului (Goddard), bronșiectaziilor (mReiff), cât și a celor care apreciază ambele leziuni și bronșiectazii și emfizem (BRICS, Bhalla) a evidențiat diferențe statistice semnificative cu o severitate mai mare a acestora în lotul BR-HTP (tabelul 4.10).

Tabelul 4.10 Scoruri imagistice pentru evaluarea severității bronșiectaziilor și emfizemului funcție de prezența HTP la pacienții cu BNFC

	Lotul BR-HTP n=137		Lotul BR-non HTP n=311		Mann-Whitney, U	p
	Mediana	IQ	Mediana	IQ		
Scorul mReiff	7	4-12	6	4-9	18878	0,05
Scorul Goddard	6	2-10	4	0-8	16427	0,0001
Scorul Bhalla	12	8-18	10	7-14	16932	0,0005
Severitatea bronșiectaziilor	3	1-3	2	1-3	19391	0,1
Ingrosare peribronșica	2	1-2	1	1-1	18150	0,004
Extinderea bronșiectaziilor	2	1-3	2	1-2	19574	0,14
Extinderea impactului mucoid	1	1-2	1	1-2	18889	0,03
Sacciforme sau abces	1	0-2	0	0-1	17936	0,003
Dividerea bronșica	2	1-3	2	1-3	19324	0,09
Bule	0	0-1	0	0-0	17346	<0,0001
Emfizem segmente	2	1-2	1	0-2	16903	0,0002
Colaps, consolidare	0	0-1	0	0-1	20187	0,32
Scorul BRICS	4	3-5	3	2-4	17318	0,001

Scorurile de severitate multidimensionale (BSI, FACED, E-FACED) au fost mai ridicate în lotul BR-HTP (tabelul 4.11).

Tabelul 4.11 Scorurile de severitate a bolii în bronșiectazii funcție de prezența HTP

Caracteristici	Lotul BR-HTP n=137		Lotul BR-non HTP n=311		Mann-Whitney, U	p
	Mediana	IQ	Mediana	IQ		
BSI	13	11-15	10	6-13	13647	<0,0001
FACED	4	3-5	3	1-4	14889	<0,0001
E FACED	6	4,75-7	5	3-6	14856	<0,0001

Diferențe statistic semnificative între loturi s-au determinat și la evaluarea prin HRCT torace a diametrelor DAP, DAPD, DAPS, DAoD, precum și a raportului DAP/DAoA, DAP/DAoD cu valori mai mari în lotul BR-HTP, doar DAoA a fost similar în ambele loturi (tabelul 4.12).

Tabelul 4.12 Rezultatele obținute la măsurarea diametrelor vaselor mari la HRCT torace

	Lotul BR-HTP n=137		Lotul BR-non HTP n=311		t	p
	Media	SD	Media	SD		
DAoD	25,48	3,82	24,16	3,69	3,44	0,0006
DAoA	32,77	5,11	32,21	4,80	1,10	0,27
DAP	31,37	5,76	25,20	3,45	14,01	<0,001
DAPS	22,32	13,45	18,23	3,04	5,08	0,000001
DAPD	23,09	4,72	20,27	9,29	3,35	0,0008
DAP/DAoA	0,97	0,19	0,79	0,11	12,26	<0,001
DAP/DAoD	1,25	0,25	1,05	0,15	9,89	<0,001

Pentru estimarea rolului predictiv pentru HTP al parametrilor mășurați 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 4.13.

Calcularea ariei de sub curbă (AUC) a demonstrat cea mai mare acuratețe în precizarea HTP pentru DAP (0,815), urmată de raportul DAP/DAoA (0,776), raportul DAP/DAoD (0,737), DAPS (0,735), DAPD (0,715) (tabelul 4.13).

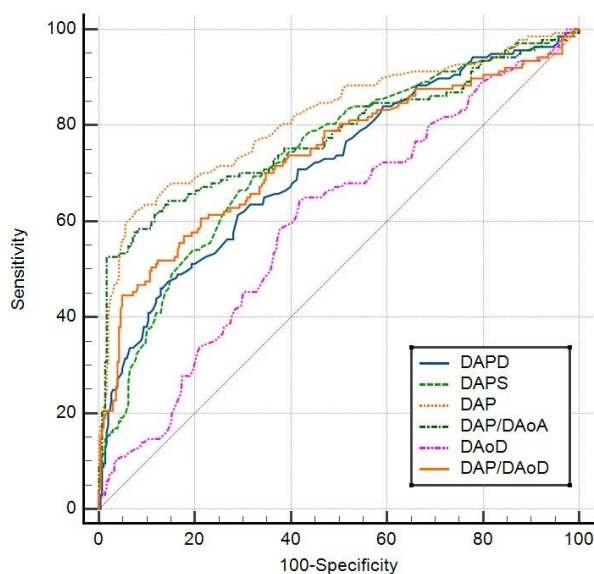


Figura 4.13 Curbele ROC pentru DAP, DAPD, DAPS, DAoD, DAP/DAoA, DAP/DAoD în diagnosticul HTP

Astfel că, diametrul trunchiului arterei pulmonare (DAP) a fost selectat ca și cel mai bun indice pentru diagnosticul de HTP cu un prag limită $>29,8 \text{ mm}$, demonstrând o specificitate de 92% și o sensibilitate de 62%. Pragurile de decizie pentru ceilalți indicatori au fost:

- DAP/DAoA >1 (specificitate 97,4%; sensibilitate 52,6%)
- DAP/DAoD $>1,31$ (specificitate 95,2%; sensibilitate 44,5%)
- DAPS $>19,47 \text{ mm}$, (specificitate 67,8%; sensibilitate 69,3%)
- DAPD $>23,1$ (specificitate 87,1%; sensibilitate 46%).

Pentru DAoD aria de sub curbă (AUC) a demonstrat o valoare nesatisfăcătoare.

Tabelul 4.13 AUC pentru DAP, DAPD, DAPS, DAoD, DAP/DAoA; DAP/DAoD

	AUC	SE	95% CI	p
DAP	0,81	0,02	0,77 – 0,85	$<0,001$
DAPD	0,71	0,03	0,67 – 0,76	$<0,001$
DAPS	0,73	0,01	0,69 - 0,77	$<0,001$
DAP/DAoA	0,77	0,03	0,73 – 0,81	$<0,001$
DAoD	0,59	0,03	0,55 – 0,64	0,001
DAP/DAoD	0,73	0,03	0,69 – 0,77	$>0,05$

Evaluarea factorilor asociați cu dezvoltarea HTP la pacienții cu BNFC (tabelul 4.14) a pus în evidență ca și factori de risc hipoxemia sub 90%, BSI ≥ 9 puncte, BPOC, scor mReiff ≥ 13 puncte, exacerbări ≥ 3 /an, FACED ≥ 5 puncte, scor Bhalla ≥ 16 puncte, genul masculin, statut de fumător, vârsta peste 60 ani, colonizare cu *P.aeruginosa*.

Tabelul 4.14 Rezultatele analizei logistice univariante pentru identificare factorilor de risc pentru HTP la pacienții cu BNFC

Parametri	OR	95%CI	p
SaO ₂ < 90%	4,97	2,94-8,48	<0,0001
BSI ≥9 puncte	3,6	2,01-6,75	<0,0001
BPOC	3,2	2,09-4,95	<0,0001
Scor mReiff ≥13 puncte	2,76	1,61-4,72	0,0002
Exacerbări ≥3/an	2,4	1,61-3,69	<0,0001
FACED ≥5 puncte	2,2	1,36-3,5	0,001
Scor Bhalla ≥16 puncte	2,09	1,33-3,28	0,001
Sex masculin	2,03	1,33-3,1	0,001
Statut de fumător	1,91	1,27-287	0,001
Vârsta ≥60 ani	1,86	1,23-2,8	0,002
Colonizare <i>P.aeruginosa</i>	1,45	1,04-2,03	0,03
HIV/SIDA	0,82	0,25-2,62	0,7
Lobectomie	1,1	0,56-2,16	0,7
Cirotizare lob	1,48	0,94-2,3	0,08
BR chistice	1,15	0,76-1,75	0,49

Includerea factorilor identificați în analiza univariată în determinarea celui mai bun model predictiv a evidențiat ca și cei mai importanți factori predictivi SaO₂< 90% și BPOC, urmați de exacerbări frecvente (≥3/an), indice BSI și scorul Bhalla.

Tabelul 4.15 Modelul regresiei logistice multivariate în studiul rolului predictiv pentru HTP la pacienții cu BNFC

	β- coeficient	p	OR	95%CI
SaO ₂ < 90%	1,03	0,0005	2,82	1,58-5,06
BSI	0,09	0,01	1,09	1,01-1,17
BPOC	1,03	<0,0001	2,81	1,73-4,57
Exacerbări ≥3/an	0,49	0,04	1,64	1,01-2,66
Scor Bhalla	0,05	<0,0001	1,05	1,01-1,1
Constanta	-3,25	<0,0001		

Nagelkerke R²=0,24; p<0,0001

Hosmer-Lemeshow test $\chi^2=6,86$; DF=8; p=0,55

4.4 Concluzii capitolul 4

1. 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.
2. *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.
3. Indicii multidimensionali (BSI, FACED, E-FACED) au prezentat valori statistic semnificativ mai mari în grupul pacienților cu *pattern* chistic.
4. 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.
5. Sindromul obstructiv, prezent în toate *pattern*-urile, fără diferențe statistic 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.
6. Severitatea imagistică în bronșiectazii corelează cu funcție pulmonară deteriorată, izolarea *P.aeruginosa*, asocierea infecției fungice, număr mai mare de exacerbări și internări în staționar.
7. 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.
8. 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.
9. În lotul BR-HTP s-au constatat valori mai mari ale indicilor multidimensionali BSI, FACED, E-FACED.
10. 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 limită $>29,8 \text{ mm}$) s-a dovedit a fi cel mai bun indice în acest scop.

5. EVALUAREA MULTIDIMENSIONALĂ A PACIENȚILOR CU BRONȘIECTAZII

5.1 Indici multidimensionali în evaluarea bronșiectaziilor: aplicabilitate, relevanță clinică

Indicii multidimensionali utilizați pentru evaluarea pacienților cu BNFC au fost BSI, FACED, E-FACED, datele pacienților incluși în studiu fiind prezentate în tabelul 5.1. Astfel BSI a prezentat o mediană de 11 puncte cu IQ 9-14 puncte, determinată de o pondere mai mare a pacienților cu un BSI sever în lotul analizat. Mediana pentru indicele FACED a fost 3 puncte cu IQ 1- 4 puncte, pentru indicele E-FACED a fost 5 puncte cu IQ 3-6 puncte.

Tabelul 5.1 Indici multidimensionali în lotul de studiu (N=448)

	minim	maxim	mediana	IQ
BSI	1	21	11	9-14
FACED	0	7	3	1-4
E-FACED	0	9	5	3-6

În tabelul 5.2 sunt prezentate datele cu referire la distribuția pacienților conform variabilelor care determină scorul final pentru BSI, fiind remarcat un număr mai mare de pacienți cu vârsta peste 50 ani (75%), cu un VEMS sub 50% din prezis (81%), cu o severitate a dispneei MRC peste 4 (65%), cu mai mult de 3 lobi implicați sau prezența BR chistice (72%), care au necesitat internări în spital ultimii 2 ani (93%), ceea ce determină o pondere mai mare a pacienților cu BSI sever – 80 % (tabelul 5.4).

În tabelul 5.3 este prezentată distribuția pacienților conform variabilelor care determină scorul de severitate pentru indicele FACED, care pe final atestă o pondere mai mare a grupurilor de pacienți cu BR de severitate ușoară și moderată comparativ cu stratificarea conform indicelui BSI (tabelul 5.4).

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 statistice semnificative (tabelul 5.4; 5.5).

Tabelul 5.2 Valorile variabilelor din componența indicelui BSI în lotul de studiu

Variabila	Lot studiu N=448	95%CI
Vârstă, ani		
<50	111 (25%)	20,9-29
50-69	258 (57%)	52,4-61,5
70-79	71 (16%)	12,6-19,4
80+	8 (2%)	0,7-3,3
IMC kg/m²		
>18,5	385 (86%)	82,7-89,2
<18,5	63 (14%)	10,8-17,2
VEMS, %		
>80%	84 (19%)	15,4-22,6
50-80%	125 (28%)	23,8-32,1
30-49%	157 (35%)	30,6-39,4
<30%	82 (18%)	14,4-21,5
Internări în spital în ultimii 2 ani		
Nu	32 (7%)	4,6-9,3
Da	416 (93%)	90,6-95,4
Frecvența exacerbărilor în ultimele 12 luni		
0-2	279 (62%)	57,5-66,5
≥3	169 (38%)	33,5-42,5
MRC		
0-3	155 (35%)	30,6-39,4
4	176 (39%)	34,5-43,5
5	117 (26%)	21,9-30
Colonizare căi aeriene		
Lipsa colonizării	313 (70%)	65,7-74,2
Colonizare cronică cu alt germene decât <i>P.aeruginosa</i>	73 (16%)	12,6-19,4
Colonizare cu <i>P.aeruginosa</i>	62 (14%)	10,8-17,2
Severitate radiologică		
<3 lobi implicați	124 (28%)	23,8-32,1
≥3 lobi implicați sau BR chistice	324 (72%)	67,8-76,1

Tabelul 5.3 Valorile variabilelor din componența indicelui FACED în lotul de studiu

Variabila	Lotul de studiu N=448	95%CI
VEMS, %		
≤50%	239 (53%)	48,4-57,6
>50%	209 (47%)	42,4-51,6
Vârșă, ani		
>70	79 (18%)	14,4-21,5
≤70	369 (82%)	78,4-85,5
Colonizare cu <i>P.aeruginosa</i>		
Da	62 (14%)	10,4-17,2
Nu	386 (86%)	82,8-89,2
Severitate radiologică		
>2 lobi	364 (81%)	77,4-84,6
≤2 lobi implicați	84 (19%)	15,4-22,6
mMRC		
>2	293 (65%)	60,6-69,4
≤2	155 (35%)	30,6-39,4

Tabelul 5.4 Distribuția pe grupuri de severitate pentru BSI, FACED, E-FACED

	BSI ușor 0-4	BSI moderat 5-8	BSI sever ≥9	
Nr=448	18	72	358	p<0,0001
%	4% ^{a,c}	16% ^{b,c}	80% ^{a,b}	
	FACED ușor 0-2	FACED moderat 3-4	FACED sever 5-7	
Nr =448	180	179	89	p<0,0001
%	40 % ^a	40 % ^b	20% ^{a,b}	
	E-FACED ușor 0-3	E-FACED moderat 4-6	E-FACED sever 6-9	
Nr =448	120	242	86	p<0,0001
%	27% ^a	54% ^{a,b}	19% ^b	

Notă: cu ^{a,b,c} sunt notate grupele între care s-au depistat diferențe semnificative în urma analizei pe perechi cu corectarea la comparații multiple

Tabelul 5.5 Evaluarea BSI și FACED conform grupurilor de severitate

	BSI ușor	BSI moderat 5-8	BSI sever ≥9
Nr=448	18	72	358
%	4% ^a	16% ^b	80% ^c
	FACED ușor 0-2	FACED moderat 3-4	FACED sever 5-7
Nr =448	180	179	89
%	40 % ^a	40 % ^b	20% ^c
	$\chi^2=169$; DF=1; p<0,0001	$\chi^2=63,9$; DF=1; p<0,0001	$\chi^2=322$; DF=1; p<0,0001

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).

La aplicarea testului Wilcoxon pe perechi pentru indicii BSI și FACED s-a determinat că există diferențe statistic semnificative ($p<0,0001$) la evaluarea gradului de concordanță a acestor indici în estimarea severității BR, demonstrând că indicele BSI a prezentat valori mai mari (tabelul 5.6) comparativ cu indicele FACED într-un număr important de cazuri (BSI>FACED – 333 cazuri) și doar într-un număr mic valori mai joase (BSI<FACED - 2 cazuri). Gradul de coincidență dintre indici a fost de 25% (113 cazuri din 448). Astfel că 88,3% cazuri evaluate conform FACED ca și ușoare, sunt cuantificate conform BSI ca și moderate, iar 26,9% ca și severe. Iar 48,2% apreciate ca și moderate conform FACED sunt cuantificate ca și severe conform BSI. Rezultate similare au fost obținute la evaluarea gradului de concordanță a indicilor BSI și E-FACED în estimarea severității BR demonstrând că indicele BSI a prezentat valori mai mari (tabelul 5.9)

Tabelul 5.6 Testul Wilcoxon pe perechi aplicat pentru indicii BSI și FACED

		% scorului FACED care corespunde severității BSI		
		BSI ușor	BSI moderat	BSI sever
FACED	BR ușoare	94,4%	88,3%	26,9%
	BR moderate	5,6%	10,4%	48,2%
	BR severe	0%	1,3%	24,9%
		% scorului BSI care corespunde severității FACED		
		BR ușoare	BR moderate	BR severe
BSI	BSI ușor	9,4%	0,6%	0%
	BSI moderat	37,8%	4,5%	1,1%
	BSI sever	52,8%	95%	98,9%
Testul Wilcoxon pe perechi				N
BSI-FACED		Diferențe pozitive (BSI>FACED)		333
		Diferențe negative (BSI<FACED)		2
		Coincidențe (BSI=FACED)		113
		Total		448

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).

Tabelul 5.7 Indicii FACED și E-FACED conform grupurilor de severitate

	FACED ușor 0-2	FACED moderat 3-4	FACED sever 5-7	
Nr =448	180	179	89	p<0,0001
%	40 % ^a	40 % ^b	20% ^c	
	E-FACED ușor 0-3	E-FACED moderat 4-6	E-FACED sever 6-9	
Nr =448	120	242	86	p<0,0001
%	27%	54%	19%	
	$\chi^2=169$; DF=1; p<0,0001	$\chi^2=63,9$; DF=1; p<0,0001	$\chi^2=322$; DF=1; p<0,0001	

La aplicarea testului Wilcoxon pe perechi pentru indicii E-FACED și FACED s-a determinat că există diferențe statistic semnificative ($p < 0,0001$) la evaluarea gradului de concordanță a acestor indici în estimarea severității BR, demonstrând că indicele E-FACED a prezentat valori mai mari (tabelul 5.8) comparativ cu indicele FACED într-un număr important de cazuri (E-FACED > FACED – 64 cazuri) și doar într-un număr mic valori mai joase (E-FACED < FACED - 4 cazuri). Gradul de concordanță dintre indici a fost de 85,5% (383 cazuri din 448), semnificativ mai mare comparat cu gradul de concordanță dintre BSI și FACED (25%). 194

Tabelul 5.8 Testul Wilcoxon pe perechi aplicat pentru indicii FACED și E-FACED

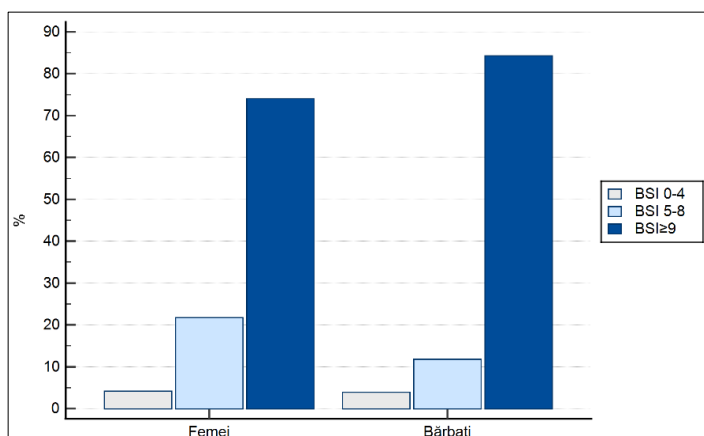
		% scorului FACED care corespunde severității E-FACED		
		E-FACED ușor	E-FACED moderat	E-FACED sever
FACED	BR ușoare	99,2%	25,2%	0%
	BR moderate	0,8%	73,6%	0%
	BR severe	0%	1,2%	100%
		% scorului E-FACED care corespunde severității FACED		
		BR ușoare	BR moderate	BR severe
E-FACED	E-FACED ușor	66,1%	0,6%	0%
	E-FACED moderat	33,9%	99,4%	3,4%
	E-FACED sever	0%	0%	96,4%
Testul Wilcoxon pe perechi				N
E-FACED - FACED		Diferențe pozitive (E-FACED > FACED)		61
		Diferențe negative (E-FACED < FACED)		4
		Coincidente (E-FACED = FACED)		383
		Total		448

Tabelul 5.9 Testul Wilcoxon pe perechi aplicat pentru indicii BSI și E-FACED

		% scorului E-FACED care corespunde severității BSI		
		BSI ușor	BSI moderat	BSI sever
E-FACED	BR ușoare	83,3%	77,9%	12,7%
	BR moderate	16,7%	20,8%	63,2%
	BR severe	0%	1,3%	24,1%
		% scorului BSI care corespunde severității E-FACED		
		BR ușoare	BR moderate	BR severe
BSI	BSI ușor	12,5%	1,2%	0
	BSI moderat	5%	6,6%	1,2%
	BSI sever	37,5%	92,1%	98,8
Testul Wilcoxon pe perechi				N
BSI-E-FACED		Diferențe pozitive (BSI > E-FACED)		4
		Diferențe negative (BSI < E-FACED)		238
		Coincidente (BSI = E-FACED)		116
		Total		448

Evaluarea severității indicilor multidimensionali BSI și FACED funcție de gen a evidențiat anumite particularități. S-a determinat o pondere mai mare a bărbaților în lotul cu BSI sever (peste 9 puncte) 84,3% vs 74,1% ($\chi^2=7,1$; $p=0,007$) și o pondere mai mare a femeilor cu severitate medie BSI (5-8 puncte) în rândul femeilor 21,8% vs 11,8% ($\chi^2=8,1$; $p=0,004$). S-a înregistrat un număr

mic de pacienți (18/448) cu BSI severitate ușoară (0-4 puncte) și nu s-au determinat diferențe funcție de gen (bărbați 3,9% vs femei 4,1%; $\chi^2=0,01$; $p=0,9$) - figura 5.1.



$$\chi^2=8,3; DF=2; p=0,01$$

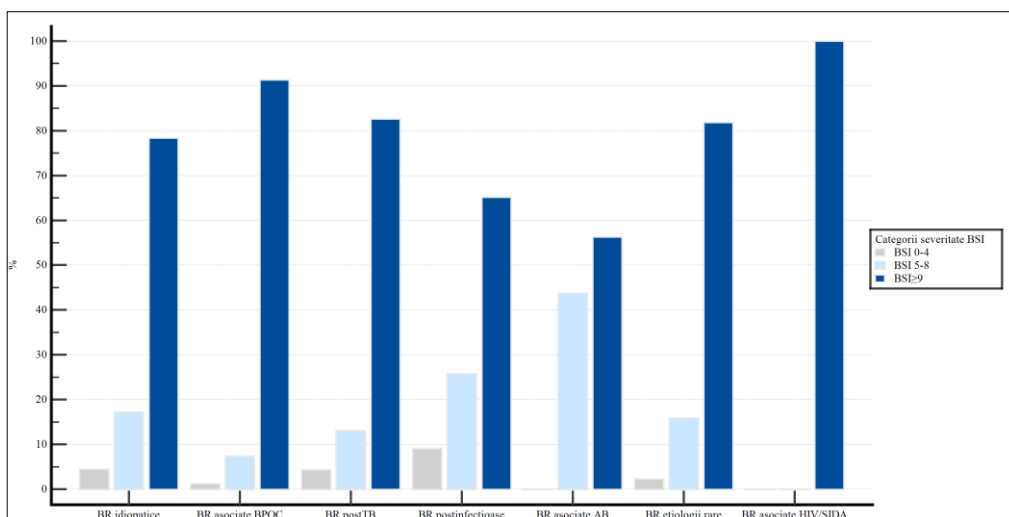
Figura 5.1 Distribuția grupurilor de severitate conform BSI

Pentru indicele FACED funcție de gen și categoriile de severitate (tabelul 5.10) s-au determinat diferențe semnificative în categoria formelor ușoare, femeile având o pondere mai mare (45,6% vs 36,1%; $p=0,04$), iar bărbații – o pondere mai mare în categoria severitate moderată (44,7% vs 33,7%; $p=0,01$). Nu s-au identificat diferențe de gen la categoria BR severe ($p=0,69$).

Tabelul 5.10 Distribuția BNFC conform categoriilor de severitate a indicelui FACED funcție de gen

Gen	FACED 0-2 N=180	FACED 3-4 N=179	FACED 5-7 N=89	Total N=448
Femei	88	65	40	193 (43,1%)
	45,6%	33,7%	20,7%	
Bărbați	92	114	49	255 (56,9%)
	36,1%	44,7%	19,2%	
	$\chi^2=4,1$ $p= 0,04$	$\chi^2=5,5$ $p= 0,01$	$\chi^2=0,15$ $p= 0,69$	

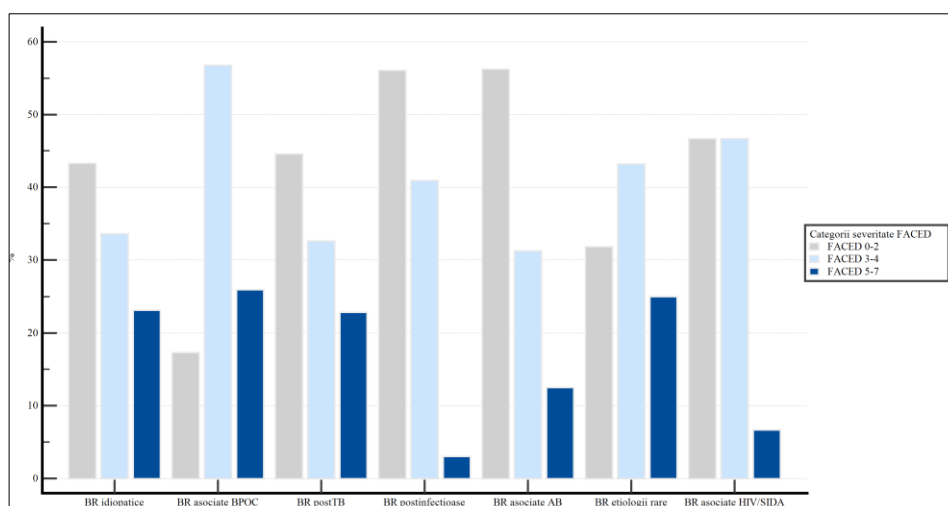
Evaluarea indicelui BSI funcție de etiologia BR a determinat predominarea formelor severe în toate categoriile etiologice, având o pondere peste 60% (figura 5.2). Doar în BR asociate astmului a fost 56%, iar în BR asociate HIV toți pacienții au fost în categoria BSI sever. Forme ușoare au fost identificate în grupul BR postinfecțioase (9,1%), BR idiopatice (4,5%), BR postTB (4,3%), BR etiologii rare (2,3%), BR asociate BPOC (1,2%). BR asociate astmului au avut cea mai mare pondere în grupul BSI severitate moderată (43,7%), urmate de postinfecțioase (25,8%) și etiologii rare (15,9%).



$\chi^2=30,9$; DF=12; $p<0,002$

Figura 5.2 Distribuția pacienților BNFC funcție de categoria etiologică și categoria de severitate conform indicelui BSI

Evaluarea indicelui FACED funcție de etiologia BR (figura 5.3) a identificat predominarea formelor ușoare în majoritatea categoriilor etiologice cu excepția BR asociate BPOC (56,8%) și BR etiologii rare (43,2%) unde au predominat formele de severitate moderată. BR asociate HIV ponderea formelor ușoare și moderate a fost similară (46,7%). În categoria FACED sever s-a observat o distribuție similară a BR idiopatică (23,1%), BR asociate BPOC (25,9%), BR postTB (22,8%) și BR etiologii rare (25%). Formele severe au avut pondere mică în categoriile etiologice BR postinfecțioase (3), BR asociate AB (12,5%) și BR asociate HIV (6,7%).



$\chi^2=40,75$; DF=12; $p=0,0001$

Figura 5.3 Distribuția pacienților BNFC funcție de categoria etiologică și categoria de severitate conform indicelui FACED

Am determinat asocieri la evaluarea corelațiilor dintre severitatea indicilor multidimensionali (BSI, FACED) și domeniile de calitate a vieții. Astfel că, s-au înregistrat

diferențe statistic semnificative conform grupelor de severitate cuantificate conform indicelui BSI pe toate domeniile din chestionarul de calitate a vieții cu excepția celui pe "impact al tratamentului" (tabelul 5.11), care mai probabil pune în evidență lipsa unui tratament diferențiat pe severitatea bolii, dar nu se exclude și o aderență slabă la tratamentele kinetoterapeutice la un număr mare de pacienți. În grupul pacienților cu BSI sever au fost înregistrate cele mai mici scoruri pe toate domeniile analizate. Rezultate similare au fost obținute și pentru indicele FACED, unde la fel nu s-au înregistrat diferențe între grupuri pe domeniul "impact al tratamentului" (5.12).

Tabelul 5.11 Calitatea vieții funcție de indicele BSI

Domenii <i>QOL-B</i>	Pacienți BNFC N=448				
	BSI ușor	BSI moderat	BSI sever	KW	p
	mediana (IQ)	mediana (IQ)	mediana (IQ)		
Activitate fizică	56,65 ^a (33,3-66,7)	40 ^b (26,7-66,7)	20 ^{a,b} (6,7-40)	51,5; df 2	<0,0001
Impactul bolii	66,7 ^a (53,3-80)	60 ^a (40-70,14)	33,3 ^{a,b} (26,7-60)	34,7; df 2	<0,0001
Vitalitate	56,6 ^a (44,4-66,7)	55,6 ^b (33,3-66,7)	44,4 ^{a,b} (22,2-44,4)	22,5; df 2	<0,0001
Statut emoțional	70,85 (58,3-83,3)	66,7 ^a (50-83,3)	58,3 ^a (41,7-75)	7,3; df 2	0,02
Impact social	50 (41,7-58,3)	50 ^a (33,3-66,7)	41,7 ^a (20-58,3)	6,5; df 2	0,03
Impact tratament (N=216)	56,6 (47,2-72,25)	56,6 (33,3-66,7)	66,7 (44,4-88,9)	2,5; df 2	0,27
Sănătate	33,3 (25-41,7)	33,3 ^a (23,6-50)	25 ^a (16,7-41,66)	8,7; df 2	0,01
Simptome respiratorii	70,4 ^a (55,6-83,3)	55,6 ^b (40,7-77,7)	48,1 ^{a,b} (37-48,1)	12,6; df 2	0,001

Notă: cu ^{a,b,c} sunt notate grupele între care s-au depistat diferențe semnificative în urma analizei pe perechi cu corectarea la comparații multiple

Tabelul 5.12 Calitatea vieții funcție de indicele FACED

Domenii <i>QOL-B</i>	Pacienți BNFC N=448				
	FACED ușor	FACED moderat	FACED sever	KW	p
	mediana (IQ)	mediana (IQ)	mediana (IQ)		
Activitate fizică	40 ^{a,b} (26,7-66,7)	13,3 ^a (6,7-33,3)	6,7 ^b (5-26,7)	91,2; df 2	<0,0001
Impactul bolii	60 ^{b,c} (40-80)	33,3 ^{a,c} (26,6-53,3)	33,3 ^{a,b} (20-46,7)	34,7; df 2	<0,0001
Vitalitate	50 ^{a,b,c} (33,3-66,7)	44,4 ^{a,b} (22,2-55,5)	33,3 ^{a,c} (22,2-44,4)	38,4; df 2	<0,0001
Statut emoțional	66,7 ^a (50-83,3)	66,7 ^b (43,8-75)	58,3 ^{a,b} (33,3-75)	6,8; df 2	0,03
Impact social	44,4 ^{b,c} (33,3-66,7)	41,7 ^{a,b} (25-58,3)	33,3 ^{a,c} (25-51,4)	10,4; df 2	0,005
Impact tratament (N=216)	66,7 (44,4-77,8)	66,7 (44,4-88,9)	55,6 (38,8-88,9)	0,59; df 2	0,73
Sănătate	63 ^{b,c} (40,7-79,2)	48,1 ^{a,b} (37-66,7)	44,4 ^{a,c} (33,3-63)	33; df 2	<0,0001
Simptome respiratorii	33,3 ^{b,c} (25-50)	25 ^{a,b} (16,7-33,3)	25 ^{a,c} (16,7-33,3)	32; df 2	<0,0001

Notă: cu ^{a,b,c} sunt notate grupele între care s-au depistat diferențe semnificative în urma analizei pe perechi cu corectarea la comparații multiple.

5.2 Comorbidități în bronșiectazii și impactul acestora asupra letalității

Multiple comorbidități au fost identificate la pacienții cu BNFC. În pofida faptului că un număr mare de pacienți au avut vârsta sub 60 ani, doar 39 pacienți (9%; 95%CI: 6,3-11,6) nu au avut nici o comorbiditate. Un total de 30 de comorbidități diferite a fost identificat în acest lot de studiu (figura 5.4).

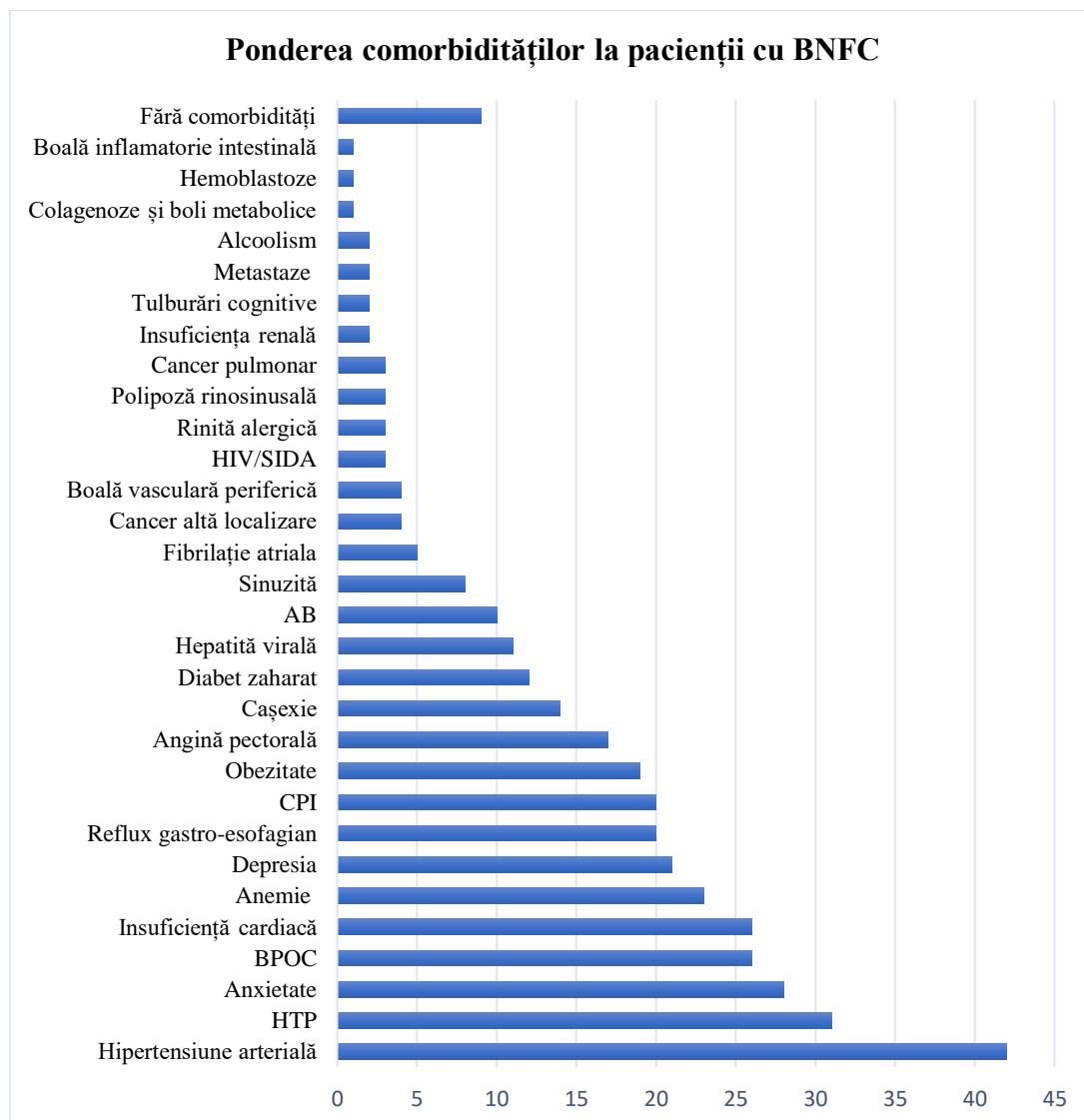


Figura 5.4 Ponderea comorbidităților identificate la pacienții cu BNFC

Dintre cei 409 pacienți care au înregistrat cel puțin o comorbiditate, mediana pentru numărul de comorbidități a fost de 3 pe subiect pentru întreg lotul, cu un interval de 1-12. Conform numărului de comorbidități prezente la pacienții din lotul de studiu cea mai mare pondere o au pacienții cu 1, 2 și 3 comorbidități (tabelul 5.13). În 58 cazuri (13%; 95%CI: 9,8-16,1) s-au remarcat pacienți cu peste 6 comorbidități. Bărbații au avut mai multe comorbidități decât femeile, media fiind de $3,29 \pm 2,17$ vs $2,82 \pm 2,13$, $p=0,02$.

Tabelul 5.13 Distribuția pacienților conform numărului de comorbidități înregistrate

Număr comorbidități la un pacient	Număr pacienți, n	Procent, %	95% CI
0	39	9	6,3-11,6
1	73	16	12,6-19,4
2	82	19	15,4-22,6
3	90	20	16,3-23,7
4	66	14	10,8-17,2
5	40	9	6,3-11,6
≥6	58	13	9,9-16,1

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 ($r=0,6$; $p<0,0001$) - figura 5.5.

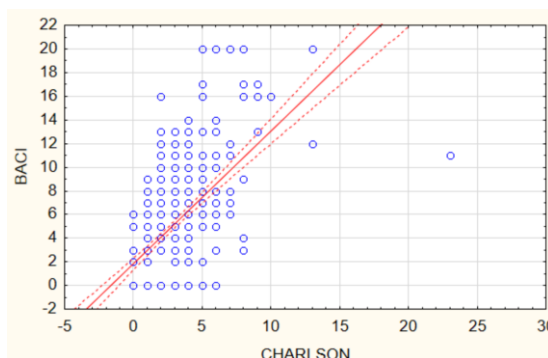


Figura 5.5 Analiza de corelație dintre indicele BACI și indicele Charlson

Corelații mai slabe, dar statistic semnificative au fost apreciate dintre indicii de comorbiditate (BACI, Charlson) cu indicii multidimensionali (BSI, FACED, E-FACED) – tabelul 5.14. Nu s-au identificat corelații dintre indicii de comorbiditate (BACI, Charlson) și scorurile imagistice (mReiff, Bhalla, Goddard, BRICS).

Tabelul 5.14 Analiza de corelație dintre indici de comorbiditate, scoruri imagistice și indici multidimensionali de evaluare a severității în bronșiectazii

	BACI	Charlson
Scor Bhalla	$r=0,007$; $p=0,8$	$r=-0,06$; $p=0,2$
Scor mReiff	$r=0,06$; $p=0,16$	$r=-0,1$; $p=0,0$
Scor Goddard	$r=0,14$; $p=0,2$	$r=-0,03$; $p=0,4$
Scor BRICS	$r=0,14$; $p=0,78$	$r=-0,11$; $p=0,1$
BSI	$r=0,28$; $p<0,0001$	$r=0,29$; $p<0,0001$
FACED	$r=0,26$; $p<0,0001$	$r=0,27$; $p<0,0001$
E-FACED	$r=0,27$; $p<0,0001$	$r=0,28$; $p<0,0001$

Anxietatea și depresia au fost printre comorbiditățile frecvent identificate la pacienții cu BNFC, fiind înregistrată o pondere de 28% (95%CI: 23,8-32,1) pentru anxietate (126/448) și de 21% (95%CI: 17,2-24,7) pentru depresie (95/448).

Refluxul gastro-esofagian a fost observat într-un număr mare de cazuri - 90 subiecți (20%; 95%CI: 16,3-23,7).

Patologia cardiovasculară asociată a fost una frecvent identificată în lotul de studiu, HTA având cea mai mare pondere 42%; 95%CI: 37,4-46,6 (187 pacienți). Cardiopatia ischemică a fost remarcată într-un număr mare de cazuri 89 pacienți (20%; 95%CI: 16,3-23,7), cea mai mare parte dintre pacienți fiind cu angină pectorală 77 pacienți (17%; 95%CI: 13,5-20,5), doar 6 pacienți (1,3%; 95%CI: 0,2-2,3) au suportat infarct miocardic. La evaluarea calcificărilor de artere coronariene, vizualizate la examenul HRCT torace (figura 5.6), s-a constatat prezența acestora la 140 pacienți (32%; 95%CI: 27,6-36,3), iar a calcificărilor de perete al aortei ascendente și al aortei descendente în 222 cazuri (49,5%; 95%CI: 44,9-54,1).

Tabelul 5.15 Corelații dintre calcificările vasculare identificate la CT torace și diagnosticul de CPI

	CPI N=89	Fără CPI N=359	
Calcificări artere coronare	58,4% (52)	24,5% (88)	$\chi^2=38,1; p<0,0001$
Calcificări aortă	87,6% (78)	40,1% (144)	$\chi^2=64,3; p<0,0001$

S-a înregistrat și o corelație dintre diagnosticul de CPI și prezența calcificărilor la nivelul arterelor coronariene și a calcificărilor la nivelul pereților aortei identificate la examenul HRCT torace, 87,6% dintre cei cu calcificări de aortă și 58,4% dintre cei cu calcificări de coronare diagnosticați cu CPI, $p<0,0001$ (tabelul 5.15). Acest fapt ar sugera recomandarea evaluării prin test de efort și coronarografie a pacienților cu BR la care la CT se identifică calcificări ale pereților aortei și arterelor coronare.

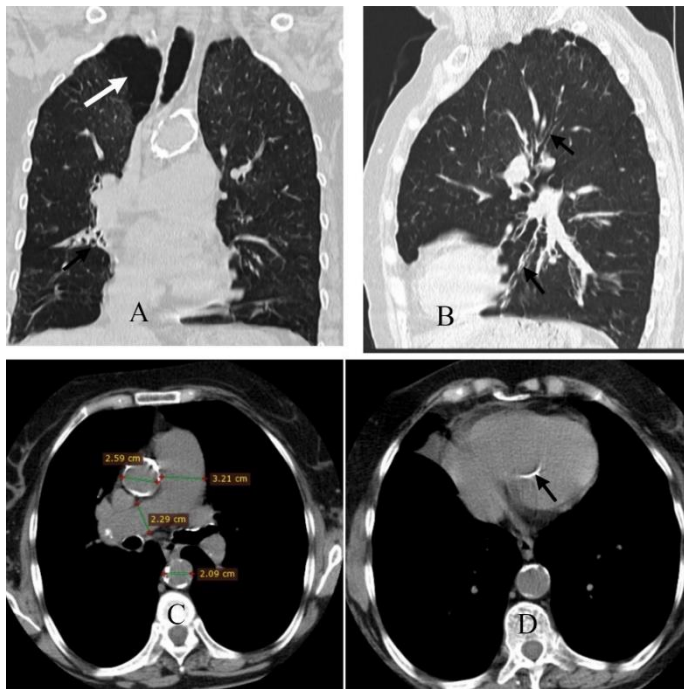


Figura 5.6 Calcificări de artere coronare și aortă la HRCT torace

Pacientă 70 ani, diagnosticată primar cu BPOC și bronșiectazii, IF=45 pachet/an, care prezintă 4 comorbidități.

HRCT torace a demonstrat prezența semnelor de emfizem (A – săgeată albă) și bronșiectazii tubulare predominant în lobi inferiori și LMD (A, B – săgeți negre) cu atelectazia segmentelor LMD (A- săgeată neagră). Remarcăm calcinate la nivelul aortei ascendente și descendente (C, D), calcificări la nivelul arterelor coronariene (D - săgeată), precum și a pereților bronșici. Se atestă și semne de HTP prin majorarea DAP (32,1 mm) cu un raport DAP/DAoA peste 1. Testele funcționale au confirmat un sindrom obstructiv sever cu VEMS 36%, IT 53%.

Ponderea pacienților care au prezentat poliglobulie în lotul de studiu a fost de doar 8% (36 cazuri). Mai mare, însă, a fost ponderea pacienților care au prezentat anemie - 106 subiecți (24%).

Analiza datelor clinice a pacienților cu BNFC cu anemie nu a identificat diferențe statistice semnificative conform vârstei, numărului de exacerbări și internări, cantității de spută/24 h față de pacienți cu BNFC fără anemie (tabelul 5.16). Diferențe s-au înregistrat conform greutateii corporale, pacienții cu anemie au avut o greutate mai mică (60 kg (IQ 51-70 kg) vs 70 kg (60-82 kg); $p < 0,001$) și respectiv un IMC mai mic (21,8 kg/m² IQ (18,4-25,1 kg/m²) vs 24,95 kg/m² IQ (21,6-29,4 kg/m²); $p < 0,001$).

Deși nu s-a înregistrat o diferență conform saturației (92,84±5,03% vs 92,16±5,46%; $p > 0,05$), pacienții cu anemie au prezentat o dispnee mai severă cu diferențe statistice semnificative conform mMRC (3,01±0,98 vs 2,73±0,96; $p = 0,009$).

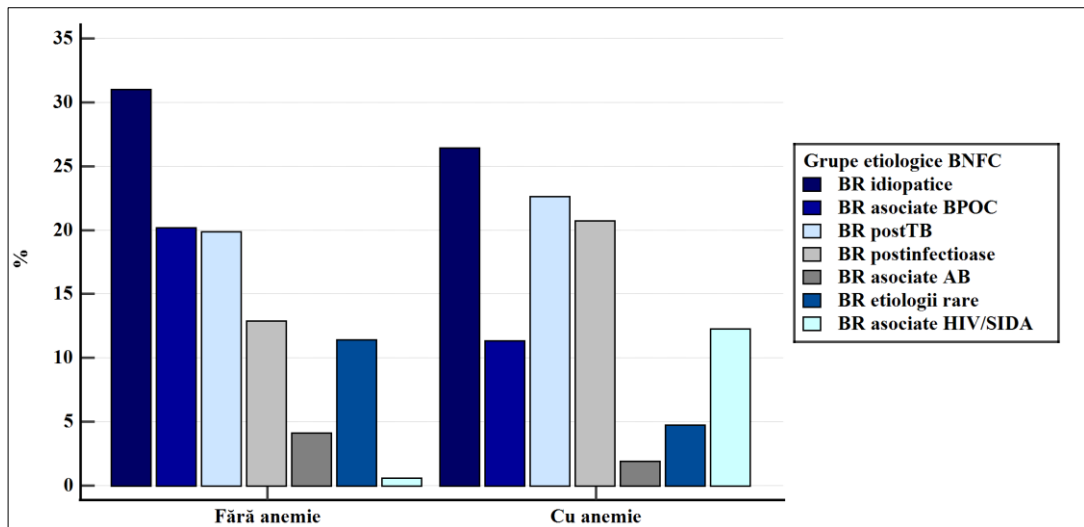
Pacienții cu BNFC și anemie nu au avut bronșiectazii mai severe conform scorurilor imagistice de cuantificare a severității (mReiff, Bhalla, BRICS), și nici conform indicilor de severitate multidimensionali (BSI, FACED, E-FACED). Pacienții fără anemie au prezentat un grad mai mare de extindere a emfizemului conform scorului Goddard (4 puncte (IQ 1-9 puncte) vs 2,5 puncte (IQ 0-6 puncte); $p = 0,006$), dar și conform testelor funcționale pulmonare fiind înregistrate volume mai mari la cei fără anemie (CPT – 114,7% (IQ 104-129%) vs 110% (IQ 100-117), $p = 0,01$; VR – 188% (IQ 155-241%) vs 167% (IQ 116,2-213), $p = 0,002$). Nu s-au înregistrat diferențe conform severității sindromului obstructiv (VEMS – 48,35% (IQ 32,7-69,4%) vs 45,15% (IQ 32-71,8%), $p = 0,74$).

Tabelul 5.16 Caracteristici ale pacienților cu BNFC și anemie

	BNFC fără anemie N=342		BNFC cu anemie N=106		Mann-Whitney, U	p
	Mediana	IQ	Mediana	IQ		
Vârsta, ani	60	51-66	60	45-67	18036	0,93
Nr internări/an	1	1-2	1	1-2	17640	0,65
Nr exacerbări/an	2	2-3	2	1-3	17185	0,39
Masa, kg	70	60-82	60	51-70	11160	<0,001
Talia, cm	167	160-174	165	160-170	15783	0,04
IMC, kg/m ²	24,95	21,6-29,4	21,8	18,4-25,1	11600	<0,001
mMRC	3	2-3	3	2-4	14903	0,003
Cantitatea spută/24 h, ml	20	20-50	50	20-70	16511	0,16
SaO ₂ , %	94	92-96	94	90-96	17014	0,33
Scorul mReiff	6	4-10	6	4-10	17991	0,9
Scorul Bhalla	11	7-15	11	8-16	16940	0,3
Scorul Goddard	4	1-9	2,5	0-6	14993	0,0006
Scorul BRICS	3	2-4	3	2-4	16800	0,24
VEMS, % prezis	48,35	32,7-69,4	45,15	32-71,8	17638	0,74
CVF, % prezis	63,7	48,4-83,6	57	45,8-75,5	16441	0,14
CPT, % prezis	114,7	104-129	110	100-117	12358	0,01
VR, % prezis	188	155-241	167	116,2-213	11675	0,002
DLCO, % prezis	58,1	45,2-72,2	54,5	45,2-65,8	12690	0,13
PAPs, mmHg	25	25-40	25	25-36	17807	0,75
BSI, puncte	11	9-14	12	9-15	16031	0,07
FACED, puncte	3	1-4	4	2-5	16077	0,07
E- FACED, puncte	5	3-6	6	4-7	16190	0,09
Nr comorbidități	3	1-4	4	2-5	11871	<0,0001
BACI, puncte	3	0-7	6	3-11	11295	<0,0001
Charlson, puncte	2	1-3	3	2-5	13972	<0,0003

Cele mai evidente diferențe au fost observate conform numărului de comorbidități și indicilor de comorbiditate BACI și Charlson. La pacienții cu anemie s-au înregistrat un număr mai mare de comorbidități (3 (IQ 1-4) vs 4 (IQ 2-5), $p < 0,0001$) și valori mai mari ale indicelui BACI (3 (IQ 0-7) vs 6 (IQ 3-11), $p < 0,0001$) și Charlson (2 (IQ 1-3) vs 3 (IQ 2-5), $p = 0,0003$).

Analiza ponderii pacienților cu anemie în diferite grupe etiologice a identificat diferențe statistice semnificative ($\chi^2 = 45,54$; $DF = 6$; $p < 0,0001$), fiind remarcat grupul pacienților cu BR asociate HIV cu cea mai mare pondere, urmat de grupul BR postinfecțioase (figura 5.7). S-a atestat o pondere mai mică a pacienților cu anemie în grupul BR asociate BPOC.



$\chi^2=45,54$; DF=6; $p<0,0001$

Figura 5.7 Pondere anemiei în grupurile etiologice ale pacienților cu BNFC

În perioada de supraveghere de 36 luni au decedat 121 pacienți (27%; 95%CI: 22,9-31,1) cu BNFC. Numărul mediu de comorbidități a prezentat diferențe statistice semnificative în lotul pacienților decedați și celor supraviețuitori ($4,23\pm 2,36$ vs $2,68\pm 1,92$; $p<0,001$). Numărul de comorbidități (suma comorbidităților evidențiate la fiecare pacient) a demonstrat o valoare predictivă bună pentru letalitate în analiza univariată COX cu RR 1,28 (95%CI 1,20-1,37; $p<0,0001$), sugerând că fiecare comorbiditate suplimentară echivalează cu creșterea riscului de deces cu 28%.

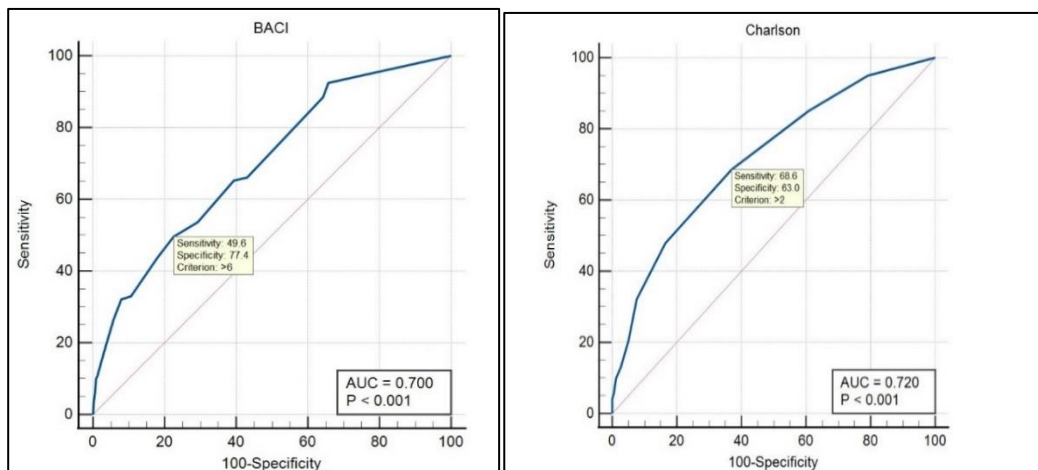


Figura 5.8 Analiza ROC pentru evaluarea capacității predictive a indicelui BACI și a indicelui Charlson pentru deces

Analiza ROC a determinat o putere discriminativă bună în prezicerea decesului atât pentru indicele BACI (AUC 0,7; $p < 0,001$), cât și pentru indicele Charlson (AUC 0,72; $p < 0,001$), dar cu o sensibilitate și specificitate joasă pentru ambii indici (figura 5.8). Astfel că, pentru indicele BACI la un prag mai mare de >6 puncte sensibilitatea testului a fost de 49,6% și specificitatea 77,4%. Pentru indicele Charlson la un prag de peste 2 puncte sensibilitatea testului a fost 68,6%, iar specificitatea 63%.

Dintre cele 30 de comorbidități identificate, 18 au fost asociate cu o mortalitate crescută în bronșiectazii în analiza univariată Cox a hazardului proporțional (tabelul 5.17). O corelație pozitivă cu mortalitatea a fost identificată pentru următoarele comorbidități: HTP (RR 2,08; 95%CI 1,55-2,8), anxietate (RR 1,88; 95%CI 1,3-2,7), BPOC (RR 1,63; 95%CI 1,13-2,35), anemie (RR 1,97; 95%CI 1,47-2,65), depresie (RR 2,16; 95%CI 1,48-3,16), CPI (RR 2,38; 95%CI 1,79-3,18), angină pectorală (RR 2,98; 95%CI 2,04-4,36), cașexie (RR 1,89; 95%CI 1,23-2,9), fibrilație atrială (RR 2,9; 95%CI 1,63-5,7), cancer pulmonar (RR 3,27; 95%CI 2,42-4,41) cancer altă localizare (RR 2,03; 95%CI 1,28-3,2), HIV (RR 2,08; 95%CI 1,55-2,8), insuficiența renală (RR 4,02; 95%CI 1,87-8,64), metastaze pulmonare (RR 3,45; 95%CI 2,6-4,57), alcoolism (RR 2,98; 95%CI 1,3-6,78), hemoblastoze (RR 3,1; 95%CI 1,15-8,5), IMA (RR 4,3; 95%CI 1,59-11,7). O corelație negativă cu mortalitatea în lotul de studiu a fost atestată pentru obezitate (RR 0,53; 95%CI 0,36-0,78) și AB (RR 0,41; 95%CI 0,18-0,93).

Tabelul 5.17 Analiza univariată Cox a hazardului proporțional pentru comorbidități la pacienții cu BNFC

Comorbidități	RR	95%CI	p
Hipertensiune arterială	0,98	0,68-1,41	0,93
HTP	2,08	1,55-2,8	<0,0001
Anxietate	1,88	1,3-2,7	0,001
BPOC	1,63	1,13-2,35	0,008
Anemie	1,97	1,47-2,65	<0,0001
Depresia	2,59	1,6-4,17	0,0001
Reflux gastro-esofagian	0,89	0,56-1,42	0,64
CPI	2,38	1,79-3,18	<0,0001
Obezitate	0,53	0,36-0,78	0,001
Angină pectorală	2,98	2,04-4,36	<0,0001
Cașexie	1,89	1,23-2,9	0,003
Diabet zaharat	1,05	0,6-1,66	0,8
Hepatită virală	0,59	0,28-1,2	0,1
AB	0,41	0,18-0,93	0,03
Sinuzită	0,03	0,002-0,5	0,01
Fibrilație atrială	2,9	1,63-5,17	0,0003
Cancer pulmonar	3,27	2,42-4,41	<0,0001
Cancer altă localizare	2,03	1,28-3,2	0,02
Boală vasculară periferică	1,34	0,59-3,1	0,47
HIV	5,39	2,96-9,81	<0,0001
Rinită alergică	0,1	0,006-1,76	0,1
Polipoză rinosinusală	0,27	0,03-1,9	0,2
Insuficiența renală	4,02	1,87-8,64	0,0004
Tulburări cognitive	1,16	0,29-4,5	0,8
Metastaze pulmonare	3,45	2,6-4,57	<0,0001
Alcoolism	2,98	1,3-6,78	0,009
Colagenoze și boli metabolice	0,6	0,08-4,32	0,6
Hemoblastoze	3,1	1,15-8,5	0,02
Infarct miocardic	4,3	1,59-11,7	0,004
Boală inflamatorie intestinală	3,2	0,8-13	0,09

Analiza multivariată Cox a hazardului proporțional cu includerea comorbidităților care au prezentat asociere cu decesul în analiza Cox univariată (tabelul 5.17), a identificat ca și predictorii independenți pentru deces doar 3 comorbidități (tabelul 5.18): 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).

Tabelul 5.18 Analiza multivariată Cox a hazardului proporțional pentru comorbidități

Comorbidități	β - coeficient	SE	HR	95%CI	p
HTP	0,57	0,20	1,77	1,17-2,77	0,006
Anxietate	0,34	0,25	1,41	0,85-2,33	0,17
BPOC	0,51	0,21	1,66	1,08-2,56	0,01
Anemie	0,43	0,22	1,53	0,99-2,38	0,05
Depresia	0,12	0,27	1,13	0,66-1,19	0,64
CPI	0,65	0,45	1,92	0,79-4,64	0,14
Obezitate	-0,42	0,22	0,65	0,42-1,01	0,06
Angină pectorală	0,05	0,45	1,05	0,42-2,58	0,91
Cașexie	0,005	0,25	0,98	0,61-1,65	0,98
Fibrilație atrială	0,55	0,34	1,73	0,89-3,37	0,1
Cancer pulmonar	0,89	0,47	2,45	0,97-6,18	0,06
Cancer altă localizare	0,58	0,36	1,79	0,87-3,69	0,11
HIV	1,59	0,36	4,9	2,37-10,1	<0,0001
Insuficiența renală	0,65	0,45	1,92	0,79-4,64	0,14
Metastaze pulmonare	0,4	0,51	1,5	0,54-4,1	0,43
Alcoolism	0,26	0,49	1,29	0,49-3,4	0,59
Hemoblastoze	0,19	0,6	1,22	0,37-3,96	0,73
Infarct miocardic	0,8	0,55	2,24	0,75-6,71	0,14

5.3 Predictorii evoluției nefavorabile a BNFC

În lotul pacienților incluși în studiu s-a observat o varietate de scoruri de severitate atât imagistice (tabelul 4.4, figura 4.7), cât și indici multidimensionali (tabelul 5.4) sugerând că populația prezentului studiu acoperă un spectru larg atât ca și severitate imagistică, cât și de activitate a bolii. Totuși, în linii mari, cohorta cuprinde o populație de pacienți cu forme moderate și severe de bronșiectazii, dar și cu o pondere mare a pacienților cu BR și comorbidități (tabelul 5.13, figura 5.6), ceea ce ar putea explica un număr mare de pacienți decedați în perioada de 36 luni de monitorizare.

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 ($p \leq 0,05$) dintre caracteristicile pacienților decedați și cele ale pacienților rămași în viață în timpul perioadei de monitorizare (tabelul 5.19).

Pacienții decedați au fost mai vârstnici (63 ani, IQ: 54-70 ani vs 58 ani; IQ 49-65 ani, $p < 0,0001$), cu un IMC mai mic ($22,9 \text{ kg/m}^2$, IQ: 19-27,3 kg/m^2 vs $24,9 \text{ kg/m}^2$, IQ: 21,3-28,9 kg/m^2 , $p = 0,0008$), cu un grad mai sever de dispnee mMRC (4 puncte, IQ: 3-4 puncte vs 3 puncte; IQ 2-3 puncte, $p < 0,0001$) și cu un grad mai sever de hipoxemie SaO₂ (92%, IQ: 87,7-95% vs 95%; IQ 92-96%, $p < 0,0001$), cu un număr mai mare de exacerbări care au necesitat spitalizare (2, IQ: 1-2 vs 1 IQ: 1-2, $p < 0,0001$).

Au fost remarcate diferențe semnificative dintre loturi și conform parametrilor funcției pulmonare, pacienții cu BNFC decedați prezentând valori mai mici ale VEMS (36%, IQ: 28-52,2% vs 52,1%; IQ 36,6-76%, $p < 0,0001$), ale CVF (51,2%, IQ: 39,5-63,3% vs 67,7%; IQ 52-85,7%, $p < 0,0001$), DLCO (46,6%, IQ: 36,5-58,7% vs 61,6%; IQ 47,8%, $p < 0,0001$). Le fel în lotul celor decedați s-au înregistrat valori mai mari ale presiunii în artera pulmonară la EcoCG (35 mmHg, IQ: 25-50 mmHg vs 25 mmHg IQ 25-50 mmHg $p < 0,0001$).

S-au consemnat deosebiri și în ceea ce privește severitatea scorurilor imagistice (Bhalla 12 puncte IQ: 11-15,2 puncte vs 11 puncte IQ: 7-15 puncte; $p < 0,0001$) și a indicilor de severitate (BSI - 13 puncte IQ: 8-17 puncte vs 11 puncte IQ: 7-15 puncte; $p < 0,0001$; FACED - 4 puncte IQ: 3-5 puncte vs 3 puncte IQ: 1-4 puncte; $p < 0,0001$; E-FACED - 6 puncte IQ: 5-7 puncte vs 5 puncte IQ: 3-6 puncte; $p < 0,0001$) – tabelul 5.19.

Lotul pacienților BNFC decedați au prezentat un număr mai mare de comorbidități N=4 (IQ: 3-6) vs N=2 (IQ: 1-4) în lotul celor rămași în viață ($p < 0,0001$), fiind remarcate diferențe și conform indicilor de comorbiditate BACI (6 puncte IQ: 3-11 puncte vs 3 puncte IQ: 0-6 puncte; $p < 0,0001$) și Charlson (3 puncte IQ: 2-5 puncte vs 2 puncte IQ: 1-3 puncte; $p < 0,0001$) – tabelul 5.19.

Tabelul 5.19 Caracteristicile pacienților rămași în viață și cele ale pacienților decedați în timpul perioadei de urmărire

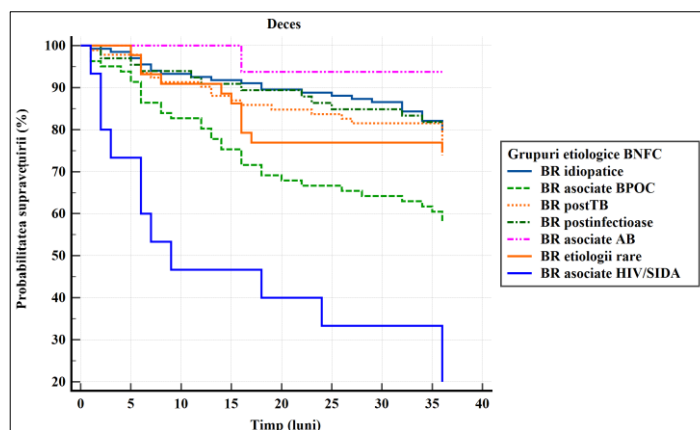
	BNFC supraviețuitori N=327		BNFC decedați N=121		Mann- Whitney, U	p
	Median a	IQ	Median a	IQ		
Vârsta, ani	58	49-65	63	54-70	14640	<0,0001
Nr internări/an	1	1-2	2	1-2	14972	<0,0001
Nr exacerbări/an	2	2-3	2	2-3	17971	0,12
Durata simptomelor, ani	12	5,25-25,7	15	5-21,25	18863	0,44

Durata bolii, ani	1	0-6	0	0-3	17309	0,03
Masa, kg	70	59-80	60	53,7-76	15615	0,0006
Talia, cm	167	160-173,7	167	160-170,25	19754	0,98
IMC, kg/m ²	24,9	21,3-28,9	22,9	19-27,3	15721	0,0008
mMRC	3	2-3	4	3-4	9830	<0,0001
Cantitatea spută/24 h, ml	30	20-50	30	18,75-60	19684	0,9
SaO ₂ , %	95	92-96	92	87,7-95	11827	<0,0001
Scorul mReiff	6	4-9	6	4-11,25	18577	0,31
Scorul Bhalla	11	7-15	12	8-17	16197	0,003
Scorul Goddard	4	0-8	6	2-9,25	16789	0,012
Scorul BRICS	3	2-4	3	3-4,25	17629	0,06
VEMS, % prezis	52,1	36,7-76	36	28-52,2	12964	<0,0001
CVF, % prezis	67,7	52-85,7	51,2	39,5-63,3	11608	<0,0001
CPT, % prezis	114	102-128	118	94,3-135	15777	0,98
VR, % prezis	184	147,6-230	185	145-245	15272	0,6
DLCO, % prezis	61,6	47,8-75	46,1	36,5-58,7	8860	<0,0001
PAPs, mmHg	25	25-35	35	25-50	13361	<0,0001
BSI, puncte	10	8-13	13	11-15,2	12525	<0,0001
FACED, puncte	3	1-4	4	3-5	11710	<0,0001
E- FACED, puncte	5	3-6	6	5-7	11923	<0,0001
Nr comorbidități	2	1-4	4	3-6	12113	<0,0001
BACI, puncte	3	0-6	6	3-11	11881	<0,0001
Charlson, puncte	2	1-3	3	2-5	11098	<0,0001

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. Variabilele supuse analizei au fost cele sugerate de profilul pacientului decedat și ratele specifice de deces.

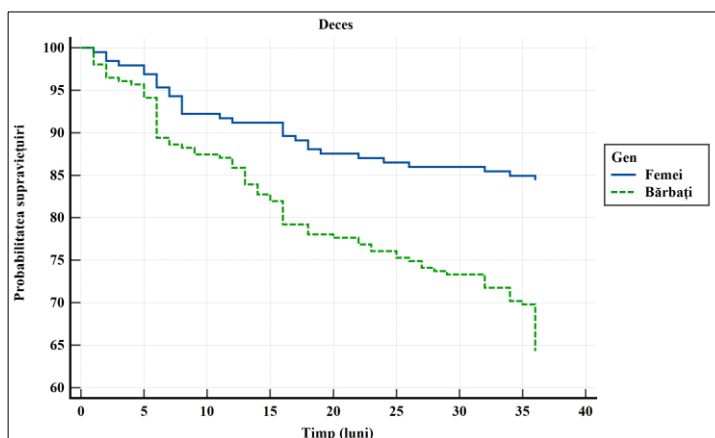
Conform grupelor etiologice ponderea pacienților decedați a fost mai mare în grupurile BR asociate HIV/SIDA, BR asociate BPOC. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier conform grupelor etiologice (figura 5.9) demonstrează diferențe statistic semnificative între grupe (Logrank test 58,2; df=6; p<0,0001), cele 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.



Logrank test; $p < 0,0001$

Figura 5.9 Curba Kaplan-Meier cu ilustrarea supraviețuirii pacienților conform grupelor etiologice de BR

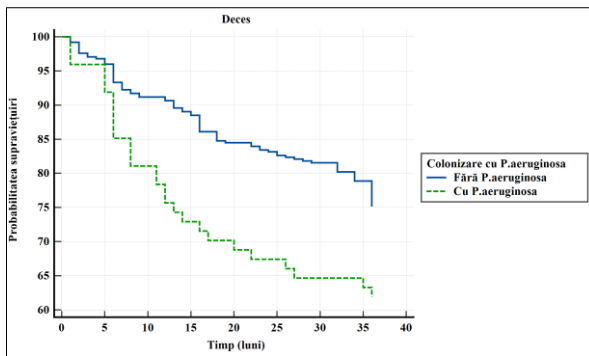
Conform genului s-a remarcat o pondere mai mare a deceselor la bărbați (36%, 91/255) *versus* femei (15%; 30/193). Curba de supraviețuire Kaplan-Meier (figura 5.10) redă o șansă de supraviețuire mai mare în lotul femeilor. Logrank testul confirmă probabilitatea de supraviețuire semnificativ mai mică la bărbați ($p < 0,0001$), cu HR 2,31 (95% CI: 1,61-3,32).



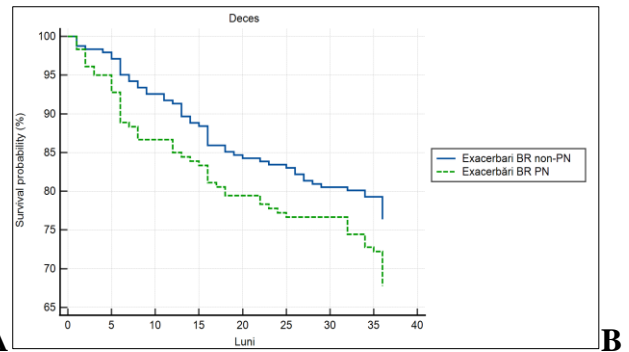
Logrank test; $p < 0,0001$

Figura 5.10 Curba Kaplan-Meier cu ilustrarea supraviețuirii pacienților conform genului

Impactul prezenței colonizării cu *P.aeruginosa*, la fel, s-a remarcat printr-o rată mai mare a pacienților decedați în grupul pacienților colonizați cu *P.aeruginosa* - 37%; 23/62 cazuri *vs* 25%; 98/386 cazuri. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier (figura 5.11A) ilustrează probabilitatea supraviețuirii mai mică în rândul pacienților colonizați cu *P.aeruginosa* (logrank test; $p = 0,02$).



Logrank test; $p=0,02$;

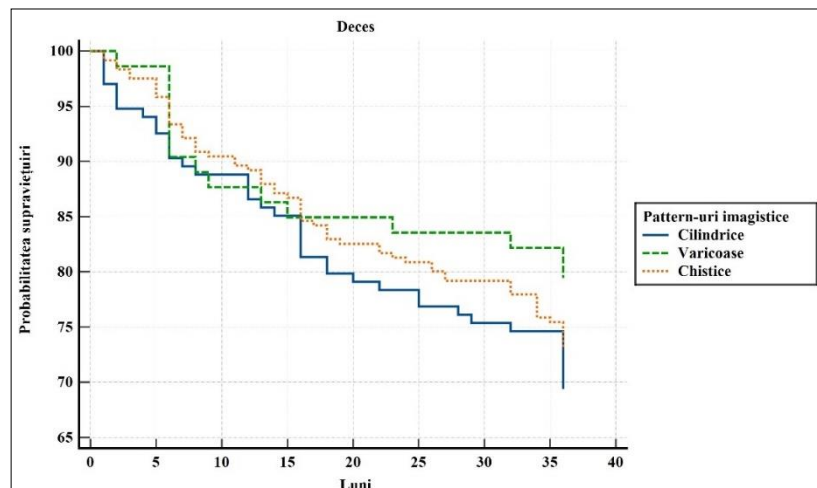


Logrank test; $p=0,04$

Figura 5.11 Curba de supraviețuire Kaplan-Meier cu ilustrarea supraviețuirii pacienților în raport de prezența colonizării cu *P.aeruginosa* (A) și de severitatea exacerbărilor (B) la pacienții cu BNFC (exacerbări pneumonice *versus* exacerbări non-pneumonice)

Severitatea exacerbărilor s-a dovedit a fi un marker predictiv pentru deces, fiind remarcată o pondere mai mare a pacienților decedați în lotul pacienților care au avut exacerbări pneumonice (32%; 58/180 cazuri) *versus* non-pneumonice (23%; 57/242 cazuri). Curbele Kaplan-Meier demonstrează probabilitatea supraviețuirii mai mică în lotul pacienților cu exacerbări pneumonice (figura 5.11B).

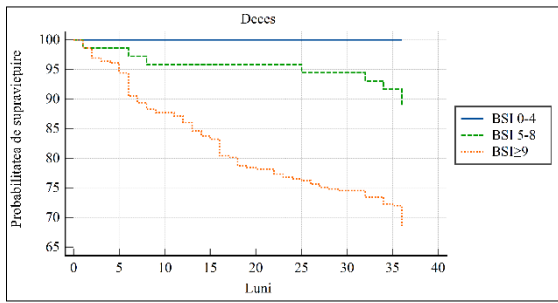
Evaluarea curbelor de supraviețuire Kaplan-Meier funcție de *pattern*-ul imagistic dominant (figura 5.12) nu a determinat diferențe statistic semnificative dintre grupuri (logrank test, $p=0,3$).



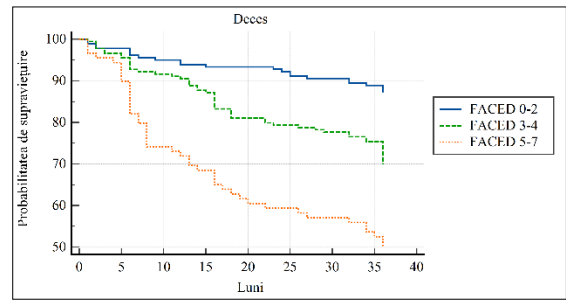
Logrank test; $p=0,3$;

Figura 5.12 Curbele Kaplan-Meier funcție de *pattern*-ul imagistic

În figura 5.13 curbele Kaplan-Meier demonstrează supraviețuirea la 36 luni funcție de severitatea indicilor BSI și FACED, fiind atestate diferențe statistic semnificative între grupuri conform severității bolii ($p<0,0001$) pentru ambii indici.



A



B

Logrank test; $p < 0,0001$

Logrank test; $p < 0,0001$

Figura 5.13 Curbele Kaplan-Meier pentru indicii de severitate BSI (A) și FACED (B)

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.

În urma analizei univariate (tabelul 5.20) 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 5.21). Riscul relativ pentru mortalitate a fost calculat pentru fiecare parametru predictor independent. Un risc relativ (RR) > 1 descrie o corelație pozitivă între parametru și mortalitate, în timp ce $RR < 1$ sugerează o corelație negativă. Astfel dintre parametrii clinici au fost identificată o corelație pozitivă cu mortalitatea pentru următoarele variabile: sexul masculin (RR 2,29; 95%CI: 1,58-3,32; $p < 0,0001$), vârsta (RR 1,02; 95%CI: 1,02-1,04; $p < 0,0001$), statutul de fumător (RR 1,52; 95%CI: 1,12-2,05; $p = 0,006$), mMRC (RR 2,72; 95%CI: 2,12-3,51; $p < 0,0001$), istoricul de exacerbări pneumonice (RR 1,44; 95%CI: 1,01-2,08; $p = 0,04$). Corelație negativă a prezentat doar IMC (RR 0,97; 95%CI: 0,91-0,98; $p = 0,002$). Nu s-a determinat o legătură dintre letalitate și prezența hemoptiziei, istoric de lobectomie, numărul de exacerbări pe parcursul unui an.

Cuantificarea semnelor imagistice ale BR, dar și a leziunilor asociate acestora (precum emfizem, cirotizare lob/segment), care sunt părți componente ale scorurilor imagistice, a permis evaluarea riscului relativ pentru letalitate la fiecare dintre ele. Dintre semnele imagistice o corelație pozitivă cu mortalitatea atestată pentru prezența atelectaziilor (cirotizare) segmentare/lobare (RR 1,44; 95%CI: 1,16-1,8; $p = 0,0009$), prezența semnelor de emfizem (RR 1,34; 95%CI: 1,06-1,69; $p < 0,01$) și prezența bronșiectaziilor chistice (RR 1,28; 95%CI: 1,08-1,5; $p = 0,003$).

Tabelul 5.20 Analiza univariată Cox a hazardului proporțional pentru caracteristici clinice, funcționale, bacteriologice și imagistice

Parametri	RR	95%CI	p
Criterii clinice			
Sex masculin	2,29	1,58-3,32	<0,0001
Vârsta	1,02	1,02-1,04	<0,0001
Statut de fumător	1,52	1,12-2,05	0,006
mMRC	2,72	2,12-3,51	<0,0001
IMC	0,94	0,91-0,98	0,002
Hemoptizia	0,97	0,68-1,38	0,88
Volumul de spută peste 100 ml	1,09	0,73-1,63	0,64
Lobectomie	0,49	0,23-1,29	0,06
Număr exacerbări/an	1,07	0,94-1,2	0,2
Exacerbări pneumonice	1,44	1,01-2,08	0,04
Criterii CT			
Nr de lobi afectați	1,1	0,98-1,22	0,08
Bronșiectazii chistice	1,27	1,08-1,5	0,003
Atelectazii/cirotizare	1,44	1,16-1,8	0,0009
Plămân distrus	1,71	0,87-3,33	0,11
Scorul mReiff	1,03	1,01-1,08	0,04
Scorul Bhalla	1,06	1,02-1,10	0,001
Scorul BRICS	1,12	0,98-1,29	0,08
Scorul Goddard	1,04	1,01-1,07	0,01
Criterii TFP, % prezis			
VEMS	0,97	0,96-0,98	<0,0001
CVF	0,96	0,96-0,97	<0,0001
VEMS/CVF	0,99	0,96-1,0	0,09
VR	1,0	0,99-1,0	0,66
CPT	0,99	0,98-1,0	0,33
DLCO	0,96	0,95-0,97	<0,0001
SaO ₂	0,91	0,88-0,93	<0,0001
Criterii bacteriologice			
<i>P.aeruginosa</i>	1,45	1,02-2,04	0,03
Alți germeni	0,89	0,62-1,22	0,52
Micobacterii	0,84	0,41-1,73	0,65
<i>Aspergillus</i>	1,01	0,5-2,03	0,9

Dintre scorurile imagistice s-a atestat o corelație pozitivă dintre mortalitate cu scorul mReiff (RR 1,03; 95%CI: 1,01-1,08; p=0,04), cu scorul Bhalla (RR 1,06; 95%CI: 1,02-1,1; p=0,001) și cu scorul Goddard (RR 1,04; 95%CI: 1,01-1,07; p=0,01).

Testele funcționale pulmonare au demonstrat o corelație negativă cu mortalitatea (tabelul 5.18): VEMS (RR 0,97; 95%CI: 0,96-0,98; p<0,0001), CVF (RR 0,97; 95%CI: 0,96-0,98; p<0,0001); CVF (RR 0,96; 95%CI: 0,96-0,97; p<0,0001), DLCO (RR 0,96; 95%CI: 0,95-0,97; p<0,0001), SaO₂ (RR 0,91; 95%CI: 0,88-0,93; p<0,0001).

Analiza multivariată a demonstrat care sunt variabilele cu efect independent asupra mortalității (tabelul 5.21). 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 5.21). Genul feminin și IMC crescut în analiza multivariată s-au dovedit a fi factori de protecție.

Tabelul 5.21 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)

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 (tabelul 5.22) 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).

Tabelul 5.22 Analiza multivariată Cox a hazardului proporțional pentru indici multidimensionali și de comorbiditate

Indici multidimensionali	β - coeficient	SE	HR	95%CI	p
BSI	0,08	0,03	1,08	1,01-1,17	0,03
FACED	0,16	0,08	1,18	1,01-1,39	0,04
BACI	0,1	0,018	1,11	1,07-1,15	<0,0001

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 5.23).

Tabelul 5.23 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
P.aeruginosa	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 dendrogramelelor obținute s-a ales numărul optim de clustere, care în lotul nostru de pacienți a identificat 3 clustere (figura 5.14).

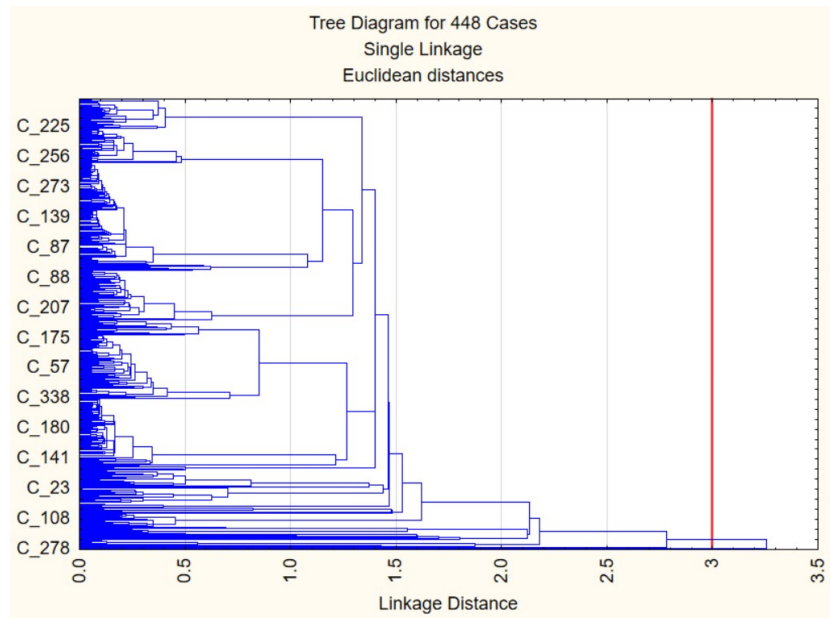


Figura 5.14 Dendrograma care ilustrează rezultatele obținute la analiza ierarhică cluster
 Linia roșie marchează numărul maxim de cluster (3 cluster).

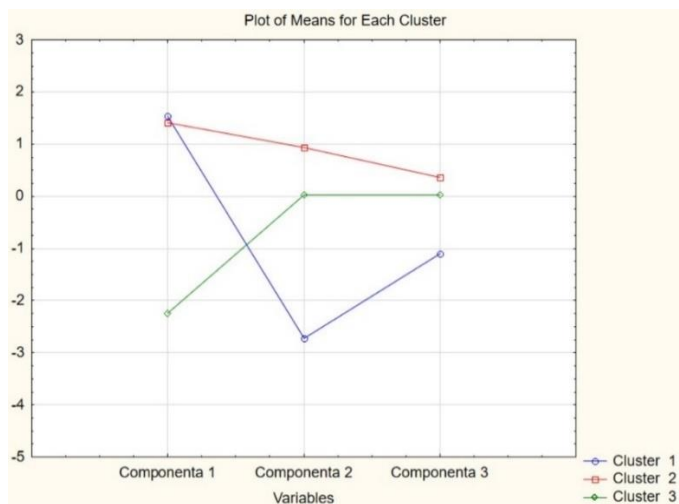


Figura 5.15 Diferențierea clusterelor după mediile componentelor

Prin metoda k-means au fost identificate 3 fenotipuri distincte ale căror caracteristici sunt prezentate în tabelul 5.24.

Tabelul 5.24 Caracteristici ale celor trei fenotipuri obținute în lotul de BNFC

	Fenotipul 1 N= 71 15,8%	Fenotipul 2 N=202 45,1%	Fenotipul 3 N=175 39,1%
Vârsta, ani	61±13,5	56±22	60±13,7
Gen, % bărbați	27(38%)	58 (28,7%)	170 (97,1%)
mMRC	3,19±0,74	2,46±1	3,1±0,88
IMC, kg/m ²	24,97±5,5	24,93±6,22	25,05±5,88

VEMS, %	41,2±26,12	57±42,2	42,95±28,4
FVC, %	53,75±32,9	67,8±35,3	59,1±30,42
Numărul de exacerbări în ultimul an	2,94±1,37	2,24±1,4	2,43±1,27
Număr de internări în ultimul an	1,81±1,02	1,43±1,03	1,78±1,14
Hemoptizie	30 (42,3%)	46 (22,8%)	41 (23,4%)
Fumător	16 (22,5%)	5 (2,5%)	162 (92,6)
IF, pachet/an	29,18±18,87	19,9±15,3	35,8±20,7
Extinderea, nr de lobi afectați	5,18±1,17	3,87±1,65	3,66±1,6
mReiff	11±7,75	6±6	5±5
Scor Bhalla	16±6	10,5±8	10±6
Scor Goddard	6±6	2±6	7±9,75
Scor BRICS	4±1	3±2	3±2
Bronșiectazii chistice	57 (80,3%)	111 (55%)	73 (41,7%)
Bronșiectazii localizate	0 (0%)	29 (14,4%)	25 (14,3%)
Bronșiectazii difuz răspândite	71 (100%)	173 (43,9%)	150 (85,7%)
Cirotizare lob	42 (59,2%)	48 (23,8%)	23 (13,2%)
Lobectomie	13 (18,3%)	21 (10,4%)	9 (5,1%)
Etiologie			
- Postinfecțioase	19 (25,3%)	82 (40,3%)	57 (32%)
- BPOC	9 (12,7%)	3 (1,5%)	69 (39,4%)
- Idiopatice	32 (45,1%)	73 (36,1)	29 (16,6%)
<i>P.aeruginosa</i>	65 (91,5%)	0	11 (6,3%)
Lipsa administrării tratamentului	28 (39,4%)	103 (51%)	109 (62,3%)
Comorbidități			
- CPI	15 (21,1%)	29 (14,4%)	45 (25,7%)
- HTP	26 (36,6%)	44 (21,8%)	67 (38,3%)
- Aspergiloză pulmonară cronică	2 (2,8%)	10 (5%)	10 (5,7%)
BSI	15,14±2,98	9,93±3,43	11,53±3,32
FACED	4,49±1,45	2,35±1,69	3,09±1,62
E-FACED	6,4±1,57	4,14±1,88	4,96±1,82
BACI	3,7±4,15	3,45±3,92	6,65±4,34
Charlson	2,39±1,79	2,30±2,59	3,08±2,2
Decedați	25 (35,2%)	41 (20,3%)	55 (31,4%)

NB: Datele sunt prezentate ca și medii (SD), mediane [IQ] sau nr (%)

Caracteristicile celor 3 fenotipuri identificate sunt prezentate în tabelul 5.25. 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.

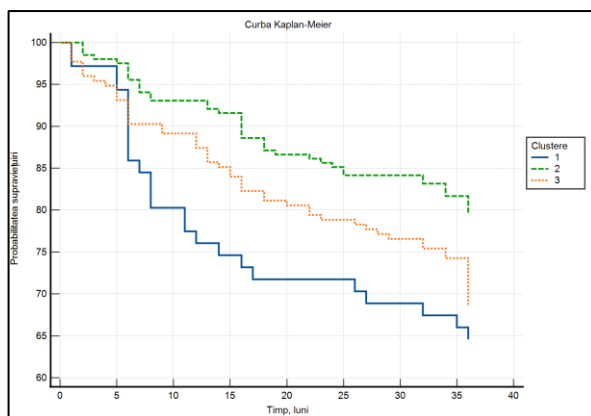
Fenotipul 2 este caracterizat de etiologia postinfecțioasă, predominant femei, vârstă tânără, nefumători, obstrucție severitate moderată, risc mic de deces.

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.

Tabelul 5.25 Caracteristici ale celor trei fenotipuri obținute în lotul de BNFC

	Fenotipul 1	Fenotipul 2	Fenotipul 3
	Vârstnici, BR difuze, colonizate cu <i>P.aeruginosa</i> , formă severă de boală, etiologie idiopatică	Tineri, femei, formă moderată de severitate, etiologie postinfecțioasă	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

Pentru analiza supraviețuirii în diverse clustere am utilizat metoda Kaplan-Meier și metoda regresiei logistice pentru comparații multiple. S-au observat diferențe statistic semnificative în rata mortalității între fenotipuri (figura 5.16).



Logrank 9,64; p=0,008

Figura 5.16 Curbele Kaplan-Meier pentru cele trei fenotipuri identificate în lotul pacienților cu BNFC

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).

În conformitate cu fenotipurile identificate în lotul studiat a fost elaborat un algoritm de conduită pentru pacienții cu bronșiectazii (figura 5.17).

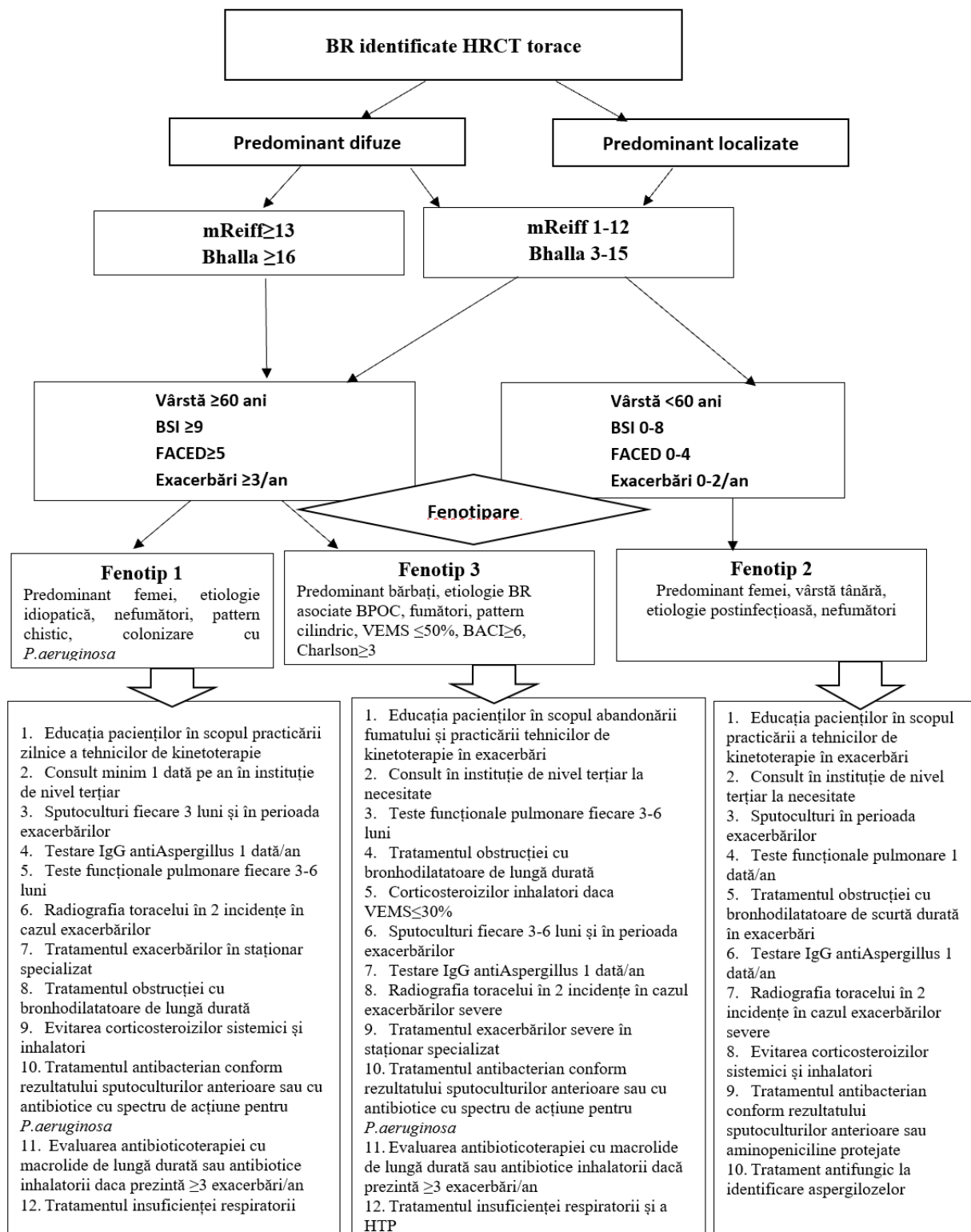


Figura 5.17 Algoritm de conduită al pacientului adult cu bronșiectazii funcție de fenotipul identificat

5.5 Concluziile capitolului 5

1. 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 statistic semnificative între curbele de supraviețuire Kaplan-Meier funcție de severitatea indicilor.
2. Au fost determinate și corelații dintre severitatea indicilor multidimensionali (BSI, FACED) și domeniile de calitate a vieții, fiind înregistrate diferențe statistic semnificative conform grupelor de severitate cuantificate conform indicelui BSI și FACED pe toate domeniile din chestionarul de calitate a vieții cu excepția celui pe "impact al tratamentului".
3. În analiza univariată Cox a hazardului proporțional dintre cele 30 de comorbidități identificate la pacienții cu BNFC 18 au fost asociate cu o mortalitate crescută în bronșiectazii.
4. Analiza multivariată Cox a hazardului proporțional cu includerea comorbidităților care au prezentat asociere cu decesul în analiza Cox univariată a identificat ca și predictori 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).
5. Dintre caracteristicile clinice și paraclinice, vârsta înaintată, dispneea severă (mMRC), colonizarea cu *P.aeruginosa*, istoric de exacerbări pneumonice, micșorarea DLCO și SaO₂ redusă s-au dovedit a fi predictori independenți pentru deces.
6. Indicii multidimensionali (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.
7. Analiza cluster a permis identificarea a 3 fenotipuri cu trăsături clinice, paraclinice și prognostic diferite, care pot fi aplicate pentru managementul pacienților cu BNFC.

6. SINTEZA REZULTATELOR PROPRII

Acest studiu a evaluat etiologia BR, reprezentând cea mai mare serie de pacienți adulți cu BNFC publicată până în prezent în Republica Moldova. Prevalența diferitor etiologii ale bronșiectaziilor și ponderea acestora în cohorta analizată poate fi considerată una reprezentativă pentru țară, atât prin numărul de pacienți, cât și prin proveniența acestora din diferite regiuni ale Republicii.

Diferențele înregistrate în ponderea variatelor etiologii ale BR (funcție de criteriile de definire a etiologiei BR, testele diagnostice utilizate și accesibilitatea acestora în diferite centre medicale) sunt ilustrate în studiile publicate în ultimul deceniu [4, 6, 16, 17, 237, 238, 297-303].

În lotul nostru de pacienți ponderea BR idiopatice a constituit 30%. Gao și coautorii într-o metaanaliză au demonstrat o rată a BR idiopatice de 45%, iar la includerea doar a studiilor Europene ponderea BR idiopatice a constituit 41,1% [238]. Printre lucrările, care au atestat cea mai mică pondere a BR idiopatice, este cea publicată de McShane și coautori, realizată în SUA pe un lot de 106 pacienți, în care s-a reușit identificarea etiologiei BR în peste 90% cazuri [298]. Un fapt interesant elucidat de acest studiu a fost ponderea mare a BR datorate unui defect imun și a BR asociate colagenozelor, ceea ce poate fi explicat prin realizarea studiului într-un centru înalt specializat, cu evaluări imunologice mai complexe [298]. Astfel că, bronșiectaziile idiopatice sunt semnalate a fi cu o pondere mai mare în studiile care au inclus pacienți din clinici de practică generală, cu posibilități limitate pentru teste etiologice mai complexe, de tipul microscopiei electronice sau testelor genetice [238, 300, 304, 305]. Studiile, care au inclus pacienți cu BR din clinicile de pneumologie specializate, au identificat un număr mai mare de cazuri în care s-a reușit stabilirea etiologiei [17, 51, 118, 237, 298, 306].

La adulți bronșiectaziile postinfecțioase mai frecvent sunt determinate de suportarea unei infecții în copilărie (rujeolă, tuse convulsivă), pneumonii bacteriene și virale, tuberculoză pulmonară, micobacterioze [71]. Etiologia postinfecțioasă a fost cea mai frecventă în studiul nostru, constituind 35%, dintre care BR posttuberculoase au fost cele mai frecvente (20%). Celelalte cauze infecțioase (virale, bacteriene) s-au înregistrat în 15% cazuri. Rezultatele sunt comparabile ca și pondere a BR postinfecțioase cu cele raportate de Gao de 31,2%, la analiza unui lot de 6364 pacienți selectați din studiile țărilor Europene [238], fiind înregistrată o rată mult mai mare a acestora în studiile din Africa (62,5%) și America de Sud (47,7%) [238]. În studiile din Asia și din America de Nord s-a înregistrat o pondere mai mică a BR postinfecțioase (respectiv 22,8% și 18,9%) [238].

Predominarea etiologiei posttuberculoase în structura etiologiei postinfecțioase a fost raportată în 16 studii din țările europene [238]. Bronșiectaziile apar în cursul și din cauza unei tuberculoze pulmonare sau bronșice active și persistă în mod cronic și după vindecarea acesteia. O analiză a 27 studii, în care s-au evaluat prin examen CT pacienții după tratament antituberculos, a constatat apariția bronșiectaziilor în 35-86% cazuri [307]. Țările cu incidență și prevalență mare a tuberculozei raportează date similare. Astfel un studiu retrospectiv din China, care a evaluat pacienții cu bronșiectazii în unul dintre cele mai mari centre din Shanghai pe parcursul a 16 ani (6977 pacienți) a raportat o pondere de 31% a BR postTB [308].

Republica Moldova se regăsește printre cele 18 țări din regiunea Europeană a OMS cu prioritate înaltă în controlul tuberculozei [309]. În plan național, tuberculoza rămâne una dintre problemele prioritare de sănătate publică, țara aflându-se printre 30 țări ale lumii cu povară înaltă a tuberculozei multidrogezistente [309]. În același timp, Republica Moldova este prima țară din regiune care a extins disponibilitatea metodei rapide GeneXpert MTB/RIF la nivelul întregii rețele de laboratoare, care efectuează microscopia (59 laboratoare), astfel îmbunătățind accesul la diagnosticul precoce al tuturor formelor de tuberculoză, inclusiv al recidivelor printre pacienții cu sechele importante posttuberculoase, precum sunt bronșiectaziile [309]. Uneori este dificil a stabili dacă etiologia bronșiectaziilor este una realmente postinfecțioasă sau infecția se suprapune pe un defect subiacent (malformații congenitale anatomice sau boli genetice). Colectarea datelor anamnestice deseori rămâne a fi o adevărată provocare (pacienții nu pot stabili o corelație dintre infecțiile anterioare, severitatea acestora și bronșiectaziile diagnosticate la etapa de adult) [38, 62]. Lipsa unor studii epidemiologice pe teritoriul țării noastre pentru bronșiectazii creează dificultăți în depistarea și interpretarea corectă a unor astfel de cazuri. De menționat, unele lucrări ale cercetătorilor locali, care raportează cazuri de tuberculoză la copii și adulți cu bronșiectazii cauzate de boli genetice (dischinezie ciliară primară – 4 cazuri și fibroză chistică – 4 cazuri) [310]. Și în studiile din Spania [51, 206, 299, 311] etiologia posttuberculoasă rămâne a fi una de frunte, deși autorii recunosc ca și una dintre limitările studiului lipsa testelor imunologice și genetice, capabile să identifice anumite defecte imune sau genetice, care au determinat o susceptibilitate mai mare a acestor pacienți pentru infecții pulmonare, mai ales la cei cu rinosinuzite [16, 237, 299].

Bronșiectaziile posttuberculoase pot fi difuze sau localizate, având predilecție pentru segmentele apicale și posterioare ale lobilor superiori [71, 312, 313]. Severitatea bronșiectaziilor posttuberculoase atât ca și leziuni imagistice, cât și evaluată prin indici multidimensionali poate varia de la ușoare la severe, în special la pacienții care asociază infecția cronică cu *P.aeruginosa* sau infecția fungică cu *Aspergillus*. Disfuncția ventilatorie obstructivă severă, datorată ponderii

ridicate a tabagismului printre pacienții cu tuberculoză, este un alt factor care contribuie la severitatea bolii, fapt remarcat și de alți cercetători [314]

În studiul nostru în grupul bronșiectaziilor posttuberculoase (92 pacienți) ponderea formelor severe conform indicelui BSI (≥ 9 puncte) a constituit 83%, severitate moderată (BSI 5-8 puncte) -13%, celor ușoare (BSI 0-4 puncte) revenindu-le doar 4%. Remarcăm și un număr important de pacienți cu infecție cu *P.aeruginosa* 16,3% (15/92) și infecție cu *Aspergillus* 12% (11/92). Ponderea fumătorilor a fost de 45% (41/92), comparat cu alte etiologii, doar în grupul BR asociate BPOC a fost mai mare (90%) și în BR asociate HIV/SIDA una similară (53%). În celelalte grupuri etiologice ponderea fumătorilor a fost sub 30% (tabelul 3.14).

În studiul din Coreea au fost raportate date similare, BR postTB constituind 19,7%, cercetătorii au remarcat extinderea radiologică mai severă, cu predilecție pentru lobi superiori, o pondere a fumătorilor de 42%, o funcție pulmonară mai sever afectată, dar și o rată mare a infecției cu *P.aeruginosa* (19,5%) și a NTM (13,6%) [315]. Subestimarea consecințelor sechelelor posttuberculoase (pacienții fiind considerați vindecați la finalizarea curei de tratament cu condiția negativării testelor bacteriologice), precum și impactul negativ al acestora asupra morbidității și mortalității a devenit un subiect foarte discutat în ultimii ani [316, 317]. Pacienții cu sechele posttuberculoase pot dezvolta alte boli și infecții pulmonare, fiind frecvent raportată colonizarea și infecția cu micobacterii non-tuberculoase și cu *A.fumigatus*, precum și riscul crescut de recidive a reinfecției cu *M.tuberculosis* (mai ales la pacienții cu leziuni pulmonare extinse) [316, 318]. Drept cauze ale suprainfecțiilor sunt considerate atât alterarea mecanismelor de *clearance* mucociliar bronșic și de apărare a macrofagelor alveolare (la nivelul țesutului pulmonar distrus), cât și staza retrostenotică a secrețiilor care se suprainfectează [71]. Prezența leziunilor chistice (din bronșiectazii chistice sau cavități restante) este o indicație pentru efectuarea testelor pentru *Aspergillus* la acest grup de pacienți [319]. Se estimează că pacienții cu leziuni chistice cu diametrul peste 2 cm după tratament antituberculos în 20% cazuri dezvoltă aspergiloame [320]. În studiul nostru prezența BR chistice/cavități restante (OR 5,27 95%CI 1,94-14,3; p=0,001), precum și etiologia posttuberculoasă a BR (OR 2,39 95%CI 1,03-5,57; p=0,04) au fost determinați ca și factori de risc pentru dezvoltarea aspergilozei pulmonare cronice.

La finalizarea tratamentului antituberculos se recomandă efectuarea cel puțin a unei radiografii pulmonare (la pacienții cu forme cu extindere limitată de tuberculoză pulmonară) sau a unei HRCT torace (la pacienții cu forme extinse sau distructive) pentru a putea compara evoluția leziunilor pulmonare în cazul apariției manifestărilor clinice (hemoptizia fiind cel mai frecvent simptom), care vor necesita diagnostic diferențial dintre reactivarea infecției tuberculoase și asocierea altor infecții precum ar fi *P.aeruginosa*, NTM sau *Aspergillus* [193, 321].

Bronhopneumopatia cronică obstructivă și bronșiectaziile prezintă anumite trăsături comune sub aspect de factori de risc, manifestări clinice, disfuncție ventilatorie. Prezența ambelor boli este frecvent întâlnită în practica clinică. Sunt cunoscute și dificultățile de diagnostic diferențial, în special, la nivelul medicinei primare [322], când sub umbrela diagnosticului de BPOC sunt incluse cazurile de emfizem, bronșită cronică, astm bronșic, bronșiectazii. Sunt cunoscute și publicate controversesele cu referire la BPOC ca și etiologie a BR, dar studiile ultimilor ani au reușit să vină cu dovezi despre prevalența mare a bronșiectaziilor la pacienții cu BPOC mai ales în stadiile GOLD III-IV [67, 323, 324]. Prevalența bronșiectaziilor la pacienții cu BPOC nu este cunoscută, studii populaționale de amploare lipsesc, iar în studiile clinice care au inclus pacienți cu BPOC prevalența variază de la 4% la 72% [67, 250, 251, 322, 325, 326].

Primele studii publicate cu evaluarea etiologiei BR nu includeau pacienții cu BR și BPOC [16, 237], dar după apariția publicațiilor lui Patel și coautori [327] și ale lui Martinez-Garcia și coautori [226, 325, 328], care au demonstrat că peste 50% dintre pacienții cu BPOC moderat și sever prezintă BR, s-a remarcat o creștere a numărului pacienților raportați cu BR asociate BPOC (11-15%) [17, 19, 306]. Mai probabil prevalența bronșiectaziilor la pacienții cu BPOC este dependentă și de accesibilitatea la servicii medicale și tratament, care este mai mică în țările în curs de dezvoltare precum este Republica Moldova. Cu o prevalență a bărbaților (92,6%, 75/81) net superioară altor grupe etiologice de bronșiectazii, ponderea BR asociate BPOC în studiul nostru a constituit 18%. Printre trăsăturile comune pentru pacientul cu BPOC și cel cu bronșiectazii, care ar argumenta necesitatea diagnosticării coexistenței acestora, au fost menționate anumite particularități clinice (vârstnici, predominarea genului masculin, indice fumător mare, cantitate mai mare de spută zilnic expectorată, număr mai mare de exacerbări anuale, inclusiv un număr mai mare de exacerbări severe cu necesitate de spitalizare), funcționale (obstrucție bronșică severă), microbiologice (colonizare mai frecventă cu germeni potențial patogeni, în special *P.aeruginosa*) și un prognostic rezervat (rată mai mare de deces) [57, 62, 68, 102, 270, 324, 329-331]. În studiul nostru pacienții cu BR asociate BPOC, fiind în majoritate din stadiul III-IV GOLD de severitate, s-au remarcat ca și un grup etiologic cu o pondere mai mare a persoanelor vârstnice (peste 60 ani), cu cea mai sever deteriorată funcție pulmonară, cu cel mai mare număr de comorbidități, precum și cel mai mare număr de pacienți decedați pe parcursul observării de 36 luni. Date similare au fost publicate și pentru pacienții incluși în registrul spaniol de BNFC pe un lot de 1790 pacienți unde ponderea BR asociate cu BPOC a fost mai mică de 8,8%, comparata cu alte forme etiologice, dar fiind remarcate aceleași trăsături clinice și paraclinice [324]

Pacienții cu BR asociate BPOC din actualul studiu, au demonstrat o severitate mai mică a leziunilor imagistice de căi aeriene conform extinderii și tipului morfologic de bronșiectazii (scor

mReiff – tabelul 4.4), *pattern*-ul cilindric având cea mai mare pondere în acest grup etiologic (tabelul 4.3), cu o predilecție de distribuție la nivelul lobilor inferiori. Scorul imagistic care cuantifică severitatea emfizemului (scorul Goddard) sau scorul combinat care cuantifică severitatea emfizemului și a BR (scorul Bhalla, scorul BRICS) s-au remarcat cu valori mai mari în acest grup etiologic (tabelul 4.4). Indicii multidimensionali (BSI, FACED), la fel au prezentat valori mai înalte în grupul BR asociate BPOC, datorită celor mai mici valori ale VEMS-ului comparat cu alte grupe etiologice, vârsta mai mare, asociere frecventă a infecției cronice cu *P.aeruginosa* și *Aspergillus*. Letalitatea mare în grupul BR asociate BPOC a fost remarcată în studiul nostru (42%, 34/81), dar și în studiul publicat de Rosa realizat pe un lot de 1790 pacienți monitorizați pentru o perioadă similară (3,36 ani) incluși în registrul spaniol al pacienților cu BNFC cu o rată de letalitate de 37,5% (60/158) [324].

Asocierea bronșiectaziilor la pacienții cu astm bronșic a fost demonstrată, în special, la cei cu forme severe de astm, exacerbatori frecvenți, cu un răspuns slab la medicația antiastmatică și cu un *pattern* inflamator non-eozinofilic. Heterogenitatea a fost descrisă atât în astmul bronșic (prin diversitatea mecanismelor patofiziologie, vârsta de debut a bolii, varietatea manifestărilor clinice, evoluția naturală, răspunsurile la tratament), cât și în bronșiectazii (prin diversitatea etiologică, asocierea cu diferite boli pulmonare și extrapulmonare, vârsta de debut).

Diagnosticarea bronșiectaziilor la pacienții cu astm sever nu creează dificultăți, fiind mai multe premise pentru a efectua o tomografie computerizată la un pacient care nu răspunde la tratament sau este un exacerbator frecvent. O problemă prezentată de mai mulți cercetători ar fi nedagnosticarea astmului la pacienții cu bronșiectazii, care clinic prezintă simptome de astm (*wheezing*, opresiune toracică) chiar și în afara exacerbărilor, dar nu au diagnostic de astm. Fiind la etapa obstrucției bronșice ireversibile, ar fi necesară efectuarea testelor de provocare (cu metacolină), testului NO expirat pentru confirmarea sau infirmarea astmului, care ar avea un impact major în tratamentul acestor pacienți prin necesitatea corticosteroizilor inhalatori timp îndelungat [113].

Studiul nostru a evidențiat o pondere mică a pacienților cu BNFC asociate astmului (4%), care s-au remarcat și printr-o severitate mai mică atât prin prisma scorurilor imagistice (mReiff, Bhalla, Goddard, BRICS), cât și a indicilor multidimensionali (BSI, FACED), comparativ cu alte studii care au raportat o pondere de la 17% la 28% [16, 58], iar în grupul astmului sever variind de la 25 la 67% [57, 131, 132, 255]. În studiul nostru au fost un număr mai mic de pacienți cu BR asociate astmului bronșic și au prezentat o funcție pulmonară mai bună și o severitate mai mică a bolii comparativ cu pacienții cu BR asociate BPOC, ceea ce ar putea fi explicat printr-un control

mai bun al bolii și tratament adecvat la pacienții cu astm datorită implementării tratamentelor inhalatorii conform protocolului clinic național.

Pacienții astmatici sensibilizați la *Aspergillus fumigatus* comportă un risc de 2 ori mai mare de a dezvolta bronșiectazii (95% CI 1,26-3,22) [132], prezența bronșiectaziilor fiind demonstrată în 2/3 cazuri [132, 332]. Bronșiectaziile asociate *Aspergillus fumigatus* se întâlnesc și la pacienții cu astm sever, ABPA și forme clinice de aspergiloză pulmonară cronică [216], ceea ce a fost demonstrat și în studiul nostru. Gao și coautorii în metaanaliza pe studiile efectuate în țările Europene prezintă o rată de 7% pentru astm și de 2,7% pentru ABPA [238]. Prevalența ABPA printre pacienții cu astm bronșic este estimată la 1-2% (deși sunt studii care relatează până la 28%) și la 7-14% printre pacienții cu astm corticodependent. Deși poate apărea oricând în evoluție, pacienții au, în medie, un istoric de 5-10 ani de boală. ABPA potențează deteriorarea funcției pulmonare și crește numărul de exacerbări atât la pacienții cu FC, cât și la cei cu BNFC [333, 334], însă rămâne de stabilit dacă prezența *A.fumigatus* și dezvoltarea ABPA reprezintă o cauză sau o consecință a deteriorării funcției pulmonare. În studiul nostru ponderea BR din ABPA a constituit 1,7%, fiind incluse în grupul BR cu etiologie rar întâlnită.

Mai mulți cercetători au remarcat subestimarea unor manifestări clinice, dar și identificarea dificilă a fungilor prin metodele accesibile, ceea ce contribuie la diagnosticarea întârziată a aspergilozelor pulmonare, inclusiv printre pacienții cu BNFC, cu un impact semnificativ ulterior asupra eficienței tratamentului, calității vieții pacienților și prognosticului bolii [215, 221]. Este dovedită prezența fungilor în cavitatea bucală și tractul respirator chiar și la persoanele sănătoase, iar infecțiile fungice pot fi achiziționate și din produsele alimentare, inclusiv la pacienții cu leziuni pulmonare severe, care frecvent se atestă la pacienții cu BR [335]. Manifestările clinice sunt în mare măsură determinate de integritatea țesutului pulmonar [207], dar și de răspunsul imun înnăscut și dobândit al individului care inhalează sporii [208, 209]. *Aspergillus fumigatus* a fost remarcat ca și cea mai frecventă specie de *Aspergillus* implicată în dezvoltarea diferitor forme de aspergiloze bronho-pulmonare, dar manifestările clinice și radiologice sunt similare și pentru alte specii de *Aspergillus* [26, 71, 209, 316].

Metodele utilizate pentru a detecta, identifica și analiza comunitățile fungice au evoluat semnificativ în ultimii ani. Încadrarea taxonomică actuală se face nu doar pe baza caracteristicilor microscopice, ale culturilor, biochimice și de reproducere, dar pe baza structurii genomice, prin tehnici moleculare. Metodele tradiționale de cultură cuplate la microscopie, teste biochimice și medii selective rămân în utilizare de rutină, dar sunt în mare parte înlocuite de biologia moleculară (qPCR) și secvențiere a genomului, ceea ce a permis identificarea la nivelul căilor respiratorii a

unor comunități de fungi necunoscute anterior, care ar fi rămas nedetectate la utilizarea doar a metodologiilor tradiționale [336, 337].

Există un șir de incertitudini referitor la relația cauzală dintre fungi și bolile respiratorii cronice. Se consideră că pacienții cu BNFC sunt predispuși pentru dezvoltarea diferitor forme de aspergiloze datorită *clearance*-ului mucociliar deficitar cu acumularea secrețiilor endobronșice, care creează condiții favorabile pentru captarea și stocarea conidiilor, care ulterior vor germina și forma hife. Se atestă mai multe dificultăți pentru evaluarea rolului speciilor de *Aspergillus* la pacienții cu BNFC. Colonizarea cu *Aspergillus* poate fi factorul primar, care declanșează dezvoltarea bronșiectaziilor sau poate fi o consecință sau o complicație tardivă a bronșiectaziilor de altă etiologie. Capacitatea sporilor de *A.fumigatus* de a adera la epiteliul bronșic este influențată de nivelul de spori inhalați, capacitatea fungului de a secreta enzime proteolitice, reactivitatea celulelor epiteliale, calitatea mucusului și eficiența *clearance*-ului ciliar. Formele antigenic active de *Aspergillus* declanșează răspunsuri mediate de Th2 la pacienții susceptibili [338].

Majoritatea studiilor publicate, inclusiv seriile de cazuri cu BNFC, nu raportează rezultatele investigațiilor micologice și tipurile de fungi identificați. Confirmarea micozelor, în mare parte, se bazează pe rezultatele investigațiilor serologice, obținerea confirmării infecției fungice prin culturi are mai multe limite precum lipsa unor protocoale microbiologice și expertiza necesară pentru identificarea izolatelor fungice și sensibilitatea joasă a metodei [339]. Rata rezultatelor pozitive obținute prin culturi pentru *Aspergillus* la pacienții cu BNFC variază de la 6,9% la 24,2% [206, 300], în studiul nostru fiind de 22,6% (7/31 cazuri).

Ponderea cea mai mare de aspergiloze în studiul nostru a fost în grupul BR posttuberculoase (40,7%), BR postinfecțioase (22,2%) și BR idiopatice (18,5%) [26]. Forma fibrozantă a aspergilozei pulmonare cronice identificată ca și formă dominantă în studiul nostru, sugerează o diagnosticare întârziată a asocierii infecției fungice la pacienții cu bronșiectazii [26, 340]. Acestea determină o distorsionare severă a arhitectonicii pulmonare (figura 3.46), cu o funcție pulmonară sever periclitată, complicații de tipul hemoptiziei și insuficienței respiratorii, care condiționează și o rată mai mare de deces [26, 341]. Monitorizarea pe parcursul a 36 luni a pacienților cu APC din actualul studiu 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±12,6 ani. Analiza univariată a permis identificarea ca și factori de risc pentru dezvoltarea APC etiologia posttuberculoasă a BR (OR 2,88; 95%CI 1,29-6,45; p=0,01), prezența bronșiectaziilor chistice sau a cavitaților restante (OR 5,4; 95%CI 2-14,53; p=0,0001), care au prezentat corelație cu dezvoltarea aspergilozei pulmonare cronice și în modelul regresiei logistice (tabelul 3.32). A fost remarcată și

o pondere importantă al pacienților cașectici în grupul pacienților cu APC (27%), iar în analiza de regresie logistica IMC mare s-a dovedit a fi factor protectiv (OR 0,89; 95%CI 0,82-0,97; p=0,005).

În scopul stabilirii unui diagnostic cât mai devreme pentru pacienții cu APC, mai ales în țările în curs de dezvoltare și cu o incidență și prevalență mare a tuberculozei, au fost testate diverse metode de diagnostic serologic (Ig G anti*Aspergillus fumigatus*), care și-au dovedit utilitatea, dar rămân a fi utilizate limitat din cauza costurilor mai ridicate. Testul rapid imunocromatografic *Aspergillus* ICT IgG-IgM (flux lateral) a fost testat în lotul pacienților cu aspergiloze și BR din studiul nostru și 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. Rezultate similare au fost publicate recent de mai mulți cercetători [342, 343] Astfel că, unul dintre studiile realizate pe un lot de 174 pacienți dintre care 74 pacienți erau cu APC [343], utilizând criteriile de diagnostic ERS/ESCMID pentru APC a raportat o sensibilitate de 67,6% (95%CI: 55,7-78%) și specificitate de 81% (95%CI: 71,9-88,2%), cu o acuratețe diagnostică de 75,3% [343]. Analiza efectuată în populația care a suportat tuberculoză în trecut crește sensibilitatea până la 73,3%, iar specificitatea la 83,9% și acuratețea testului la 78,5% [343]. Analiza în grupul pacienților care au suportat tuberculoză și au și simptome peste 3 luni sensibilitatea testului LDBio *Aspergillus* ICT IgG-IgM (flux lateral) crește până la 74,1%, iar specificitatea la 85% și acuratețea testului la 78,7% [343]. Comparând rezultatele cu cele obținute de cercetătorii din Franța, Marea Britanie, Indonezia și Uganda, autorii subliniază utilitatea acestui test pentru pacienții cu leziuni pulmonare și suspecți a fi cu tuberculoză bacteriologic negativă și recomandă utilizarea testului rapid LDBio *Aspergillus* ICT IgG-IgM (flux lateral) ca și test *screening* pentru identificarea pacienților cu APC, în special, în țările cu resurse limitate și incidență mare a tuberculozei [343, 344]. Rezultatele obținute în studiul nostru argumentează necesitatea implementării acestui test în Republica Moldova pentru pacienții suspecți de APC sau cu TB bacteriologic negativă pentru identificarea pacienților cu aspergiloze.

Bronșiectaziile sunt printre manifestările pulmonare frecvente ale infecției HIV/SIDA, fiind responsabile de o serie de simptome respiratorii cronice și riscul unui deces prematur. Republica Moldova este printre țările cu o creștere continuă în ultimii ani a numărului de adulți infectați cu HIV, în Europa plasându-se pe locul 4 după Rusia, Ucraina și Bielorusia după incidența cazurilor noi (22,3 la 100 000 populație; 905 cazuri noi în anul 2018) conform datelor OMS [345, 346]. Mai alarmante sunt datele care confirmă diagnosticarea primară tardivă (la etapa sindromului imunodeficienței dobândite) a unui număr mare de pacienți cu nivelul limfocitelor T CD4 sub 200/mm³ (în anul 2018 din 696 cazuri primar identificate și testate pentru nivelul CD4 85% (592 pacienți), dintre care 223 erau cu CD4 sub 200/mm³[346]), ultimul stadiu al infecției cu HIV.

Infecțiile pulmonare sunt printre manifestările principale pentru care pacienții apelează pentru un consult medical, dar și o cauză frecventă de mortalitate în SIDA (sindromul imunodeficienței dobândite). Numeroase lucrări au descris manifestările pulmonare la pacienții HIV infectați, majoritatea fiind dedicate complicațiilor pulmonare în cadrul imunosupresiei avansate cu evaluarea și descrierea infecțiilor cu germeni oportuniști. Primele studii care au descris bronșiectaziile la pacienții cu infecție HIV au inclus serii mici de cazuri, *Holmes* și coautorii au publicat primele 5 cazuri în 1992 [347-349]. Mai mulți autori au concluzionat că bronșita acută este cea mai frecventă manifestare pulmonară întâlnită la pacienții HIV infectați, iar studiile retrospective au demonstrat că la pacienții cu SIDA bronșiectaziile au o incidență mai mare [349]. Similar rezultatelor din seria de cazuri analizate de *McGuinness* (12 pacienți) [349] la pacienții din studiul nostru leziunile de căi aeriene, precum și cele asociate din parenchimul pulmonar, s-au dovedit a fi mult mai extinse decât s-ar fi așteptat conform istoricului de infecții pulmonare raportat de pacienți. Publicația lui *Verghese* și coautorii concluzionează că bronșitele cu infecții bacteriene (în special, *S. aureus*, *H. influenzae*, *B. cepacia* și *S. pneumoniae*) favorizează dezvoltarea bronșiectaziilor la indivizii HIV infectați mult mai frecvent decât era considerat anterior [348]. În 1997 *King* și coautorii, analizând imaginile CT toracice la un lot de 50 pacienți HIV infectați, dar fără infecții pulmonare până la includerea în studiu comparat cu un lot de 50 persoane sănătoase, au demonstrat prezența bronșiectaziilor la 36 % pacienți din lotul HIV infectați și nici într-un caz din cei fără infecție HIV. Concluzia autorilor a fost că leziunile pulmonare și de căi aeriene sunt prezente până la apariția și dezvoltarea complicațiilor infecțioase pulmonare la pacienții HIV infectați, fiind emisă ipoteza cătorva cauze ale dilatărilor bronșice precum bronșiolita obliterantă, nivelul majorat de neutrofile în căile aeriene identificat prin lavaj bronho-alveolar.

În pofida progreselor semnificative în ceea ce privește înțelegerea infecției cu HIV, incluzând strategiile de prevenire, chimioprofilaxia și terapia antiretrovirală, povara bolii asociate infecției HIV în Republica Moldova rămâne ridicată [345, 346]. În timp ce introducerea terapiei antiretrovirale a avut un impact foarte important asupra managementului infecției HIV, pacienții continuă să dezvolte complicații legate de această infecție. Deși pacienții din studiul nostru au avut un istoric de infecții pulmonare, diagnosticarea, evaluarea etiologiei și severității bronșiectaziilor au fost neglijate, majoritatea pacienților fiind identificați cu leziuni pulmonare severe la etapa stabilirii statutului de HIV infectat. Printre complicațiile pulmonare la pacienții cu HIV/SIDA infecțiile dețin întâietatea (în special tuberculoza pulmonară, pneumonia, pneumocistoza și diverse alte infecții oportuniste), iar dezvoltarea bronșiectaziilor poate fi accelerată în această populație de pacienți. Bolnavii deseori își subestimează manifestările clinice și se prezintă la etapa unei boli avansate cu opțiuni limitate de management. Din păcate, și după stabilirea diagnosticului de

infecție HIV/SIDA la pacienții din studiul nostru, nu în toate cazurile s-a reușit inițierea terapiei antiretrovirale, fiind prezente mai multe dificultăți (sindromul de istovire, sindromul dispeptic, necesitatea inițierii tratamentului antituberculos, considerente de ordin religios și cultural, sărăcia, sistemul de recomandări inadecvat și aderența slabă la tratament), care au contribuit la o rată înaltă a letalității. În acest grup etiologic de BR a fost înregistrată cea mai mare mortalitate 80% (12/15 cazuri) pentru o perioadă de monitorizare pe parcursul a 36 luni.

Imunodeficiențele ereditare au fost raportate de Gao în metaanaliza cu o pondere de 5,3% (din 6364 pacienți) pentru țările europene, de 3,1% (din 1198 pacienți) pentru țările din Asia, de 17% (din 106 pacienți) pentru țările din America de Nord și 0% (din 32 pacienți) pentru cele din Africa [238]. În studiul nostru a fost identificat un singur pacient cu imunodeficiență ereditară diagnosticat cu agamaglobulinemia X-lincată (boala Bruton) la vârsta de adult atunci când a fost inclus în actualul studiu [350]. Diagnosticarea tardivă a imunodeficiențelor ereditare, la vârsta de adult și deja la etapa unor complicații pulmonare cum sunt BR, a fost semnalată și de alți autori [351].

Sindromul Swyer-James-MacLeod (SSJM) este o boală pulmonară rară, considerată a fi o complicație a unei bronșiolite obliterante de origine infecțioasă suportată în fragedă copilărie. Se estimează că aproximativ 4% dintre pacienții ce suportă bronșiolite obliterante de etiologie infecțioasă se complică cu SSJM [73, 352, 353]. Printre agenții patogeni care cauzează dezvoltarea bronșiolitelor obliterante mai frecvent au fost raportate virusurile (în special, adenovirusurile tip 3, 7, 21; paramixovirusurile, virusul gripal), dar și bacterii (*Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Micobacterium tuberculosis*) [328, 354]. Primele cazuri au fost publicate în secolul trecut, la pacienții identificați cu emfizem unilateral la radiografia toracelui. În 1953 clinicianul Paul Swyer și radiologul George James din Canada descriu acest sindrom la un copil de 6 ani [355], iar un an mai târziu William MacLeod în Anglia descrie o serie de 9 cazuri la adulți [356]. Bronșiectaziile sunt printre complicațiile severe la pacienții adulți cu SSJM care influențează prognosticul și calitatea vieții. Prezența bronșiectaziilor la pacienții cu SSJM variază de la 38% la 100% cazuri [353, 357, 358], severitatea simptomelor fiind influențată de prezența bronșiectaziilor chistice și de infecțiile cronice (colonizare) cu germeni potențial patogeni [353, 359]. În literatura de specialitate sunt publicate doar câteva serii de cazuri de bolnavi cu SSJM [74, 357, 358, 360, 361], mai frecvent fiind raportate cazuri singulare, date din zona Europei de Est fiind lipsă [73, 362-366].

Seria de cazuri diagnosticate cu sindromul Swyer-James-MacLeod și bronșiectazii selectată din studiul nostru a evidențiat prezența criteriilor diagnostice ale SSJM la 9 bolnavi (2%), având cea mai mare pondere în grupul formelor rare de bronșiectazii 20% (9/44 cazuri).

Marti-Bonmati în seria de 9 cazuri publicate a identificat prezența bronșiectaziilor la 100% și a demonstrat superioritatea CT față de radiografie în evaluarea modificărilor vasculare, precum și în identificarea mai precisă a tipurilor și extinderii BR, sugerând că evaluarea mai atentă a CT la pacienții cunoscuți cu BR ar permite diagnosticarea unui număr mai mare de pacienți cu SSJM [358]. În seria noastră de cazuri toți pacienții erau diagnosticați cu BR la vârsta de adult, având simptome din copilărie și nici unul nu a fost suspectat de SSJM până la includerea în studiu. Manifestările clinice și prognosticul bolnavilor cu SSJM sunt influențate de prezența și tipul bronșiectaziilor, prezența BR chistice având un prognostic rezervat [73, 353, 358]. A fost raportată o afinitate mai mare pentru plămânul stâng [73, 74, 358, 360], fapt observat și în studiul nostru. Implicarea bilaterală descrisă și de alți autori [357, 358], în seria prezentată a fost doar într-un singur caz, cu o afectare mai severă a plămânului stâng. Prezența hipertensiunii pulmonare identificată la doi dintre pacienții noștri (care prezentau și un scor mai mare de severitate a bronșiectaziilor) a fost raportată și de alți autori [328, 367]. Seria de cazuri prezentată în studiul nostru ilustrează aspecte clinice și paraclinice de referință ale acestei boli, evidențiind diagnosticarea întârziată a acestui grup de pacienți, la etapa unor complicații ireversibile cum sunt bronșiectaziile, hipertensiunea pulmonară, insuficiența respiratorie și lipsa aplicării unor programe de reabilitare pulmonară [368].

În ultimii ani tot mai mult sunt analizate diferențele de gen (conform prevalenței, manifestărilor clinice, severității bolii) atestate la pacienții cu afecțiuni respiratorii cronice, inclusiv cei cu fibroza chistică și BNFC, fapt datorat complexității și aspectelor multifactoriale caracteristice acestor boli [369]. Multiple cercetări au venit cu dovezi că pacienții cu BNFC de gen feminin asociază o formă mai severă de boală și bronșiectazii mai extinse [370-372]. Printre factorii considerați importanți de aceste diferențe sunt considerați factorii fiziologici (tipul răspunsului imun și al răspunsului inflamator) și microbiomul gazdei. A fost remarcat faptul, că femeile au plămânii mai mici, la fel mai mică fiind și lungimea căilor respiratorii [371, 373], ceea ce se consideră că ar putea să influențeze susceptibilitatea femeilor pentru boli pulmonare cronice, inclusiv și BNFC [373]. Fiziologia sistemului respirator, dar în special componența microbiomului au fost demonstrate că ar avea un impact important asupra severității și progresiei bolilor pulmonare cronice. Au fost semnalate diferențe de gen inclusiv la pacienții cu BNFC [17, 371, 374].

S-a remarcat o prevalență mai mare a femeilor la pacienții cu BNFC de etiologie idiopatică și BNFC asociate astmului bronșic [17], ceea ce a fost demonstrat și în studiul nostru, predominarea genului feminin fiind în grupul BR asociate AB (56%; 9/16) și în grupul BR idiopatic (59%, 79/134) - tabelul 3.18. S-a evidențiat o pondere mai mare a bărbaților (57%;

255/448) în lotul general al pacienților cu BNFC, cu diferențe statistic semnificative în grupul BNFC asociate BPOC (29,4% vs 3,1%; $\chi^2=51,2$; $p<0,0001$), date similare fiind publicate și de către alți cercetători [173, 329, 369]. 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 (tabelul 3.19).

Deși ponderea bărbaților este mai mare în majoritatea studiilor, unii autori au demonstrat forme mai severe de boală caracteristice pentru genul feminin [17]. Astfel că, actualul studiu a identificat o diferență statistic semnificativă conform scorului imagistic mReiff (tabelul 3.19), care cuantifică severitatea morfologică a bronșiectaziilor, fiind înregistrat un scor mai mare la femei ($7,75\pm 4,53$ vs $6,81\pm 4,49$; $p=0,02$). Și 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 statistic semnificative pentru toți parametrii analizați, o hipoxemie mai severă în grupul bărbaților, dar și o diminuare mai severă a volumelor pulmonare la spirometrie. 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 a fost atestat mai frecvent la bărbați (82,4% vs 70,5%, $\chi^2=8,8$; $p=0,002$).

Colonizarea cu *P.aeruginosa* s-a dovedit a fi un factor de prognostic nefavorabil, determinând un declin mai rapid al funcției pulmonare și o rată mai mare de letalitate [193]. Identificarea *P.aeruginosa* în sputocultură în perioada exacerbărilor a fost într-un număr mai mare în rândul femeilor cu diferențe statistic semnificative (20,7% vs 13,3%; $\chi^2=4,3$; $p=0,03$), iar la evaluarea cazurilor identificate a fi colonizate 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%; $\chi^2=2,1$; $p=0,06$).

Deși mai multe studii au raportat o supraviețuire mai redusă în toate grupurile de vârstă la femei [17, 369, 370], în studiul nostru rata de letalitate în rândul bărbaților a fost semnificativ mai mare fiind de 75% (91/121 cazuri), în special din rândul pacienților BR asociate BPOC și BR asociate HIV/SIDA.

Exacerbarea poate fi o modalitate de depistare a bolii, care în mod cert influențează prin frecvență și severitate prognosticul pacientului cu BR. Este recunoscut impactul exacerbărilor asupra evoluției BR. Diverse studii au demonstrat că un număr mai mare de exacerbări asociază un proces inflamator mai sever, atât al inflamației sistemice, cât și al inflamației la nivelul căilor

aeriane [106]. Persistența inflamației contribuie la deteriorarea progresivă a căilor respiratorii și parenchimului pulmonar [3], cu un impact semnificativ negativ pe termen scurt și lung asupra calității vieții, simptomatologiei zilnice [19], declinului funcției pulmonare [119] și mortalității [3]. Deși determinarea etiologiei exacerbărilor (bacteriană, virală) nu întotdeauna este posibilă, în ultimii ani printre factorii de risc pentru dezvoltarea unei exacerbări au fost definiți: leziuni radiologice extinse (>2 lobi, bilaterale), bronșiectazii chistice, un scor BSI sever sau moderat, istoric de exacerbări recurente în ultimul an [3, 120]. În lotul nostru de studiu ponderea exacerbărilor frecvenți a fost una importantă 78%, fiind determinat și un număr mare de pacienți care au dezvoltat pneumonii 180/422 (43%). 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*. În analiza regresiei logistice multivariate ca și factori de risc independenți pentru exacerbări frecvenți s-au atestat 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). Date similare au fost raportate și de alți cercetători [3, 120].

Reducerea numărului și a severității exacerbărilor sunt printre obiectivele terapeutice ale unui management de succes al pacienților cu BR. Pneumonia poate fi atât o cauză a bronșiectaziilor cât și o complicație a acestora. Un studiu de evaluare a diferențelor dintre exacerbările pneumonice și non-pneumonice a fost realizat de către Polverino și coautori pe un lot de 144 pacienți cu BNFC din Spania, dintre care 33% erau cazuri cu exacerbări pneumonice [92]. Autorii au evidențiat lipsa diferențelor semnificative conform manifestărilor clinice și prezența diferențelor conform parametrilor de laborator. În grupul pacienților cu pneumonii s-a atestat un nivel mai ridicat al creatininei serice, glucozei, proteinei C reactive și numărului de leucocite [92]. Caracteristicile clinice nu au prezentat diferențe cu semnificație statistică dintre lotul pacienților cu exacerbări pneumonice și non-pneumonice conform vârstei, numărului de exacerbări pe an, numărului de internări pe an, IMC, cantității de spută expectorată în 24 ore, severității dispneei și în studiul nostru. S-au determinat diferențe conform nivelului de proteină C reactivă, număr leucocite, număr trombocite și VSH, pacienții cu exacerbări pneumonice prezentând valori mai mari. La evaluarea severității scorurilor imagistice nu s-au atestat diferențe conform scorului mReiff, cu o mediană 6 și IQ 4-10 pentru grupul BR non-PN și o mediană de 6 puncte și IQ 4-11 puncte pentru grupul BR PN (p=0,5). Cuantificarea severității prin scorul Bhalla, care pe lângă severitatea morfologică a BR include mai multe caracteristici imagistice, a identificat valori mai mari pentru grupul BR PN 11 puncte (8-16) și mai mici pentru grupul BR non-PN 10 puncte (7-15), p=0,02.

Deși proteina C reactivă a fost semnificativ mai mare în grupul BR PN (24 mg/dl; IQ 12-48) față de BR non-PN (18 mg/dl; IQ 6-24, $p=0,000001$), analiza ROC a determinat o putere discriminativă slabă pentru PCR pentru diferențierea dintre exacerbările pneumonice și non-pneumonice. Astfel pentru o valoare prag a PCR ≥ 24 mg/dl s-a determinat o sensibilitate de 46,1% și o specificitate 75,2%; AUC 0,64; 95%IC 0,59-0,68; $p<0,001$. Polverino recomandă ca și sugestiv pentru pneumonie valoarea proteinei C reactive cu un *cut-off* $>8,38$ mg/dl, la acești pacienți fiind recomandă radiografia toracică pentru identificarea exacerbărilor pneumonice [92]. În lotul spaniol s-a determinat ca și factor de risc pentru exacerbări pneumonice etiologia din BPOC, fiind emisă ipoteza predispoziției mai mari pentru infecții în acest grup datorită utilizării CSI. În lotul nostru în grupul exacerbărilor pneumonice a fost un număr mai mic de pacienți cu BR asociate BPOC, dar merită remarcat faptul, că lotul nostru a cuprins un număr mare de pacienți care nu urmează tratament la domiciliu (inclusiv cei cu BPOC fără tratament cu CSI). O pondere mai mare a BR-PN cu diferențe statistic semnificative a fost observată în grupurile etiologice BR postinfecțioase (20% vs 12,21%; $p=0,02$) și BR asociate HIV/SIDA (6,1% vs 0,4%; $p=0,0005$). Grupul BR asociate BPOC (15,6% vs 21,5%) și grupul BR idiopatice (28,2% vs 33,1%) s-au remarcat printr-o pondere mai mică a exacerbărilor pneumonice, dar fără a atinge pragul de semnificație statistică. Doar în grupul BR postTB diferența a fost statistic semnificativă (21,9% vs 12,2%; $p=0,01$). Studiul spaniol a remarcat diferențe între grupuri conform germenilor identificați, fiind o rată mai mare a *S.pneumoniae* în grupul BR-PN și a *P.aeruginosa* în grupul BR-nonPN [92]. Studiul nostru nu a determinat diferențe semnificative între grupuri conform bacteriilor identificate, fiind identificat *P.aeruginosa* ca și cel mai frecvent izolat germene.

Analiza tipului și frecvenței comorbidităților în loturile analizate a permis evidențierea diabetului zaharat și a anemiei ca și comorbidități mai frecvente în grupul BR PN. Astfel că, ponderea DZ în grupul BR PN a fost 16,7%, (30/180) vs 8,7%, (21/242) în grupul BR non-PN cu diferență statistic semnificativă $p=0,03$.

Un element important, remarcat de studiul nostru, este rata mai mare de letalitate în grupul pacienților cu exacerbări pneumonice (32,2% vs 23,6%; $p=0,04$), fiind determinate diferențe și conform curbelor de supraviețuire Kaplan-Meier (Logrank test; $p=0,04$ – figura 5.11 B), iar istoricul de exacerbări pneumonice ca și predictor de prognostic nefavorabil (HR 1,56; 95%CI: 1,01-2,42; $p=0,04$). Printre limitele studiului remarcăm lipsa testării pentru etiologia virală a exacerbărilor.

Diagnosticul bronșiectaziilor poate fi suspectat la radiografia toracelui, care a demonstrat în studiul nostru 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. Pentru confirmarea bronșiectaziilor este necesară scanarea HRCT torace cu interpretare conform criteriilor radiologice. Deși rezultatele HRCT torace au, de obicei, o valoare limitată pentru a diferenția variatele etiologii la pacienții cu BR, totuși anumite caracteristici imagistice (tipul morfologic, distribuția BR, leziunile asociate) au dovedit utilitate în mai multe studii [43], dar și în studiul nostru, în special în evidențierea BR datorate malformațiilor congenitale. Severitatea leziunilor imagistice în bronșiectazii a demonstrat corelații cu funcția pulmonară deteriorată, izolarea *P.aeruginosa*, asocierea infecției fungice, număr mai mare de exacerbări și internări în staționar.

Utilitatea unor instrumente de cuantificare a severității leziunilor de căi aeriene și a celor de la nivelul țesutului pulmonar adiacent (apreciate la examenul imagistic prin HRCT) a fost arătată în mai multe publicații [44, 48, 89, 375-378].

Scorul Bhalla a fost inițial propus pentru evaluarea pacienților cu fibroză chistică după implementarea tomografiei computerizate de rezoluție înaltă, primele rezultate fiind publicate în 1991 [48]. În prezent acest scor este utilizat pentru evaluarea tuturor formelor etiologice de bronșiectazii. Scorul Bhalla este unul destul de complex, evaluând nouă caracteristici CT la trei categorii de severitate, fiind destul de laborios pentru aplicarea de rutină. Scorul mReiff este unul mai simplu și, similar cu scorul Bhalla, include evaluarea severității dilatărilor bronșice și extinderii acestora funcție de numărul de lobi implicați. Scorul Goddard este utilizat pentru cuantificarea severității emfizemului, care este o complicație frecventă la pacienții cu BR, inclusiv în studiul nostru. Scorul BRICS apreciază severitatea dilatărilor bronșice și numărul de segmente bronhopulmonare cu emfizem.

În studiul nostru severitatea scorurilor imagistice a prezentat diferențe semnificative în diverse grupuri etiologice de BR (tabelul 4.4). Atât scorul mReiff, cât și scorul Bhalla, scorul BRICS au prezentat cele mai mari valori în grupul BR etiologii rare, prezentând diferențe statistic 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. Evaluarea distribuției conform severității scorului mReiff în diverse grupuri etiologice (figura 4.8) a demonstrat diferențe statistic semnificative ($\chi^2=74,69$; DF=12; $p<0,0001$), cu o pondere mai mare a pacienților cu scor sever mReiff (13-18) în grupul BR idiopatice (38,5%) și în BR forme

rare (32,3%), celelalte - sub 10%. Menționăm lipsa pacienților cu scor mReiff peste 12 în grupul BR asociate astmului. BR asociate astmului și BR asociate BPOC au cea mai mare pondere în grupul cu un scor mic mReiff. Bronșiectaziile postTB au prezentat o rată aproape similară în grupul scorului de severitate ușoară (21,2%) și moderată (23,9%). Și pentru grupul BR postinfecțioase cei mai mulți pacienți (17,8%) sunt cu un scor mReiff mic.

Comorbiditățile la pacienții cu bronșiectazii au un rol important pentru prognosticul și evoluția bolii, fiind o povară importantă atât pentru pacienți cât și pentru societate prin creșterea utilizării serviciilor de sănătate cu spitalizări frecvente și costuri substanțiale [11]. În practica clinică mai des se atestă asocierea mai multor boli cronice, care contribuie la un grad sever de invaliditate și rămân a fi o problemă importantă de sănătate publică. Pacientul adult deseori prezintă mai multe patologii concomitente, fiind un pacient multimorbid. Și pacienții cu bronșiectazii deseori prezintă un număr mare de comorbidități, ceea ce se poate explica atât prin ponderea mare a pacienților vârstnici, cât și prin etiologia subiacentă [11, 13].

Consecințele sistemice ale BR au un impact semnificativ cu reducerea calității vieții, creșterea numărului spitalizărilor și a mortalității. Indicii multidimensionali (BSI, FACED, E-FACED) erau cei mai utilizați indicatori de prognostic în BR, dar nici unul dintre ei nu ia în considerație prezența comorbidităților [3, 96, 121, 231]. Comorbiditățile pot apărea în orice stadiu al bolii și deseori au un impact major asupra evoluției bronșiectaziilor, contribuind la un număr mai mare de exacerbări, deteriorarea funcției pulmonare și diminuarea calității vieții [11, 141, 263]. Mai multe instrumente pentru cuantificarea impactului comorbidităților la pacienții cu BR au fost propuse în ultimii ani, fiind demonstrat rolul prognostic al acestora și influența asupra letalității, numărului de exacerbări și spitalizări [57, 141]. Aceste afirmații sunt confirmate și de rezultatele unui studiu multicentric, care a demonstrat o pondere înaltă a HTA (30%), hipercolesterolemiei (20%), infarctului miocardic (12%), insuficienței cardiace cronice (12%), fibrilației atriale (10%) și hipertensiunii pulmonare (8%) și a permis elaborarea unui indice cu rol prognostic – indicele BACI [141].

Indicele BACI este primul indice de comorbiditate propus doar pentru pacienții cu BR bazat pe analiza a 13 comorbidități care au avut impact asupra mortalității în studiul realizat de McDonell și coautori [141].

La pacienții cu bronșiectazii și boli metabolice asociate, hemoptizii frecvente, dispnee inexplicabilă se recomandă *screening-ul* pentru bolile cardio-vasculare. Diagnosticarea timpurie a bolilor cardio-vasculare are un impact semnificativ asupra managementului și prognosticului pacienților cu bronșiectazii, fiind demonstrat riscul sporit pentru infarct miocardic acut și accidente cerebro-vasculare [114]. Patologia cardiovasculară asociată este una frecvent identificată și în lotul

nostru de studiu. HTA a demonstrat cea mai mare pondere și în lotul nostru, dar fără impact asupra letalității. Ca și factori de risc pentru deces fiind evidențiați CPI, angina pectorală și IMA.

Un număr mare de pacienți cu BR dezvoltă HTP fără semne clinice de IC dreaptă, fiind incriminate mai multe cauze ale subdiagnosticării (insuficiența conștientizării în rândul medicilor și pacienților, lipsa unor instrumente de cuantificare ușor de utilizat, accesibilitatea redusă la investigații complexe, dar cu sensibilitate înaltă) [71]. Imagistic se vor identifica modificări de distribuție ale circulației pulmonare cu centralizarea circulației ceea ce reprezintă expresia radiologică a hipertensiunii pulmonare arteriale. Radiografic arterele pulmonare principale și trunchiul apar cu diametre crescute, cu opacitate crescută, ramurile segmentare fiind proeminente, dar cu o reducere bruscă de calibru spre rețeaua vasculară secundară, cu evidențierea unei hipertransparențe periferice. Mantaua lui Felix apare lărgită, iar hilurile pulmonare au un aspect amputat (semnul Goodwin), creând impresia concentrării sângelui central, în cele 2 artere pulmonare (figura 3.8).

O metodă alternativă propusă pentru evaluarea prezenței HTP este determinarea raportului dintre diametrul arterei pulmonare și diametrul aortei ascendente (figura 3.8). S-a observat o corelație bună dintre valoarea acestui raport cu severitatea radiologică a bronșiectaziilor și cu markerii sistemici care reflectă riscul de BCV (NTproBNP și PAP sistolică) într-un studiu care a inclus pacienții cu bronșiectazii și BPOC [292, 379], ceea ce ar putea servi drept argument pentru necesitatea unui *screening* pentru HTP la pacienții cu bronșiectazii. În studiul nostru s-a identificat un număr mare de pacienți cu HTP 137 cazuri (30,6%). S-a observat o diferență semnificativă conform vârstei, severității dispneei, IF, numărului de exacerbări și internări pe parcursul unui an, toate demonstrând valori mai mari în grupul pacienților cu HTP. Deși există mai multe studii care au dovedit influența greutatei corporale asupra valorii presiunii în artera pulmonară, pacienții obezi având tendința de a avea presiuni mai mari, în loturile studiate nu s-au identificat diferențe nici conform masei corpului, nici conform IMC.

Studiile efectuate pentru determinarea impactului HTP la pacienții cu BR au arătat că pacienții cu BR și HTP comparativ cu cei fără HTP mai frecvent au prezentat antecedente de IC dreaptă, edeme la nivelul membrelor inferioare (72,2% vs de 28,6%; $p < 0,001$), hipocratism digital (50% față de 8,6%; $p < 0,001$), hipoxemie (PaO_2 57,8 mmHg vs 78,6 mmHg; $p < 0,001$) și o scădere a capacității de efort (distanță medie parcursă 300,8 m vs 401,2 m; $p = 0,001$) [380].

Un nivel semnificativ mai mare de hipoxemie (PaO_2 66 mmHg vs 79 mmHg $p < 0,001$) au prezentat pacienții dintr-un alt studiu prospectiv cu bronșiectazii și HTP și cu leziuni imagistice caracteristice bronșiectaziilor pe arii mai extinse comparativ cu cei fără HTP (3 lobi afectați *versus*

2 lobi; $p < 0,001$) [252]. Ambele studii au raportat o rată de mortalitate la 5 ani constant mai mare la pacienții cu bronșiectazii și HTP comparativ cu cei fără HTP [252, 380].

În studiul nostru s-a observat o pondere mai mare a bărbaților în ambele loturi, dar statistic semnificativ mai mare în lotul BR-HTP 68,6% (94 cazuri) vs 51,8% (161 cazuri), $p=0,008$ (figura 4.11 A), și o pondere mai mare a pacienților fumători 51,8% (71 cazuri) vs 36% (112 cazuri), $p=0,03$ (figura 4.11 B). S-a remarcat prezența pacienților cu HTP în toate grupele etiologice de BNFC. Diferențe statistic semnificative s-au observat pentru pacienții cu BR asociate BPOC, care au avut o pondere mai mare în lotul BR-HTP (figura 4.12).

Mai mulți autori consideră că pe lângă afectarea semnificativă a funcției pulmonare din leziunile de căi aeriene, dezvoltarea IC drepte (deseori subdiagnosticată) rămâne a fi responsabilă de severitatea dispneei la pacienții cu forme severe de boală. Disfuncția sistolică a ventriculului drept a fost prezentă la 12,8% din 94 de pacienți cu BR, dintre care 66% au prezentat BR chistice la CT toracelui [282].

Dimensiunile ventriculului drept au corelat cu presiunea sistolică în AP, VEMS și DLCO, precum și cu prezența BR chistice [282]. Disfuncția diastolică a ventriculului stâng a fost identificată în exclusivitate la pacienții cu BR chistice [282].

În loturile comparate analiza parametrilor care caracterizează funcția pulmonară la spirometrie și bodyplethismografie (tabelul 4.9) studiul nostru a identificat diferențe statistic semnificative cu o diminuare mai importantă a volumelor pulmonare la spirometrie, a DLCO, precum și a SaO_2 în lotul BR-HTP. PAPS măsurată la EcoCG a demonstrat o corelație bună negativă cu SaO_2 ($r=-0,43$; $p<0,0001$), dar corelații slabe cu VEMS ($r=0,32$; $p<0,0001$) și DLCO ($r=0,34$; $p<0,0001$).

În studiul nostru 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 limită $>29,8$ mm) s-a dovedit a fi cel mai bun indice în acest scop.

S-au remarcat diferențe statistic semnificative la analiza scorurilor imagistice pentru evaluarea emfizemului (Goddard), bronșiectaziilor (mReiff), cât și a celor care apreciază ambele leziuni și bronșiectazii și emfizem (BRICS, Bhalla) cu o severitate mai mare a acestora în lotul BR-HTP (tabelul 4.10). Indicii multidimensionali de severitate (BSI, FACED, E-FACED) au prezentat valori mai mari în lotul BR-HTP (tabelul 4.11).

Evaluarea factorilor asociați cu dezvoltarea HTP la pacienții cu BNFC (tabelul 4.14) a pus în evidență ca și factori de risc hipoxemia sub 90%, BSI ≥ 9 puncte, BPOC, scor mReiff ≥ 13 puncte, exacerbări ≥ 3 /an, FACED ≥ 5 puncte, scor Bhalla ≥ 16 puncte, genul masculin, statut de fumător,

vârsta peste 60 ani, colonizare cu *P.aeruginosa*. Modelul regresiei logistice a evidențiat ca și cei mai importanți factori predictivi $\text{SaO}_2 < 90\%$ și BPOC, urmați de exacerbări frecvente ($\geq 3/\text{an}$), indice BSI și scorul Bhalla.

Ponderea pacienților care au prezentat poliglobulie în lotul de studiu a fost de doar 8% (36 cazuri), deși se considera în mod obișnuit că pacienții cu patologii pulmonare cronice asociază frecvent poliglobulie, prin stimularea producției de eritropoetină din hipoxemie cronică (peste 17% dintre pacienții lotului de studiu aveau o SaO_2 sub 90%).

Anemia fierodeficientă are un impact negativ pentru prognosticul pacienților cu bronșiectazii, deși există puține studii care au raportat prevalența anemiei și impactul acesteia asupra morbidității și calității vieții [57]. La pacienții tineri prezența anemiei impune excluderea fibrozei chistice prin testul sudorii și genotipare. Un nivel scăzut al hemoglobinei poate cauza un nivel submaxim al capacității de efort cu micșorarea calității vieții. Inflamația sistemică poate avea un rol important în patogenia anemiei, dar mai probabil în bronșiectazii similar pacienților cu BPOC, anemia este de etiologie multifactorială determinată și de alți factori (insuficiența renală cronică nediagnosticată, scăderea nivelului de androgeni, epuizarea rezervelor de fier, tratamentul cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, exacerbările infecțioase) [269, 278].

Lotul nostru de studiu a pus în evidență un număr mare de pacienți cu anemie 106 subiecți (24%). Deși nu s-a înregistrat o diferență conform saturației ($92,84 \pm 5,03\%$ vs $92,16 \pm 5,46\%$; $p > 0,05$), pacienții cu anemie au prezentat o dispnee mai severă cu diferențe statistic semnificative conform mMRC ($3,01 \pm 0,98$ vs $2,73 \pm 0,96$; $p = 0,009$). Analiza ponderii pacienților cu anemie în diferite grupe etiologice a identificat diferențe statistic semnificative ($\chi^2 = 45,54$; $DF = 6$; $p < 0,0001$), fiind remarcat grupul pacienților cu BR asociate HIV cu cea mai mare pondere, urmat de grupul BR postinfecțioase (figura 5.7). S-a atestat o pondere mai mică a pacienților cu anemie în grupul BR asociate BPOC. Cele mai evidente diferențe au fost observate conform numărului de comorbidități și indicilor de comorbiditate BACI și Charlson. La pacienții cu anemie s-au înregistrat un număr mai mare de comorbidități (3 (IQ 1-4) vs 4 (IQ 2-5), $p < 0,0001$) și valori mai mari ale indicelui BACI (3 (IQ 0-7) vs 6 (IQ 3-11), $p < 0,0001$) și Charlson (2 (IQ 1-3) vs 3 (IQ 2-5), $p = 0,0003$).

Analiza preliminară a datelor pacienților incluși în Registrul European EMBARC a identificat o rată semnificativ crescută de exacerbări la pacienții cu un istoric auto-raportat de BRGE și utilizare de inhibitori ai pompei de protoni (IRR 1,26 (1,09-1,44) și 1,29 (1,24-1,35) $p < 0,0001$) [303]. Și în studiul nostru, cea mai mare parte dintre pacienți aveau un istoric auto-raportat de BRGE (20%), doar într-un caz fiind dovedită etiologia BR din RGE (figura 3.26). Opțiunile de tratament medical și chirurgical disponibile pentru BRGE se aplică și la pacienții cu

bronșiectazii. După inițierea unui regim cu eliminarea unor factori de risc și schimbarea stilului de alimentație și de viață, se va aplica un tratament de probă cu inhibitori de pompă de protoni timp de 7 zile. Dacă se constată o ameliorare, se va continua tratamentul. Utilizarea pe scară largă în tratamentul esofagitei a IPP a scăzut foarte mult incidența complicațiilor BRGE și a cazurilor rezistente la tratament. Dar există și cazuri de BRGE complicată, în care este recomandată intervenția chirurgicală pentru rezolvarea refluxului.

Diabetul zaharat (DZ) tip II se asociază și cu o creștere a mortalității la pacienții cu bronșiectazii [141], dar în studiul nostru posibil prin ponderea mică a pacienților diabetici (12%), DZ nu a fost asociat cu letalitatea (RR 1,5; 95% CI: 0,6-1,66; p=0,8).

Se presupune că nivelul de glucoză ar putea fi un factor determinant, dar în același timp cu un potențial de a modifica peisajul microbiologic al căilor respiratorii. La pacienții cu DZ mai mulți cercetători au arătat mai des o floră polimicrobiană în sputoculturi în perioada exacerbărilor care au necesitat și spitalizare, iar DZ demonstrat ca și factor de risc pentru apariția tuberculozei, susceptibilitate crescută la infecții [381-383]. La fel a fost demonstrată asocierea DZ cu o creștere a ratei de deces printre cazurile noi diagnosticate de tuberculoză [384, 385].

Sunt puține publicații cu privire la mortalitatea asociată bronșiectaziilor, fiind raportată rata diferită a mortalității funcție de perioada când a fost efectuat studiul și accesibilitatea la servicii medicale, atât în aspect diagnostic cât și de tratament [125, 386-392]. Studiile din anii 1940-1970 au demonstrat o letalitate înaltă la pacienții tineri cu BNFC, având o vârstă medie sub 55 ani și chiar sub 40 [386, 387]. Apariția programelor de vaccinare, modificarea tratamentului cu accesibilitate mai mare la antibiotice în perioada infecțiilor din copilărie, la tratament antituberculos a ameliorat rata de supraviețuire a acestor pacienți.

În studiile publicate după 1990 rata de letalitate variază destul de mult. Onen și coautorii pe un lot de 98 pacienți au prezentat o rată de supraviețuire de 97%, 89%, 76% și 58% la 1, 2, 3, 4 ani. Folosind modelul hazardului proporțional Cox autorii au demonstrat că mortalitatea evaluată pe o perioadă mai mare este semnificativ asociată cu vârsta, IMC, scala MRC, vaccinare, extinderea radiologică, severitatea hipoxemiei, severitatea hipercapniei și parametrii funcției pulmonare. Prezența hipoxemiei, prezența hipercapniei, severitatea extinderii radiologice și MRC au demonstrat corelații mai bune cu mortalitatea [392]. Keistinen și coautorii prezintă cea mai bună rată de supraviețuire de 82% supraviețuire la 12,9 ani, demonstrând că un diagnostic secundar de BPOC sau astm bronșic determină un prognostic mai prost în BR [393].

Loebinger și coautori au evaluat factorii asociați cu rata mortalității în bronșiectazii de-a lungul unei perioade de 13 ani [125]. Rezultatele studiului au demonstrat ca și factori cu impact independent asupra mortalității vârsta, scorul de activitate SGRQ, colonizarea cu *P.aeruginosa* și

testele funcționale pulmonare (CPT, VR/CPT, DLCO) [125]. În ultimii ani au apărut mai multe studii care au evaluat factorii asociați cu un risc crescut de deces printre pacienții cu bronșiectazii [125, 388-391].

În studiul nostru dintre parametrii clinici a fost identificată o corelație pozitivă cu mortalitatea pentru următoarele variabile: sexul masculin (RR 2,29; 95%CI: 1,58-3,32; $p < 0,0001$), vârsta (RR 1,02; 95%CI: 1,02-1,04; $p < 0,0001$), statutul de fumător (RR 1,52; 95%CI: 1,12-2,05; $p = 0,006$), mMRC (RR 2,72; 95%CI: 2,12-3,51; $p < 0,0001$), istoricul de exacerbări pneumonice (RR 1,44; 95%CI: 1,01-2,08; $p = 0,04$). Corelație negativă a prezentat doar IMC (RR 0,97; 95%CI: 0,91-0,98; $p = 0,002$). Dintre semnele imagistice o corelație pozitivă cu mortalitatea atestată pentru prezența atelectaziilor (cirotizare) segmentare/lobare (RR 1,44; 95%CI: 1,16-1,8; $p = 0,0009$), prezența semnelor de emfizem (RR 1,34; 95%CI: 1,06-1,69; $p < 0,01$) și prezența bronșiectaziilor chistice (RR 1,28; 95%CI: 1,08-1,5; $p = 0,003$). Dintre scorurile imagistice s-a atestat o corelație pozitivă dintre mortalitate cu scorul mReiff (RR 1,03; 95%CI: 1,01-1,08; $p = 0,04$), cu scorul Bhalla (RR 1,06; 95%CI: 1,02-1,1; $p = 0,001$) și cu scorul Goddard (RR 1,04; 95%CI: 1,01-1,07; $p = 0,01$). 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 în analiza multivariată (tabelul 5.21).

În ultimul deceniu societățile naționale și internaționale au elaborat ghiduri și protocoale pentru ameliorarea diagnosticului și tratamentului pacienților cu bronșiectazii [32, 40, 57, 58, 118, 394], dar heterogenitatea acestei afecțiuni rămâne o provocare pentru clinicieni [395]. Noile abordări prin prisma medicinei personalizate vin să demonstreze rolul identificării unor fenotipuri care ar putea ajuta la o înțelegere mai bună a fiziopatologiei bronșiectaziilor și respectiv la definirea unor ținte terapeutice pentru fiecare grup de pacienți. Au fost propuse diferite metode de clasificare a pacienților cu bronșiectazii, cum ar fi cea bazată pe indicele de severitate [3, 50, 51, 225] sau pe etiologia subiacentă (un grup omogen de pacienți ar putea împărtăși aceeași etiologie și fiziopatologie) [306]. Cu părere de rău identificarea fenotipurilor este o sarcină deloc ușoară, unele studii nu au reușit să identifice conexiuni clare dintre severitatea bolii și etiologia bronșiectaziilor [17], uneori fiind obținute și rezultate incerte sau contradictorii. Deși există mai multe cercetări care au evaluat diferite caracteristici clinice, funcționale, imagistice, microbiologice, etiologice [3, 16, 18, 47, 51, 102, 158, 172, 201, 225, 229, 237, 241, 248, 306, 327, 393, 396-401], încercând să identifice anumite conexiuni, doar câteva dintre cele care au avut ca și scop identificarea unor fenotipuri au fost de tip prospectiv [396] și au avut cohorte mai mari de 200 pacienți [51, 225, 393, 401].

Aliberti și coautori prin analiza clusterelor într-o cohortă impunătoare ca și număr de pacienți cu BNFC au identificat patru fenotipuri care au prezentat diferențe conform caracteristicilor microbiologice și clinice („Pseudomonas”, „altă infecție cronică”, „cu bronhoree zilnică” și „bronșiectazii uscate”), dar nu au fost găsite diferențe conform etiologiei BR [19]. Datele acestui studiu au evidențiat importanța unei abordări mai personalizate a bronșiectaziilor, fiind demonstrate diferențe dintre grupuri conform indicilor de calitate a vieții numărului de exacerbări și spitalizări, dar și conform letalității [19].

Buscot și coautori pe baza unei analize retrospective a unei cohorte de pacienți cu BNFC au demonstrat prezența unor conexiuni dintre caracteristicile clinice, funcționale și microbiologice funcție de etiologia BR [306]. Deși a fost un studiu retrospectiv, ca și element forte al acestuia, poate fi menționat evaluarea minuțioasă a etiologiei BR. Pacienții care nu au reușit efectuarea tuturor testelor etiologice au fost catalogați cu ”etiologie nedeterminată” și au fost excluși din analiză, iar la categoria ”etiologie idiopatică” au fost selectați doar pacienții la care după efectuarea bateriei de teste etiologice nu s-a identificat nici una dintre cauzele cunoscute. Astfel ponderea etiologiei idiopatice în acest studiu a constituit doar 11%, iar fenotipurile identificate erau influențate și de etiologia bronșiectaziilor, ceea ce a dovedit utilitate și pentru managementul BR în special pentru cele asociate BPOC [306]. Conform etiologiei, fenotipuri separate au prezentat pacienții cu BR asociate BPOC, cei cu BR idiopatice. Interesant că pacienții cu BR postinfecțioase nu au prezentat caracteristici distinctivă [306]. Grupul BR asociate BPOC a demonstrat caracteristici diferențiale: un dezechilibru în raportul de gen (bărbați/femei=2,2), cea mai mare prevalență a fumătorilor (cum era de așteptat), cea mai mare vârstă medie la diagnostic, o prevalență mai mare a *P.aeruginosa* și cea mai sever deteriorată funcție pulmonară la etapa de diagnostic [306]. Pe când, grupul BR idiopatice a prezentat cea mai mare prevalență a femeilor (bărbați/femei = 0,23) și cea mai păstrată funcție pulmonară la diagnostic [306].

În lotul nostru la fel s-a determinat o corelație dintre fenotipurile identificate și etiologia BR. Similar studiului lui Buscot și coautori a fost identificat ca și fenotip separat grupul BR asociate cu BPOC cu cea mai mare ponderea a fumătorilor, predominarea bărbaților, cu un emfizem mai sever, funcție pulmonară deteriorată, pondere mare a HTP și comorbidități, și un risc mai mare de deces. Dar s-au identificat diferențe comparat cu datele obținute de Buscot referitor la BR idiopatice și BR postinfecțioase. În lotul nostru fenotipul care a inclus pacienții cu indici de severitate mai mari (BSI, FACED, E-FACED), bronșiectazii mai extinse, predominant chistice, hemoptizie mai frecventă, funcție pulmonară sever diminuată, cirotizare de lobi, colonizare cu *P.aeruginosa* și un risc mai mare de deces a fost dominat de BR idiopatice. Astfel că al treilea fenotip care a inclus predominant femei, formă moderată de severitate lipsa *P.aeruginosa*, număr

mic de comorbidități și risc mic de deces a fost dominat de grupul BR postinfecțioase. Aceste diferențe, în special în grupul BR idiopatice care în lotul nostru au prezentat forme severe de boală, ar putea fi explicate prin diagnosticare mai tardivă a BR și deficiențe mari la capitolul tratament, ceea ce a determinat o evoluție progresivă cu deteriorare severă a funcției pulmonare, colonizare cu *P.aeruginosa*, număr mare de cazuri cu cirotizare de lobi și lobectomii, număr mai mare de pacienți decedați. Cele trei fenotipuri identificate prezintă și un prognostic diferit, în perioada de monitorizare pe parcursul a 36 luni de la includerea în studiu. Cea mai mare rată de deces fiind înregistrată în fenotipul 1, urmate de fenotipul 3, cea mai mică fiind în fenotipul 2.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

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) fungi 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 $SaO_2 < 90\%$, 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 statistice 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 SaO_2 redusă s-au dovedit

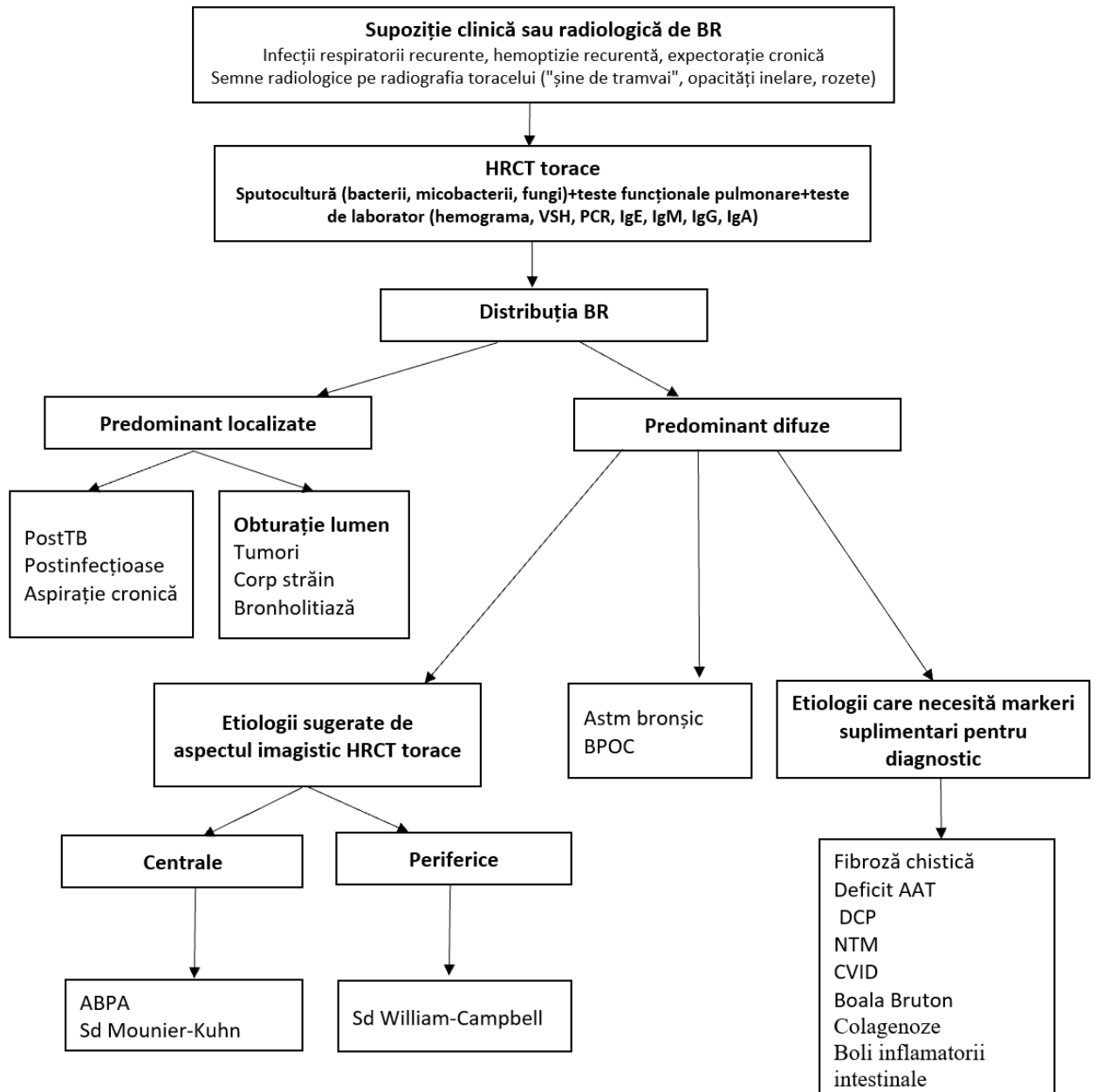
a fi predictori independenți pentru deces. Indicii multidimensionali de severitate [BSI (HR 1,08; 95%CI: 1,01-1,17; p=0,03), FACED (HR 1,18; 95%CI: 1,01-1,39; p=0,04)] și indicele de comorbiditate BACI (HR 1,11; 95%CI: 1,07-1,15; p<0,0001) au fost demonstrați ca și factori predictivi independenți pentru 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, culturile pentru *Aspergillus* fiind frecvent negative.
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. Obligatoriu 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.

ALGORITM DE DIAGNOSTIC AL PACIENTULUI ADULT CU BRONȘIECTAZII



BIBLIOGRAFIE

1. O'DONNELL, A.E. Bronchiectasis. *Chest*, 2008, 134(4), p. 815-823.
2. PASTEUR, M.C., BILTON, D., HILL, A.T. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*, 2010, 65 Suppl 1, p. i1-58.
3. 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.
4. 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.
5. GOEMINNE, P.C., DE SOYZA, A. Bronchiectasis: how to be an orphan with many parents? *Eur Respir J*, 2016, 47(1), p. 10-13.
6. 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).
7. 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.
8. RINGSHAUSEN, F.C., et al. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *Eur Respir J*, 2015, 46(6), p. 1805-1807.
9. WEYCKER, D., HANSEN, G.L., SEIFER, F.D. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis*, 2017, 14(4), p. 377-384.
10. SEITZ, A.E., et al. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest*, 2012, 142(2), p. 432-439.
11. CLOFENT, D., et al. Comorbidities and mortality risk factors for patients with bronchiectasis. *Expert Rev Respir Med*, 2021, 15(5), p. 623-634.
12. MONTEAGUDO, M., et al. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Catalonia, Spain: A population-based study. *Respir Med*, 2016, 121, p. 26-31.
13. 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.
14. HURST, J.R., et al. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J*, 2015, 45(2), p. 310-313.
15. GOEMINNE, P.C., et al. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir Med*, 2014, 108(2), p. 287-296.
16. PASTEUR, M.C., et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(4 Pt 1), p. 1277-1284.
17. 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.
18. 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.
19. ALIBERTI, S., et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2016, 47(4), p. 1113-1122.

20. SMITH, D.J. Phenotyping bronchiectasis: is it all about sputum and infection? *European Respiratory Journal*, 2016, 47(4), p. 1037-1039.
21. DE SOYZA, A., ALIBERTI, S. Bronchiectasis and Aspergillus: How are they linked? *Med Mycol*, 2017, 55(1), p. 69-81.
22. 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.
23. DENNING, D.W., PLEUVRY, A., COLE, D.C. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ*, 2011, 89(12), p. 864-872.
24. REDONDO, M., et al. Global impact of bronchiectasis and cystic fibrosis. *Breathe (Sheff)*, 2016, 12(3), p. 222-235.
25. MUNTEANU, O., et al. Detection of tuberculous etiology of bronchiectasis in a high burden TB country. *European Respiratory Journal*, 2015, 46(suppl 59), p. PA2731.
26. MUNTEANU, O., et al. Chronic pulmonary aspergillosis in patients with post-tuberculosis bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, 2018, 52(suppl 62), p. PA2743.
27. KURIYAMA, K., et al. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol*, 1984, 19(1), p. 16-22.
28. 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.
29. TINO, G. Bronchiectasis: Phenotyping an Orphan Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(11), p. 1371-1373.
30. EASTHAM, K.M., et al. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax*, 2004, 59(4), p. 324-327.
31. ARAUJO, D., et al. Standardised classification of the aetiology of bronchiectasis using an objective algorithm. *Eur Respir J*, 2017, 50(6).
32. POLVERINO, E., et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2017, 50(3).
33. SUAREZ-CUARTIN, G., CHALMERS, J.D., SIBILA, O. Diagnostic challenges of bronchiectasis. *Respir Med*, 2016, 116, p. 70-77.
34. KOCUREK, E.G., JAGANA, R. Noncystic fibrosis bronchiectasis management: opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*, 2019, 25(2), p. 192-200.
35. VENDRELL, M., et al. [Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery]. *Arch Bronconeumol*, 2008, 44(11), p. 629-640.
36. COHEN, R., SHTEINBERG, M. Diagnosis and Evaluation of Bronchiectasis. *Clin Chest Med*, 2022, 43(1), p. 7-22.
37. AMATI, F., et al. Diagnosis and Initial Investigation of Bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021, 42(4), p. 513-524.
38. GRAMEGNA, A., et al. How to Identify Causes and Predisposing Factors in Bronchiectasis. *Bronchiectasis: The EMBARC Manual*, 2018, 6, p. 65-76.
39. GRIFFITH, D.E., et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(4), p. 367-416.
40. BOTNARU, V., MUNTEANU O., CALARAȘ D. Bronșiectaziile la adult. *Protocol Clinic Național 275*, 2017, p. 49.

41. HILL, A.T., et al. British Thoracic Society guideline for bronchiectasis in adults. *BMJ Open Respir Res*, 2018, 5(1), p. e000348.
42. LUCAS, J.S., et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*, 2017, 49(1).
43. LEDDA, R.E., et al. Imaging in non-cystic fibrosis bronchiectasis and current limitations. *BJR Open*, 2021, 3(1), p. 20210026.
44. SINGH, A., BHALLA, A.S., JANA, M. Bronchiectasis Revisited: Imaging-Based Pattern Approach to Diagnosis. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2019, 48(1), p. 53-60.
45. MILLIRON, B., et al. Bronchiectasis: Mechanisms and Imaging Clues of Associated Common and Uncommon Diseases. *Radiographics*, 2015, 35(4), p. 1011-1030.
46. MUNTEANU O., et al. Pictorial essay in bronchiectasis: diagnosis and beyond. *Pneumologia*, 2018, 67(3), p. 108-118.
47. BEDI, P., et al. The BRICS (Bronchiectasis Radiologically Indexed CT Score): A Multicenter Study Score for Use in Idiopathic and Postinfective Bronchiectasis. *Chest*, 2017.
48. BHALLA, M., et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*, 1991, 179(3), p. 783-788.
49. BRODY, A.S. Scoring systems for CT in cystic fibrosis: who cares? *Radiology*, 2004, 231(2), p. 296-298.
50. 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.
51. MARTINEZ-GARCIA, M.A., et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J*, 2014, 43(5), p. 1357-1367.
52. CURRIE, D.C., et al. Interpretation of bronchograms and chest radiographs in patients with chronic sputum production. *Thorax*, 1987, 42(4), p. 278-284.
53. BOTNARU, V. Bronșiectaziile. In: *Semiologia radiologică a toracelui*. 2005: Chișinău. p. 189-195.
54. PERERA, P.L., SCREATON, N.J. Radiological features of bronchiectasis. In: *Bronchiectasis*. 2011. p. 44-67.
55. REID, L.M. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax*, 1950, 5(3), p. 233-247.
56. DUDEA, S. Radiologie. Imagistică medicală. Vol. 1. 2020, Bucuresti. 720 p. p.
57. CHALMERS, D., POLVERINO E., ALIBERTI S. ERS Monograph. Bronchiectasis. 2018. 412 p.
58. CHALMERS D., POLVERINO E., ALIBERTI, S. Bronhiectasis. The EMBARC Manual. 2018: Springer International Publishing 342 p.
59. PISARENCO, N., PISARENCO, S. Abordările actuale ale diagnosticului de aspergiloză bronhopulmonară alergică. *Revista științifico-practică "Sănătate publică, economie și management în medicină"*, 2012, p. 52-57.
60. CHASSAGNON, G., et al. Bronchiectasis imaging. *Rev Pneumol Clin*, 2018, 74(5), p. 299-314.
61. JULIUSSON, G., GUDMUNDSSON, G. Diagnostic imaging in adult ^[1]_{SEP}non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Breathe (Sheff)*, 2019, 15(3), p. 190-197.

62. FLOTO, R.A., HAWORTH, C.S. Bronchiectasis. ERS Monograph. 2011. 270 p.
63. HANSELL, D.M., et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*, 2008, 246(3), p. 697-722.
64. MUNTEANU, O. Bronșiectaziile la pacientul vârstnic. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.*, 2020, 4(86), p. 52-58.
65. KIM, J.S., et al. Bronchoarterial ratio on thin section CT: comparison between high altitude and sea level. *J Comput Assist Tomogr*, 1997, 21(2), p. 306-311.
66. DIAZ, A.A., et al. Quantitative CT Measures of Bronchiectasis in Smokers. *Chest*, 2017, 151(6), p. 1255-1262.
67. GATHERAL, T., et al. COPD-related bronchiectasis; independent impact on disease course and outcomes. *Copd*, 2014, 11(6), p. 605-614.
68. MARTINEZ-GARCIA, M.A., DIMAKOU, K. COPD and Bronchiectasis. *Bronchiectasis: The EMBARC Manual*, 2018, 6, p. 107-127.
69. MUNTEANU, O., et al. Overlap BPOC și bronșiectazii – este oare important? *Program științific și rezumate. XXIV Congres al SRP, Brașov*, 2016, p. 38.
70. O'DONNELL, A.E. Bronchiectasis in patients with COPD: a distinct COPD phenotype? *Chest*, 2011, 140(5), p. 1107-1108.
71. MUNTEANU, O. Bronșiectaziile la adult. 2021, Chisinau: Print Caro. 222 p.
72. BUENO, J., FLORS, L. The role of imaging in the diagnosis of bronchiectasis: the key is in the distribution. *Radiologia*, 2018, 60(1), p. 39-48.
73. DIRWEESH, A., et al. A unilateral hyperlucent lung - Swyer-James syndrome: A case report and literature review. *Respir Med Case Rep*, 2017, 20, p. 104-106.
74. SEN, H.S., et al. Adult diagnosis of Swyer-James-Macleod syndrome: retrospective analysis of four cases. *Respir Care*, 2014, 59(4), p. e51-54.
75. MUNTEANU, O. Bronșiectaziile punct de plecare în diagnosticul aspergilozei bronhopulmonare alergice. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*, 2019, 63(3), p. 156-161.
76. BOTNARU, V., MUNTEANU, O., ONEA, L. Cauză rară de infecții respiratorii recurente. *REVISTA DE ȘTIINȚE ALE SĂNĂTĂȚII DIN MOLDOVA*, 2015, 4, p. 100-101.
77. BOTNARU, V., et al. O cauză rară de bronșiectazii congenitale. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2012, 4(36), p. 290-293.
78. KHALIL, A., et al. Severe hemoptysis: From diagnosis to embolization. *Diagn Interv Imaging*, 2015, 96(7-8), p. 775-788.
79. KATHURIA, H., et al. Management of life-threatening hemoptysis. *J Intensive Care*, 2020, 8, p. 23.
80. CHASSAGNON, G., et al. An automated computed tomography score for the cystic fibrosis lung. *Eur Radiol*, 2018, 28(12), p. 5111-5120.
81. CHASSAGNON, G., et al. Long-term computed tomographic changes in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor. *Eur Respir J*, 2016, 48(1), p. 249-252.
82. ȘCIUCA, S., et al. Bronșiectaziile la copii. 2018, Chișinău: Tipografia Centrală. 352 p.
83. DE JONG, P.A., TIDDENS, H.A. Cystic fibrosis specific computed tomography scoring. *Proc Am Thorac Soc*, 2007, 4(4), p. 338-342.
84. ROBINSON, P., MORGAN, L. Bronchiectasis in PCD looks different to CF on CT scan. *Multidiscip Respir Med*, 2018, 13(Suppl 1), p. 24.

85. PARK, J., et al. Factors associated with radiologic progression of non-cystic fibrosis bronchiectasis during long-term follow-up. *Respirology*, 2016, 21(6), p. 1049-1054.
86. HOANG-THI, T.N., et al. Automated computed tomographic scoring of lung disease in adults with primary ciliary dyskinesia. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1), p. 194.
87. BRODY, A.S., et al. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr*, 2004, 145(1), p. 32-38.
88. DE JONG, P.A., et al. Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. *Radiology*, 2004, 231(2), p. 434-439.
89. 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.
90. WIELPÜTZ, M.O., et al. Automatic airway analysis on multidetector computed tomography in cystic fibrosis: correlation with pulmonary function testing. *J Thorac Imaging*, 2013, 28(2), p. 104-113.
91. CHALMERS, J.D. Bronchiectasis Exacerbations Are Heart-Breaking. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(3), p. 301-303.
92. POLVERINO, E., et al. Pneumonic and non-pneumonic exacerbations in bronchiectasis: Clinical and microbiological differences. *J Infect*, 2018, 77(2), p. 99-106.
93. COLE, P.J. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*, 1986, 147, p. 6-15.
94. HILL, A.T., et al. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *Eur Respir J*, 2017, 49(6).
95. MURRAY, M.P., et al. Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J*, 2009, 33(2), p. 312-318.
96. DE LA ROSA, D., et al. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: Impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron Respir Dis*, 2016, 13(4), p. 361-371.
97. CHALMERS, J.D., et al. The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study. *ERJ Open Res*, 2016, 2(1).
98. CHAN, T.H., et al. Comparison of oral ciprofloxacin and amoxicillin in treating infective exacerbations of bronchiectasis in Hong Kong. *Chemotherapy*, 1996, 42(2), p. 150-156.
99. LAM, W.K., et al. Ofloxacin compared with amoxicillin in treating infective exacerbations in bronchiectasis. *Respir Med*, 1989, 83(4), p. 299-303.
100. BIBBY, S., MILNE, R., BEASLEY, R. Hospital admissions for non-cystic fibrosis bronchiectasis in New Zealand. *N Z Med J*, 2015, 128(1421), p. 30-38.
101. RINGSHAUSEN, F.C., et al. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005-2011: a population-based study of disease burden and trends. *PLoS One*, 2013, 8(8), p. e71109.
102. CHALMERS, J.D., et al. Characterization of the "Frequent Exacerbator Phenotype" in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(11), p. 1410-1420.
103. GAO, Y.H., et al. The role of viral infection in pulmonary exacerbations of bronchiectasis in adults: a prospective study. *Chest*, 2015, 147(6), p. 1635-1643.

104. MITCHELL, A.B., et al. Viruses in bronchiectasis: a pilot study to explore the presence of community acquired respiratory viruses in stable patients and during acute exacerbations. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1), p. 84.
105. GOEMINNE, P.C., et al. The impact of acute air pollution fluctuations on bronchiectasis pulmonary exacerbation: a case-crossover analysis. *Eur Respir J*, 2018, 52(1).
106. CHALMERS, J.D., et al. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(7), p. 657-665.
107. CHALMERS, J.D., et al. Neutrophil Elastase Activity Is Associated with Exacerbations and Lung Function Decline in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(10), p. 1384-1393.
108. TUNNEY, M.M., et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(10), p. 1118-1126.
109. ALIBERTI, S., et al. Research priorities in bronchiectasis: a consensus statement from the EMBARC Clinical Research Collaboration. *Eur Respir J*, 2016, 48(3), p. 632-647.
110. FENDOĞLU, T.Z., et al. The effect of bronchiectasis on the exacerbation and mortality of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J*, 2021, 15(10), p. 1113-1120.
111. SPINO, A., et al. The development and validation of the Bronchiectasis Health Questionnaire. *Eur Respir J*, 2017, 49(5).
112. BRILL, S.E., et al. Lung function, symptoms and inflammation during exacerbations of non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. *Respir Res*, 2015, 16, p. 16.
113. MAO, B., et al. Asthma and bronchiectasis exacerbation. *Eur Respir J*, 2016, 47(6), p. 1680-1686.
114. NAVARATNAM, V., et al. Cardiovascular Outcomes after a Respiratory Tract Infection among Adults with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A General Population-based Study. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(3), p. 315-321.
115. SALEH, A.D., et al. Correlates and assessment of excess cardiovascular risk in bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2017, 50(5).
116. HILL, A.T., ROUTH, C., WELHAM, S. National BTS bronchiectasis audit 2012: is the quality standard being adhered to in adult secondary care? *Thorax*, 2014, 69(3), p. 292-294.
117. ALIBERTI, S., et al. Quality standards for the management of bronchiectasis in Italy: a national audit. *Eur Respir J*, 2016, 48(1), p. 244-248.
118. MARTINEZ-GARCIA, M.A., et al. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol*, 2018, 54(2), p. 79-87.
119. KAPUR, N., MASTERS, I.B., CHANG, A.B. Longitudinal growth and lung function in pediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis: what influences lung function stability? *Chest*, 2010, 138(1), p. 158-164.
120. KADOWAKI, T., et al. An analysis of etiology, causal pathogens, imaging patterns, and treatment of Japanese patients with bronchiectasis. *Respir Investig*, 2015, 53(1), p. 37-44.

121. ROSALES-MAYOR, E., et al. Comparison of two prognostic scores (BSI and FACED) in a Spanish cohort of adult patients with bronchiectasis and improvement of the FACED predictive capacity for exacerbations. *PLoS One*, 2017, 12(4), p. e0175171.
122. ROGERS, G.B., et al. A novel microbiota stratification system predicts future exacerbations in bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(4), p. 496-503.
123. FINCH, S., et al. A Comprehensive Analysis of the Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization on Prognosis in Adult Bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(11), p. 1602-1611.
124. MCDONNELL, M.J., et al. Non cystic fibrosis bronchiectasis: A longitudinal retrospective observational cohort study of *Pseudomonas* persistence and resistance. *Respir Med*, 2015, 109(6), p. 716-726.
125. LOEBINGER, M.R., et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*, 2009, 34(4), p. 843-849.
126. MIRAVITLLES, M., et al. Characterisation of exacerbations of chronic bronchitis and COPD in Europe: the GIANT study. *Thorax*, 2009, 64(6), p. 267-277.
127. ROSALES, M., et al. Pneumonic vs. non-pneumonic exacerbations in bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2016, 48(Suppl 60):OA279.
128. MALLIA, P., et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6), p. 734-742.
129. SMITH, A.H., CHALMERS, J.D. The microbiome in bronchiectasis: Cutting a lung story short. *Respirology*, 2020, 25(1), p. 43-44.
130. DU, Q., et al. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 2016, 11(3), p. e0150532.
131. GUPTA, S., et al. Quantitative analysis of high-resolution computed tomography scans in severe asthma subphenotypes. *Thorax*, 2010, 65(9), p. 775-781.
132. MENZIES, D., et al. Aspergillus sensitization is associated with airflow limitation and bronchiectasis in severe asthma. *Allergy*, 2011, 66(5), p. 679-685.
133. MANDAL, P., et al. Symptoms of airway reflux predict exacerbations and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med*, 2013, 107(7), p. 1008-1013.
134. ROBERTS, M.E., et al. Socioeconomic deprivation, readmissions, mortality and acute exacerbations of bronchiectasis. *Intern Med J*, 2012, 42(6), p. e129-136.
135. FAILLA, M.L. Trace elements and host defense: recent advances and continuing challenges. *J Nutr*, 2003, 133(5 Suppl 1), p. 1443s-1447s.
136. CHALMERS, J.D., et al. Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax*, 2013, 68(1), p. 39-47.
137. LI, J., et al. The derivation and validation of a scoring system for identifying patients with bronchiectasis at risk of exacerbations. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2016, 39(8), p. 598-602.
138. HURST, J.R., et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2010, 363(12), p. 1128-1138.
139. TAYLOR, S.L., et al. FUT2 genotype influences lung function, exacerbation frequency and airway microbiota in non-CF bronchiectasis. *Thorax*, 2017, 72(4), p. 304-310.

140. CHALMERS, J.D., et al. Mannose-binding lectin deficiency and disease severity in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective study. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(3), p. 224-232.
141. 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.
142. CHALMERS, J.D., CHOTIRMALL, S.H. Bronchiectasis: new therapies and new perspectives. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(9), p. 715-726.
143. GUAN, W.J., et al. Macrolides, mucoactive drugs and adherence for the management of bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2018, 51(1).
144. AKSAMIT, T.R., et al. Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. *Chest*, 2017, 151(5), p. 982-992.
145. ALIBERTI, S., et al. The European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) ERS Clinical Research Collaboration. *Eur Respir J*, 2018, 52(5).
146. HENKLE, E., et al. Comparative risks of chronic inhaled corticosteroids and macrolides for bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2019, 54(1).
147. KELLY, C., et al. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 3, p. Cd012406.
148. WONG, C., et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012, 380(9842), p. 660-667.
149. SERISIER, D.J., et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *Jama*, 2013, 309(12), p. 1260-1267.
150. DE SOYZA, A., et al. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2018, 51(1).
151. AKSAMIT, T., et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2018, 51(1).
152. HAWORTH, C.S., et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(3), p. 213-226.
153. LASKA, I.F., CHALMERS, J.D. Treatment to prevent exacerbations in bronchiectasis: macrolides as first line? *European Respiratory Journal*, 2019, 54(1), p. 1901213.
154. BRODE, S.K., et al. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. *Eur Respir J*, 2017, 50(3).
155. BOAVENTURA, R., et al. Treatable traits in bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2018, 52(3).
156. SIBILA, O., et al. Airway Bacterial Load and Inhaled Antibiotic Response in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(1), p. 33-41.
157. CHOTIRMALL, S.H., CHALMERS, J.D. Bronchiectasis: an emerging global epidemic. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1), p. 76.

158. ANGRILL, J., et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax*, 2002, 57(1), p. 15-19.
159. LEE, A.L., et al. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis--a randomised controlled trial. *Respir Res*, 2014, 15, p. 44.
160. WU, Q., et al. Long-term macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*, 2014, 19(3), p. 321-329.
161. YANG, J.W., et al. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin Respir J*, 2016, 10(6), p. 731-739.
162. NICOTRA, M.B., et al. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest*, 1995, 108(4), p. 955-961.
163. KING, P.T., et al. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. *Respir Med*, 2007, 101(8), p. 1633-1638.
164. PRESSLER, T., et al. Chronic Pseudomonas aeruginosa infection definition: EuroCareCF Working Group report. *J Cyst Fibros*, 2011, 10 Suppl 2, p. S75-78.
165. MARTINEZ-GARCIA, M.A., et al. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*, 2007, 132(5), p. 1565-1572.
166. SETHI, S., MURPHY, T.F. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev*, 2001, 14(2), p. 336-363.
167. MURPHY, T.F., et al. Persistent colonization by Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(3), p. 266-272.
168. PANG, Z., et al. Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*, 2019, 37(1), p. 177-192.
169. WINSTANLEY, C., O'BRIEN, S., BROCKHURST, M.A. Pseudomonas aeruginosa Evolutionary Adaptation and Diversification in Cystic Fibrosis Chronic Lung Infections. *Trends Microbiol*, 2016, 24(5), p. 327-337.
170. SOTO, S.M. Role of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria embedded in a biofilm. *Virulence*, 2013, 4(3), p. 223-229.
171. MUSTAFA, M.H., et al. Antimicrobial Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa Isolated from Cystic Fibrosis Patients in Northern Europe. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(11), p. 6735-6741.
172. WILSON, R., et al. Challenges in managing Pseudomonas aeruginosa in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med*, 2016, 117, p. 179-189.
173. QUINT, J.K., et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J*, 2016, 47(1), p. 186-193.
174. ROGERS, G.B., et al. The effect of long-term macrolide treatment on respiratory microbiota composition in non-cystic fibrosis bronchiectasis: an analysis from the randomised, double-blind, placebo-controlled BLESS trial. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(12), p. 988-996.
175. DUFF, R.M., et al. A molecular comparison of microbial communities in bronchiectasis and cystic fibrosis. *Eur Respir J*, 2013, 41(4), p. 991-993.
176. WOO, T.E., et al. Epidemiology and natural history of Pseudomonas aeruginosa airway infections in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *ERJ Open Res*, 2018, 4(2).

177. GUAN, W.J., et al. Inflammatory Responses, Spirometry, and Quality of Life in Subjects With Bronchiectasis Exacerbations. *Respir Care*, 2015, 60(8), p. 1180-1189.
178. GUAN, W.J., et al. Sputum matrix metalloproteinase-8 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in bronchiectasis: clinical correlates and prognostic implications. *Respirology*, 2015, 20(7), p. 1073-1081.
179. GUAN, W.J., et al. Effect of airway Pseudomonas aeruginosa isolation and infection on steady-state bronchiectasis in Guangzhou, China. *J Thorac Dis*, 2015, 7(4), p. 625-636.
180. CHOATE, R., et al. Pseudomonas aeruginosa associated with severity of non-cystic fibrosis bronchiectasis measured by the modified bronchiectasis severity score (BSI) and the FACED: The US bronchiectasis and NTM Research Registry (BRR) study. *Respir Med*, 2020, 177, p. 106285.
181. MUNTEANU, O., BOTNARU, V. Micobacterii netuberculoase și bronșiectazii. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.*, 1(169), p. 202-208.
182. SCHILDKRAUT, J.A., et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Europe and Japan by Delphi estimation. *Respir Med*, 2020, 173, p. 106164.
183. VOLOSCIUC, I., et al. Abordările actuale ale tratamentului micobacteriozelor nontuberculoase. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2021, 69(1), p. 134-140.
184. BEMER, P., et al. Management of patients with pulmonary mycobacteriosis in France: a multicenter retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1), p. 333.
185. PREVOTS, D.R., et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(7), p. 970-976.
186. BOTNARU, V., et al. Tuberculoza în cazuri clinice comentate. 2018, Chisinau. 308 p. p.
187. KU, J.H., et al. Validity of Diagnosis Code-Based Claims to Identify Pulmonary NTM Disease in Bronchiectasis Patients. *Emerg Infect Dis*, 2021, 27(3), p. 982-985.
188. DETTMER, S., et al. Computed Tomography in Adults with Bronchiectasis and Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: Typical Imaging Findings. *J Clin Med*, 2021, 10(12).
189. GRIFFITH, D.E., AKSAMIT, T.R. Bronchiectasis and nontuberculous mycobacterial disease. *Clin Chest Med*, 2012, 33(2), p. 283-295.
190. ZHU, Y.N., et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Nontuberculous Mycobacteria in Patients with Bronchiectasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration*, 2021, 100(12), p. 1218-1229.
191. BONAITI, G., et al. Nontuberculous Mycobacteria in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Biomed Res Int*, 2015, 2015, p. 197950.
192. KWAK, N., et al. New-onset nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in bronchiectasis: tracking the clinical and radiographic changes. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1), p. 293.
193. HSU, D., et al. Post tuberculosis treatment infectious complications. *Int J Infect Dis*, 2020, 92s, p. S41-s45.
194. REICH, J.M., JOHNSON, R.E. Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. *Chest*, 1992, 101(6), p. 1605-1609.

195. HOLT, M.R., et al. Exploring immunomodulation by endocrine changes in Lady Windermere syndrome. *Clin Exp Immunol*, 2019, 196(1), p. 28-38.
196. EISENBERG, I., et al. Radiologic Characteristics of Non-tuberculous Mycobacteria Infection in Patients with Bronchiectasis. *Lung*, 2020, 198(4), p. 715-722.
197. LARSSON, L.O., et al. Pulmonary disease by non-tuberculous mycobacteria - clinical management, unmet needs and future perspectives. *Expert Rev Respir Med*, 2017, 11(12), p. 977-989.
198. FURUUCHI, K., et al. Interrelational changes in the epidemiology and clinical features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and tuberculosis in a referral hospital in Japan. *Respir Med*, 2019, 152, p. 74-80.
199. SHU, C.C., et al. Clinical characteristics and prognosis of nontuberculous mycobacterial lung disease with different radiographic patterns. *Lung*, 2011, 189(6), p. 467-474.
200. AKSAMIT, T.R., PHILLEY, J.V., GRIFFITH, D.E. Nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease: the top ten essentials. *Respir Med*, 2014, 108(3), p. 417-425.
201. WICKREMASINGHE, M., et al. Non-tuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis. *Thorax*, 2005, 60(12), p. 1045-1051.
202. ZOUMOT, Z., et al. Mycobacterium avium complex infection in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology*, 2014, 19(5), p. 714-722.
203. HWANG, S.M., et al. Simultaneous detection of Mycobacterium tuberculosis complex and nontuberculous mycobacteria in respiratory specimens. *Tuberculosis (Edinb)*, 2013, 93(6), p. 642-646.
204. KHAN, Z., et al. Mycobacterium Avium Complex (MAC) Lung Disease in Two Inner City Community Hospitals: Recognition, Prevalence, Co-Infection with Mycobacterium Tuberculosis (MTB) and Pulmonary Function (PF) Improvements After Treatment. *Open Respir Med J*, 2010, 4, p. 76-81.
205. DALEY, C.L., et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*, 2020, 56(1).
206. MAIZ, L., et al. Prevalence and factors associated with isolation of Aspergillus and Candida from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration*, 2015, 89(5), p. 396-403.
207. KOUSHA, M., TADI, R., SOUBANI, A.O. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev*, 2011, 20(121), p. 156-174.
208. DENNING, D.W., et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis*, 2003, 37 Suppl 3, p. S265-280.
209. GODET, C., et al. Chronic pulmonary aspergillosis: an update on diagnosis and treatment. *Respiration*, 2014, 88(2), p. 162-174.
210. BOTNARU, V., et al. Aspergiloza bronhopulmonară alergică. *Protocol Clinic Național 391*, 2021, p. 42.
211. THOMPSON, G.R., PATTERSON, T.F. Pulmonary Aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2008, 29(02), p. 103-110.
212. CHOTIRMALL, S.H., et al. Aspergillus-associated airway disease, inflammation, and the innate immune response. *Biomed Res Int*, 2013, 2013, p. 723129.

213. AGARWAL, K., GAUR, S.N., CHOWDHARY, A. The role of fungal sensitisation in clinical presentation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mycoses*, 2015, 58(9), p. 531-535.
214. CHOTIRMALL, S.H., CHANG, A.B. Twenty-five years of Respiriology: Advances in bronchiectasis. *Respirology*, 2020, 25(1), p. 14-16.
215. CHOTIRMALL, S.H., MARTIN-GOMEZ, M.T. Aspergillus Species in Bronchiectasis: Challenges in the Cystic Fibrosis and Non-cystic Fibrosis Airways. *Mycopathologia*, 2018, 183(1), p. 45-59.
216. 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.
217. CHRDLA, A., et al. Aspergillus bronchitis without significant immunocompromise. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1272, p. 73-85.
218. KOSMIDIS, C., DENNING, D.W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*, 2015, 70(3), p. 270-277.
219. KUNST, H., et al. Nontuberculous mycobacterial disease and Aspergillus-related lung disease in bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2006, 28(2), p. 352-357.
220. MAIZ, L., et al. Fungi in Bronchiectasis: A Concise Review. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1).
221. MOSS, R.B. Fungi in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2015, 36(2), p. 207-216.
222. MARTINEZ-GARCIA, M.A., AGUSTI, A. Heterogeneity and complexity in bronchiectasis: A pending challenge. *Arch Bronconeumol*, 2019, 55(4), p. 187-188.
223. FLUME, P.A., CHALMERS, J.D., OLIVIER, K.N. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*, 2018, 392(10150), p. 880-890.
224. KIM, S.H., et al. Clinical characteristics, radiological features, and disease severity of bronchiectasis according to the spirometric pattern. *Sci Rep*, 2022, 12(1), p. 13167.
225. MARTINEZ-GARCIA, M.A., AKSAMIT, T.R., AGUSTI, A. Clinical Fingerprinting: A Way to Address the Complexity and Heterogeneity of Bronchiectasis in Practice. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019.
226. MARTÍNEZ-GARCÍA, M.A., et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(8), p. 823-831.
227. BAHOUS, J., et al. Pulmonary function tests and airway responsiveness to methacholine in chronic bronchiectasis of the adult. *Bull Eur Physiopathol Respir*, 1984, 20(4), p. 375-380.
228. GOEMINNE, P.C., et al. Effect of macrolide on lung function and computed tomography (CT) score in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Acta Clin Belg*, 2012, 67(5), p. 338-346.
229. ROBERTS, H.R., et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax*, 2000, 55(3), p. 198-204.
230. SALEH, A.D., HURST, J.R. How to assess the severity of bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2014, 43(5), p. 1217-1219.
231. MCDONNELL, M.J., et al. Multidimensional severity assessment in bronchiectasis: an analysis of seven European cohorts. *Thorax*, 2016, 71(12), p. 1110-1118.

232. GALE, N.S., et al. Systemic comorbidities in bronchiectasis. *Chron Respir Dis*, 2012, 9(4), p. 231-238.
233. HURST, J.R., ELBORN, J.S., DE SOYZA, A. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J*, 2015, 45(2), p. 310-313.
234. PERRY, E., et al. Increased disease activity, severity and autoantibody positivity in rheumatoid arthritis patients with co-existent bronchiectasis. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(12), p. 2003-2011.
235. LEE, A.L., et al. Proximal and distal gastro-oesophageal reflux in chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Respirology*, 2014, 19(2), p. 211-217.
236. CHUNG, W.S., et al. Bronchiectasis and the risk of cancer: a nationwide retrospective cohort study. *Int J Clin Pract*, 2015, 69(6), p. 682-688.
237. SHOEMARK, A., OZEROVITCH, L., WILSON, R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med*, 2007, 101(6), p. 1163-1170.
238. GAO, Y.H., et al. Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. *Respirology*, 2016, 21(8), p. 1376-1383.
239. BLASI, F., CHALMERS, J.D., ALIBERTI, S. COPD and bronchiectasis: phenotype, endotype or co-morbidity? *Copd*, 2014, 11(6), p. 603-604.
240. CARPAGNANO, G.E., et al. Severe uncontrolled asthma with bronchiectasis: a pilot study of an emerging phenotype that responds to mepolizumab. *J Asthma Allergy*, 2019, 12, p. 83-90.
241. CHANG-MACCHIU, P., TRAVERSI, L., POLVERINO, E. Bronchiectasis phenotypes. *Curr Opin Pulm Med*, 2019, 25(3), p. 281-288.
242. MUNTEANU, O., et al. Chronic lobe collapse: another bronchiectasis phenotype or a marker of Pseudomonas colonisation? *European Respiratory Journal*, 2017, 50(suppl 61).
243. SOTGIU, G., et al. Clinical phenotypes in bronchiectasis: right on track to develop precision medicine in respiratory diseases. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(5), p. 709.
244. WELLS, T.J., et al. The Use of Plasmapheresis in Patients with Bronchiectasis with Pseudomonas aeruginosa Infection and Inhibitory Antibodies. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(7), p. 955-958.
245. WALL, C., HOYLE, J.C. Observations on DRY BRONCHIECTASIS. *Br Med J*, 1933, 1(3770), p. 597-620.591.
246. GUAN, W.J., et al. Unsupervised learning technique identifies bronchiectasis phenotypes with distinct clinical characteristics. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(3), p. 402-410.
247. HO, P.L., et al. The effect of Pseudomonas aeruginosa infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest*, 1998, 114(6), p. 1594-1598.
248. ARAUJO, D., et al. The independent contribution of Pseudomonas aeruginosa infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2018, 51(2).
249. POH, T.Y., et al. Understanding COPD-overlap syndromes. *Expert Rev Respir Med*, 2017, 11(4), p. 285-298.
250. AGUSTI, A., et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*, 2010, 11, p. 122.
251. TAN, W.C., et al. Findings on Thoracic Computed Tomography Scans and Respiratory Outcomes in Persons with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*, 2016, 11(11), p. e0166745.

252. DIAZ, A.A., et al. Pulmonary vascular pruning in smokers with bronchiectasis. *ERJ Open Res*, 2018, 4(4).
253. DIAZ, A.A., et al. Bronchoarterial ratio in never-smokers adults: Implications for bronchial dilation definition. *Respirology*, 2017, 22(1), p. 108-113.
254. COMAN, I., et al. Bronchiectasis in severe asthma: Clinical features and outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 120(4), p. 409-413.
255. DIMAKOU, K., et al. Investigation of bronchiectasis in severe uncontrolled asthma. *Clin Respir J*, 2018, 12(3), p. 1212-1218.
256. DENTE, F.L., et al. Neutrophilic Bronchial Inflammation Correlates with Clinical and Functional Findings in Patients with Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015, p. 642503.
257. GIBSON, P.G., et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2017, 390(10095), p. 659-668.
258. WENZEL, S.E. Eosinophils in asthma--closing the loop or opening the door? *N Engl J Med*, 2009, 360(10), p. 1026-1028.
259. CALVERLEY, P.M., et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*, 2009, 374(9691), p. 685-694.
260. DAVIES, G., et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*, 2006, 28(5), p. 974-979.
261. ŞALARU, V., et al. Multimorbiditatea: un concept specific medicinei de familie. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2018, 1-2(75-76), p. 16-19.
262. ORDING, A.G., SØRENSEN, H.T. Concepts of comorbidities, multiple morbidities, complications, and their clinical epidemiologic analogs. *Clin Epidemiol*, 2013, 5, p. 199-203.
263. GOEMINNE, P.C., et al. The economic burden of bronchiectasis - known and unknown: a systematic review. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1), p. 54.
264. SHANG, X., et al. Incidence, Progression, and Patterns of Multimorbidity in Community-Dwelling Middle-Aged Men and Women. *Front Public Health*, 2020, 8, p. 404.
265. EVANS, I.E., et al. Bronchiectasis Severity Is an Independent Risk Factor for Vascular Disease in a Bronchiectasis Cohort. *Chest*, 2017, 151(2), p. 383-388.
266. VAN EEDEN, S., et al. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(1), p. 11-16.
267. JOSHI, R., et al. *Chlamydia pneumoniae* infection and cardiovascular disease. *N Am J Med Sci*, 2013, 5(3), p. 169-181.
268. LAO, X.Q., et al. Sleep Quality, Sleep Duration, and the Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study With 60,586 Adults. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(1), p. 109-117.
269. CORLATEANU, A., et al. Anemia in COPD. *Pneumologia*, 2016, 65(3), p. 168.
270. CORLATEANU, A., et al. Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Investig*, 2016, 54(6), p. 387-396.
271. CORLATEANU, A., et al. Multidimensional indices in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 2021, 185, p. 106519.

272. MILLER, J., et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*, 2013, 107(9), p. 1376-1384.
273. CHARLSON, M.E., et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987, 40(5), p. 373-383.
274. CHUNG, W.S., et al. Increased risk of lung cancer among patients with bronchiectasis: a nationwide cohort study. *Qjm*, 2016, 109(1), p. 17-25.
275. CHEN, L.W., et al. De Novo Development of Bronchiectasis in Patients With Hematologic Malignancy. *Chest*, 2017, 152(3), p. 683-685.
276. JOSÉ, R.J., HALL, J., BROWN, J.S. De novo bronchiectasis in haematological malignancies: patient characteristics, risk factors and survival. *ERJ Open Res*, 2019, 5(4).
277. CARMIER, D., et al. Serious bronchopulmonary involvement due to chronic lymphocytic leukaemia. *Eur Respir Rev*, 2013, 22(129), p. 416-419.
278. PORTILLO, K., MARTINEZ-RIVERA, C., RUIZ-MANZANO, J. Anaemia in chronic obstructive pulmonary disease. Does it really matter? *Int J Clin Pract*, 2013, 67(6), p. 558-565.
279. MCDONNELL, M.J., et al. Hiatal hernias are correlated with increased severity of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology*, 2015, 20(5), p. 749-757.
280. MCDONNELL, M.J., et al. A qualitative synthesis of gastro-oesophageal reflux in bronchiectasis: Current understanding and future risk. *Respir Med*, 2018, 141, p. 132-143.
281. CHEN, Y.F., et al. Bronchiectasis and increased risk of ischemic stroke: a nationwide population-based cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12, p. 1375-1383.
282. ALZEER, A.H., et al. Right and left ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with bronchiectasis. *Chest*, 2008, 133(2), p. 468-473.
283. WANG, L., et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in bronchiectasis. *Front Med*, 2016, 10(3), p. 336-344.
284. GUAN, W.-J., et al. The significant global economic burden of bronchiectasis: a pending matter. *European Respiratory Journal*, 2019, 53(2), p. 1802392.
285. [HTTPS://STATISTICA.GOV.MD/NEWSVIEW.PHP?L=RO&IDC=168&ID=7137](https://statistica.gov.md/newsview.php?l=ro&idc=168&id=7137).
Vârștnicii în Republica Moldova în anul 2020. 2020.
286. NUCCI, M., et al. Characterization of the severity of dyspnea in patients with bronchiectasis: correlation with clinical, functional, and tomographic aspects. *J Bras Pneumol*, 2020, 46(5), p. e20190162.
287. BIEMER, J.J. Antimicrobial susceptibility testing by the Kirby-Bauer disc diffusion method. *Ann Clin Lab Sci (1971)*, 1973, 3(2), p. 135-140.
288. MAGIORAKOS, A.P., et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(3), p. 268-281.
289. FALAGAS, M.E., KOLETISI, P.K., BLIZIOTIS, I.A. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol*, 2006, 55(Pt 12), p. 1619-1629.
290. NAIDICH, D.P., et al. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr*, 1982, 6(3), p. 437-444.
291. GODDARD, P.R., et al. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol*, 1982, 33(4), p. 379-387.

292. DOU, S., et al. Co-existence of COPD and bronchiectasis: a risk factor for a high ratio of main pulmonary artery to aorta diameter (PA:A) from computed tomography in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13, p. 675-681.
293. NG, C.S., WELLS, A.U., PADLEY, S.P. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging*, 1999, 14(4), p. 270-278.
294. LANG, R.M., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(1), p. 1-39.e14.
295. MCQUILLAN, B.M., et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*, 2001, 104(23), p. 2797-2802.
296. CHARLSON, M., et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*, 1994, 47(11), p. 1245-1251.
297. KING, P.T., et al. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med*, 2006, 100(12), p. 2183-2189.
298. MCSHANE, P.J., NAURECKAS, E.T., STREK, M.E. Bronchiectasis in a diverse US population: effects of ethnicity on etiology and sputum culture. *Chest*, 2012, 142(1), p. 159-167.
299. OLVEIRA, C., et al. Etiology of Bronchiectasis in a Cohort of 2047 Patients. An Analysis of the Spanish Historical Bronchiectasis Registry. *Arch Bronconeumol*, 2017, 53(7), p. 366-374.
300. QI, Q., et al. Aetiology and clinical characteristics of patients with bronchiectasis in a Chinese Han population: A prospective study. *Respirology*, 2015, 20(6), p. 917-924.
301. STEINFORT, D.P., et al. Bronchiectasis in Central Australia: a young face to an old disease. *Respir Med*, 2008, 102(4), p. 574-578.
302. BHATTA, N., et al. Clinical spectrum of patients presenting with bronchiectasis in Nepal: evidence of linkage between tuberculosis, tobacco smoking and toxic exposure to biomass smoke. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2008, 6(2), p. 195-203.
303. MCDONNELL, M., et al. The association between gastro-oesophageal reflux and exacerbations of bronchiectasis: data from the EMBARC registry. *Eur Respir J* 2017, 50(Suppl. 61).
304. AMORIM, A., et al. Bronchiectasis: a retrospective study of clinical and aetiological investigation in a general respiratory department. *Rev Port Pneumol (2006)*, 2015, 21(1), p. 5-10.
305. GUAN, W.J., et al. Aetiology of bronchiectasis in Guangzhou, southern China. *Respirology*, 2015, 20(5), p. 739-748.
306. BUSCOT, M., et al. Phenotyping Adults with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A 10-Year Cohort Study in a French Regional University Hospital Center. *Respiration*, 2016, 92(1), p. 1-8.
307. MEGHJI, J., et al. A Systematic Review of the Prevalence and Pattern of Imaging Defined Post-TB Lung Disease. *PLoS One*, 2016, 11(8), p. e0161176.

308. XU, J.-F., et al. Bronchiectasis caused by pulmonary tuberculosis: The epidemiology, clinical presentations and the differences from non-tuberculosis-caused bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, 2013, 42(Suppl 57), p. P2796.
309. VÎLC, V., et al. Răspunsul la epidemia de tuberculoză în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2019, 63(3), p. 28-35.
310. IAVORSCHI, C., et al. Bolile aparatului respirator în cadrul malformațiilor congenitale și ereditare la adulți și copii: principii de diagnosticare și terapie. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2017, 3(73), p. 41-43.
311. MAIZ, L., et al. Prevalence and factors associated with nontuberculous mycobacteria in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a multicenter observational study. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1), p. 437.
312. SMITH, M.P. Diagnosis and management of bronchiectasis. *Cmaj*, 2017, 189(24), p. E828-e835.
313. KHAN, R., MALIK, N.I., RAZAQUE, A. Imaging of Pulmonary Post-Tuberculosis Sequelae. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(1), p. S75-s82.
314. ОТС, О., ЧУШКИН, М., СТРУЧКОВ, П. Нарушения респираторной функции легких у больных с посттуберкулезными изменениями. *Пульмонология*, 2017, 27(5), p. 656-663.
315. CHOI, H., et al. Clinical Characteristics of Patients with Post-Tuberculosis Bronchiectasis: Findings from the KMBARC Registry. *J Clin Med*, 2021, 10(19).
316. ALLWOOD, B.W., et al. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. *Respiration*, 2021, 100(8), p. 751-763.
317. KIM, H.Y., et al. Thoracic Sequelae and Complications of Tuberculosis. *RadioGraphics*, 2001, 21(4), p. 839-858.
318. BRODE, S.K., DALEY, C.L., MARRAS, T.K. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(11), p. 1370-1377.
319. JHUN, B.W., et al. Risk factors for the development of chronic pulmonary aspergillosis in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *PLoS One*, 2017, 12(11), p. e0188716.
320. Aspergilloma and residual tuberculous cavities--the results of a resurvey. *Tubercle*, 1970, 51(3), p. 227-245.
321. NAITO, M., et al. Prognosis of chronic pulmonary aspergillosis in patients with pulmonary non-tuberculous mycobacterial disease. *Respir Investig*, 2018, 56(4), p. 326-331.
322. O'BRIEN, C., et al. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax*, 2000, 55(8), p. 635-642.
323. GARCIA-VIDAL, C., et al. Pseudomonas aeruginosa in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J*, 2009, 34(5), p. 1072-1078.
324. DE LA ROSA, D., et al. Clinical impact of chronic obstructive pulmonary disease on non-cystic fibrosis bronchiectasis. A study on 1,790 patients from the Spanish Bronchiectasis Historical Registry. *PLoS One*, 2017, 12(5), p. e0177931.
325. MARTÍNEZ-GARCÍA, M., et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*, 2011, 140(5), p. 1130-1137.

326. MAO, B., et al. The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD. *Sci Rep*, 2015, 5, p. 10961.
327. PATEL, I.S., et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(4), p. 400-407.
328. MACHADO, D., et al. Swyer-James-Macleod syndrome as a rare cause of unilateral hyperlucent lung: Three case reports. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(6), p. e14269.
329. CHALMERS, J.D. Bronchiectasis and COPD Overlap: A Case of Mistaken Identity? *Chest*, 2017, 151(6), p. 1204-1206.
330. NI, Y., et al. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10, p. 1465-1475.
331. COMES, A., IANOȘI, E.S., JIMBOREAN, G. Inflammatory Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Interdisciplinary Medicine*, 2016, 1(1), p. 12-17.
332. FAIRS, A., et al. IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(11), p. 1362-1368.
333. KRAEMER, R., et al. Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(11), p. 1211-1220.
334. GREENBERGER, P.A., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. *Ann Allergy*, 1993, 70(4), p. 333-338.
335. NGUYEN, L.D., VISCOGLIOSI, E., DELHAES, L. The lung mycobiome: an emerging field of the human respiratory microbiome. *Front Microbiol*, 2015, 6, p. 89.
336. MASOUD-LANDGRAF, L., et al. Modified culture method detects a high diversity of fungal species in cystic fibrosis patients. *Med Mycol*, 2014, 52(2), p. 179-186.
337. CORON, N., et al. Toward the Standardization of Mycological Examination of Sputum Samples in Cystic Fibrosis: Results from a French Multicenter Prospective Study. *Mycopathologia*, 2018, 183(1), p. 101-117.
338. BOTNARU, V., et al. Elemente de imunologie. 2020, Chisinau. 330 p.
339. PASHLEY, C.H. Fungal culture and sensitisation in asthma, cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disorder: what does it tell us? *Mycopathologia*, 2014, 178(5-6), p. 457-463.
340. MUNTEANU, O., et al. Long-term follow-up: tuberculosis, bronchiectasis and chronic pulmonary aspergillosis. *Pneumologia*, 2019, 68(3), p. 138-143.
341. MUNTEANU, O., et al. Astm, bronșiectazii și *Aspergillus*: evidențe și întrebări., In: Al XXV –lea Congres al Societății de Pneumologie. 2018: 31 octombrie-3 noiembrie 2018, Poiana Brașov, România p.
342. STUCKY HUNTER, E., RICHARDSON, M.D., DENNING, D.W. Evaluation of LDBio *Aspergillus* ICT Lateral Flow Assay for IgG and IgM Antibody Detection in Chronic Pulmonary Aspergillosis. *J Clin Microbiol*, 2019, 57(9).
343. RAY, A., et al. Efficacy of LD Bio *Aspergillus* ICT Lateral Flow Assay for Serodiagnosis of Chronic Pulmonary Aspergillosis. *J Fungi (Basel)*, 2022, 8(4).
344. OLADELE, R.O., et al. Chronic pulmonary aspergillosis as a cause of smear-negative TB and/or TB treatment failure in Nigerians. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2017, 21(9), p. 1056-1061.

345. HOLBAN, T., BÎSTRITȚHI I., OLTU I., ET AL. Infecția cu HIV la adult și adolescent. *Protocol Clinic Național 211*, 2018, p. 48.
346. HIV/AIDS surveillance in Europe 2019 – 2018 data. *European Centre for Disease Prevention and Control/WHO. Regional Office for Europe*, 2019, p. 74.
347. HOLMES, A.H., et al. HIV related bronchiectasis. *Thorax*, 1995, 50(11), p. 1227.
348. VERGHESE, A., et al. Bacterial bronchitis and bronchiectasis in human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med*, 1994, 154(18), p. 2086-2091.
349. MCGUINNESS, G., et al. AIDS associated bronchiectasis: CT features. *J Comput Assist Tomogr*, 1993, 17(2), p. 260-266.
350. BOTNARU, V., et al. A rare genetic cause of bronchiectasis. *Pneumologia*, 2016, 65(4), p. 216-221.
351. CADRANEL, J., BOUVRY, D., WISLEZ, M. [Respiratory manifestations of common variable immunodeficiency in adults]. *Rev Mal Respir*, 2003, 20(1 Pt 1), p. 126-133.
352. BEHRENDT, A., LEE, Y. Swyer-James-MacLeod Syndrome. In: *StatPearls*. 2020: Treasure Island (FL).
353. ABBA, A.A., AL-MOBEIREEK, A.F. Clinical spectrum of Swyer-James-Macleod syndrome in adults. *Saudi Med J*, 2003, 24(2), p. 195-198.
354. AKGEDIK, R., et al. Swyer-James-Macleod syndrome mimicking an acute pulmonary embolism: a report of six adult cases and a retrospective analysis. *Clin Respir J*, 2018, 12(2), p. 404-409.
355. SWYER, P.R., JAMES, G.C. A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax*, 1953, 8(2), p. 133-136.
356. MACLEOD, W.M. Abnormal transradiancy of one lung. *Thorax*, 1954, 9(2), p. 147-153.
357. MOORE, A.D., et al. Swyer-James syndrome: CT findings in eight patients. *AJR Am J Roentgenol*, 1992, 158(6), p. 1211-1215.
358. MARTI-BONMATI, L., et al. CT findings in Swyer-James syndrome. *Radiology*, 1989, 172(2), p. 477-480.
359. HENSTENBURG, J., PATEL, N., CARNISH, E. Dueling Lungs: The Progression of Swyer-James Syndrome. *Am J Med*, 2017, 130(11), p. e485-e486.
360. AKGEDIK, R., et al. Swyer-James-Macleod syndrome mimicking an acute pulmonary embolism: a report of six adult cases and a retrospective analysis. *Clin Respir J*, 2018, 12(2), p. 404-409.
361. MUNTEANU, O., et al. Dueling diseases - seven cases of Swyer-James-MacLeod syndrome in non-CF bronchiectasis adult patients. *European Respiratory Journal*, 2019, 54(suppl 63), p. PA4579.
362. ABDULLA, O., CAIN, J., HOWELLS, J. Swyer-James-MacLeod syndrome with unilateral pulmonary fibrosis: a case report. *BJR Case Rep*, 2017, 3(4), p. 20160105.
363. BERNARDI, F., et al. Swyer-James syndrome: bronchoalveolar lavage findings in two patients. *Eur Respir J*, 1995, 8(4), p. 654-657.
364. GARG, R., et al. Swyer-James-MacLeod syndrome with ipsilateral herniation of hyperinflated hyperlucent lung. *BMJ Case Rep*, 2011, 2011.
365. SONI, R., BARNES, D. Macleod's syndrome presenting with spontaneous pneumothorax. *Respirology*, 1999, 4(3), p. 275-277.

366. TURCU, D.V., et al. A Case of Unilateral Hyperlucency of the Lung: a Rare Adult Occurrence of Swyer-James-MacLeod Syndrome. *Maedica (Buchar)*, 2018, 13(2), p. 143-146.
367. YUCE, M., et al. An unusual cause of pulmonary hypertension: Swyer-James-Macleod syndrome. *Int J Cardiol*, 2016, 223, p. 212-214.
368. MATCOVSCHI, S., et al. Noțiuni de reabilitare pulmonară. 2011, p. 52.
369. VIDAILLAC, C., et al. Gender differences in bronchiectasis: a real issue? *Breathe (Sheff)*, 2018, 14(2), p. 108-121.
370. BROOKE-HOLLIDGE, A., CONWAY, J., LEWIS, A. Gender differences in non-cystic fibrosis bronchiectasis severity and bacterial load: the potential role of hormones. *Thorax*, 2021, 76(15), p. 1753-1760.
371. RAGHAVAN, D., JAIN, R. Increasing awareness of sex differences in airway diseases. *Respirology*, 2016, 21(3), p. 449-459.
372. YANG, B., et al. Female Reproductive Factors and the Risk of Bronchiectasis: A Nationwide Population-Based Longitudinal Study. *Biomedicine*, 2022, 10(2).
373. KLEIN, S.L., FLANAGAN, K.L. Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 2016, 16(10), p. 626-638.
374. MORRISSEY, B.M., HARPER, R.W. Bronchiectasis: sex and gender considerations. *Clin Chest Med*, 2004, 25(2), p. 361-372.
375. LEDDA, R.E., et al. Imaging in non-cystic fibrosis bronchiectasis and current limitations. *BJR/Open*, 2021, 3(1), p. 20210026.
376. SINGH, A., BHALLA, A.S., JANA, M. Bronchiectasis Revisited: Imaging-Based Pattern Approach to Diagnosis. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2018.
377. TULEK, B., et al. Phenotyping of chronic obstructive pulmonary disease using the modified Bhalla scoring system for high-resolution computed tomography. *Can Respir J*, 2013, 20(2), p. 91-96.
378. MUNTEANU, O., et al. Paratracheal air cysts in patients with non-CF bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, 2018, 52(suppl 62), p. PA2671.
379. ALMAGRO, P., et al. Insights into Chronic Obstructive Pulmonary Disease as Critical Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15, p. 755-764.
380. ÖCAL, S., et al. Factors associated with pulmonary hypertension and long-term survival in bronchiectasis subjects. *Respir Med*, 2016, 110, p. 109-114.
381. KUO, M.C., et al. Type 2 diabetes: an independent risk factor for tuberculosis: a nationwide population-based study. *PLoS One*, 2013, 8(11), p. e78924.
382. FOE-ESSOMBA, J.R., et al. Diabetes mellitus and tuberculosis, a systematic review and meta-analysis with sensitivity analysis for studies comparable for confounders. *PLoS One*, 2021, 16(12), p. e0261246.
383. LI, M., et al. Global, regional, and national prevalence of diabetes mellitus in patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*, 2021, 13(1), p. 127.
384. KO, P.Y., et al. Diabetes mellitus increased all-cause mortality rate among newly-diagnosed tuberculosis patients in an Asian population: A nationwide population-based study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 133, p. 115-123.

385. KAUR, R., et al. Tuberculosis and Diabetes: increased hospitalisations and mortality associated with renal impairment. *Intern Med J*, 2021.
386. PERRY, K.M.A., KING, D.S. Bronchiectasis: Study of Prognosis Based on Follow-up of 400 Patients. *Anesthesia & Analgesia*, 1942, 21(1), p. 13-14.
387. KONIETZKO, N.F., CARTON, R.W., LEROY, E.P. Causes of death in patients with bronchiectasis. *Am Rev Respir Dis*, 1969, 100(6), p. 852-858.
388. CHOI, H., et al. Increased mortality in patients with non cystic fibrosis bronchiectasis with respiratory comorbidities. *Sci Rep*, 2021, 11(1), p. 7126.
389. SIN, S., et al. Mortality risk and causes of death in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Res*, 2019, 20(1), p. 271.
390. LIN, C.Y., et al. Predicting mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients using distance-saturation product. *Ann Med*, 2021, 53(1), p. 2034-2040.
391. KENNEDY, J., et al. Outcomes Of Non-Cystic Fibrosis Related Bronchiectasis Post Lung Transplantation. *Intern Med J*, 2021.
392. ONEN, Z.P., et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med*, 2007, 101(7), p. 1390-1397.
393. KEISTINEN, T., et al. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *Eur Respir J*, 1997, 10(12), p. 2784-2787.
394. BTS statement on criteria for specialist referral, admission, discharge and follow-up for adults with respiratory disease. *Thorax*, 2008, 63 Suppl 1, p. i1-i16.
395. MUNTEANU, O., SALZER, H.J.F. Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: from Programmatic Management to Personalized Medicine. *Respiration*, 2017, 93(6), p. 404-405.
396. ANWAR, G.A., et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. *Respir Med*, 2013, 107(7), p. 1001-1007.
397. ARTARAZ, A., et al. Development and initial validation of the bronchiectasis exacerbation and symptom tool (BEST). *Respir Res*, 2020, 21(1), p. 18.
398. CARTIER, Y., et al. Bronchiectasis: accuracy of high-resolution CT in the differentiation of specific diseases. *AJR Am J Roentgenol*, 1999, 173(1), p. 47-52.
399. LYNCH, D.A., et al. Correlation of CT findings with clinical evaluations in 261 patients with symptomatic bronchiectasis. *AJR Am J Roentgenol*, 1999, 173(1), p. 53-58.
400. MARTÍNEZ-GARCÍA, M.A., et al. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*, 2007, 132(5), p. 1565-1572.
401. SEITZ, A.E., et al. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993-2006. *Chest*, 2010, 138(4), p. 944-949.

ANEXE

Anexa 1.

Chestionar privind calitatea vieții la pacienții cu bronșiectazii non-fibroză chistică

QOL-B CHESTIONAR PRIVIND CALITATEA VIEȚII – BRONȘIECTAZIE

Înțelegerea impactului bolii dvs. și al tratamentelor asupra vieții de zi cu zi îi poate ajuta pe medicii dvs. să vă supravegheze sănătatea și să vă adapteze tratamentele. Din acest motiv, am dezvoltat un chestionar privind calitatea vieții, special pentru persoanele care au bronșiectazie. Vă mulțumim că ați fost de acord să completați acest chestionar.

Instrucțiuni: Următoarele întrebări fac referire la starea dvs. actuală de sănătate, așa cum o percepeți dvs. Informațiile pe care ni le furnizați ne vor permite să înțelegem mai bine cum vă simțiți în viața dvs. de zi cu zi.

Vă rugăm să răspundeți la toate întrebările. Nu există răspunsuri corecte sau greșite! Dacă nu sunteți sigur(ă) cum să răspundeți, alegeți răspunsul care vi se pare că este cel mai apropiat de situația dvs.

Secțiunea I. Calitatea vieții *Vă rugăm să bifați căsuța care corespunde răspunsului dvs.*

În ultima săptămână, în ce măsură ați avut dificultăți:

	Dificultate mare	Dificultate moderată	Dificultate redusă	Nicio dificultate
1. Să efectuați activități care necesită mult efort, cum ar fi grădăritul sau exercițiile fizice.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Să mergeți pe jos la fel de repede ca ceilalți (familie, prieteni etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Să duceți obiecte grele, cum ar fi cărți sau sacose de cumpărături	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Să urcați la etaj pe scări	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

În ultima săptămână, indicați cât de des:

	Întotdeauna	Desori	Câteodată	Niciodată
5. V-ați simțit bine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. V-ați simțit obosit(ă)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. V-ați simțit neliniștit(ă)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. V-ați simțit plin(ă) de energie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. V-ați simțit epuizat(ă)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. V-ați simțit trist(ă)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. V-ați simțit deprimat(ă)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Continuați pe pagina următoare

©2010, Quttnar, Marciel, & Barker. Revised 2012
QOL-B_V3.1_Romanian_Romania_Final_13100_8 July 2013

QOL-B, Version 3.1 Page 1

QOL-B CHESTIONAR PRIVIND CALITATEA VIEȚII – BRONȘIECTAZIE

În prezent urmați tratamente pentru bronșiectazie (precum medicamente administrate pe cale orală sau inhalatorie, dispozitive PEP [cu presiune expiratorie pozitivă], RC-Cornet ori fizioterapie respiratorie)?

Da Nu (Treceți la întrebarea 15 aflată în josul paginii)

Vă rugăm să încercuți numărul care corespunde răspunsului dvs. Alegeți numai un singur răspuns pentru fiecare întrebare.

12. În ce măsură vă îngreunează tratamentele pentru bronșiectazie viața de zi cu zi?

- Deloc
- Puțin
- Moderat
- Mult

13. În prezent, cât timp petreceți zilnic pentru a face tratamentele pentru bronșiectazie?

- Mărit
- Destul de mult
- Puțin
- Aprinde deloc

14. Cât de dificil este pentru dvs. să vă faceți timp în fiecare zi pentru tratamentele pentru bronșiectazie?

- Deloc
- Puțin
- Moderat
- Foarte

Vă rugăm să încercuți numărul care corespunde răspunsului dvs. Alegeți numai un singur răspuns pentru fiecare întrebare.

15. Care credeți că este starea dvs. de sănătate în prezent?

- Excelentă
- Bună
- Nu prea bună
- Proastă

Continuați pe pagina următoare

©2010, Quttnar, Marciel, & Barker. Revised 2012
QOL-B_V3.1_Romanian_Romania_Final_13100_8 July 2013

QOL-B, Version 3.1 Page 2

QOL-B CHESTIONAR PRIVIND CALITATEA VIEȚII – BRONȘIECTAZIE

Vă rugăm să selectați o căsuță care corespunde răspunsului dvs.

Gândindu-vă la starea dvs. de sănătate din ultima săptămână, indicați în ce măsură este adevărată fiecare afirmație cu privire la dvs.:

	Complet adevărat	În mare măsură adevărat	Puțin adevărat	Deloc adevărat
16. Trebuie să îmi limitez activitățile care necesită mult efort, cum ar fi mersul pe jos sau exercițiile fizice.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Trebuie să stau acasă mai mult decât îmi doresc.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Mă îngrijorează prezența altor persoane bolnave în apropierea mea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Îmi este dificil să am contact intim cu un partener (sărut, îmbrățișat, activitate sexuală)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Dacă o viață normală	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Mă îngrijorez că sănătatea mea se va înrăutăți	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Cred că tusea mea îi deranjează pe ceilalți	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Desori mă simt singur(ă)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Mă simt sănătos/sănătoasă	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Îmi este dificil să-mi fac planuri de viitor (vacanțe, participare la evenimente în familie etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Mă simt stânjenit(ă) atunci când tușesc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vă rugăm să încercuți numărul sau să bifați căsuța care corespunde răspunsului dvs.

În ultima săptămână:

27. În ce măsură v-a fost greu să mențineți ritmul la locul de muncă, în cadrul activităților casnice sau în cadrul altor activități de zi cu zi?

- Nu v-a fost greu să mențineți ritmul
- Ați reușit să mențineți ritmul, dar a fost dificil
- Ați rămas în urmă
- Nu ați putut face deloc aceste activități

	Întotdeauna	Desori	Câteodată	Niciodată
28. Cât de des faptul că aveți bronșiectazie v-a stat în calea atingerii obiectivelor la locul de muncă, acasă, în familie sau a celor personale?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Continuați pe pagina următoare

©2010, Quttnar, Marciel, & Barker. Revised 2012
QOL-B_V3.1_Romanian_Romania_Final_13100_8 July 2013

QOL-B, Version 3.1 Page 3

QOL-B CHESTIONAR PRIVIND CALITATEA VIEȚII – BRONȘIECTAZIE

Secțiunea II. Simptome respiratorii *Vă rugăm să bifați căsuța care corespunde răspunsului dvs.*

Indicați cum v-ați simțit în ultima săptămână:

	Deloc	Puțin	Destul de mult	Mult
29. Ați resimțit o acumulare excesivă de mucus în piept?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Ați tușit în timpul zilei?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Ați fost nevoit(ă) să eliminați mucus atunci când ați tușit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

32. Sputa eliminată a fost în mare măsură:

<input type="checkbox"/> Incoloră	<input type="checkbox"/> Incolor-gălbui	<input type="checkbox"/> Gălbui-verzui
<input type="checkbox"/> Maronie până la maron închis	<input type="checkbox"/> Verziu cu urme de sânge	<input type="checkbox"/> Nu știu

Cât de des în ultima săptămână:

	Întotdeauna	Desori	Câteodată	Niciodată
33. Ați avut senzație de lipsă de aer în timpul unei activități care presupune efort, cum ar fi treburile casnice sau activitățile prin curte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Ați avut respirație gherțoasă?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Ați avut dureri în piept?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Ați avut senzația de lipsă de aer în timp ce vorbeai?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. V-ați trezit în timpul nopții din cauză că tușea?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările.

VĂ MULȚUMIM PENTRU AJUTOR!

©2010, Quttnar, Marciel, & Barker. Revised 2012
QOL-B_V3.1_Romanian_Romania_Final_13100_8 July 2013

QOL-B, Version 3.1 Page 4

QOL-B ОПРОСНИК ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ БРОНХОЭКТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Понимание влияния вашего заболевания и лечения на вашу повседневную жизнь может помочь вашему врачу наблюдать за состоянием вашего здоровья и корректировать лечение. Ввиду этого мы разработали специальный опросник для оценки качества жизни у людей, страдающих бронхоэктатической болезнью. Спасибо, что согласились заполнить этот опросник.

Инструкции Ниже приведены вопросы о состоянии вашего здоровья на данный момент согласно вашей собственной оценке. Эта информация позволит нам лучше понять, как вы чувствуете себя в повседневной жизни.

Просим дать ответы на все вопросы. **Нет правильных или неправильных ответов!** Если вы не уверены, как ответить, выберите тот ответ, который кажется наиболее близким к вашей ситуации.

Раздел I. Качество жизни Пожалуйста, отметьте галочкой квадратик, соответствующий вашему ответу.

В какой мере вы испытывали затруднения в течение прошедшей недели:

	Больше затруднения	Умеренные затруднения	Небольшие затруднения	Затруднений не было
1. Занимаясь активными видами деятельности, такими как работа в саду (огороде) или физическое упражнение.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Во время ходьбы с такой же скоростью, как и другие (члены семьи, друзья и пр.).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Перенос тяжёлые вещи, такие как книги, продукты или сумки с покупками.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Поднимаясь на один пролет по лестнице.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Укажите, как часто в течение прошедшей недели:

	Постоянно	Часто	Иногда	Никогда
5. Вы чувствовали себя хорошо.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Вы испытывали усталость.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Вы испытывали тревогу.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Вы чувствовали себя энергичным/энергичной.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Вы чувствовали себя изможденным/изможденной.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Вы испытывали грусть.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. У вас было подавленное настроение.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Продолжение на следующей странице

QOL-B ОПРОСНИК ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ БРОНХОЭКТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Проходите ли вы в настоящее время лечение бронхоэктатической болезни (напр., пероральные или инъекционные лекарства, устройства для облегчения отхождения мокроты или физиотерапия грудной клетки, в том числе процедуры, проводимые вами самостоятельно на дому)?

Да Нет (перейдите к вопросу 15 внизу страницы)

Пожалуйста, обведите кружочком цифру, соответствующую вашему ответу. Пожалуйста, выберите только один ответ на каждый вопрос.

12. Насколько лечение бронхоэктатической болезни затрудняет вашу повседневную жизнь?
1. Ничуть
 2. Немного
 3. Умеренно
 4. Очень
13. Сколько времени вы тратите ежедневно на лечение бронхоэктатической болезни в настоящее время?
1. Много
 2. Умеренное количество
 3. Немного
 4. Почти никакого
14. Насколько вам трудно включать лечение бронхоэктатической болезни в ежедневный распорядок дня?
1. Ничуть
 2. Немного
 3. Умеренно
 4. Очень

Пожалуйста, обведите кружочком цифру, соответствующую вашему ответу. Пожалуйста, выберите только один ответ на каждый вопрос.

15. По нашему мнению, каково состояние вашего здоровья в настоящее время?
1. Отличное
 2. Хорошее
 3. Неплохое
 4. Плохое

Продолжение на следующей странице

QOL-B ОПРОСНИК ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ БРОНХОЭКТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Пожалуйста, выберите квадратик, соответствующий вашему ответу.

Укажите, насколько верно является каждое утверждение в отношении состояния вашего здоровья на прошедшей неделе.

	Совершенно верно	По большей части верно	Отчасти верно	Совершенно неверно
16. Мне приходится ограничивать активные виды деятельности, такие как ходьба или физическое упражнение.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Мне приходится проводить больше времени дома, чем в хучу.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Меня беспокоит возможность контакта с большими людьми.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Я испытываю затруднения при интимной близости с партнером/партнершей (позолуи, объятия, сексуальная активность).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Я веду нормальный образ жизни.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Я беспокоюсь о том, что состояние моего здоровья ухудшится.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Думаю, мой кашель доставляет беспокойство другим людям.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Я часто испытываю чувство одиночества.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Я чувствую себя здоровым/здоровой.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Мне тяжело строить планы на будущее (отпуск, посещение семейных мероприятий и пр.).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Я стесняюсь своего кашля.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Пожалуйста, обведите кружочком цифру, соответствующую вашему ответу, или отметьте галочкой соответствующий квадратик.

В течение прошедшей недели:

27. Насколько трудно вам было справиться с работой, домашними делами или другими видами повседневной деятельности?
1. Вам было не трудно справиться
 2. Вам было трудно, но вы справились
 3. Вы отчасти справились с этими видами деятельности
 4. Вы вообще не могли заниматься этими видами повседневной деятельности
- | | Постоянно | Часто | Иногда | Никогда |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 28. Как часто бронхоэктатическая болезнь мешает вам добиваться поставленных целей на работе, в домашние, семейных или личных делах? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Продолжение на следующей странице

QOL-B ОПРОСНИК ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ БРОНХОЭКТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Раздел II. Респираторные симптомы Пожалуйста, отметьте галочкой квадратик, соответствующий вашему ответу.

Укажите, как вы себя чувствовали в течение прошедшей недели:

	Постоянно	Часто	Иногда	Никогда
29. Испытывали ли вы чувство заложенности в груди?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Вы кашляли в течение дня?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Испытывали ли вы необходимость откашливать мокроту?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

32. В большинстве случаев мокрота была:
- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Прозрачной | <input type="checkbox"/> Прозрачной или желтоватой | <input type="checkbox"/> Желтовато-зеленой |
| <input type="checkbox"/> Темно-коричневой | <input type="checkbox"/> Зеленой с прожилками крови | <input type="checkbox"/> Не знаю |

Как часто в течение прошедшей недели:

	Постоянно	Часто	Иногда	Никогда
33. У вас была одышка во время более активной деятельности, такой как работа по дому или во дворе?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. У вас было свистящее дыхание?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Вы испытывали боль в груди?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Вы испытывали одышку, когда разговаривали?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. Вы просыпались ночью из-за кашля?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Убедитесь, что вы ответили на все вопросы.

СПАСИБО ЗА ПОМОЩЬ!

ACTE DE IMPLEMENTARE

	<p style="text-align: center;">INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</p> <p style="text-align: center;">Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</p>	Pag. 5 / 5		
<p>APROB Prorector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.</p> <p style="text-align: right;"> Stanislav GROPPA</p> <p style="text-align: right;">"29" 01 2021</p>				
<p>ACTUL nr.4 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)</p>				
<ol style="list-style-type: none">Denumirea ofertei pentru implementare: TESTAREA CANTITATIVĂ A IgG antiASPERGILLUS PRIN METODA IMMUNOCAP PENTRU IDENTIFICAREA DIFERITOR FORME DE ASPERGILOZE PULMONARE LA PACIENȚII ADULȚI CU BRONȘIECTAZIIAutori: MUNTEANU Oxana, dr. șt. med., conf. univ., BOTNARU Victor, dr. hab. șt. med, prof.univ., RUSU Doina dr. șt. med., conf. univ., șef secție IMSP IFP "Chiril Draganiuc", DAVID Aliona dr. șt. med., șef secție IMSP IFP "Chiril Draganiuc".Numărul inovației: Nr. 5820 din 29 ianuarie 2021.Unde și când a fost implementată: secția FP3 a IMSP IFP „Chiril Draganiuc”, perioada 2016-2021 aa.Eficacitatea implementării: În cadrul studiului efectuat prin testarea a 90 pacienți cu bronșiectazii diagnosticul de aspergiloze pulmonare a fost stabilit în 28 cazuri, ceea ce a reprezentat o pondere de 31%. Printre formele de aspergiloză s-au identificat 20 pacienți cu aspergiloză pulmonară cronică, 6 pacienți cu bronșită aspergilară și 2 pacienți cu aspergiloză bronhopulmonară alergică. Utilizarea testului cu determinarea titrului serologic al IgG <i>Aspergillus fumigatus</i> a demonstrat o sensibilitate de 85,7% și o specificitate de 94,7%, ceea ce permite recomandarea acestui test pentru identificarea pacienților cu aspergiloze în rândul pacienților cu bronșiectazii.Rezultatele: Propunerea se prezintă a fi una utilă și a fost implementată în activitatea clinică a IMSP IFP "Chiril Draganiuc" și inclusă în protocolul clinic național "Aspergiloza bronhopulmonară alergică la adult" și protocolul clinic național "Bronșiectaziile la adult" ca și test diagnostic recomandat în evaluarea acestor categorii de pacienți.				
<p>Prezenta inovație a fost implementată conform descrierii în cerere.</p> <table><tr><td data-bbox="405 1590 829 1821"><p>Director IMSP IFP „Chiril Draganiuc” Șef Departament Cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ.</p><p><i>Chiril Draganiuc</i></p></td><td data-bbox="829 1590 1382 1821"><p> Sofia ALEXANDRU</p><p> Elena RAEVSCHI</p></td></tr></table>			<p>Director IMSP IFP „Chiril Draganiuc” Șef Departament Cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ.</p> <p><i>Chiril Draganiuc</i></p>	<p> Sofia ALEXANDRU</p> <p> Elena RAEVSCHI</p>
<p>Director IMSP IFP „Chiril Draganiuc” Șef Departament Cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ.</p> <p><i>Chiril Draganiuc</i></p>	<p> Sofia ALEXANDRU</p> <p> Elena RAEVSCHI</p>			



APROB

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


Stanislav GROPPA

29.01.2021

ACTUL nr.3
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** TESTUL LDBIO ASPERGILLUS ICT IgM/IgG) ÎN IDENTIFICAREA DIFERITOR FORME DE ASPERGILOZE PULMONARE LA PACIENȚII ADULȚI CU BRONȘIECTAZII

2. **Autori:** MUNTEANU Oxana, dr. șt. med., conf. univ., BOTNARU Victor, dr. hab. șt. med, prof.univ., RUSU Doina dr. șt. med., conf. univ., șef secție IMSP IFP "Chiril Draganiuc", BICIU Tamara biolog, laborator IMSP IFP "Chiril Draganiuc".

3. **Numărul inovației:** Nr. 5819 din 29 ianuarie 2021.

4. **Unde și când a fost implementată:** secția consultativă și secția FP3 a IMSP IFP „Chiril Draganiuc”, perioada 2018-2021 aa.

5. **Eficacitatea implementării:** În cadrul studiului efectuat prin testarea a 90 pacienți cu bronșiectazii diagnosticul de aspergiloze pulmonare a fost stabilit în 28 cazuri, ceea ce a reprezentat o pondere de 31%. Printre formele de aspergiloză s-au identificat 20 pacienți cu aspergiloză pulmonară cronică, 6 pacienți cu bronșită aspergilară și 2 pacienți cu aspergiloză bronhopulmonară alergică. Utilizarea testului LDBIO ASPERGILLUS ICT (IgM/IgG) a demonstrat 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 bronșiectazii.

6. **Rezultatele:** Propunerea se prezintă a fi una utilă și a fost implementată în activitatea clinică a IMSP IFP "Chiril Draganiuc" și recomandată a fi inclusă în protocolul clinic național "Aspergiloza bronhopulmonară alergică la adult" și protocolul clinic național "Bronșiectaziile la adult" ca și test diagnostic de screening recomandat în evaluarea acestor categorii de pacienți.

Prezenta inovație a fost implementată conform descrierii în cerere.


Director
IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

Sofia ALEXANDRU


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

Elena RAEVSCHI



APROB

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


Stanislav GROPPA

2022

ACTUL nr. 20
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: METODA DE MĂSURARE A DIAMETRELOR VASELOR PULMONARE ȘI AORTEI (DAP, DAPD, DAPS, DAOD, DAOA; DAP/DAOA; DAP/DAOD) PRIN HRCT TORACE PENTRU DIAGNOSTICAREA HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONȘIECTAZII

2. Autori: MUNTEANU Oxana, dr. șt. med., conf. univ., BOTNARU Victor, dr. hab. șt. med. prof. univ., ONEA Leonid, Medic imagist

3. Numărul inovației: Nr. 5898 din 21 aprilie 2022

4. Unde și când a fost implementată: secția FP3 a IMSP IFP „Chiril Draganiuc”, perioada 2018-2022 aa.

5. Eficacitatea implementării: În cadrul studiului efectuat prin analiza a 448 pacienți cu bronșiectazii au fost identificați 137 cazuri cu HTP demonstrată prin EcoCG. Utilizarea marcherilor imagistici (diametrul trunchiului arterei pulmonare peste 29,8 mm și raportul diametrului trunchiului arterei pulmonare/diametrul aortei ascendente peste 1) a demonstrat o sensibilitate și specificitate înaltă pentru diagnosticul HTP la pacienții cu bronșiectazii, ceea ce permite recomandarea acestora în evaluarea și monitorizarea pacienților cu bronșiectazii.

6. Rezultatele: Hipertensiunea pulmonară (HTP) este una dintre complicațiile severe la pacienții cu patologii pulmonare cronice din care fac parte și bronșiectaziile. Este dovedit impactul negativ al HTP asupra prognosticului bolii, cu diminuarea speranței de viață și a calității vieții acestor pacienți. HRCT torace este o metoda indispensabilă pentru diagnosticul bronșiectaziilor, iar identificarea indicilor imagistici, care ar confirma prezența HTP va contribui la diagnosticarea mai devreme cu ajustarea tratamentului și creșterea speranței de viață. Metoda a argumentat ca și indicator de HTP diametrul trunchiului arterei pulmonare peste 29,8 mm, dar și a raportului diametrul trunchiului arterei pulmonare/diametrul aortei ascendente peste 1 cu o sensibilitate și specificitate înaltă la pacienții cu bronșiectazii.

Prezenta inovație a fost implementată conform descrierii în cerere.


Director
IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

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


Sofia ALEXANDRU


Elena RAEVSCHI



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5819

Pentru inovația cu titlul

**TESTUL LDBIO ASPERGILLUS ICT IgM/IgG
ÎN IDENTIFICAREA DIFERITOR FORME DE
ASPERGILOZE PULMONARE LA PACIENȚII
ADULȚI CU BRONȘIECTAZII**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**MUNTEANU Oxana, BOTNARU Victor,
RUSU Doina, BICIU Tamara**

Data eliberării 29 ianuarie 2021

L.Ș.


(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5820

Pentru inovația cu titlul
**TESTAREA CANTITATIVĂ A IgG
antiASPERGILLUS PRIN METODA IMMUNOCAP
PENTRU IDENTIFICAREA DIFERITOR FORME
DE ASPERGILOZE PULMONARE LA PACIENȚII
ADUȚI CU BRONȘIECTAZII**

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

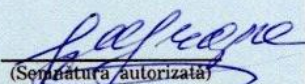
Se recunoaște calitatea de autor(i)

**MUNTEANU Oxana, BOTNARU Victor,
RUSU Doina, DAVID Aliona**



Data eliberării 29 ianuarie 2021

L.Ș.


(Semnătură autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5898

Pentru inovația cu titlul

**METODA DE MĂSURARE A DIAMETRELOR VASELOR
PULMONARE ȘI AORTEI (DAP, DAPD, DAPS, DAOD,
DAOA; DAP/DAOA; DAP/DAOD) PRIN HRCT TORACE
PENTRU DIAGNOSTICAREA HIPERTENSIUNII
PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONȘIECTAZII**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**MUNTEANU Oxana, BOTNARU Victor,
ONEA Leonid**



Data eliberării 21 aprilie 2022

L.Ș.


(Semnătura autorizată)

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe proprie răspundere că materialele prezentate în teza de doctor habilitat, se referă la propriile activități și realizări, în caz contrar urmând să suport consecințele, în conformitate cu legislația în vigoare.

Munteanu Oxana

2/05/22



CV AL AUTORULUI



Curriculum Vitae

Munteanu Oxana

INFORMAȚII PERSONALE Munteanu Oxana



📍 Mircea cel Bătrân 39, ap 485, Chișinău, 2075

☎ 022990170 📠 069010766

✉ oxana.munteanu@usmf.md

Data nașterii 11/10/1978 | **Naționalitatea** moldoveancă

LOCUL DE MUNCA USMF "Nicolae Testemițanu", Departamentul Medicină Internă, Disciplina de pneumologie și alergologie

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

ianuarie 2008 – ianuarie 2016

Asistent universitar, Departamentul medicină internă, Disciplina de pneumologie și alergologie USMF "Nicolae Testemițanu"

ianuarie 2016 până în prezent

Conferențiar universitar, Departamentul medicină internă, Disciplina de pneumologie și alergologie USMF "Nicolae Testemițanu"

EDUCAȚIE ȘI FORMARE

2011 Teza de doctor în medicină "Particularitățile clinico-morfologice și imagistice ale pneumonitelor interstițiale idiopatice"

2004-2007

Secundariat clinic Ftziopneumologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

2001-2004

Rezidențiat Medicină Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"

1995-2001

Studii universitare, Facultatea Medicină Generală, USMF "Nicolae Testemițanu"

CURSURI ȘI STAGIERI

9-12 iunie 2010, București, România Societatea Română de Pneumologie
Redactarea și publicarea unei lucrări științifice

Septembrie, 2010, Barcelona, Spania ERS Postgraduate Courses
1. Idiopathic pulmonary fibrosis.
2. Imaging and pathology of the lung.

24-26 octombrie 2013, Vama, România UNIVERSITY HOSPITAL LEWISHAM, LONDRA & SOCIETATEA ROMÂNĂ DE PNEUMOLOGIE
Pneumopatii interstițiale și protocoale

Octombrie, 2014, Sibiu, România	Cursuri precongres organizate de Societatea Română de Pneumologie: Pneumopatii Interstițiale Difuze – abord multidisciplinar.
Ianuarie 2015	ERS ONLINE School Courses Prepare your congress contribution - How to get your abstract accepted
Februarie 2015, Atena, Grecia	ERS Research Seminar IPF and cancer: wounds that do not heal
Iunie 2015 Borstel, Germania	EACCTB European Advanced Course in Clinical Tuberculosis 20 Satellite Workshop "Management of non-tuberculous mycobacteria (NTM) pulmonary disease
Septembrie, 2015	ERS ONLINE School Courses Prepare your congress contribution - How to chair thematic poster and poster discussion
Iunie 2016, Lisabona, Portugalia	ERS course. Summer school of adult respiratory medicine.
Iunie 2016, Praga, Cehia	PNEUMO UPDATE EUROPE 2016
Octombrie, 2016, Poiana Brașov, România	Cursuri precongres organizate de Societatea Română de Pneumologie Diagnosticul practic al pneumopatiilor interstițiale difuze. Bronșiectaziile un orfan cu mai mulți părinți.
Februarie 2017, Barcelona, Spania	Research Seminar – Precision medicine in airway diseases. ERS course. Pulmonary rehabilitation. ERS bursaries.
Aprilie 2017, Atena, Grecia	Simpozionul de exigență și excelență în fiziopatologia respiratorie.
Mai 2017, Covasna, Romania	Imunomodularea. Imunodeficiențele primare. Cursuri preconferință.
Mai 2017, Brașov, România	Stagiu de pregătire la Disciplina Pneumologie, Clinica de pneumologie, UMF Târgu Mureș.
3-31 mai 2017, Tîrgu Mureș, România	ERS course. Pulmonary hypertension and pulmonary vascular disease.
Iunie 2017, Lausanne, Elveția	Universitatea Leipzig. Metode moderne de predare.
12-22 sept 2017 Chișinău, Moldova	Universitatea Leipzig. Învățarea bazată pe probleme clinice.
Februarie 2018 Roma, Italia	ERS course. Clinical exercise testing: advanced. ERS bursaries.
Septembrie, 2018 Paris, Franța	Precongress ERS courses: Imaging of the chest. Heart-lung interaction.
Sept 2018, Vama, Romania	Protocoale în pneumologie.

Alte limbi străine cunoscute	INTELEGERE		VORBIRE		SCRIERE
	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	
Engleza	B2	B2	B2	B2	B2
Certificat nr.LS192/14 din 23.06.2014					
Franceza	B2	B2	B2	B2	B2

Niveluri: A1/2: Utilizator elementar - B1/2: Utilizator independent - C1/2: Utilizator experimentat
 Cadrul european comun de referință pentru limbi străine

Competențe informatice • o bună cunoaștere a instrumentelor Microsoft Office™, Photoshop, Adobe Premiere, Adobe Indesign

Permis de conducere
 Permis de conducere categoria B

INFORMATII SUPLIMENTARE

Publicații

Granturi și premii

143 publicații în perioade 2007-2022, inclusiv în reviste cu impact factor

1. ERS Congress Silver Sponsorship, Septembrie 2010, Barcelona, Spania
2. Bursier cursul ERS: Summer school of adult respiratory medicine. Iunie 2016, Lisabona, Portugalia
3. Bursier cursul ERS: Research Seminar – Precision medicine in airway diseases. Februarie 2017, Barcelona, Spania
4. Bursier cursul ERS: Pulmonary rehabilitation. Aprilie 2017, Atena, Grecia
5. Bursier cursul ERS: Pulmonary hypertension and pulmonary vascular disease. Iunie 2017, Lausanne, Elveția
6. ERS Congress Silver Sponsorship, Septembrie 2018, Paris, Franța

Proiecte

REACH-4 Moldova, (Cercetare, Educare și Fortificare de Capacități în Sănătate pentru Moldova), dezvoltat în parteneriat cu Universitatea Lübeck, Germania și finanțat de Agenția Germană pentru Mobilitate Academică DAAD 2013-2017

“EMBARC” is the European Multicenter Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (established in 2012). The EMBARC registry is a database development which will collect clinical data derived from patient’s resident across Europe and who have non-CF bronchiectasis

Afilieri

Membru al Societății Europene de Respirologie din 2009

Membru al Societății Române de Pneumologie din 2008

Cofondator al Societății de Respirologie VIAREMO din Moldova în 2010

Membru TBnet din 2014

CPAnet membru al comitetului de administrare din 2017