

616.2
A 16

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

**Actualități în diagnosticul
și tratamentul infecțiilor respiratorii
inferioare nespecifice**

Îndrumare metodică

CHIȘINĂU
2013

CZU 616.2-071-08(076.5)

A 16

Aprobat de Consiliul metodic central al IP USMF *Nicolae Testemițanu*,
proces-verbal nr. 5 din 11.04.2012

Autori:

Doina Rusu – doctor în medicină

Victor Botnaru – doctor habilitat în medicină, profesor universitar

Alexandru Corlăteanu – doctor în medicină

Dumitru Chesov – asistent universitar

Victoria Brocovschi – asistent universitar

Cristina Toma – asistent universitar

Recenzenți:

Tatiana Dumitraș – doctor în medicină, conferențiar universitar al IP USMF
Nicolae Testemițanu

Serghei Pisarenco – doctor habilitat în medicină, conferențiar cercetător
IFP „Chiril Draganiuc”

Redactor: *Stela Chimacovschi*

Machetare computerizată: *Iulia Don*

Cursul prezent este un material didactic instructiv metodic destinat studenților.

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Actualități în diagnosticul și tratamentul infecțiilor respiratorii inferioare nespecifice: (îndrumare metodică) / Rusu Doina, Botnaru Victor, Corlăteanu Alexandru [et al.]; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*. – Ch.: CEP *Medicina*, 2013. – 109 p.

Bibliogr.: p. 109 (11 tit.). – 50 ex.

ISBN 978-9975-113-40-3.

616.2-071-08(076.5)

A 16

ISBN 978-9975-113-40-3

© CEP *Medicina*, 2013

© Doina Rusu ș.a., 2013

Cuprins

Capitolul I. Pneumoniile comunitare	4
Capitolul II. Pneumoniile nosocomiale	26
Capitolul III. Pneumoniile bacteriene	34
Capitolul IV. Pneumoniile prin germeni atipici	45
Capitolul V. Pneumoniile virale	51
Capitolul VI. Pneumoniile la imunocompromiși. Micozele pulmo- nare	63
Capitolul VII. Supurațiile pulmonare	74
Capitolul VIII. Bronșitele. Exacerbarea BPOC	81
Capitolul IX. Bronșiectaziile. Fibroza chistică	96
Bibliografie	109

PNEUMONIILE COMUNITARE

Pneumoniile sunt un grup de afecțiuni inflamatorii acute ale parenchimului pulmonar de origine infecțioasă variată (de obicei, bacteriană), caracterizate prin alveolită exsudativă și/sau infiltrat inflamator interstțial, care realizează condensare pulmonară (exprimată clinic și radiologic) și manifestări de impregnare infecțioasă.

Pneumoniile contractate în afara mediului de spital, în comunitate, sunt numite comunitare, extraspitalicești. În lume, se înregistrează 5–16 cazuri de pneumonie comunitară (PC) la 1000 de locuitori. În Moldova, incidența pneumoniilor variază de la 4% până la 8,9% din cazuri, anual fiind diagnosticate aproximativ 23000 de cazuri. Incidența pneumoniilor sporește odată cu avansarea în vârstă, la persoanele cu multiple comorbidități. În țările Europene, pneumonia se situează pe locul IV în structura generală a mortalității. Cel mai mic indice al letalității (1–3%) se observă la persoanele tinere sau de vârstă medie, fără boli asociate. Indicele letalității, la pacienții spitalizați cu pneumonii comunitare, variază de la 2% până la 30% (fiind în medie 14%), la vârstnici, la persoanele cu multiple comorbidități și la bolnavii cu pneumonii severe (care necesită tratament în serviciul de terapie intensivă), letalitatea poate atinge 50–70%. Letalitatea generală în PC constituie 10% la pacienții spitalizați și peste 30% la pacienții spitalizați în SATI.

Etiologie. Sunt cunoscuți peste 100 de agenți patogeni potențiali ai PC. Cel mai frecvent agent patogen al PC rămâne *Streptococcus pneumoniae* (pneumococul), care este responsabil de peste 30% din PC la toate vârstele.

Alți agenți patogeni (printre cei mai importanți) sunt atipicii – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella* spp. și virusurile respiratorii. Ponderea „atipicilor” constituie 6–20%, la pacienți ambulatori și peste 40%, la cei spitalizați. *Legionella pn.* este considerată o cauză frecventă a PC severe, fiind plasată pe locul II după pneumococ. Virusurile respiratorii cauzează 2–15% din PC, iar în perioada epidemiilor, frecvența pneumoniilor virale poate crește până la 30%. Frecvent se întâlnește virusul gripei, mai rar – virusurile paragripei, sințial respirator și adenovirusii.

În etiologia PC, mai rar sunt evidențiați *Haemophylus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, streptococii grup A, en-

terobacteriile Gram negative, *Klebsiella pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Pseudomonas aeruginosa*, anaerobii. Astfel *Staphylococcus aureus* este agentul cauzal al PC în 3–10% din cazuri. Incidența PC prin *Staph. aureus* crește în timpul epidemiilor de gripă. *Haemophilus influenzae* și alți bacili Gram negativi sunt responsabili de 5–18% din cazurile de pneumonii la maturi (în special la fumători, la cei cu bronșită cronică obstructivă și la bolnavii cu patologie asociată). *Pseudomonas aeruginosa* determină pneumonii la bolnavii cu bronșiectazii, fibroză chistică.

Bacteriile anaerobe sunt agenții patogeni cu predilecție ai pneumoniei prin aspirație, abcesului pulmonar și empiemului pleural. Totuși, flora anaerobă este evidențiată și în 20–30% din cazuri de PC. Circa 15% cazurile de PC sunt provocate de asociațiile microbiene – *infecții mixte*, care includ bacterii, virusuri și agenți atipici. Pentru majoritatea infecțiilor respiratorii joase, diagnosticul etiologic rămâne necunoscut: de la 50% până la 80% din cazuri.

Manifestările clinice, datele anamnestice și tabloul radiologic nu pot fi recomandate drept criterii sigure pentru stabilirea unui diagnostic etiologic al pneumoniei, dar ele pot facilita presupunerea agentului etiologic (*tabelul 1*).

Patogenic. Căile de infectare a plămânului sunt: microaspirația conținutului orofaringian, macroaspirația (aspirația unui corp străin, alimente, mase vomitive *etc.*), inhalarea microorganismelor cu aerul respirat, răspândirea hematogenă a germenilor din focarele extrapulmonare în cursul bacteriemiiilor sau septicemiilor și răspândirea nemijlocită a infecției din țesuturile adiacente afectate sau în consecința infectării directe (plaga infectată a cutiei toracice).

Datele anamnestice și agenții potențiali ai pneumoniei

Condițiile apariției	Agenții cauzali frecvenți
Etilism cronic	<i>S. pneumoniae</i> , anaerobi, bacterii Gram negative (frecvent <i>K. pneumoniae</i>), <i>Staph. aureus</i>
Bronșită cronică/tabagism	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>
Diabet zaharat/insuficiență renală cronică	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Staph. aureus</i>
Cavitate bucală nesanată/suspecție de aspirație masivă (dereglări de conștientă)	Anaerobi, bacterii Gram negative
Epidemii de gripă	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Staph. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , virusul gripei
Bronșiectazii, fibroză chistică	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Staph. aureus</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>
Narcomani intravenoși	<i>Staph. aureus</i> , anaerobi, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Contact cu sisteme de condiționare a aerului, sistemele de încălzire cu apă, piscine, jacuzzi	<i>Legionella spp.</i>
Epidemii de pneumonii în colective (elevi, militari)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
Contact cu iepuri	<i>Francisella tularensis</i>
Contact cu pisici, ovine	<i>Coxiella burnetti</i>
Contact cu păsări	<i>C. psittaci</i>
Bioterorism	Antrax, pestă, tularemie
HIV (inițial)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
HIV tardiv (CD4 sub 200/μl)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Pneumocistis jiroveci</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Aspergillus</i> , alte micobacterii, <i>P. aeruginosa</i>
Obstrucție endobronșică	Anaerobi, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Staph. aureus</i>
Călătorie în statele din sud-vest ale SUA	<i>Coccidioides spp.</i>
Călătorie în Thailand sau Asia de Sud-Est	<i>Burkholderia pseudomallei</i>

Actualmente, este clar stabilit că principala cale de infectare a porțiunilor respiratorii ale țesutului pulmonar o constituie microaspirația conținutului orofaringian atât în pneumoniile contractate în afara spitalului, cât și în cele nosocomiale.

Pneumoniile **se clasifică** după principiul etiologic, clinico-morfologic (în pneumonii lobară, de focar și interstițială) și conform gravității bolii.

Manifestările clinice (modalitatea de debut, forma clinico-morfologică, evoluția și complicațiile) ale pneumoniilor sunt în funcție de agenții etiologici și de teren (vârstă, afecțiuni preexistente, reactivitate a organismului etc).

Tabloul clinic al PC este foarte variat și, indiferent de etiologie, pacienții des prezintă debut recent cu manifestări respiratorii și fenomene de infecție acută. Simptomele pneumoniilor sunt: tusea, expectorația (la început în cantități mici; spută galbenă-verzuie sau spută ruginie în pneumonia pneumococică), dispneea, junghiul toracic (durere pleuretică), simptomele de impregnare infecțioasă (frison, febră, astenie, hiperhidroză, cefalee, stare confuză, anorexie, mialgii, transpirații, manifestări gastrointestinale etc.). În cazul pneumoniilor produse de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, virusul gripei, *Legionella species* și de *Pneumocistis jiroveci*, tusea, deseori, este neproductivă. Manifestările clinice clasice ale PC, cu debut acut, nu sunt evidente în toate cazurile sau pot lipsi, în special, la bolnavii în vârstă sau cu imunitate compromisă. Deseori, tabloul clinic se manifestă doar prin astenie, fatigabilitate, transpirații, grețuri, anorexie, dureri abdominale, dereglări de conștiință.

Prin anamnează se vor evidenția prezența factorilor favorizanți, inclusiv a bolilor concomitente cronice, bolile acute suportate recent, îmbolnăvirile recente la membrii familiei, folosirea alcoolului și a altor substanțe.

În funcție de forma clinico-morfologică, de mărimea, localizarea și stadiul evolutiv al focarului (focarelor), de condensare pulmonară, la *examenul obiectiv* se poate observa tahipneea, rămânerea în urmă a unui hemitorace, poziția forțată culcat pe partea afectată, freământul vocal accentuat, submatitatea (matitatea) fixă, fenomenele patologice la auscultare (murmur vezicular abolit sau diminuat, suflu tubar, respirație suflantă, bronhofonie, pectorilocvie afonă, raluri etc). Pentru a depista ralurile subcrepitante, ralurile uscate, crepitația sau frecătura pleurală, se

recomandă de efectuat auscultația în poziție șezândă sau în ortostază (dacă permite starea bolnavului). La pacienții în stare gravă, auscultația se face în decubit lateral: inițial pe o parte, apoi pe cealaltă.

Rezultatele examenului fizic, la fel, sunt determinate de un șir de factori: extinderea infiltrației pneumonice, vârsta pacientului, gravitatea bolii, comorbiditățile. Sindromul fizic clasic de condensare pulmonară se manifestă tipic doar la 15–30% dintre pacienți. Semnele fizice lipsesc cu desăvârșire la circa 20% dintre pacienții cu PC.

Uneori, pneumonia poate imita tabloul clinic al abdomenului acut (în pneumoniile crupoase și bronhopneumoniile cu implicarea pleurei). Prin iritarea nervilor frenic și vag, a trunchiului simpatic (în special, în implicarea pleurei diafragmatice) apar durerea abdominală (uneori cu caracter colicativ), voma repetată, încordarea mușchilor abdominali, colapsul, ileusul. Examenul neadecvat al aparatului respirator conduce la greșeli de diagnosticare.

Datorită polimorfismului manifestărilor clinice în pneumonii, pentru depistarea lor precoce, atenția uneori se va concentra asupra semnelor generale de boală (caracterul și gravitatea intoxicației) sau a manifestărilor de insuficiență respiratorie gravă. Alteori, rolul decisiv pentru diagnostic îl au fenomenele stetoacustice. Dacă fenomenele generale de infecție sunt mai slab pronunțate și starea generală a pacientului se normalizează, diagnosticul se bazează mai mult pe rezultatele examenului fizic, în special pe auscultație. În pneumoniile mai puțin întinse, cu evoluție relativ benignă semnele depistate, de obicei, se deosebesc de cele tipice pentru pneumonii.

Diagnosticul etiologic al PC este dificil, din cauza greutății de a obține produse necontaminate din sursa de infecție. În practica medicală, majoritatea agenților etiologici ai pneumoniilor ar putea fi identificați prin examenele sputei expectorate: bacterioscopia și/sau sputocultura. Prelevarea sputei și determinarea factorului etiologic întâlnesc unele dificultăți: lipsa tusei productive sau imposibilitatea de a expectora, probe nevalide de spută și/sau spută contaminată de flora cavității bucale, necesitatea respectării regulilor de prelevare și transportare, precum și necesitatea unui serviciu bacteriologic bine dotat. Unele microorganisme (micobacterii, micoplasme, clamidii, germeni anaerobi, virusuri, fungi, rikettsii, legionele, protozoare) necesită medii speciale de însămânțare și incubare îndelungată (mai multe săptămâni), metode serologice și bio-

moleculare de diagnosticare sau chiar prelevarea materialului prin biopsie pulmonară.

Microscopia directă a sputei (*bacterioscopia*) este recomandată în cazurile în care se reușește colectarea sputei. Importanță pentru examenul microbiologic al sputei este evaluarea citologică a materialului biologic: criteriul de valabilitate pentru examenul bacteriologic se consideră prezența a mai mult de 25 leucocite și mai puțin de 10 celule epiteliale plate în câmpul de vedere (microscopia optică cu mărire de 100 ori).

Dacă pacientul nu expectorează, pentru identificarea *M.tuberculosis*, *P. jiroveci* și a legionelei, sputa poate fi indusă, iar examenul citologic preliminar nu se efectuează. Bacterioscopia sputei (în practica medicală se utilizează colorațiile Gram, Giemsa și Ziehl Nielsen) este o metodă de orientare, prin care se poate stabili predominanța unui singur tip de bacterii. Dacă predomină diplococii incapsulați Gram pozitivi (pneumococ), grămezile de coci Gram pozitivi (stafilococi) sau cocobacilii Gram negativi polimorfi (*Haemophilus*), se poate stabili un diagnostic etiologic prezumptiv. Polimorfismul bacterian, predominarea enterobacteriilor Gram negative sau absența reacției inflamatorii (puține polimorfonucleare) creează probleme de interpretare, iar prelevarea materialului după inițierea antibioterapiei oferă rezultate dubioase în vederea agentului identificat.

Însămânțarea sputei este utilizată în cazurile cu evoluție gravă de pneumonie comunitară datorită sensibilității reduse și specificității joase. Importanța culturii este sporită de aprecierea cantitativă: pentru sputocultură, semnificativ este numărul de cel puțin 10^6 UFC/ml, pentru prelevatul bronhoscopic (periaj protejat) – 10^3 UFC/ml, pentru lavajul bronhoalveolar – 10^4 UFC/ml. Însămânțarea aspiratelor obținute din căile respiratorii inferioare (transtraheal sau transtoracic) este rezervată cazurilor mai speciale: situații critice, pneumonii cu deteriorare rapidă a stării pacientului, când identificarea agentului etiologic și efectuarea antibiogrammei sunt vital necesare.

Hemoculturile (în pneumonia bacteriemică), *culturile lichidului pleural sau cele ale aspiratelor* (transtraheale sau transtoracice) din căile respiratorii inferioare au valoare diagnostică mai mare. Însă, mulți pacienți cu pneumonii nu au bacteriemie, sensibilitatea hemoculturilor, chiar și la pacienții cu pneumonii pneumococice, fiind sub 25%, cu condiția recoltării sângelui până la administrarea primelor doze de antibio-

tice. Prin urmare, la toți pacienții spitalizați, în special la cei cu pneumonii severe, până la inițierea antibioterapiei, li se va colecta sânge venos pentru hemocultură (2 prelevări din 2–3 vene diferite), nu mai puțin de 20 ml sânge în fiecare probă, cu respectarea regulilor clasice de asepsie. Culturile lichidului pleural, recoltat de asemenea până la administrarea primelor doze de antibiotice, sunt pozitive doar la 30% din bolnavii cu pleurezii parapneumonice, acestea asociindu-se cu 10–15% de PC.

Diagnosticul serologic nu este considerat explorare de rutină în managementul PC, testarea serologică având semnificație epidemiologică. În ceea ce privește identificarea agenților care se cultivă dificil (atipicii, virusurile), metodele de evidențiere a anticorpilor specifici se consideră de valoare. Relevantă pentru diagnosticare este aprecierea creșterii de 4 ori a titrului de anticorpi (IgM și IgG) în seruri perechi. Determinarea nivelului înalt al imunoglobulinelor IgM (titrului acut), de asemenea, este propus de unii autori ca și metodă de diagnosticare a infecției acute cu atipici, deși metoda este mai puțin specifică și sensibilă. Se utilizează chiturile comerciale pentru EIA/ELISA și microimunofluorescență.

Actualmente este confirmată sensibilitatea mult mai înaltă (față de sputocultură și hemocultură) a testului imunocromatografic de *determinare a antigenilor* urinari al pneumococului și al legionelei (serogrupul 1, care este responsabil de 80% dintre infecțiile cu legionelă). Aceste teste rapide sunt recomandate bolnavilor cu pneumonie comunitară severă.

Reacția de *imunofluorescență* (RIF) directă (cu utilizarea de anticorpi monoclonali) este recomandată pentru identificarea *P. jiroveci* în spută și în lichidul de lavaj bronhoalveolar, pentru diagnosticarea infecțiilor virale, în special pentru gripă, etc.

Reacția de polimerizare în lanț (PCR) este o metodă de perspectivă pentru diagnosticul pneumococului, al microorganismelor atipice, al micobacteriei tuberculozei, al virusurilor și fungilor.

Actualmente, sunt aprobate criteriile agentului etiologic definitiv sau probabil. Etiologia PC se consideră definitivă dacă:

- patogenul a fost izolat din mediile necontaminate la normal (prin hemocultură, însămânțarea lichidului pleural, a aspiratelor transtraheale sau transtoracice) sau din focarele de metastază a infecției (meningită, artrită septică);

- microorganismul este potențial patogen pentru parenchimul pulmonar și nu este un colonizator al mucoasei căilor respiratorii superioare la persoanele sănătoase;

– testele serologice demonstrează o creștere ≥ 4 ori a titrului de anticorpi în serurile perechi;

– *Legionella* spp., micobacteria tuberculozei, virusul gripei sunt izolate din secretul respirator;

– testul urinar este pozitiv pentru *Legionella pn.*

Depistarea unor patogeni în secretul respirator automat îi includ în agent etiologic definitiv – *Legionella pn.*, micobacteria tuberculozei, unii fungi (când este de exemplu și confirmarea histologică).

Etiologia se consideră foarte probabilă în cazul când există:

– probele valide de spută cu rezultate pozitive ale sputoculturii (cu condiția respectării criteriilor citologice de validare a sputei și/sau prin confruntarea rezultatelor microscopiei și sputoculturii);

– titrul „acut” crescut (al IgM) către *C.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *Legionella pn.* și *Coxiella burnetii*.

Metodele complementare de diagnosticare. *Hemoleucograma* este o investigație standard în PC. Modificările hemoleucogramei în infecție sunt: VSH crescută, leucocitoza cu devierea spre formele tinere ale formulei leucocitare, granulația toxică a leucocitelor. De exemplu, leucocitoza ($\geq 10,4 \times 10^9/l$) corelează cu probabilitatea pneumoniei (care crește de 3,7 ori), iar lipsa acestui semn de laborator scade posibilitatea pneumoniei de 2 ori.

Analiza chimică a sângelui (enzimele hepatice, lactatdehidrogenaza, glicemia, urea, creatinina etc.) nu oferă informații specifice. Modificările acestor indici pot semnala existența bolilor asociate sau a complicațiilor pneumoniei, care în mare măsură determină pronosticul bolii.

Proteina C reactivă este un marker mai sensibil al pneumoniei decât creșterea temperaturii corporale sau leucocitoza. Astfel creșterea proteinei C reactive peste nivelul de 50 mg/l corelează cu probabilitatea pneumoniei, care crește de 5 ori. Nivelul proteinei C reactive corelează și cu severitatea inflamației. Pot fi prezente și alte reacții de fază acută: fibrinemia crescută, hipergamaglobulinemia. Pentru evaluarea pacienților cu stări septice sunt determinate IL – 1, IL– 6, α -TNF și nivelului seric al procalcitoninei (considerați biomarkeri ai sepsisului).

La pacienții cu semne de insuficiență respiratorie este necesară *evaluarea globală a schimbului gazos*, prin determinarea presiunii parțiale a oxigenului (PaO₂) în sângele arterial sistemic și a nivelului seric al bioxidului de carbon. Pulsoximetria (evaluarea saturației cu oxigen,

SaO₂) a devenit metodă de alternativă (cu o semnificație mai redusă) în evaluarea oxigenării și este recomandată tuturor pacienților spitalizați.

Ecografia toracelui este sensibilă în depistarea revărsatelor pleurale (de la cantitatea de minim 20 ml) și în aprecierea cantității de lichid, fiind recomandată și pentru ghidarea puncției diagnostice sau curative. *Lichidul pleural* se va examina biochimic, citologic, bacteriologic și bacterioscopic (numărarea leucocitelor cu formula leucocitară, a eritrocitelor, determinarea pH, dozarea LDH, a proteinelor, efectuarea frotiului colorat Gram și Ziehl-Neelsen, însămânțarea la flora aerobă, anaerobă și la micobacterii).

Metodele invazive de diagnosticare. Bronhoscopia (prin bronhoscopul cu fibre optice) cu periajul bronșic sau aspirația secrețiilor, lavajul bronhoalveolar cu examenul microbiologic sau alte metode invazive (aspirația transtraheală, biopsia transtoracică etc.) sunt rezervate cazurilor speciale – suspecție de tuberculoză pulmonară în lipsa tusei productive, „pneumonie obstructivă” pe fondal de carcinom bronșic, aspirația unui corp străin, dificultăți de diagnostic diferențial cu alte afecțiuni bronhopulmonare.

La pacienții cu boli concomitente se poate recurge și la alte investigații complementare, de exemplu, evaluarea ventilației pulmonare la persoanele cu BPOC, Eco-cardiografia la pacienții septici și cu patologie valvulară concomitentă.

Diagnosticul radiologic. Un diagnostic de pneumonie este incert fără confirmarea radiologică. Radiografia toracică, în incidențele posteroanterioară și laterală, este recomandată în toate cazurile de suspecție a PC. Examenul radiologic confirmă prezența pneumoniei, stabilește localizarea, extinderea și posibilă formă clinico-morfologică a pneumoniei (lobară, bronhopneumonia, pneumonia interstițială), evaluarea în dinamică a procesului patologic, inclusiv rezoluția bolii. Manifestarea radiologică tipică a pneumoniei este opacitatea, care este determinată de condensarea alveolară sau interstițială. Mai rar, unica manifestare radiologică a infiltrației pulmonare poate fi semnul siluetei (semnul Felson). Pot fi observate și alte schimbări radiologice nespecifice: relaxarea hemidiafragmului, deplasarea organelor mediastinului (în special, în pneumoniile complicate cu epanșament pleural) și adenopatia hilară.

Unele modificări radiologice (răspândirea infiltrației, colecția lichidiană pleurală, distrucția pulmonară) sivesc drept indice de gravitate a evoluției bolii și determină alegerea antibioticului. Examenul radiologic

este foarte util și în diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni bronhopulmonare. În practica medicală, de regulă, lipsa modificărilor radiologice la un pacient imunocompetent (la care s-a suspectat pneumonia) exclude acest diagnostic.

Indicații pentru CT pulmonar, la un pacient cu pneumonie, pot fi:

- pneumoniile radiologic-negative;
- pneumoniile cu modificări atipice la radiografia toracică;
- atelectazie, pleurezie, infarctul pulmonar, tuberculoză sau abcesul pulmonar;
- depistarea complicațiilor, evidențierea eventualei necrotizări, diferențierea naturii infiltrației pulmonare – indurarea pneumonică cu bronhogramă aerică sau condensarea pulmonară secundar obstrucției bronhului central;
- pneumoniile recidivante, pneumonii trenante (CT evaluează posibilele cauze: cancerul bronhopulmonar, bronșiectaziile, BPOC, sechestrul pulmonar, lichidul pleural incapsulat, traheobronhomegalia, diverticulul esofagian, sindromul lobului mediu).

CT este utilă în deciderea și direcționarea biopsiei pulmonare transbronșice sau videoasistate, în depistarea empiemului și diferențierea lui de abcesul pulmonar.

Epanșamentul pleural, de regulă limitat, complică evoluția PC în 10%–25% din cazuri și nu are semnificație în stabilirea etiologiei bolii. Distrucția pulmonară apare mai des în PC, cauzate de stafilococ, germeni Gram negativi și anaerobi, nefiind caracteristică pentru pneumoniile cu pneumococ, micoplasme și clamidii. Caracterul reticulo-nodular al infiltrației pulmonare, situată preponderent la bazele pulmonare, este caracteristic pentru PC cu micoplasme (dar în 20% din cazuri, pneumoniile cauzate de micoplasme pot decurge cu infiltrații de focar, confluențe, cu extindere polisegmentară sau chiar lobară).

Rezolvarea radiologică, de regulă, survine mai târziu decât vindecarea clinică, în special în pneumonia cu *Legionella* sau pneumonia cu *S. pneumoniae* însoțită de bacteriemie. În perioada acută a bolii nu este argumentat controlul radiologic prea des pentru a evalua decurgerea bolii pe parcursul tratamentului, cu excepția cazurilor cu agravarea stării bolnavului, când se suspectă complicații, de exemplu, empiemul pleural. În practică, controlul radiologic se repetă la a 2-a săptămână și apoi, peste o lună, pentru a exclude PC ca și complicație a unui cancer bronhopulmonar subiectiv (mai ales la persoanele cu factori de risc sporit

pentru cancerul bronhopulmonar – vârsta înaintată, tabagismul, BPOC etc) sau în cazul în care simptomele sau semnele fizice nu se ameliorează.

Conform PCN, „Pneumonia comunitară la adult”, pentru pacienții tratați ambulatoriu, investigații obligatorii sunt: hemoleucograma, glicemia, sumarul urinei, examenul radiologic al cutiei toracice în două incidențe, examenul sputei la BAAR. Spectrul investigațiilor se lărgeste la pacienții spitalizați, în special la cei cu PC severă, cu comorbidități serioase, la cei cu eșec al antibioterapiei: examen chimic desfășurat al sângelui, aprecierea proteinei C reactive și LDH serice, evaluarea indicilor coagulogramei, a oxigenării sângelui (pulsoximetrie, gazimetria sângelui arterial), examenul microbiologic. Investigațiile microbiologice, la pacienții cu PC ușoare, sunt opționale, însă trebuie efectuate la toți pacienții spitalizați cu PC, fiind indispensabile pacienților cu PC severă și celor care nu răspund la tratament. Astfel, la pacienții spitalizați cu PC severă trebuie efectuate hemoculturile, examenul sputei și/sau cel al specimenelor respiratorii (sputocultură și/sau bacterioscopie), testele urinare la antigenele pneumococic și al legionelei și examenul lichidului pleural (microscopic, însămânțarea pe medii de cultură pentru aerobi și anaerobi, micobacteria tuberculozei, determinarea antigenului pneumococic). Pentru pacienții cu suspexie clinică, radiologică sau epidemiologică de infecție cu atipici, precum și pacienților care nu răspund la tratamentul cu betalactame, sunt indicate teste de confirmare a micoplasmei și a clamidiei.

Evaluarea severității bolii este cheia managementului PC. De rezultatul estimării riscului de evoluție nefavorabilă a bolii depinde tactica terapeutică ulterioară, decizia de a spitaliza pacientul (în secția de profil general sau SATI), volumul investigațiilor și al antibioterapiei. Până în prezent, multiple studii au evidențiat peste 40 de parametri clinici, de laborator, factori de teren, care sunt asociați cu riscul sporit de mortalitate din PC.

Fine și colegii săi au propus scorul PSI (*Pneumonia Severity Index*). Scorul include circa 20 de criterii: vârsta, comorbiditățile, unele date clinice, radiologice și de laborator (tabelul 3). În conformitate cu scorul PSI, pacienții sunt grupați în 5 clase de risc de deces: clasele I–III prezintă risc minor și sunt potențiali candidați pentru tratamentul la domiciliu, pacienții din clasa a IV-a, cu risc moderat, sunt spitalizați în secțiile de profil general, iar cei din clasa a V-a prezintă risc major și vor fi spitalizați respectiv în SATI.

Societatea Toracică Britanică (B.T.S.) a propus scorul CURB (*confusion, urea* $>19,1$ *mg/dl, respiratory rate* ≥ 30 /minut, *blood pressure* TAs <90 *mm Hg* și/sau TAd ≤ 60 *mm Hg*) ce include confuziile mintale, nivelul sporit al ureei serice, tahipneea și hipotensiunea. Pacienții care nu prezintă niciunul dintre criteriile propuse sunt cu risc minor de deces și, de regulă, nu necesită spitalizare, pe când cei care prezintă cel puțin 2 criterii au o evoluție severă a bolii și trebuie spitalizați.

Tabelul 2

Scorul PSI (Pneumonia Severity Index)

Criteriul	Punctele
Vârsta	
Bărbați	Vârsta (ani) – 0
Femei	Vârsta (ani) – 10
Îngrijiri medicale specializate (<i>nursing home</i>)	10
Comorbidități	
Neoplasme	30
Boli hepatice	20
Insuficiență cardiacă congestivă	10
Boli cerebrovasculare	10
Boli renale	10
Modificări ale semnelor vitale	
Confuzie mintală	20
Frecvența respiratorie 30r./minut	20
Tensiunea arterială sistolică <90 <i>mm Hg</i>	20
Temperatura corporală $< 35^{\circ}\text{C}$ sau $\geq 40^{\circ}\text{C}$	15
Tahicardia ≥ 125 b./minut	10
Modificări ale semnelor de laborator	
Ureea serică ≥ 11 <i>mmol/l</i>	20
Sodiul seric <130 <i>mmol/l</i>	20
Glicemia ≥ 250 <i>mg/dl</i>	10
Hematocritul $<30\%$	10
Schimbări radiologice	
Epanșament pleural	10
Parametrii oxigenării	
pH arterial $<7,35$	30
PaO ₂ <60 <i>mm Hg</i>	10
SaO ₂ $<90\%$	10
Clasele de risc: I – pacienții cu vârsta sub 50 ani, fără comorbidități, fără modificări ale semnelor vitale; II – ≤ 70 puncte; III – 71 – 90 puncte; IV – 91 – 130 puncte; V – >130 puncte.	

Asemănător este scorul CURB-65 cu 6 variabile: confuziile mintale, ureea, frecvența respiratorie, nivelul tensiunii arteriale și vârsta (peste 65 ani). Pentru fiecare criteriu al scorului a fost propusă aprecierea cu puncte: zero puncte – dacă criteriul lipsește, 1 punct – dacă este prezent. Acest model de evaluare, actualmente este recomandat pentru aprecierea riscului de deces: risc mic (0–1 puncte), mediu (1–2 puncte), înalt (3–5 puncte).

Conform concepției actuale de tratament, unele categorii de bolnavi cu PC vor fi tratați cu succes la domiciliu – pacienții care nu au factori de risc pentru o evoluție nefavorabilă a bolii și nu prezintă condiții care ar compromite antibioterapia la domiciliu (imposibilitatea îngrijirii adecvate și îndeplinirii indicațiilor medicale la domiciliu).

În Republica Moldova sunt utilizate criteriile locale de spitalizare (*tabelul 3*), inclusiv în SATI. Tratamentul PC la domiciliu este recomandat în general bolnavilor cu vârsta sub 60 ani, care suportă PC cu evoluție ușoară și nu prezintă comorbidități.

Criteriile de spitalizare a pacienților cu pneumonie comunitară

- Vârsta peste 60 de ani
- Comorbiditățile importante
- BPCO, bronșiectaziile, DZ, insuficiența cardiacă congestivă, bolile renale cronice și insuficiența renală cronică, neoplaziile, etilismul cronic, narcomania, bolile cerebrovasculare, bolile hepatice cronice, deficitul ponderal semnificativ, stările cu imunitate compromisă
- Ineficiența antibioterapiei inițiate la domiciliu
- Imposibilitatea îngrijirii și a îndeplinirii tuturor prescripțiilor medicale la domiciliu
- Prezența cel puțin a unui criteriu de spitalizare în SATI (criterii de evoluție severă):
 - manifestări neurologice (stare confuză, delir);
 - tahipnee (FR > 30/minut);
 - necesitatea ventilației asistate;
 - hipotensiune: TAs < 90 mmHg și/sau Tad ≤ 60 mmHg, sau prăbușirea TA cu peste 40 mm Hg fără o altă cauză cunoscută;
 - tahicardie excesivă: FCC > 125/minut, sau neadecvată febrei;
 - hiperpirexie (temperatura corporală > 39°C);
 - hipotermie (temperatura corporală < 36°C);
 - afectare pulmonară întinsă, multilobară (bilaterală sau mai mult decât a unui lob);
 - extindere radiologică a opacității cu peste 50% în 48 de ore (pneumonia progresivă);
 - hiperleucocitoză (peste $25 \times 10^9/l$) sau leucopenie (sub $4 \times 10^9/l$);
 - debit urinar sub 20 ml/oră.

Notă: Necesitatea spitalizării în SATI este indicată în cazul în care sunt prezente 2 și mai multe criterii.

Tratamentul PC este inițiat empiric (tabelul 4). Dintre măsurile generale de tratament al PC, ghidurile recomandă respectarea regimului la pat pentru toată perioada febrilă și schimbarea frecventă a poziției corpului (întoarcerea de pe o parte pe cealaltă, semișezând), pentru a facilita respirația și expectorația sputei. Heparinele cu masa moleculară mică sunt recomandate pacienților cu insuficiență respiratorie acută, pacienților limitați în mișcări pentru profilaxia tromboembolismului. Consumarea lichidelor este orientată spre corectarea stării de deshidratare și menținerea unui debit urinar adecvat (mai mult de 1,5 l timp de 24 de ore). La cei cu dificultăți de alimentare se va evalua necesitatea rehidratării i.v. Regimul

714771

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Biblioteca Științifică Medicină

alimentar restrâns, în primele 2 zile de pneumonie, treptat se suplinește cu alimente bogate în vitamine, ușor asimilabile și cu un potențial alergizant redus, se limitează consumarea condimentelor și a produselor iritante. Băuturile alcoolice și fumatul sunt categoric interzise. La pacienții ce prezintă dificultăți de alimentare, cu PC severe, poate fi necesar suportul nutrițional parenteral, precum și cel enteral prin sonda nasogastrică.

Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt indicate în cazurile asocierii junghiului toracic cu hiperpirexie. Mucoliticele și bronhodilatatoarele se vor indica pentru a asigura permeabilitatea căilor respiratorii. Antitusivele (dextrometorfanul sau codeina) se administrează doar în cazurile însoțite de tuse frecventă, extenuantă (mai ales, în timpul nopții). Oxigenoterapia este indicată pacienților cu insuficiență respiratorie. Dacă nu apare necesitatea intubării traheale cu ventilație asistată, sunt utilizate metodele neinvazive de ventilare. Acești pacienți necesită monitorizare zilnică prin gazimetrie arterială și a SaO₂ (menținerea SaO₂ la nivel 94–98%). În șocul infecțios-toxic se fac infuzii cu soluții macromoleculare și dopamină; cazurile de anemie severă vor necesita hemotransfuzii. Nu este demonstrat beneficiul tratamentului fizioterapeutic în faza acută a pneumoniei.

Tabelul 4

Antibioterapia conform recomandărilor PCN „Pneumonia comunitară la adult”

Grupul	Agenții cauzali mai frecvenți	Antibacterienele de elecție	Antibacterienele de alternativă
PC ușoară (persoane tinere sub 60 ani)	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	per os Macrolidice	per os AMO/AC; CS II
PC de gravitate medie (sau ușoare la persoanele peste 60 ani)	<i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> BGN	AMO/AC (i.v.) asociat cu un macrolidic (i.v., per os); CS II – III (i.v.) asociat cu un macrolidic (i.v., per os)	i.v. CS III + macrolidic; CS III + fluorochinolone (ciprofloxacina, ofloxacina); fluorochinolone respiratorii
PC severă	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>S. aureus</i> BGN	i.v. CS III + macrolidic; CS III + fluorochinolone (ciprofloxacina, ofloxacina)	i.v. Fluorochinolonele respiratorii asociate cu un betalactam sau carbapenem asociat cu un macrolidic

La pacientul imunocompetent, pe fondalul antibioterapiei adecvate, se pot evidenția 3 perioade de evoluției ale pneumoniei comunitare: stabilizarea clinică în următoarele 24–72 de ore; diminuarea manifestărilor clinice și a semnelor patologice de laborator – după ziua a 3-a; regresarea (deseori completă) manifestărilor patologice ale bolii – după ziua a 7-a. Astfel la majoritatea pacienților imunocompetenți, fără boli concomitente, la a 2–4-a zi de antibioterapie adecvată temperatura corpului se normalizează, la a 3–5-a zi scade dispneea, tusea și purulența sputei, impregnarea infecțioasă. Numărul leucocitelor revine la normal după ziua a 4-a, iar semnele fizice (de exemplu crepitația) poate persista timp de 7 zile la 20–40% dintre bolnavi. Comparativ cu tabloul clinic, regresarea semnelor radiologice este mai lentă.

Ameliorarea clinică va surveni mai rapid la pacienții tineri, nefumători, fără comorbidități, cu PC non-severe. Și dimpotrivă, o evoluție mai lentă este de așteptat la pacienții vârstnici, cu boli concomitente, la fumători, la cei care fac abuz de alcool, la pacienții cu PC severe, multilobare, complicate cu bacteriemie sau empiem, determinate de *Legionella* spp., enterobacteriile Gram negative, de infecțiile polimicrobiene. La unii pacienți spitalizați, în primele zile ale bolii, pe fondalul stabilității clinice, poate progresa infiltrația și/sau poate apărea lichidul pleural. Progresarea radiologică, în acest caz, poate fi lipsită de semnificație clinică și pronostică.

Antibioterapia inefficientă precoce sau *pneumonia progresivă* decurge cu deteriorare clinică în primele 72 de ore de la spitalizare, cu insuficiență respiratorie, necesitate de suport ventilator, șoc septic. De regulă, această pneumonie prezintă o evoluție severă chiar de la debut, fiind asociată cu un șir de predictorii ai eșecului terapeutic. Dacă deteriorarea clinică survine după 72 de ore de la inițierea antibioterapiei, eventual după o perioadă de ameliorare clinică, mai probabil au intervenit unele complicații ale pneumoniei, exacerbarea comorbidităților sau suprainfecția nosocomială. Cauzele antibioterapiei inefficiente pot fi infecțioase și neinfecțioase. Cele infecțioase, care constituie 40%, sunt infecțiile primare, persistente sau suprainfecția nosocomială. Cauzele frecvente ale eșecului terapeutic în PC sunt: *S.pneumoniae*, *Legionella* spp., *S. aureus*, *P.aeruginosa*. Printre cauzele neinfecțioase ale antibioterapiei inefficiente sunt bolile care mimează pneumonia: neoplasmele pulmonare, pneumonitele medicamentoase, pneumonita chimică (aspirația conținutului gastric), SDRA, embolismul pulmonar, edemul pulmonar cardiogenic,

limfangita carcinomatoasă. La mai mult de 30% dintre pacienții cu antibioterapie ineficientă (în pofida tratamentului adecvat) nu poate fi stabilită cauza.

Schimbarea antibioterapiei după 72 de ore trebuie considerată doar la pacienții cu deteriorarea stării generale sau în cazul în care rezultatele investigațiilor microbiologice și/sau epidemiologice sugerează un diagnostic alternativ. Pacienții care nu răspund satisfăcător la tratamentul antibacterian, necesită o reinvestigare completă (inclusiv radiologic, microbiologic) la a 2–3-a zi și schimbarea antibioterapiei.

Evoluția PC este critică, mai ale, în primele 48 de ore (de la adresa pacientului). Cauzele mortalității sunt: insuficiența respiratorie, șocul septic cu insuficiența multiplă de organe, insuficiența cardiacă congestivă și/sau aritmiile cardiace, infecțiile nosocomiale. Predictorii mortalității, evidențiați în multiple studii, sunt: vârsta înaintată, statutul mintal alterat, severitatea bolii (scor PSI înalt), statutul funcțional al pacientului (pacientul ținut la pat sau mobil) la momentul spitalizării, întinderea multilobară a infiltratului pneumonic, șocul septic, hipotermia sau absența febrei, bacteriemia pneumococică, nivelul sporit al ureei și/sau al creatininei, hipercaliemia, leucopenia, limfopenia, hipoxemia, hipotensiunea sistolică, tahicardia, bolile cronice ale ficatului, neoplasmale, hiperglicemia (peste 11 mmol/l), pleurezia, greșelile antibioterapiei (inițierea întârziată, necorespunderea cu recomandările ghidurilor).

Evoluția infiltrației pulmonare este mai lentă în următoarele situații:

- pneumonia determinată de unele microorganisme obișnuite (de exemplu, *S.pneumoniae*, *Legionella* spp.);
- pneumonia prin microorganisme rezistente ce necesită ajustarea antibioterapiei (de exemplu, pneumonia prin pneumococ rezistent necesită doze mai mari de peniciline sau antibacteriene, la care patogenul nu este rezistent);
- infiltrația pulmonară cauzată de microorganisme mai puțin obișnuite (*Nocardia*, *P. jiroveci* sau alți fungi, micobacteria tuberculozei);
- pneumonia complicată, de exemplu, cu abcedare (rezolvarea complicației ameliorează, de regulă, evoluția pneumoniei);
- prezența factorilor de risc ai găzdei (comorbidități, vârstă înaintată, imunocompromitere);
- cauzele neinfecțioase ale modificărilor pulmonare.

Este necesară excluderea altor focare infecțioase de „sechestrare” (empiemul pleural, abcesul pulmonar, diseminarea extratoracică) sau suprainfecția cu microfloră nosocomială.

Pentru evoluția trenantă a PC, factori de risc ai macroorganismului sunt: vârsta peste 55 de ani, etilismul cronic, tabagismul, bolile asociate (BPOC, insuficiența cardiacă congestivă, insuficiența renală, afecțiuni oncologice, diabetul zaharat *etc.*). Termenii rezolvării pneumoniei, de asemenea, sunt influențați direct de severitatea bolii și de oportunitatea și/sau eficacitatea tratamentului antibacterian (persistența febrei și/sau leucocitozei). Astfel că pneumonia severă, cu implicarea multilobară, complicată cu insuficiență respiratorie acută, bacteriemie, sepsis se vindecă mai lent comparativ cu pneumoniile ușoare, tratate la domiciliu. Unii dintre acești factori: vârsta înaintată (posibil și comorbiditățile frecvente la vârstnici), bacteriemia secundară, infiltrația pneumonică multilobară sunt factori de risc independenți pentru evoluția trenantă a PC. Din indicii de laborator, nivelul proteinei C reactive peste 200 mg/l este asociat cu rezolvarea radiologică întârziată a pneumoniei.

Pneumonia trenantă se referă la cazurile cu persistență radiologică a infiltratului inflamator de rând cu unele semne clinice și biologice, după 30 zile de la debutul pneumoniei (și cel puțin 10 zile de antibioterapie). Generalizând rezultatele cercetărilor, pneumonia trenantă este determinată cel mai frecvent de pneumococ (tulpinile antibioretistente), *Legionella* spp, *Staph. aureus*, enterobacterii Gram negative. Dintre toți bolnavii spitalizați cu pneumonie pneumococică, doar 59% au un tablou radiologic normal, după 8 săptămâni de la stabilirea diagnosticului și inițierea antibioterapiei. PC prin *M. pneumoniae* și *C. pneumoniae* cu evoluție necomplicată demonstrează resorbția infiltratului pneumonic în 50% din cazuri în 4 săptămâni, iar în a 12-a săptămână – la 90% dintre pacienți. PC prin legionelă se caracterizează prin perioada cea mai îndelungată de rezolvare a infiltratului pneumonic. În acest caz, rolul primordial în evoluția trenantă a pneumoniei îl are al patogenul. La pacienții cu PC, prin *Legionella* infiltrația pulmonară, se va rezolva în primele 4 săptămâni doar 15% din cazuri, în a 12-a săptămână în 55% din cazuri. Modificări radiologice la a 22-a săptămână prezintă 15% dintre pacienți. Evoluția lentă a PC prin bacterii Gram negative s-ar putea presupune, luând în considerare că acești patogeni cauzează pneumonii la vârstnici, țarați, imunocompromiși. Pneumoniile prin *Staph. aureus*, fiind frecvente la vârstnici, țarați, imunocompromiși, deseori, decurg cu

abcedare, empiem. Acest fapt determină evoluția îndelungată a PC, care se soldează cu fibroză reziduală.

Persistența (după antibioterapie) unor semne clinice unice (tusea seacă, raluri uscate), de laborator sau radiologice ale pneumoniei nu este un indiciu absolut pentru continuarea antibioterapiei sau modificarea ei – în majoritatea cazurilor aceste semne se rezolvă de la sine sau sub tratament simptomatic. De exemplu, subfebrilitatea persistentă, în lipsa altor manifestări de infecție bacteriană, poate fi cauzată de un proces inflamator nebacterian, de disfuncția vegetativă, febra medicamentoasă. Tusea seacă poate persista 1–2 luni după PC, îndeosebi la fumători și la pacienții cu BPOC. Ralurile pot fi decelate 3–4 săptămâni, reflectând pneumoscleroza în zona inflamației. VSH crescută este un indice nespecific și nu reflectă neapărat infecția bacteriană. Pacienții cu evoluție trenantă a PC trebuie investigați suplimentar, pentru a confirma factorii de risc în evoluția lentă a PC și pentru excluderea altor boli care mimează pneumonia.

În practică, toți pacienții spitalizați, în special cei cu PC severe, urmează antibioterapia i.v. Trecerea de la calea parenterală la cea enterală de administrare a antibioticului (tratamentul antimicrobian în trepte) este recomandată cât mai curând posibil, după stabilizarea stării pacientului. Prin scurtarea perioadei de aplicare parenterală se obține diminuarea costurilor antibioterapiei și reducerea perioadei de spitalizare, menținând în același timp eficiența clinică a antibioterapiei. De regulă o astfel de trecere este posibilă în cazurile în care tusea devine mai puțin intensivă, se reduce cantitatea de spută, se micșorează dispneea, temperatura corporală devine normală (la 2 măsurări consecutive la interval de 8 ore) și în lipsa tulburărilor de absorbție gastrointestinală. De obicei, aceasta se întâmplă după 3–4 zile de tratament. Folosirea consecutivă a diferitelor forme medicamentoase ale aceluiași antibiotic este optimă. Totuși este posibilă și folosirea antibioticelor diferite, care au proprietăți microbiologice similare.

Antibioterapia poate fi simplificată când este cunoscut agentul patogen și antibiograma. Regula generală este că tratamentul antimicrobian continuă 3–5 zile după normalizarea temperaturii. În PC cu evoluție ușoară sau medie, durata obișnuită este de 7–10 zile. Prezența semnelor clinice și/sau epidemiologice în favoarea etiologiei clamidiale sau din micoplasmă mărește durata antibioterapiei la minimum 14 zile. Pneumonia din legionelă necesită antibioterapie timp de minimum 21

de zile. Durata antibioticoterapiei PC cu evoluție gravă se determină de la caz la caz și, în mediu, constituie 21 de zile în etiologia stafilococică, de la 20 până la 40 de zile în cele produse de bacilul piocianic și eventual 40–60 de zile în pneumoniile abcedante de etiologie diversă.

Complicațiile PC pot fi: pleurezia (aseptică), empiemul pleural, abcedarea, insuficiența respiratorie acută, sindromul de detresă respiratorie acută, sepsisul sever, șocul septic, bacteriemia secundară, septicemia, focarele de diseminare hematogenă (pericardita, miocardita, endocardita septică, artrita septică, meningita, *etc.*), rezoluția întârziată, organizarea pneumoniei, suprainfecția, insuficiența cardiacă acută, glomerulonefrita, *etc.* Sunt recunoscute și complicații rarissime: dilatația gastrică acută, ileusul paralic.

Profilaxie. Imunizarea cu vaccinurile pneumococic și gripal. Vaccinurile pneumococic, polizaharidic și gripal inactivat sunt recomandate tuturor persoanelor cu vârsta înaintată, precum și celor tinere, care prezintă riscuri de morbiditate și mortalitate sporite prin PC (*tabelul 5*).

Revaccinarea (una singură, după 5 ani) antipneumococică este recomandată persoanelor imunocompromise, cu asplenie și vârstnicilor peste 65 de ani, dacă prima vaccinare a fost efectuată până la vârsta de 65 ani.

Revaccinarea antigripală se efectuează anual, deoarece, în fiecare an, vaccinul este creat cu o componentă antigenică comună virusului circulant presupus (factorii cei mai virulenți ai gripei, neuraminidaza și hemaglutinina, se modifică permanent). Vaccinarea personalului medical, a membrilor de familie, a persoanelor cu factori de risc, s-a dovedit a fi o metodă eficientă de profilaxie a pneumoniilor. Ideală ar fi vaccinarea până la contractarea pneumoniei, însă la pacienții nevaccinați ghidurile recomandă imunizarea în reconvalescență sau la externare (în condiții de ambulator). Se va evita vaccinarea în timpul perioadei febrile, din cauza riscului reacției febrile manifestate prin confuzii, al recurenței infecției sau superinfecției.

Pentru vaccinarea antigripală programată sunt recomandate lunile octombrie–noiembrie. Răspunsul imun se dezvoltă după 2 săptămâni de la imunizarea cu vaccinul gripal inactivat. Vaccinările antipneumococică și antigripală se pot efectua simultan, dar în brațe diferite.

O metodă suplimentară de profilaxie a gripei poate fi administrarea antiviralelor – oseltamivir sau zanamivir. Pentru profilaxia gripei A pot fi utilizate și amantadina sau rimantadina.

Sistarea fumatului – un factor de risc pentru infecțiile pneumococice invazive și pentru infecția cu *Legionella* la adulții tineri imunocompetenți.

Tabelul 5

**Recomandări pentru profilaxia specifică
a pneumoniilor comunitare**

	Vaccinul pneumococic polizaharidic	Vaccinul gripal cu virus inactivat	Vaccinul gripal cu virus viu atenuat
Calea de administrare	Injectare i.m.	Injectare i.m.	Spray intranasal
Tipul de vaccin	Componente bacteriene (capsula polizaharidică)	Virus distrus	Virus viu
Recomandat	Persoane peste 65 de ani Persoane cu vârsta cuprinsă între 2 și 64 de ani, cu factori de risc Tabagiști	Persoane peste 50 de ani Persoane cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 49 ani cu factori de risc Membrii de familie a persoanelor cu risc sporit Lucrătorii medicali Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 luni	Persoane sănătoase (fără comorbidități), cu vârsta cuprinsă între 5 și 49 ani; lucrători medicali și membri de familie a persoanelor cu risc sporit
Grupul de risc	Boli cardiovasculare pulmonare, renale, hepatice cronice DZ Licvoree Alcoolism Asplenia Stări și/sau medicație imunosupresive Persoane care primesc îngrijiri medicale (internate, staționare, case de îngrijiri)	Boli cardiovasculare, pulmonare cronice (inclusiv astmul bronșic) Boli metabolice cronice (inclusiv DZ) Hemoglobinopatii Stări și/sau medicație imunosupresive Funcție respiratorie compromisă sau risc sporit de aspirație Sarcină	De evitat la persoanele cu factori de risc

		Persoane care primesc îngrijiri medicale (internate, staționare, case de îngrijiri) Tratament cu aspirină la persoanele peste 18 ani	
Revaccinarea	O singură revaccinare, după 5 ani: vârstnicilor peste 65 de ani, dacă prima vaccinare a fost efectuată până la vârsta de 65 ani; persoanelor imunocompromise; persoanelor cu asplenie	Anuală	Anuală

PNEUMONIILE NOSOCOMIALE

Pneumonia nosocomială (PN) este o infecție severă contractată în spital, asociată cu morbiditate și mortalitate înalte. PN este divizată în:

- *pneumonia nosocomială* (propriu-zisă): pneumonie cu debut după 48 de ore de la internarea în secție, la pacienții care nu au fost intubați în momentul internării (dacă în perioada de incubare în momentul internării infecția nu a fost). Pacienții cu PN pot fi internați în secțiile cu profil general sau în cazul evoluției severe a bolii, în SATI;

- *pneumonia asociată cu ventilația mecanică* (PAVM): pneumonie cu debut după 48 de ore de la intubația oro-traheală sau PN severă la pacienții care au necesitat intubație;

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

Epidemiologie. După frecvență, PN este a doua dintre toate infecțiile nosocomiale, iar după rata deceselor se plasează pe primul loc. Incidența generală a PN variază, între 5 și 10 cazuri la 1000 de spitalizări, dar crește de aproximativ 20 de ori la pacienții cu suport ventilator. Conform statisticii oficiale, în RM, pneumoniile nosocomiale constituie 4% din totalul infecțiilor nosocomiale. Este cea mai frecventă infecție la pacienții din SATI, constituind 25% din totalul infecțiilor nosocomiale din secțiile respective. Majoritatea (90%) episoadelor de PN apar în timpul ventilației mecanice. Indicele letalității, în PN, este foarte înalt și, conform diferitor studii, mortalitatea generală variază între 30–70%, în timp ce „mortalitatea atribuabilă” (decesele care nu ar fi survenit în absența PN) este estimată la 33–50%.

Un factor epidemiologic și de pronostic important este momentul instalării PN:

- PN cu debutul precoce se dezvoltă în primele 4 zile de la internare, de obicei are un pronostic bun, fiind cauzată de germenii cu sensibilitate bună la antibiotice;

– PN cu debutul tardiv se dezvoltă după a 5-a zi de la internare, este asociată cu o mortalitate mai mare, iar germeii cauzali sunt multi-rezistenți la antibiotice;

– PN cu debutul precoce, la pacienții care au administrat antibiotice sau au fost spitalizați în ultimele 90 de zile, până la contractarea pneumoniei. Aceste cazuri, datorită riscului sporit de infecție cu germeni multi-rezistenți (tabelul 6), vor fi abordate ca și PN cu debutul tardiv.

Etiologie. Majoritatea pacienților cu PN, PAVM sau PAÎM au risc crescut de colonizare sau infecție cu germeni multi-rezistenți (GMR). Aceste infecții nosocomiale sunt frecvent cauzate de bacili aerobi Gram negativi sau coci Gram pozitivi. Rata rezistenței tulpinilor microbiene intraspitalicești este importantă și variază nu doar de la o regiune (țară) la alta, dar și de la un spital la altul. În PN cu debutul precoce, la pacienții fără factori de risc pentru GMR, cei mai frecvenți agenți cauzali sunt: *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*. Bacilii Gram negativi (*Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* și *Acinetobacter* spp.) se întâlnesc frecvent în etiologia PN cu debutul tardiv. Incidența germeilor anaerobi este redusă.

Pseudomonas aeruginosa (fiind cel mai frecvent germene multi-rezistent Gram negativ în PN și PAVM) posedă o rezistență majoră intrinsecă la numeroase antibiotice. În majoritatea cazurilor, rezistența este mediată prin pompe de eflux. Speciile de *Klebsiella* au rezistență intrinsecă la ampicilină și alte aminopeniciline și pot dezvolta rezistența la cefalosporine și aztreonam prin producerea de betalactamaze cu spectru larg. Speciile de *Enterobacter* produc o β -lactamază cromozomială care dezvoltă rezistență la cefoxitin și la cefotetan, dar păstrează sensibilitatea la carbapenemi. *Acinetobacter* spp., în majoritate, sunt sensibile la carbapenemi. Incidența tulpinilor producătoare de metaloenzime sau carbapenemaze crește.

Factorii de risc pentru infecțiile cu germeni multirezistenți

- Folosirea antibioticelor în antecedente (ultimele 90 de zile).
- Durata spitalizării curente către debutul pneumoniei ≥ 5 zile.
- Frecvența crescută a rezistenței microbiene la antibiotice în comunitate sau în unitatea în care este internat pacientul.
- Factorii de risc pentru PAÎM:
 - spitalizări ≥ 2 zile în antecedente (ultimele 90 de zile);
 - dializă cronică;
 - pitalizări prelungite și frecvente;
 - pacienți din centre de îngrijire;
 - terapii în ambulator (incluzând antibiotice);
 - membri de familie a bolnavului cu germeni multirezistenți.
- Stările cu imunitate compromisă.

Nu mai puțin importantă (în special, datorită antibiorezistenței) este și flora Gram pozitivă – tulpinile rezistente de *Staphylococcus aureus* (MRSA – *meticillin resistant Staphylococcus aureus*). În ultimele decenii a fost înregistrată o creștere semnificativă a rezistenței *Staphylococcus aureus* la meticilină/oxacilină, care constituie circa 55% în SUA și 60% în Europa. Pneumonia cauzată de *Staphylococcus aureus* este întâlnită frecvent la pacienții cu diabet zaharat, cu traume craniocerebrale, la pacienții din SATI.

Streptococcus pneumoniae și *Haemophilus influenzae* sunt responsabili de PN cu debut precoce, la pacienții fără factori de risc pentru GMR. La moment, *S.pneumoniae* a dezvoltat rezistență la penicilină, unele tulpini – și la cefalosporine, macrolide, tetraciclone și clindamicină. Toate tulpinile rezistente sunt sensibile la fluorochinolone respiratorii, la vancomicină și linezolid. Rezistența *Haemophilus influenzae*, la alte antibiotice (decât penicilinele), este mai rar întâlnită în practica terapeutică.

PN pot fi cauzate și de *Legionella pneumophila*, iar la pacienții imunocompromiși (infecție HIV/SIDA, diabet zaharat, boli pulmonare cronice, insuficiență renală cronică avansată) – de *Pneumocystis jiroveci*. PN din *Legionella* se înregistrează frecvent în spitalele, în care se desfășoară lucrări de construcție. La fel, germele este depistat în conductele de apă.

Fungii (*Candida*, *Aspergillus fumigatus*) afectează rar pacienții imunocompetenți, însă des determină infecții nosocomiale la pacienții

cu transplant de organe sau la imunocompromiși. Virușii (gripal, paragripal, virusul sincițial respirator, adenovirusul) sunt cauza frecventă a PN în timpul epidemiilor, la imunocompromiși.

PN apare în momentul, în care echilibrul dintre factorii de apărare a gazdei (mecanici, celulari, umorali) și factorii de agresiune ai agentului infecțios este modificat în favoarea germeului patogen.

În patogenia PN și PAVM sunt implicați numeroși factori: severitatea maladiilor preexistente, antibioticoterapia anterioară, intervențiile chirurgicale de urgență, manipulațiile medicale invazive pe tractul respirator. Sursele patogenice pot fi: îngrijirile medicale, mediul înconjurător (apa, aerul, echipamentul), transferul microorganismelor de la pacienți și/sau personal. În patogeneza PN și PAVM sunt importante expunerea la chirurgia de urgență, aparatul respirator invaziv.

Principala cale de pătrundere a germeului patogen în căile respiratorii inferioare este aspirația din orofaringe sau scurgerea secrețiilor cu bacterii, în jurul sondei de intubație. Microaspirația, fiind un proces normal la majoritatea populației, devine o problemă majoră la pacienții internați. În primele 4 zile de la internare, orofaringele pacienților este colonizat de flora patogenă Gram negativă sau GMR, care posedă o virulență deosebită. Scăderea *clearance*-ului arborelui bronșic și colonizarea orofaringelui cu microorganisme oportuniste (în mare măsură, datorate comorbidităților severe) vor contribui la pătrunderea patogenilor în pulmonii prin microaspirație. Stomacul și sinusurile paranazale par să fie rezervoare pentru germenii patogeni, fapt ce contribuie la colonizarea orofaringelui. Mai rar, căi de infectare pulmonară sunt inhalarea microorganismelor, diseminarea hematogenă de la catetere intravenoase, reactivarea infecțiilor latente. Macroaspirația cu conținutul stomacal se produce în prezența factorilor favorizanți: tulburările de conștiință, comorbiditățile neurologice, traumatismul, intubația tractului respirator și gastrointestinal, clinostatismul. În patogeneza PAVM este importantă embolizarea în căile respiratorii inferioare a biofilmului infectat din sonda endotraheală.

Factorii de risc, în dezvoltarea PN, pot fi nemodificabili sau modificabili și sunt ținta măsurilor preventive. Factorii de risc ce țin de gazdă sunt: vârsta pacientului > 60 de ani; bolile acute sau cronice grave, BPCO, insuficiența multiplă de organe, SDRA, coma sau conștiința inhibată, malnutriția, acidoza metabolică, hipotensiunea arterială, fumatul și alcoolismul.

Factorii de risc ce țin de intervențiile medicale sunt ventilația mecanică: intubația sau ventilația mecanică sporesc riscul de dezvoltare a PN de circa 20 de ori, incidența pneumoniei fiind mult mai mică la pacienții, la care a fost aplicată masca facială. La fel sunt importante durata ventilației mecanice și reintubația, care sporesc riscul pentru PAVM; traheostomia; sonda nasogastrică; administrarea blocanților de H₂ – receptori și a antacidelor (fiind utilizate în tratamentul ulcerelor de stres, modifică pH sucului gastric, astfel favorizând colonizarea masivă cu bacterii Gram negative), a corticosteroizilor, a citostaticelor, a sedativelor; intervențiile chirurgicale prelungite; utilizarea nerațională a antibioticelor (crește rata GMR); alimentația enterală – sonda nazogastrică care facilitează refluxul gastro-esofagian; poziția îndelungată în clinostatism care înlesnește microaspirația.

Diagnosticul PN are drept obiective confirmarea pneumoniei și determinarea agentului cauzal. Diagnosticul pozitiv de PN, practic este formulat în baza simptomelor și semnelor clinice de infecție respiratorie (de regulă, pneumoniile contractate în spital sunt grave) și confirmat radiologic prin infiltrate pulmonare, toate apărute după cel puțin 48 de ore de la spitalizarea pacientului. Stabilirea diagnosticului de pneumonie nosocomială, deseori, este dificilă. Semnele de infecție (febra, leucocitoza) sunt nespecifice și pot apărea în alte situații clinice: traumatism, perioada precoce postoperatorie, plagă deschisă. Dificil este și diagnosticul diferențial al opacității radiologice, infiltratele pulmonare fiind date și de alte procese neinfecțioase: edemul pulmonar, SDRA, atelectazia, TEAP. Pentru optimizarea diagnosticării pneumoniilor nosocomiale, ghidurile actuale propun scoruri clinice de infecție pulmonară – combinații de date clinice, radiologice, fiziologice (oxigenoterapia) și microbiologice.

Inițierea precoce a antibioticoterapiei se impune la toți pacienți suspecți de PAVM, chiar și în lipsa datelor certe microbiologice. Antibioticoterapia necesită reevaluare în următoarele 48–72 de ore, în baza răspunsului clinic și a rezultatelor microbiologice, fapt ce permite evitarea tratamentului antibacterian nejustificat.

Determinarea etiologiei PN, cu evaluarea antibioretistenței germenilor izolați, este obligatorie. La toți pacienții se recomandă însămânțarea specimenelor respiratorii, a sângelui, a lichidului pleurai (boală complicată cu pleurezie). Prelevarea probelor biologice (spută, aspirat traheal, lavaj bronhoalveolar, periaj protejat), până la inițierea antibioticoterapiei.

terapiei, este foarte importantă. Colorația Gram este simplă și utilă în orientarea terapiei inițiale.

Rezultatul examenului sputei trebuie analizat cu prudență. Pentru un diagnostic pozitiv este necesară analiza cantitativă a culturii de microbi și confirmarea creșterii peste concentrația limită (sub această valoare se presupune colonizarea). Prezența bacililor Gram negativi, a stafilococului auriu sau a *H. influenzae* impune diferențierea de contaminarea sputei cu flora orofaringiană. Acest moment poate fi depășit prin mai multe prelevări – de spută, hemoculturi, culturi din lichidul pleural. Frecvența bacteriemiei secundare, în PN, constituie 2–6% (în toate cazurile fiind reprezentate de flora Gram negativă) și se asociază cu sindromul septici.

În cazul în care nu sunt contraindicații, se recomandă prelevări invazive ale secretului bronșic – aspirate obținute nemijlocit din căile respiratorii inferioare – transtraheală (fibrobronhoscopia cu prelevări prin periaj protejat, lavaj bronhoalveolar) sau transtoracică. Aceste metode sunt recomandate, în special, în cazurile cu prezentare atipică, evoluție extrem de severă, gazdă imunocompromisă sau lipsa răspunsului la tratament, când identificarea patogenului și antibiograma sunt vitale necesare. Examenul bacteriologic furnizează date privind natura agentului patogen, ce permit inițierea sau întreruperea tratamentului antibacterian și care sunt utile în obiectivizarea antibioticorezistenței. Dezavantajele metodei sunt: durata de obținere a rezultatelor diagnosticului, rezultatele fals-negative (deseori datorită antibioticoterapiei administrată în ultimele 24–72 ore). Sputocultura negativă ar exclude o pneumonie bacteriană, dar nu și una virală sau din *Legionella*, iar un aspirat traheal steril (cu condiția că în ultimele 72 de ore nu a fost modificat tratamentul cu antibiotice), în 92% din cazuri, impune un alt diagnostic decât PN sau PAVM.

Tratamentul empiric al pneumoniilor nosocomiale. Anterior, alegerea antibioticului pentru fiecare pacient era făcută în funcție de profilul secției, în care a fost contractată pneumonia nosocomială: secțiile de profil general (terapeutic sau chirurgical) sau secția de reanimare. Actualmente, antibioterapia este selectată în baza prezenței sau absenței factorilor de risc pentru GMR și în funcție de debutul bolii – precoce sau tardiv.

Dacă pacientul dezvoltă PN în timpul sau la scurt timp, după un tratament antibacterian (primit pentru altă infecție), pentru a evita rezistența este preferabil tratamentul empiric al PN cu antimicrobiene

dintr-o clasă diferită. De menționat că toate recomandările la această categorie de bolnavi sunt relative; la planificarea farmacoterapiei se va ține cont de structura infecțiilor nosocomiale locale și de antibioticorezistența tulpinilor locale.

PN sau PAVM la pacienții fără factori de risc cunoscuți pentru GMR, debutul precoce, indiferent de gradul de severitate: germenii implicați sunt *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* metilino-sensibil și bacilii Gram-negativ sensibili (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Serratia*). Se recomandă antibioterapia cu cefalosporine de generația a III-a, cu fluorochinolone (cele respiratorii sunt de preferat) sau cu ampicilină-sulbactam.

PN, PAVM sau PAIM cu debut tardiv sau la pacienții cu factori de risc pentru GMR, indiferent de gradul de severitate: pe lângă agenții cauzali enumerați mai sus crește ponderea germenilor multirezistenți (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent). Acest fapt impune necesitatea unei antibioterapii combinate, cu preparate cu acțiune antiopiocianică. Dacă este suspectată infecția cu *Klebsiella pneumoniae* rezistentă sau *Acinetobacter* carbapenemii sunt de elecție. Pneumoniile, prin *Legionella pneumophila*, vor fi tratate în combinație cu un macrolid (ex. azitromicina) sau fluorochinolone (ciprofloxacina sau levofloxacina).

Terapia empirică inițială necesită reevaluare la obținerea rezultatelor microbiologice. Modificarea tratamentului este necesară în cazul depistării unor germeni rezistenți sau în cazul apariției unor germeni noi, la pacienții non-responderi. În cazul unei antibioterapii adecvate, evoluția clinică favorabilă va fi notificată la 48–72 de ore de terapie, în acest interval, schema tratamentului nu ar trebui modificată decât dacă se observă o dinamică negativă a stării pacientului.

Datele microbiologice (hemoculturile, sputoculturile, însămânțările lichidului pleural) ajută la aprecierea evoluției clinice a procesului infecțios: eradicarea bacteriană, suprainfecția, infecția recurentă sau persistentă. Radiografia toracelui are valoare limitată în aprecierea evoluției favorabile a unei pneumonii severe. În plus, modificările radiologice pot fi prezente din start la pacienții cu bacteriemii sau care suportă infecții cu germeni extrem de virulenți. În cazul pacienților în vârstă sau al prezenței maladiilor preexistente (BPCO), schimbările favorabile radiologice apar după ameliorarea clinică. Progresia spre afectare multilobară,

creșterea cu peste 50% a infiltratului pulmonar în ultimele 48 de ore și apariția cavitațiilor sunt semnele evoluției nefavorabile.

Cauzele răspunsului nefavorabil la antibioticoterapie pot fi:

- tratamentul antibacterian inițial neadecvat (la alegerea tratamentului antibacterian trebuie luate în considerație nu doar spectrul bacteriologic, dar și dozele, calea de administrare potrivită, pentru a asigura concentrații optime de antibiotic la locul infecției);
- diagnosticul alternativ (edemul pulmonar, SDRA, atelectazia, TEAP, pneumonie prin aspirație);
- factorii dependenți de pacient și de patologia asociată (ventilația mecanică prelungită, insuficiența respiratorie, vârsta >60 de ani, infiltratele bilaterale, antibioterapia în antecedente, boala pulmonară cronică);
- factorii dependenți de germeii implicați (antibiorezistența, etiologia fungică, virală, micobacteriană);
- complicațiile apărute în timpul tratamentului sau febra apărută din alte cauze (sinuzite, infecții de cateter, infecții de tract urinar și abcese pulmonare).

Profilaxia pneumoniei nosocomiale. Factorii de risc pentru dezvoltarea PN sunt divizați în modificabili și nemodificabili. Factorii de risc modificabili sunt ținta măsurilor de profilaxie a PN. Se mai pot evidenția factorii de risc ce țin de gazdă și factorii de risc ce țin de intervenții medicale. Măsurile generale de profilaxie cuprind: instruirea personalului, dezinfectia mâinilor, supravegherea infecțiilor din SATI, stabilirea protocoalelor locale de terapie antibacteriană, la pacienții suspecți cu PN.

Intubarea și ventilația mecanică. Intubarea și reintubarea trebuie evitate (unde este posibil). Intubarea orotraheală și sondele orogastrice sunt de preferat intubării nazotraheale și sondelor nazogastrice. Este recomandată aspirația continuă a regiunii subglotice.

Aspirația, poziția corpului, alimentația enterală. Se recomandă poziția semișezândă a pacientului, iar alimentația enterală este preferată nutriției parenterale.

Antisepticele orale și antibioticele. Antibioticoterapia de rutină pentru 24 de ore, asociată cu intubația traheală de urgență, scade incidența PN, iar utilizarea orală a clorhexidinei reduce incidența PN.

Profilaxia hemoragiei de stres, transfuzia de sânge, controlul glicemiei, la fel, sunt măsuri de profilaxie.

PNEUMONIILE BACTERIENE

Pneumonii prin *Streptococcus pneumoniae*

Pneumonia lobară (pneumonie franc lobară, pleuropneumonie, pneumonie crupoasă) este produsă de pneumococ și interesează unul sau mai mulți lobi pulmonari, sau mai multe segmente. Este o alveolită exsudativă fibrinoasă, care realizează un condensat cu o evoluție stadială.

Ajunși prin aspirație sau inhalare la nivelul alveolelor, pneumococii proliferază și declanșează o reacție inflamatorie, care debutează cu hiperemie și producerea unui exsudat alveolar bogat în proteine. Acest exsudat este un mediu excelent pentru proliferarea germenilor și pentru răspândirea lor (scurgerea dintr-un sac alveolar în altul prin porii Kohn, diseminarea bronhogenă în alte teritorii pulmonare prin tuse, mișcări respiratorii, gravitație). Tipic, evoluția procesului inflamator parcurge 4 stadii: *stadiul de congestie* (hiperemia capilarelor, formarea abundentă de exsudat seros intraalveolar, înmulțirea intensă a germenilor); *stadiul de hepatizație roșie* (microscopic, spațiul alveolar este ocupat de fibrină, neutrofile, hematii, peretele alveolar este îngroșat, dar cu integritatea păstrată); *stadiul de hepatizație cenușie* (începe resorbția prin liza și dezințegrarea eritrocitelor, leucocitelor și rețelei de fibrină) și *stadiul de rezoluție* (refacerea structurii alveolare normale prin resorbția exsudatului).

Debutul brusc, cu frison „solemn”, de obicei unic, care durează în jur de 30 minute, poate fi însoțit de cefalee și vomă. Urmează febra, junghiul toracic, tusea, dispneea și expectorația, astenia și durerile musculare. Tusea apare, de regulă, la 24–36 ore după frison. Inițial rară și fără expectorație, se intensifică progresiv, devine productivă, cu expectorație caracteristică ruginie, aderentă și redusă cantitativ (în următoarele zile sputa devine fluidă, albicioasă, crește cantitativ). Starea generală este de obicei mai gravă decât o sugerează întinderea leziunii pulmonare. Pot apărea fenomene nervoase: agitație, delir, insomnie, somnolență, torpoare.

Examenul obiectiv: modificări ale stării de conștiență, poziție forțată pe partea afectată, hiperemie a pomeților (mai mult pe partea pneumoniei), herpes nasolabial, limbă uscată cu depozite albicioase. La examenul aparatului respirator se pot atesta semne variate, în raport cu stadiul bolii. În stadiul de debut sunt posibile: o ușoară rămânere în urmă a hemitoracelui pe partea lezată; vibrație vocală diminuată; sunet submat cu o ușoară nuanță timpanică; murmur vezicular diminuat, crepitație

nesonoră (crepitatio indux). În stadiul clinic sunt posibile: rămânerea în urmă a hemitoracului pe partea lezată mai pronunțată; vibrația vocală exagerată; sunetul mat; suflul bronșic patologic și frotaja pleurală, bronhofonia, pectorilocvia afonă. În stadiul clinic de resorbție: vibrația vocală mai puțin exagerată treptat revine la normal; sunetul percutor submat treptat revine la normă; respirația bronhoveziculară revine la murmur vezicular; crepitația este sonoră (crepitatio redux), pot fi raluri umede (raluri subcrepitante) mici.

Examenul aparatului cardiovascular atestă tahicardia concordată cu febra, diminuarea zgomotelor cardiace, micșorarea TA, eventual, semnele de miocardită. La nivelul aparatului digestiv se poate constata: hiperemie faringiană, subictericitate a sclerelor, în formele grave, ileus dinamic. La examenul sistemului nervos central, pe lângă tulburările de conștiință se pot observa semnele de afectare a meningelor.

Examenul radiologic (în 2 incidente) evidențiază o opacitate, care ocupă un lob (unul sau câteva segmente), bine delimitată, omogenă, de intensitate subcostală, de formă triunghiulară, cu vârful în hil și baza la periferie (aspect mai bine precizat pe radiogramele de profil).

Hemograma evidențiază leucocitoză (10000–25000/mm³) și/sau deviere la stânga a formulei leucocitare (prezentă în 80% din cazuri); eozinopenie (în perioada acută a bolii). În cazurile cu reactivitate scăzută, și la bătrâni numărul leucocitelor este puțin crescut sau rămâne normal (în circa 25% din cazuri). Leucopenia este un indicator de prognoză gravă. VSH este accelerată de obicei la 40–50 mm/oră, uneori la 100 mm/oră. Fibrinemia este crescută, de rând cu proteina C-reactivă, gamaglobulinemia și alte reacții de fază acută. Hiperbilirubinemia neconjugată inconstantă se explică prin liza hematiilor în alveole. Hipoxemia și alcaloza respiratorie sunt consecințe ale șuntului dreapta-stânga intrapulmonar și ale tahipneei reflexe. Nivelurile majorate ale proteinei C reactive și ale lactatdehidrogenazei sunt acceptate ca marcheri ai pronosticului sever al pneumoniei.

Bacterioscopia: pe frotiurile de spută colorate Gram se identifică hematii, parțial lizate, leucocite, neutrofile în număr mare și diplococi Gram pozitivi, dispuși în lanțuri scurte (nu mai puțin de 10 pe câmp la microscopia de imersie), în parte fagocitați de neutrofile. În unele laboratoare, pentru confirmarea *S. Pneumoniae*, la bacterioscopie se folosește reacția de umflare a capsulei microorganismului, prin adăugarea serului antipneumococic polivalent. Sputocultura se va completa cu antibio-

gramă. Hemoculturile pot fi pozitive în 20–30% din cazuri, pneumococul poate fi detectat și în lichidul pleural. Testul (imunocromatografic) de identificare a antigenului pneumococic în urină este recomandat în toate pneumoniile severe.

Pneumonia pneumococică se va suspecta în toate cazurile de febră însoțită de junghi toracic, dispnee și tuse. Prin anamnează se va depista: debutul brusc, frisonul solemn, evoluția tusei și a expectorației. Se atestă semnele de condensare pulmonară, confirmate radiologic prin opacitatea triunghiulară (segmentară sau lobară) pe aceeași zonă.

Rezultatul bacterioscopiei sputei este concludent numai dacă se folosește reacția de umflare a capsulei. Examenul bacteriologic al sputei, testul de identificare a antigenului pneumococic pun în evidență germele. Diagnosticul microbiologic este indubitabil în cazurile cu hemoculturi pozitive.

Diagnosticul diferențial. Sindromul de condensare pulmonară, însoțit de opacitatea lobară sau segmentară, radiologic impune diagnosticul diferențial cu: tuberculoză pulmonară (lobită tuberculoasă, pneumonie cazeoasă), infarct pulmonar, cancer bronhopulmonar (cu atelectazie uni- sau polisegmentară), pleurezie, abces pulmonar.

Complicații: pleurezia serofibrinoasă (aseptică), pleurezia purulentă (empiemul pleural, abcesul pulmonar, organizarea pneumoniei, stările septice, inclusiv șocul septic, suprainfecția. Complicații rare sunt și insuficiența cardiacă acută, rezoluția întârziată (peste 4 săptămâni), pericardita purulentă, endocardita pneumococică, meningita pneumococică, glomerulonefrita. Artrita septică, dilatația gastrică acută, ileusul parali-tic sunt complicații rarissime.

Profilaxie: vaccinarea antipneumococică.

Tratamentul: amoxicilină, penicilină V, penicilină G, macrolidic. În cazul tulpinilor rezistente de pneumococ, este de așteptat și rezistența acestuia la macrolidice. Medicamente de elecție sunt considerate: vancomicina, cefalosporinele de generația III (cefotaxime, ceftriaxon), fluoro-chinolonele respiratorii, clindamicina, carbapenemii.

Pneumonia streptococică

Alte specii de streptococ decât *Streptococcus pneumoniae* produc doar 1% dintre pneumoniile extraspitalicești la persoanele anterior sănătoase, pe când la vârstnici și tarați (în special, în boli neurologice – ic-tus, demență și afecțiuni ale esofagului) ponderea lor poate crește până

la 5–12%. Mai frecvent, agentul etiologic este streptococul *beta*-hemolitic de grup A (*Streptococcus pyogenes*), germen Gram pozitiv, aerob sau anaerob facultativ. De obicei, boala se dezvoltă după infecțiile virale ale căilor respiratorii superioare (tuse convulsivă, angină streptococică, scarlatină, erizipel sau alte infecțiile streptococice), poate fi o manifestare a septicemiei cu streptococ. În aceste pneumonii, bacteriemia se întâlnește în 10–15% din cazuri.

De regulă, focarele sunt lobulare (focare bronhopneumonice), doar foarte rar, prin extensie și confluență, ele interesează un lob întreg (pneumonie pseudolobară) sau ambii plămâni. În pneumoniile streptococice, deseori, se produce necroza părții centrale a infiltratului inflamator (abcedarea), iar leziunea bronșică poate evolua spre fibroză și constituirea bronșiectaziilor. Pentru pneumoniile streptococice sunt caracteristice pleureziile (serofibrinoase sau serohemoragice), care se produc prin circulația retrogradă a limfei (de la hil spre pleură), secundar obstrucției rapide a căilor limfatice cu fibrină și exudat inflamator.

Pneumonia se va suspecta a fi streptococică în fiecare caz cu debut acut complicat cu pleurezie, chiar de la etapele inițiale, sau dacă boala se dezvoltă după infecții virale, scarlatină și alte afecțiuni streptococice.

Examenul bacteriologic al sputei evidențiază streptococul hemolitic în 20–70% din cazuri, dar necesită determinarea grupei: streptococul din grupa A este un patogen pulmonar, pe când ceilalți streptococi hemolitici probabil sunt saprofiți. Evidențierea agentului în lichidul pleural și în hemocultură are o importanță majoră. Titrurile ASLO înalte și, mai ales, dinamica acestora sunt un semn serologic al infecției streptococice.

Printre complicațiile pneumonei streptococice, care agravează prognoza menționăm: șocul septic (~ 30%), pleurezia purulentă (~ 20%), pericardita (eventual purulentă), mediastinita, peritonita, atritele supurate.

Tratamentul: spre deosebire de pneumonia pneumococică, în cazul pneumonii streptococică, reacția la tratament este mult mai lentă. Antibioticul de elecție este *penicilina G*, care se administrează în doze mari, 10–16 mln U/24 ore timp de 14 zile, sau ampicilina. Se consideră ca aminoglicozidele ar putea avea acțiune sinergistică cu aceste preparate, de aceea asocierea lor cu penicilinele este recomandată în cazuri grave. Antibioticele de alternativă pot fi: cefalosporinele de generația III, penicilinele antipiocianice, imipenemul, clindamicina.

Epanșamentul pleural masiv, observat în pneumonia streptococică, rămâne lichid timp îndelungat și se poate înlătura prin puncții repetate. Pleurezia purulentă sau încarcerată necesită drenarea prin tub.

Pneumonia stafilococică

Constituie aproximativ 1–3% din toate pneumoniile și 10–15% din pneumoniile nosocomiale. La persoanele mature anterior sănătoase se întâlnește sporadic, incidența crește în timpul epidemiilor de gripă. Riscul îmbolnăvirii este mai mare la: copiii până la 1 an, vârstnici, țarați (diabet zaharat, ciroză hepatică, insuficiență renală, tulburări imunologice etc.), bolnavii multispitalizați cu boli pulmonare (fibroză chistică, bronșiectazii, sechele posttuberculoase, neoplasm bronșic), bolnavii după intervenții chirurgicale (în special, cu traheostome, după intubație endotraheală), persoanele ce administrează injecții (diabetici, narcomani, dializați etc.).

Agentul patogen este stafilococul auriu (*Staphylococcus aureus*) – coc Gram pozitiv dispus în grămezi, perechi sau tetrade, capabil să producă o varietate mare de enzime (coagulaza, fibrinolizina, hialuronidaza, nucleaza, lipaza, penicilinaza) și toxine (hemolizine, leucocidine, enterotoxinele A și B). Printre adulții normali, aproape 20–40% sunt purtători nazali de stafilococ.

Stafilococul poate nimeri la nivelul plămânului pe cale bronhogenă – secrețiile nasofaringiene aspirate nu sunt înlăturate secundar afectării mecanismelor de epurare pulmonară, locale (de exemplu, în afectarea gripală a epiteliului bronșic) sau generale (boli cu imunopresie); agentul se răspândește din bronșiectazii sau alte anomalii structurale infectate. Pneumonia cu o astfel de patogenie convențional este denumită primară. Pătrunderea hematogenă din tromboflebită supurată (mai ales în micul bazin), endometrită, endocardita inimii drepte, osteomieliță, în cateterismul venos prelungit, la bolnavii hemodializați (pneumonie secundară, pneumonie metastatică, pneumonie embolică).

Eliberarea enzimelor și a toxinelor oferă inflamației declanșate de stafilococ un caracter mai deosebit. Coagularea intravasculară, declanșată de coagulază, produce necroza tisulară ischemică. Distrucția necrotică a pereților alveolari contribuie la formarea cavităților. Prin leziunile bronșice, în aceste cavități, se pot instala mecanisme de supapă – aerul inspirat poate pătrunde, dar nu poate fi evacuat. Deoarece pereții sunt subțiri, fără val inflamator „învechit”, cavitățile multiple (*pneumato-*

cele) pot fi „suflate” până la dimensiuni foarte mari. O altă trăsătură importantă a acestor cavități este caracterul lor dinamic. Ele pot să-și modifice dimensiunile, în perioade scurte de timp, pot dispărea pe unele zone și să apară pe altele. Inițial, aceste cavități nu au nivel lichidian, iar formarea lor nu este precedată de spută fetidă abundentă, „cu gura plină”, în spută lipsesc fibrele elastice.

Sub acțiunea toxinelor și a enzimelor stafilococice, inflamația poate deveni supurativă cu formarea exsudatului purulent în aceste cavități, cu expectorarea sputei purulente în cantități mari, cu nivel hidroaeric tipic la radiografie. Extensia infecției sau ruperea abceselor, dispuse subpleural produc empiem sau piopneumotorax.

Pneumonia primară stafilococică se produce mai des după o infecție virotică. Debutează cu febră (majorarea treptată a temperaturii pe parcursul a 2-3 zile), frisoane repetate, dispnee pronunțată, tuse cu expectorație în cantitate variabilă, mucoasă, mucopurulentă sau piosanguinolentă. Starea generală este gravă, intoxicația (astenia marcată, transpirațiile abundente, tahicardia), polipneea, cianoza sunt în discordanță cu dimensiunile relativ mici ale focarului pneumonic inițial. La examenul fizic al aparatului respirator, pe sectoarele afectate se constată o ușoară modificare a sunetului percutor, murmur vezicular abolit, raluri buloase medii și mici (de regulă, în număr redus).

Radiologic se constată multiple opacități infiltrative rotunde („nodulii stafilococici” reprezintă focare bronhopneumonice) în mai multe regiuni pulmonare, de regulă, bilateral sau (mai rar) infiltrație pulmonară întinsă, polisegmentară. Pe acest fundal, în primele zile se formează, începând cu regiunile parahilare, imagini transparente circumscrise – pneumatocелеle. Caracteristică este absența (la această etapă) nivelului hidroaeric și modificarea imaginii de la o zi la alta. La adulți, tabloul radiologic poate fi de multiple abcese cu pereții subțiri. Frecvent, se observă schimbările radiologice provenite din empiem sau chiar din piopneumotorax. Rareori, pneumonia stafilococică prezintă o opacitate segmentară (lobară), care repede devine neomogenă datorită formării multiplelor abcese.

Hemograma prezintă leucocitoză ($10\ 000\text{--}25\ 000/\text{mm}^3$) cu neutrofilie și devierea la stânga (până la metamielocite) a formulei leucocitare. VSH are valori crescute.

Stafilococul poate fi observat prin bacterioscopia sputei. La colorația Gram, în preparat se observă multiple neutrofile și grupuri de coci

Gram pozitivi, inclusiv și în interiorul leucocitelor. Însămânțarea sputei și a lichidului pleural (unde stafilococul este singur, neasociat cu alți germeni) confirmă diagnosticul. Spre deosebire de pneumococ, stafilococul ușor se detectează prin metoda cultivării, astfel rezultatele fals-negative se obsevă rar. În 30% din cazuri, hemocultura este pozitivă.

Pneumonia se va suspecta a fi stafilococică în caz de dezvoltare după o infecție gripală, dacă cianoza și starea gravă nu corespund întinderii leziunii pulmonare, în cazul formării precoce în pulmonii a cavităților cu pereții subțiri, dinamice și fără nivel lichidian la etapele inițiale și neprecedate de spută fetidă abundentă. Etiologia stafilococică se va considera și în cazul dezvoltării rapide sau lente a pneumoniei la bolnavii spitalizați cu rezistență scăzută.

Complicațiile pneumoniei stafilococice sunt: empiemul pleural, abcese pulmonare, fistula pleuropulmonară, piopneumotoraxul, hemoragia, pericardita, endocardita, meningita stafilococică, insuficiența respiratorie, șocul septic. De obicei, pneumonia stafilococică are o evoluție severă, chiar dacă este instituit tratamentul antibacterian adecvat. Temperatura corporală începe să scadă peste 48–72 de ore după inițierea antibioterapiei, iar resorbția focarelor inflamatorii necesită aproximativ 2 luni (în unele cazuri involuția cavităților reziduale uscate are loc în 6–8 luni). În cazurile cu răspândire a infecției la pleură (empiem, piopneumotorax) este posibilă septicemiemia cu producerea focarelor metastatice în alte organe și evoluția este prelungită. Rareori, evoluția este fulminantă: semne clinice foarte exprimate și deces în 3–5 zile secundar șocului infecțios-toxic.

Mortalitatea, în pneumonia stafilococică, atinge 20–30%. Aceste cazuri, mai des, sunt provocate de tulpinile meticilin-rezistente de stafilococ (MRSA – *meticillin resistant Staph. aureus*).

Tratamentul antibacterian: 70–80% din tulpinile de *S.aureus* sunt producătoare de betalactamaze, care distrug penicilinele naturale și semisintetice (cu excepția oxacilinei și a meticilinei), dar nu influențează cefalosporinele și carbapenemii. Betalactamazele stafilococice sunt completamente inactivate de către inhibitori. Reieșind din aceasta, se vor folosi oxacilina 4–10 g/zi (sau cloxacilina, nafcilina), penicilinele protejate (ampicilină/sulbactam; amoxicilină/clavulanat; ticarcilină/clavulanat; piperacilină/tazobactam) sau cefalosporinele de generația I. Cefalosporinele de generația II–III *in vitro* sunt mai puțin active decât antibioticele enumerate, dar în condițiile clinice ele demonstrează aceeași activi-

tate. Doar cefalosporinele perorale de generația III (cefixim, ceftibuten) au acțiune antistafilococică foarte slabă.

Macrolidele și tetraciclinele au acțiune insuficientă, pe când clindamicina, penemii, fluorochinolonele de generații anterioare, aminoglicozidele au o activitate bună împotriva tulpinilor (de stafilococ) meticilinsensibile. Toate antibioticele betalactamice sunt ineficiente împotriva tulpinelor MRSA. În astfel de cazuri se indică glicopeptidele (vancomicina, 2 g/zi). Fluorochinolonele noi (moxifloxacină, gemifloxacină, gatifloxacină), rifampicină, linezolidă, la fel, pot fi eficiente împotriva tulpinelor meticilin-rezistente.

Durata tratamentului antimicrobian al pneumoniei stafilococice depășește 3 săptămâni și se prelungește până la 5–6 săptămâni, dacă pneumonia survine în cursul unei septicemii. Empiemul necesită tratament chirurgical. Tratamentul general prevede corecția insuficienței respiratorii, a hipovolemiei, a hipotensiunii arteriale și tratamentul șocului septic.

Pneumonii cu germeni Gram negativi

Se întâlnesc rar, la adulții anterior sănătoși, afectând frecvent persoanele cu factori predispozanți. Pneumoniile cu germeni Gram negativi ajung să constituie până la 4–12% dintre pneumoniile extraspitalicești și până la 50% dintre pneumoniile nosocomiale.

O serie de factori (vârste extreme, diabet zaharat, insuficiență cardiacă, boli pulmonare cronice, boli hematologice, boli neurologice, stări postoperatorii, alcoolism, subnutriție etc.), diminuând proprietățile de apărare ale organismului, contribuie la învingerea lor prin colonizarea căilor respiratorii superioare și inferioare de către germenii Gram negativi din tractul gastrointestinal sau din mediul de spital (calea bronhogenă de infectare). Mai rar, infecția se produce pe cale hematogenă de la un focar aflat la distanță.

Pentru infecțiile cu germeni Gram negativi sunt caracteristice: tendința de formare a cavităților și de răspândire a supurației la pleură, evoluția gravă cu posibilitatea de șoc septic și de detresă respiratorie acută, mortalitatea înaltă (20–30% în pneumoniile comunitare și peste 50–60% în pneumoniile nosocomiale).

Germenii implicați sunt: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Serratia marcescens*. Bacilul piocianic (*Pseudomonas aeruginosa*) este agentul cauzal în mai puțin de 2% din cazuri.

Bacterioscopia sputei atestă o mulțime de germeni Gram negativi, diferențierea căroră, după aspectul morfologic, este imposibilă. Însă mântărea sputei, de regulă, arată creșterea microorganismelor, diferențierea agentului patogen de flora saprofită a căilor respiratorii superioare fiind o problemă semnificativă (rezultate fals-pozitive), în special, la bolnavii anterior tratați cu antibiotice pentru pneumonii de altă etiologie (se va deosebi „suprainfecția sputei” de „suprainfecția bolnavului”).

Penicilina, ampicilina, macrolidicele, tetraciclonele au o activitate nesemnificativă împotriva germenilor Gram negativi, activitatea cefalosporinelor de generația I fiind insuficientă. Ampicilina/sulbactam și amoxicilina/clavulanat acționează contra *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, pe unele din *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Serratia sp.*, *Proteus*) și *Klebsiella spp.*, însă demonstrează o activitate mai slabă împotriva altor germeni Gram negativi. Cefuroximul, cefoxitina, cefotetamul (cefalosporine de generația II), cefalosporinele de generația III, fluorochinolonele de generația II* au o activitate excelentă asupra tuturor germenilor Gram negativi implicați în pneumoniile extraspitalicești (dar variabilă pe piocianic), de aceea se consideră adecvate pentru tratamentul pneumoniilor cu germeni Gram negativi contractate în afara spitalului. Aminoglicozidele sunt foarte eficiente atât pe bacilul piocianic, cât și pe aproape tot șirul de Gram negative.

Medicamentele cu activitate anti-piocianică (dar și pe alte Gram negative): penicilinele anti-piocianice (piperacilina, piperacilina/tazobactam, ticarcilina, ticarcilina/clavulanat), penemii, ceftazidimul sau cefepimul sunt foarte eficiente, însă fiind costisitoare, sunt indicate doar dacă există factori specifici de risc sporit al infecției cu *Pseudomonas aeruginosa* (traheostomă cronică; fibroză chistică; bronșiectazii și alte boli pulmonare severe, de regulă, cu schimbări structurale, leucopenie; pacienții care recent au finisat un curs de antibioterapie de spectru larg, de cel puțin 7 zile sau corticoterapie cu prednison minim 10 mg/zi, malnutriție etc.).

Pneumonii cu germeni anaerobi

Infecțiile pulmonare, deseori, sunt provocate de: *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella (Bacteroides) melanogenica*. Bacteriile anaerobe sunt agenții patogeni ai pneumoniei prin aspirație, abcesului pulmonar și empiemului pleural. Printre cauzele pneumoniei comunitare este depistată flora anaerobă în 20–30% din cazuri.

Pneumoniile cu anaerobi se pot produce prin diseminarea germe-
nilor pe cale limfatică (abces subfrenic) sau hematogenă (abcese intra-
abdominale, infecții pelviene cu sau fără flebită septică *etc*). Însă, dese-
ori, ele apar prin aspirație, în tulburările stării de conștientă sau în tul-
burările deglutiției.

Pneumonia de aspirație cu anaerobi este greu de diferențiat de alte
pneumonii bacteriene doar în baza tabloului clinic. Necroza parenchi-
mului pulmonar și mirosul fetid al sputei apar mai târziu și lipsesc în sta-
diile precoce ale bolii sau la inițierea antibioterapiei adecvate. Compa-
rând pneumonia prin anaerobi cu pneumonia prin pneumococ pot fi re-
marcate: debutul insidios; decurgerea mai ușoară, mai lentă, cu tuse, cu
expectorație mucopurulentă; febra fără frisoane și anamneza sugestivă
de aspirație, în majoritatea cazurilor.

Pneumonia prin aspirație survine la pacienții în vârstă, imunocom-
promiși, care sunt deja spitalizați (uneori un timp mai lung) și care prezintă factori de risc pentru aspirație: tulburări de conștientă (alcoolism, accidente cerebrovasculare și alte boli neurologice, epilepsie, intoxicații medicamentoase), tulburări de deglutiție, reflux gastro-esofagian, micșorarea activității motorii esofagiene și stări care condiționează nivelul bacterian orofaringian crescut (boli ale periodontului, gingivite, xerostomie, infecții faringiene și alte infecții anaerobe preexistente, cum ar fi sinusitele și otitele cronice).

Pneumonia prin aspirație netratată progresează rapid către necrotizare, deoarece bacteriile anaerobe, de obicei, provoacă infecții necrozante. Inițial, pneumonia necrozată se prezintă ca o pneumonie obișnuită, dar cu un tablou clinic grav prin atingerea plurilobară. Pneumonia necrozată, în forma cea mai pronunțată, realizează gangrena pulmonară.

Examenul obiectiv atestă semnele condensării pulmonare pe aria respectivă. Radiologic, se constată opacități în segmentele pulmonare respective: în zonele parahilare ale lobilor inferiori (aspirația în ortostază sau în poziția șezândă, de obicei la vârstnici), în segmentul posterior al lobului superior (de obicei pe dreapta) sau în segmentul superior al lobului inferior, dacă aspirația a avut loc în decubit.

Examenul sputei este irevelator (contaminare cu flora anaerobă bucală), semnificație diagnostică având numai materialul obținut (puncție percutană transtraheală) și transportat rapid la laborator, în condiții de anaerobioză, înșămânțat pe medii de cultură speciale. Bacterioscopia

sputei contribuie doar la diagnosticul diferențial al altor infecții, care decurg cu distrucții pulmonare.

Evoluția pneumoniei spre necroză este tradusă radiologic de una sau mai multe zone de hipertrasparență. Tomografia computerizată permite de a aprecia întinderea leziunii parenchimotoase sau eventuala extindere spre pleură.

Complicațiile supurațiilor pulmonare sunt: răspândirea infecției (de exemplu, abcesul cerebral), cavitățile reziduale, hemoragia pulmonară, bronșiectaziile, fistula bronhopleurală, pneumotoraxul, empiemul pleural, șocul septic.

Antibioticul de elecție este penicilina G, administrată în doze mari (12–20 mln U/zi), minimum 2 săptămâni. Penicilina poate fi asociată cu metronidazolul. Dacă aspirația a avut loc în spital, pe lângă flora anaerobă se mai pot depista germeni Gram negativi, inclusiv floră intestinală. În astfel de cazuri, penicilina poate fi administrată în combinație cu un aminoglicozid. Antibioterapia de alternativă pot fi penicilinele protejate (amoxicilina/clavulanat, ampicilina/sulbactam, ticarcilina/clavulanat, piperacilina/tazobactam), clindamicina, fluorochinolonele generația IV, carbapenemii.

PNEUMONIILE PRIN GERMENI ATIPICI**Pneumoniile cu *Chlamydophila pneumoniae***

Tabloul clinic al infecțiilor cu *C. pneumoniae* variază de la forme ușoare, autolimitante, până la forme severe, în special la vârstnici și la persoanele cu comorbidități cardiovasculare. În aproximativ 30% din cazuri, clamidia este în coinfecție cu alte bacterii. În majoritatea cazurilor se atestă tusea (deseori neproductivă) cu sau fără dispnee. Starea generală este de gravitate medie. Febra (de regulă, nu prea înaltă) se observă numai în 50–60% din cazuri, faringita – în 40–70% cazuri. Dureea în gât, răgușeala și sinusita sunt frecvente la prezentare. Pe de altă parte, semnele caracteristice ale pneumoniei bacteriene, cum ar fi: frisonul, durerea pleuretică, sputa hemoptoică și torpoarea practic nu se întâlnesc.

Radiografic, se constată focare bronhopneumonice mici (2–3 cm) și neregulate. Schimbările hemoleucogramei, la fel, sunt modeste.

Confirmarea diagnosticului se poate obține prin cultivarea agentului pe embrion de găină (sputocultura a fost obținută cu succes într-un număr mic de laboratoare, datorită inactivării rapide a patogenului în timpul transportării), prin determinarea antigenilor (prin imunofluorescență), prin examenul serologic (creșterea titrului de anticorpi) și prin reacția de polimerizare în lanț, majoritatea acestor tehnici fiind accesibile doar în centrele specializate. Testele serologice, actual, includ doar reacția de microimunofluorescență (RMIF este standardul de aur pentru diagnosticul serologic al infecției cu clamidia, dar depinde de experiența celui care interpretează testul) și reacțiile imunoenzimaticе (EIA). Reacția de fixare a complementului (RFC) are o sensibilitate și specificitate joasă. Confirmarea infecției acute se face prin documentarea titrului sporit de anticorpi de clasă IgM (pentru un diagnostic definitiv) sau prin sporirea de 4 ori a titrului de anticorpi de clasă IgG. Acest fapt limitează utilizarea RMIF.

În practică, se vorbește despre o pneumonie cu clinica asemănătoare pneumoniei din micoplasmă în absența altui diagnostic etiologic. Argumentele sunt lipsa germenilor suspecțai în spută și/sau ineficiența tratamentului cu antibiotice betalactame.

Antibiotice de elecție pentru pneumonia cu *C.pneumoniae* sunt macrolidele și tetraciclinele (doxiciclina), timp de 14 zile. Fluorochinolonele din generațiile noi (III-IV) demonstrează la fel eficacitate.

Pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*

Infecția se transmite de la om la om, prin inhalare, astfel se pot produce epidemii (care, însă, se răspândesc lent datorită perioadei de incubare relativ prelungite de 10–14 zile). Inflamația căilor respiratorii se poate întinde de la trahee până la bronhii și bronșiole. Prin urmare, microscopic se atestă bronșită, pneumonie interstițială cu bronșiolită și peribronșiolită.

Din totalul infecțiilor cu *Mycoplasma pneumoniae*, doar 5–10% realizează tabloul pneumoniei, celelalte realizează infecții respiratorii (faringită sau rinofaringită catarală, laringită, traheită, bronșită), de regulă ușoare, cu vindecare rapidă. Durata bolii este de la 7–10 zile până la 3 săptămâni.

Pneumonia cu *M.pneumoniae*, la fel, debutează cu o stare gripală: astenie, fatigabilitate, cefalee, tuse seacă, dureri în gât, rinită ușoară, subfebrilitate. Tusea progresează, devenind chinuitoare. În câteva zile (3–7) se agravează starea generală, temperatura se ridică la 39–40°C, se întesc manifestările de intoxicație, apar artralgiile și mialgiile (în special, în mușchii regiunii lombare), voma, cefaleea, durerea în torace; dispneea apare mai rar și nu este gravă. Tusea, o perioadă îndelungată, rămâne seacă și doar după 8–10 zile poate apărea expectorația mucoasă, mucopurulentă, uneori cu striuri de sânge. Durata medie a tusei este de 15–20 de zile; febra permanentă sau intermitentă persistă până la 2–3 săptămâni.

La examenul fizic se găsesc modificări foarte modeste, în comparație cu starea bolnavului și cu tabloul radiologic. Ralurile subcrepitante, la bazele pulmonare (de obicei bilateral), pot apărea după 7–10 zile la 80% din bolnavi, pe fondalul respirației înăsprite. Datorită implicării frecvente a bronhiilor cu sindromul de obstrucție, pe toată aria pulmonară pot apărea ralurile sibilante. Submatitatea (mai des interscapulo-vertebrală) este slab pronunțată și se atestă mai rar.

Pneumonia cu *M. pneumoniae*, de obicei, are o evoluție ușoară și se rezolvă spontan. Cazurile cu evoluție gravă sunt rare. Uneori (mai rar decât în pneumonia cu *Legionella pneumophila*) pot apărea manifestări extrapulmonare: erupții cutanate (în 10–20% din cazuri), otită, conjuncti-

vită, sinusită, adenopatii cervicale, afecțiuni hepatice și pancreatice, splenomegalie, anemii hemolitice, tulburări neurologice (meningită seroasă, meningoencefalită, insuficiență piramidală, ataxie cerebelară, poliradiculoneuropatie, polineuropatii, mielită transversă etc). Se consideră că leziunile extrapulmonare sunt mediate prin autoanticorpi.

Letalitatea, în PC, prin micoplasmă, la imunocompetenți, practic este zero.

Radiologic se atestă semne de pneumonie interstițială cu opacități difuze, puțin întense, contur neregulat, caracter hilifug, care implică mai mulți lobi (în 10–40% din cazuri bilateral). Opacitățile polisegmentare sau lobare se observă mai rar, în jur de 20%. Se mai pot constata opacități date de colecția lichidiană (pleurezie mică unilaterală, tranzitorie în 1/6–1/7 cazuri). Involuția modificărilor radiologice este lentă (după 4 săptămâni la 50% din bolnavi, radiograma este normală, după 8 săptămâni – până la 98%). Fibroza reziduală se observă, mai rar față de pneumoniile prin legionelă.

Numărul de leucocite, deseori, este normal, dar poate fi și majorat sau redus. VSH, deseori, este crescut.

Examenul sputei evidențiază unele bacterii și predominanța celulelor mononucleare. Este posibilă izolarea *Mycoplasma pneumoniae* din spută sau din lichidul de spălătură faringian pe medii de cultură speciale; necesită 7–10 zile și se aplică rar în identificarea micoplasmei. Antigenii micoplasmei pot fi identificați în secretul respirator, dar testele au o specificitate foarte joasă, condiționată de faptul că multe persoane sunt purtători sănătoși. Confirmarea diagnosticului etiologic se poate face prin metodele serologice. Cel mai de încredere test este EIA, care, prin titrarea IgM și IgG în seruri perechi, permite documentarea creșterii de patru ori a titrului anticorpilor în evoluția bolii. Pentru diagnosticul prezumptiv a infecției acute cu atipici poate fi propusă determinarea doar a nivelului înalt a anticorpilor de clasă IgM.

Pneumonia se va suspecta a fi prin *Mycoplasma pneumoniae* în caz de: debut treptat, pe fondalul semnelor catarale exprimate moderat (comparat cu pneumonia postgripală, paragripală, care se dezvoltă ca al doilea val de agravare după perioada de ameliorare relativă); predominare printre semnele catarale a tusei chinuitoare, puțin productive, care persistă și în perioada de pneumonie; modificări nepronunțate la examenul fizic (uneori și radiologic), discordante cu starea generală mai grea a bolnavului; lipsa leucocitozei și devierea spre stânga a formulei leuco-

citare; erupții în grup a infecțiilor respiratorii (numai la unii bolnavi evoluând în pneumonie).

Fiind lipsite de peretele celular, micoplasmele au rezistență naturală la toate antibioticele betalactame. Se indică folosirea *per os* a macrolidicelor sau doxiciclinei (200 mg/zi) timp de 14 zile, care vor scurta perioada febrilă și vor micșora rata complicațiilor. Dar, *Mycoplasma pneumoniae* poate să persiste în tractul respirator și după remiterea simptomelor. Fluorochinolonele, în special cele din generațiile noi (III–IV), demonstrează eficacitate.

Pneumonia cu *Legionella pneumophila*

Legionella sunt germeni cu o răspândire foarte largă în mediul acvatic în condiții naturale (lacuri, izvoare, râuri etc). Germeii care produc infecțiile umane colonizează, în special, sistemele de condiționare a aerului, apeductul și sistemele de încălzire cu apă. Inhalarea aerosolilor, formați în sistemele cu apă infectată, poate produce infecția (pe teren receptiv). Transmiterea infecției de la om la om nu a fost confirmată.

Perioada de incubare este de 2–10 zile, fiind urmată de perioada de stare, în care manifestările au intensitate diferită, de la forme fruste la forme severe. În majoritatea cazurilor are o evoluție asemănătoare cu pneumonia pneumococică, cu care cel mai des și se confundă. Însă penicilinele și cefalosporinele sunt ineficiente, iar tratamentul cu macrolidice duce la vindecare.

În cazurile tipice, după câteva zile de prodrom (astenie, cefalee ușoară, mialgii) rapid se instalează (timp de 24–48 ore) febră înaltă (până la 40°C în mai mult de jumătate din cazuri), posibil cu frison. Inițial apare tusea seacă, care treptat progresează și devine productivă cu spută mucoasă sau mucopurulentă; în 20% din cazuri apare hemoptizia. Mai rar se observă dispneea, durerile pleurale, mialgiile. În mai mult de 25% din cazuri se observă manifestările gastrointestinale: grețuri, vomă, diaree, dureri abdominale; la un număr mic de bolnavi, aceste manifestări predomină determinând confuzia diagnostică.

Examenul fizic nu furnizează date specifice. Semnele frecvente sunt: febra, tahipneea, tahicardia, uneori bradycardia relativă; posibil să apară hiperemia bruscă a feței, tegumentele uscate, torpoarea, delirul, semnele de meningită aseptică. La examenul cutiei toracice se detectează ralurile subcrepitante (posibil, în asocieră cu ralurile uscate sibilante ca manifestare a bronhospasmului); semnele de condensare a țesu-

tului pulmonar fiind slab pronunțate sau lipsesc. Se mai pot constata splenomegalia, afectarea hepatică, pericardita, miocardita.

Radiologic se constată o afectare pulmonară mult mai întinsă, decât s-ar fi putut presupune din rezultatele examenului obiectiv. Opacitatea infiltrativă cuprinde, de obicei, un lob, mai multe segmente sau întreg plămânul; în 35–40% din cazuri, afectarea este bilaterală. Mult mai rar, de obicei în primele zile, se observă multiple leziuni infiltrative nesistemizate pe fondalul desenului pulmonar accentuat (leziunea lobară apare ulterior din confluarea acestor infiltrate). Revărsatul pleural mic este prezent în 1/3 din cazuri.

Examenul de laborator atestă: leucocitoză moderată cu limfopenie, iar în 20% din cazuri, leucocitoza este importantă (peste 20 000 /mm³); VSH crescut mult – 40–60 mm/oră; alte schimbări de fază acută, uneori cu creșterea transaminazelor. Deseori sunt afectați rinichii: proteinurie ușoară, microhematurie, uneori și cu retenție azotată.

Agentul infecțios nu se vizualizează pe un frotiu de spută colorație Gram, dar se poate vedea prin tehnici speciale (la impregnarea argentică, la aplicarea anticorpilor marcați cu fluoresceină etc.). Examenul bacteriologic de rutină (sputa, hemocultura) este negativ, deoarece germenele nu crește pe mediile convenționale. Diagnosticul de certitudine este posibil numai prin aplicarea metodelor de imunofluorescență, de cultivare pe medii speciale sau a metodelor serologice (creșterea titrului de anticorpi la examenele repetate). Deoarece sporirea importantă a titrului de anticorpi se atestă doar după 3–6 săptămâni de la începutul bolii, metoda are o importanță mai mult epidemiologică decât clinică. Determinarea antigenului urinar al *L.pneumophila* (1-ul serotip – cel mai frecvent agent al pneumoniilor comunitare prin *Legionella*) în urină, actualmente este un test recomandat pe larg în pneumoniile severe. Evidențierea rapidă a legionelei și inițierea cât mai curând a antibioterapiei cu macrolidic a demonstrat diminuarea letalității în pneumoniile prin legionelă.

În primele 4–6 zile, starea bolnavilor se agravează progresiv, apoi se poate ameliora treptat, după 5–6 zile de tratament cu antibioticul corespunzător, astfel perioada febrilă medie constituie 13–14 zile. Resorbția infiltratelor pulmonare (radiologic) rămâne cu mult în urmă față de ameliorarea celorlalte semne clinice. La o parte semnificativă din bolnavi, pe parcursul a câteva săptămâni după vindecare se mai pastrează astenia și fatigabilitatea.

Sunt frecvente manifestările extrapulmonare de intoxicație: cerebrale (cefalee marcată, vertij, dizartrie, nistagm, ataxie, delir, convulsii, comă), oculare (sclerită, conjunctivită), hepatice (majorarea bilirubinei și transaminazelor, hipoalbuminemie), renale (nefrită în focar cu microhematurie și proteinurie ușoară, uneori și glomerulonefrită difuză, eventual cu insuficiență renală) sau ale nervilor periferici (polineurite).

Printre complicații menționăm: insuficiența respiratorie acută (în 20–30% din cazuri), șocul septic. Mortalitatea este sporită (15–20%), în special la bolnavii cu insuficiență respiratorie și cu imunosupresie, la care acest indice este de 2–3 ori mai ridicat.

Antibiotice de elecție sunt macrolidicele, de exemplu eritromicina (0,5 g peroral la 6 ore în cazurile moderat grave și câte 1,0 g i/v la 6 ore în cazurile grave). Eficiente sunt și alte antibiotice macrolidice. Sensibilitatea mare *in vitro* a legionelei la rifampicină argumentează administrarea ei (câte 0,3 g la 12 ore) combinată cu eritromicina. Sunt active *in vitro* și eficiente clinic fluorochinolonele, în special cele din generațiile noi (III–IV). Tratamentul va continua minim 3 săptămâni, însă după dispariția febrei și a altor semne acute se poate trece de la administrarea intravenoasă a eritromicinei la cea enterală.

PNEUMONIILE VIRALE

Pneumoniile virale reprezintă o manifestare mai rară a infecției cu virusuri, caracteristică fiind afectarea căilor respiratorii superioare. Infecția virală este responsabilă de 15–50% dintre toate pneumoniile comunitare, etiologia mixtă (virală plus bacteriană), fiind raportată la 8–25% dintre acestea. În cazul persoanelor cu un statut imun normal, o mare parte din pneumoniile virale (peste 50%) sunt produse de virusurile gripale A și B. Incidența altor agenți variază mult în diverse rapoarte: virusul sincițial respirator (VRS) 1–4%, adenovirusurile 1–4%, VPG 2–3%, hMPV 0–4%, coranovirusurile 1–14%. La persoanele imunocompromise crește riscul pentru pneumoniile cu citomegalovirus (CMV), virus varicela zoster (VZV), virusul herpesului simplu (HSV), virusul rujeolei și adenovirusuri, deși o cauză majoră rămân VRS, virusurile gripei și cel al paragripei.

Simptomele generale nespecifice: febră, frison, tuse seacă, rinită, mialgii, cefalee, astenie. Semnele fizice nu se deosebesc de cele din pneumoniile bacteriene: freamăt vocal accentuat, crepitații, wheezing, dar mult mai rar suflu tubar. Unele aspecte ale tabloului clinic al pneumoniilor virale pot varia în funcție de virusul cauzal. Tabloul radiologic al pneumoniilor virale este unul variat și puțin specific. Modificările radiologice corelează cu cele morfologice.

Din perspectiva virulenței și a evoluției în timp se pot deosebi două tipuri ale tabloului radiologic în pneumoniile virale: primul – cu o evoluție insidioasă/trenantă, al doilea – cu evoluție rapid progresivă. Primul tip, considerat unul caracteristic infecției virale, reunește micronodulația, opacifierea peribronșică de tip „sticlă mată”, condensarea țesutului pulmonar și zonele de hiperaerație (din bronșiolita concomitentă).

Varianta rapid progresivă se prezintă radiologic prin confluarea rapidă a opacităților inițiale și constituirea unor opacități întinse, omogene sau macronodulare confluențe, uni- sau bilaterale, „sticlă mată”, noduli centrolobulari. Examenul radiografic nu poate diferenția pneumonia nonbacteriană de cea bacteriană. Tabloul radiologic este influențat și de statutul imun al pacientului, precum și de modificările pulmonare pre-existente.

Aspectele CT, în pneumoniile virale, sunt nespecifice, fiind date de opacifiere de tip „sticlă mată” cu distribuție lobulară, condensări pulmo-

nare segmentare și/sau opacități difuze în „sticlă mată” cu îngroșarea septurilor interlobulare.

Diagnosticul pozitiv se poate face prin confirmarea de laborator a infecției virale (obligatorie pentru stabilirea diagnosticului etiologic al pneumoniei), dar testele sunt inaccesibile în practica de rutină. Depistarea agentului viral, la nivelul căilor respiratorii superioare, nu semnifică implicarea lui în patogeniza bolii respiratorii. Metodele de diagnosticare virusologică (cultură, teste rapide de depistare a antigenului viral, reacție de polimerizare în lanț (PCR), teste serologice) au o sensibilitate diferită față de diverși virusi.

Tratamentul pneumoniilor virale depinde de: severitatea bolii, vârsta, statutul imun al pacientului și virusul cauzal. Măsurile generale de tratament, în special, managementul hipoxemiei, au o importanță majoră, unii pacienți necesitând ventilație asistată și oxigenare extracorporeală. Dat fiind faptul că infecția mixtă virală/bacteriană sau suprainfecția bacteriană sunt frecvente, de regulă, este necesară administrarea antibioticelor. De regulă, tratamentul antiviral este indicat în cazurile severe sau la persoanele imunocompromise.

Infecția cu virusul respirator sincițial

VRS face parte din familia *Paramixoviridae*, o cauză frecventă a bronșiolitei și a pneumoniei la copii. Rolul VRS, în patologia adultului, este cu mult mai semnificativ decât se considera anterior. VRS a cauza circa 4% dintre decesele cu pneumonie în SUA. Primul contact cu virusul are loc până la vârsta de 5 ani, dar imunitatea obținută este incompletă, astfel, pe parcursul vieții pot avea loc reinfecții. La adulți, infecția frecvent se asociază cu comorbiditățile cardiace sau pulmonare și cu malignitățile. Riscul de forme severe ale infecției și de pneumonie crește la persoanele vârstnice. De regulă, infecția are un caracter sezonier cu pre-dilecție pentru lunile de iarnă/primăvară.

Afectarea pulmonară este precedată de manifestările din partea tractului respirator superior (rinită, faringită, traheită). Implicarea căilor respiratorii inferioare poate avea loc la a 2–4-a zi a bolii, manifestându-se prin dispnee, tuse, wheezing, ronhusuri și semne de hipoxemie. Durata bolii este de 7–21 de zile. Comparativ cu gripa, în tabloul clinic este mai evidentă tusea cu expectorație. La persoanele imunocompromise, tabloul clinic poate varia de la manifestări ușoare, până la insuficiență respiratorie severă.

Manifestările atipice cu implicarea SNC sunt: meningita, encefalita, hemiplegiile, ataxiile. Suprainfecția bacteriană este o complicație frecventă.

Modificările radiologice caracteristice nu sunt clar definite. Pot fi întâlnite atelectazii, opacități nodulare, infiltrație peribronșică, zone de hiperaerație. La adulți, aspectul radiografic frecvent este modificat de suprainfecția bacteriană.

Diagnosticul pozitiv se poate stabili prin cultivarea VRS pe culturi celulare (dificilă din motivul labilității virale și a concentrației scăzute, în probele prelevate din căile respiratorii superioare). Testele rapide de diagnosticare a antigenului viral, în secrețiile căilor respiratorii, au o sensibilitate înaltă la copii și joasă la adulți. Sensibilitatea crește considerabil în cazul examinării secrețiilor obținute prin lavaj bronhoalveolar (90%), comparativ cu frotiul nazofaringian (15%). Se mai pot utiliza tehnici moleculare de diagnosticare a infecției.

Tratamentul este simptomatic. Unica opțiune de tratament antiviral este ribavirina (deși cu eficiență controversată). Administrarea este rezervată doar cazurilor severe și persoanelor cu transplant de celule stem hematopoietice. O opțiune promițătoare în tratament este terapia biologică cu anticorpii monoclonali anti-glicoproteina F a virusului (palivizumab).

Paragripa

Familia *Paramixoviridae* cuprinde patru subtipuri antigenice. Subtipul 3 cauzează viroze pe parcursul întregului an, subtipurile 1 și 2 – cu predilecție în lunile de toamnă. Infectarea primară are loc în copilărie, cu o imunitate de scurtă durată și reinfectări pe tot parcursul vieții.

Tabloul clinic poate varia de la viroze ușoare până la crup sever, bronșiolită, pneumonii atât la persoanele cu statut imun normal, cât și la imunocompromiși. Pnemoniile cu virusul paragripei sunt mai frecvente la copii, întâlnindu-se ocazional și la adulți. Simptomele clinice, întâlnite în alte infecții virale (febră, rinoree, tuse, dureri în gât), sunt prezente și în paragripă. Tabloul clinic clasic, întâlnit la copii (tuse lătrătoare, stridor, voce răgușită), este mai rar la adulți.

Radiologic se poate observa infiltrația peribronșică și peribronșio-lară, în special în lobi inferiori. Pneumonia cu celule gigante, produsă de VPG-3, se poate complica cu proteinoză, prezentându-se cu opacități nodulare bazal-bilaterale.

Diagnosticul pozitiv se poate face prin izolarea virusului (culturi pe celule renale), în special, din secrețiile nazale și prin tehnici moleculare de diagnosticare.

Tratamentul simptomatic. Eficiența ribavirinei este controversată, administrarea este argumentată doar la persoanele imunocompromise.

Infecția cu metapneumovirus uman

Este un virus cu răspândire ubicuitară din familia *Paramixoviridae*, cu o primă infecție suportată până la vârsta de cinci ani. Imunitatea este de scurtă durată, reinfecțiile fiind și în perioada adultă. În cazul vârstnicilor, al bolnavilor cu afecțiuni cardiovasculare și al celor imunocompromiși pot avea loc infecții severe, cu insuficiența respiratorie acută dar și cazuri letale. Incidența infecției crește în lunile de iarnă și primăvară.

Manifestările clinice sunt asemănătoare cu cele din infecția cu VRS. Pacienții prezintă congestie nazală și tuse. Dispneea, wheezingul, tusea cu expectorație se atestă în aproximativ jumătate din cazuri, fiind mai frecvente la vârstnici.

Radiologic se poate observa condensarea parenchimului pulmonar, poate fi prezentă doar infiltrația peribronșică, frecvent este prezentă hiperaerația câmpurilor pulmonare.

Diagnosticul pozitiv se poate stabili prin PCR.

Tratamentul: actualmente este acceptată tactica analogică cu cea din infecția cu VRS.

Infecția cu adenovirusuri

Adenovirusurile sunt virusuri ce determină afectarea aparatului respirator, gastrointestinal și conjunctivita, în special, la persoanele tinere. Sunt descrise circa 50 de serotipuri virale. Tipurile 3 și 7 se asociază cu formele severe ale bolii. Infecția adenovirală este înalt contagioasă, fiind diagnosticată anul în prejur. Incidența pneumoniilor cauzate de adenovirusuri crește în lunile de vară, fiind frecvente în rândurile militarilor și a pacienților imunocompromiși, dar rare la persoanele cu statut imun normal. Mortalitatea, din pneumoniile adenovirale, poate atinge 30% în populația generală și depășește 50% la persoanele imunocompromise.

Majoritatea persoanelor face o formă autolimitată a infecției cu afectarea căilor respiratorii superioare. Manifestările extrapulmonare, conjunctivita și sindromul gastrointestinal sunt frecvente. Pacienții cu pneumonie prezintă tuse și febră cu o durată de până la 7 zile urmate de dis-

pnee pronunțată. Fizic se determină semne de condensare pulmonară și obstrucție bronșică. La persoanele imunocompromise sunt posibile forme severe ale infecției cu afectare poliorganică (pneumonie, SDRA, hepatită, gastroenterită, colită, encefalită, cistită hemoragică, CID).

Tabloul radiologic poate varia: opacități nodulare bazale bilaterale, consolidare lobară, infiltrație interstițială difuză bilaterală. Sunt frecvente atelectaziile, în unele studii raportându-se și implicarea pleurală. În cazurile necomplicate, modificările radiologice se rezolvă în două săptămâni. Datele CT existente se referă mai mult la modificările postpneumonice – hiperinflație neomogenă a țesutului pulmonar, bronșiectazii de diferit calibru.

Diagnosticul pozitiv se poate stabili prin cultură virală și tehnici PCR. Pentru unele serotipuri sunt accesibile tehnici imunofluorescente de diagnosticare rapidă a antigenului viral.

Eficiența tratamentului antiviral rămâne contraversată, opțiunile posibile fiind ribavirina și cidofovirul. Suportul ventilator, în cazurile severe, este un deziderat major al tacticii de tratament.

Sindromul respirator acut sever

Sindromul respirator acut sever (severe acute respiratory syndrome – SARS) este o boală pulmonară infecțioasă acută cu o evoluție progresivă și letalitate înaltă, determinată de un coronavirus (SARS-CoV). Documentată pentru prima dată în noiembrie 2002, în China, în scurt timp a determinat o epidemie la nivel internațional, care s-a încheiat în iulie 2003 (după aceea s-au mai înregistrat cazuri sporadice). Letalitatea înaltă, circa 10% (iar în cazul persoanelor cu vârsta peste 60 ani, până la 45%), a cauzat alertă. Infecția se transmite de la om la om, pe cale aeriană, prin picături, în cazul unui contact strâns cu persoana infectată.

Tabloul clinic, în SARS, este nespecific, ceea ce face dificilă diferențierea de alte viroze respiratorii, în special, de gripă. Pacientul prezintă febră, frison, mialgii și astenie. Rinoreea și durerea în gât sunt manifestări rare. La o treime dintre bolnavi se dezvoltă sindromul gastro-intestinal. Acuzele respiratorii sunt date de tuse și dispnee, care pot lipsi la debut. Afectarea pulmonară se agravează la ziua a 4–7-a a bolii, determinând insuficiență respiratorie și hipoxemie severă. Copiii, de regulă, prezintă o evoluție ușoară a bolii.

Modificările radiologice frecvente sunt opacitățile cu distribuție periferică („sticlă mată”, lobare, focale, multifocale), în ariile pulmonare

inferioare. Epanșamentele pleurale masive, pneumatocelele, abcedarea și adenopatia nu sunt caracteristice pentru SARS.

Patternurile CT sunt reprezentate de: opacitățile în „sticlă mată”, îngroșarea septurilor interlobulare, atelectaziile masive, modificarea arhitectonicii parenchimului pulmonar și îngroșările pleurale. Modificările CT se pot depista la persoane cu radiografia toracică normală. Sunt raportate modificări sechelare de tip fibrotic și fibrochistic.

Limfopenia și trombocitopenia sunt modificări hematologice caracteristice. Este frecventă elevarea transaminazelor, a creatinkinazei și a LDH.

Diagnosticul pozitiv se poate stabili prin PCR din aspiratul nazofaringian în primele 5 zile de boală, cu o sensibilitate de 80%. Suficient de sensibilă este aprecierea ADN-ului viral în masele fecale, în săptămâna a doua a bolii. Aprecierea imunoenzimatică a antigenului viral este eficientă doar în primele 7 zile ale bolii. Este posibilă cultura virală. Determinarea seroconversiei, după ziua a 10-a a bolii, este un test extrem de util în diagnosticarea SARS-ului.

Antivirale, eficiența cărora ar fi demonstrată în infecțiile cu coronavirusuri, nu sunt disponibile. Sunt date minime care argumentează utilizarea interferonului de tip I (α și β) în infecția cu SARS-CoV și a inhibitorilor de proteaze (lopinavir/ritonavir). Se va asigura suportul respirator adecvat.

Pneumoniile gripale

Gripa este o infecție respiratorie virală acută, care poate cauza manifestări sistemice importante sau chiar decesul. Virusul gripal, un virus ARN din familia *Orthomyxoviridae*, care se transmite pe cale respiratorie sau prin contact. Incidența infecției este maximă în lunile de toamnă și iarnă, dar cazuri sporadice se pot înregistra pe parcursul întregului an. În baza particularităților antigenice ale nucleoproteinelor interioare, se disting trei tipuri de virus gripal: A, B și C. Virusul gripal A poate fi subtipat în baza glicoproteinelor de suprafață, hemaglutinina (H) și neuraminidaza (N). Tipurile virale A și B pot cauza infecții la om, determinând manifestări clinice asemănătoare.

Gripa este o cauză, bine cunoscută, de creștere a morbidității și a mortalității în lunile de iarnă. Manifestările clinice ale gripei necomplicate sunt nespecifice, asemănându-se mult cu alte infecții respiratorii, fiind practic identice atât în perioada pandemică, cât și în cadrul epide-

miilor. Perioada de incubație este de 24–48 ore, dar se poate extinde în cazul gripei aviare și a celei cu virusul 2009 A H1N1. Boala debutează acut cu cefalee, febră înaltă, frison, mialgii, artralгии, congestie nazală, dureri faringiene, tuse seacă. Uneori apar dureri abdominale, greață, vomă sau diaree. Febra durează în medie 3 zile (2–8 zile). La persoanele vârstnice simptomele de afectare a căilor respiratorii superioare pot fi slab exprimate.

În perioada epidemică, diagnosticul de gripă se bazează pe criterii clinico-epidemiologice. Confirmarea de laborator, de obicei, se efectuează la apariția primelor cazuri suspecte în sezonul curent sau în cazurile atipice. Se pot utiliza testele rapide de depistare a antigenului viral în secrețiile nazofaringiene (bazate pe imunofluorescență sau cromatografie) cu o specificitate înaltă, dar sensibilitatea joasă. Testele rapide de depistare a antigenului viral nu sunt recomandate pentru confirmarea infecției cu virus aviar sau cu virusul gripal de tip nou A H1N1. În cazul acestor tipuri virale, metoda preferată este RT-PCR. Rezultatele negative, în cazul aplicării tehnicilor moleculare de diagnosticare, pot fi condiționate de prelevarea tardivă (după 7–8 zile de la debut) sau incorectă a materialului de examinare. În plus, rezultatul negativ la examenul frotiului nazofaringian nu exclude persistența infecției la nivel bronhoalveolar, care poate fi confirmată prin examenul aspiratului bronșic. Cultura virală rămâne un standard de aur al diagnosticului virusologic, dar tehnica este mai puțin practică, fiind foarte laborioasă. Retrospectiv infecția virală se poate confirma prin metodele serologice, demonstrându-se creșterea titrului de anticorpi timp de 10 zile.

În majoritatea cazurilor, gripa are o evoluție autolimitantă, cu o durată de 3–7 zile. La unele persoane, cum ar fi: gravidele, vârstnicii, persoanele cu comorbidități, în special, bronhopulmonare și cardiovasculare, imunocompromiși, copiii mai mici de 5 ani, persoanele sub 19 ani, care urmează tratament îndelungat cu aspirină, infecția gripală poate evolua destul de grav, determinând atât complicații pulmonare, cât și extrapulmonare sau chiar decesul. În același timp, sunt descrise forme severe ale bolii la persoanele anterior sănătoase, în special în pandemiile gripale și în gripa aviară. În cazul gripei cu virusul 2009 A H1N1, obezitatea pare a fi un factor de risc adițional pentru dezvoltarea complicațiilor severe.

Complicațiile frecvente: sinuzita acută, otita medie, bronșita mucopurulentă, pneumonia. Complicațiile rare: miozita (ocazional cu mio-

globinemie și insuficiență renală), șocul toxic, trombofobia, miocardita și pericardita rareori au expresie clinică și se manifestă, îndeosebi, la pacienții cu patologii cardiace preexistente, encefalopatia, mielita transversă, sindromul Guillain-Barre și sindromul Reye. Complicațiile severe ale gripei (șocul toxic, insuficiența poliorganică, afectarea neurologică) au loc frecvent în pandemiile gripale, fiind descrise cu o incidență înaltă și în cadrul infecției cu virusul aviar H5N1.

Pneumonia – cea mai de temut complicație a gripei

Clinic și etiologic sunt descrise trei tipuri de pneumonii asociate cu gripa: pneumonia virală primară, pneumonia bacteriană secundară, pneumonia mixtă (viral-bacteriană). În practică, distingerea acestor tipuri de pneumonii este dificilă. La moment nu există teste tranșante de confirmare a implicării infecției bacteriene. Probabilitatea infecției bacteriene crește, dar nu se exclude nici virusul, în cazul valorilor crescute (peste trei valori normale) ale unor parametri de laborator ca: proteina C-reactivă, leucocitele, VSH, procalcitonina. Patternurile radiologice, la fel, nu permit diferențierea genezei procesului pulmonar.

1. Pneumonia virală primară

Virusul gripal este cauza a peste 50% dintre pneumoniile virale primare la adult. Pneumonia virală primară se întâlnește rar în cadrul epidemiilor gripale, dar se face responsabilă de majoritatea deceselor și formelor severe de boală în timpul pandemiilor. Pneumonia virală primară este cauza mortalității înalte în gripa aviară (H5N1). Se atestă și forme ușoare ale pneumoniei virale, cu o evoluție autolimitantă, dar pot să evolueze rapid spre forme foarte severe, cu risc vital major, scenariu confirmat prin elocvență în cadrul pandemiei din anul 2009.

Tabloul clinic este reprezentat în ziua a 2–5-a de evoluție tipică prin apariția gripei, a dispneei, tahipneei, a semnelor de hipoxemie, pe fondalul febrei persistente. La scurt timp se pot instala: detresa respiratorie cu tahipnee, insuficiența de aer, tahicardia, cianoza și hipoxemia severă necorijabilă prin administrarea oxigenului. Hipoxemia se poate agrava progresiv, până la valori critice, necesitând intubare și ventilație mecanică. Dispneea este simptomul cardinal de diferențiere a pacientului cu pneumonie virală de pacienții cu infecție acută a tractului respirator superior. Sputa, redusă cantitativ, poate fi sanguinolentă, cu un număr mic de celule la examenul microscopic.

Examenul fizic atestă raluri subcrepitante la bazele pulmonilor, dar pot fi și arii cu murmur vezicular diminuat sau înăsprit („mozaicitate”).

Pe măsura evoluției, ralurile pot deveni difuze. Semnele de condensare pulmonară lipsesc frecvent.

Examenul de laborator poate oferi indici pentru un pronostic sever în cazurile cu evoluție gravă a bolii, cum ar fi: valorile crescute ale LDH, ale creatinfosfokinazei și ale creatininei. La fel, se pot atesta valori crescute ale proteinei C-reactive și ale procalcitoninei, sugestive pentru stadiul precoce al SDRA. Manifestările de laborator ale insuficienței poliorganice însoțesc formele grave ale bolii.

Radiologic, de la o infiltrație interstițială până la opacități macronodulare confluențe, preponderent în câmpurile pulmonare medii și inferioare, sugerând edemul pulmonar cardiogen. În cazurile severe, evoluția poate fi rapidă spre opacități întinse subtotale sau totale bilaterale („imagine de plămân alb”). Revărsatele pleurale sunt rare, sugerând frecvent suprainfecția bacteriană. Adenopatia hilară, la fel, este rară, dar a fost descrisă la pacienții cu pneumonii din virusul H5N1 și în cazuri unice din pandemia 2009. Extinderea radiologică a leziunii pulmonare corelează cu severitatea bolii și cu pronosticul nefavorabil. Prin HRCT se pot evidenția condensările infiltrative ale țesutului pulmonar și opacități în „sticlă mată”, cu distribuție lobulară. Aceste aspecte se consideră a fi date de membranele hialine, formate în alveole. De obicei, tabloul CT corelează cu cel radiologic, dar în unele cazuri se pot evidenția modificările absente la radiografie.

Pneumonia gripală primară are un pronostic sever, mortalitatea înaltă (17–60%) fiind determinată de: SDRA, insuficiența respiratorie acută, șocul toxic, CID, insuficiența multiplă de organe. În cazul evoluției favorabile a pneumoniilor primare severe pot rămâne sechele fibrotice pulmonare, cu un grad diferit de extindere a procesului și modificări restrictive ale mecanicii ventilatorii. Pentru monitorizarea evoluției procesului inflamator-fibrotic restant poate fi aplicată dinamica proteinei C-reactive și PET-ul (acolo unde este accesibil).

2. Pneumonia bacteriană secundară

Comparativ cu pneumonia virală primară, pneumonia bacteriană este frecventă în cadrul epidemiilor sezoniere, fiind o cauză a decesului la pacienții cu gripă. Rolul infecției bacteriene secundare, în cadrul pandemiilor cunoscute, este semnificativ.

Dintre germenii bacterieni, izolați în cadrul epidemiilor gripale sezoniere, cel mai frecvent este pneumococul. Frecvent se izolează și *Staphylococcus aureus* (50% dintre care este MRSA), rata acestuia fiind

mai mare la copii. Alți agenți bacterieni frecvenți sunt *Haemoflus influenzae* și germenii atipici. Mai rar se pot identifica: streptococii piogeni, *E.coli*, *Klebsiella* și cocii anaerobi. Apariția pneumoniilor bacteriene este asigurată de denudarea epiteliului ciliat al căilor respiratorii inferioare de către virusul gripal, astfel încât bacteriile, ce colonizează nazofaringele, obțin acces liber la acest nivel, precum și un mediu de creștere favorabil. Trebuie menționat și rolul terenului favorizant în dezvoltarea infecției inițial virale și apoi bacteriene (afecțiunile pulmonare cronice, cardiopatiile cu insuficiență cardiacă și vârsta avansată). Există dovezi ale amplificării replicării virale și ale patogenității virusului de către unele tulpini de *Staphylococcus* și *Streptococcus*, încât se pare că anume interacțiunea microorganismelor este responsabilă de severitatea pneumoniei.

Tabloul clinic se conturează timp de 3–7 zile după infecția gripală aparent vindecată, cu reapariția febrei, cu frisoane, durere toracică, tuse productivă cu spută hemoptoică sau purulentă. În 1/3 din cazuri, perioada de „vindecare aparentă” lipsește, astfel pneumonia bacteriană secundară apare în continuarea gripei inițiale. Sunt prezente semnele fizice și radiologice de condensare pulmonară.

Examenul de laborator: sputa prezintă multiple leucocite polimorfonucleare, bacterii. Culturile de spută adesea izolează germenii implicați (condiția recoltării calitative și lipsa tratamentului antibacterian anterior). Uneori hemoculturile sunt pozitive. O problemă acută o constituie suprainfecția secundară cu germeni nosocomiali polirezistenți.

3. Pneumonia mixtă virală și bacteriană

Prin definiție, pneumonia mixtă virală și bacteriană prezintă elemente ale pneumoniei virale primare și ale pneumoniei bacteriene secundare, evoluția agravându-se treptat. Pneumonia mixtă viral-bacteriană reprezintă o complicație pneumonică frecventă, care apare în cursul epidemiilor de gripă. În același timp, lipsa frecventă a semnelor certe de implicare a infecției bacteriene face dificilă stabilirea exactă a etiologiei viral-bacteriene a pneumoniei. Izolarea agentului, prin sputocultură, nu exclude prezența germenului respectiv în spută, ca consecință a contaminării cu floră orofaringiană. Un criteriu de implicare a germenului bacterian izolat, în procesul pulmonar respectiv, ar fi documentarea fagocitării acestuia de către macrofagii alveolari, la examenul microscopic al sputei.

Clinic se atestă febră, uneori frisoane, tuse productivă purulentă sau hemoptoică, durere pleurală, dispnee. La examenul fizic se constată tahipnee, cianoză, raluri sibilante difuze, semne de condensare pulmonară. Fenomenele de hiperreactivitate bronșică (*wheezing*) se manifestă la pacienții cu patologii pulmonare cronice preexistente (astm bronșic, BPCO).

Radiologic se determină opacități infiltrative difuze, cu distribuție lobară sau segmentară.

Examenul de laborator prezintă leucocitoză marcată cu predominarea leucocitelor polinucleare adulte și tinere (mielocite, metamielocite). Leucopenia este un semn de pronostic sever. Sputa conține multe polimorfonucleare și colonii de bacterii, se cultivă atât virusul gripal, cât și bacteriile incriminate.

Tratamentul antiviral trebuie inițiat cât mai curând posibil, în deosebi la pacienții din grupurile de risc. Optimă este inițierea tratamentului în primele 48 de ore de la debut, dar, chiar dacă această fereastră terapeutică a fost ratată, administrarea antiviralelor nu se va neglija. Se vor administra inhibitorii de neuraminidază (oseltamivir în doze de 75–150 mg × 2 ori/zi timp de 5 zile sau mai îndelungat la pacienții cu pneumonii severe sau alte complicații sistemice). Au fost raportate cazuri de rezistență la oseltamivir, care trebuie suspectată atunci, când persistă simptomele în pofida tratamentului adecvat ca doză și durată sau dacă au fost administrări anterioare cu scop profilactic, precum și la pacienți imunocompromiși. Alternativa rămâne zanamivirul (inhalator 2 pufuri × 2 ori/zi, în total 20 mg/zi) atât la pacienții care au dezvoltat rezistență, cât și la cei internați în ATI, la care administrarea per os este dificilă. Cazurile rare de bronhospasm la administrarea zanamivirului vor beneficia de administrarea bronhodilatatoarelor.

Amantadina și rimantadina nu au demonstrat eficiență decât în cazurile de gripă sezonieră rezistente la oseltamivir, de aceea în zonele în care virusul de tip A H1N1 circulă paralel cu cel sezonier, trebuie luat în considerație tratamentul combinat.

Conform ghidurilor în vigoare de tratament al pneumoniei comunitare, în cazul pacienților cu pneumonii virale cu o posibilă suprainfecție bacteriană, în paralel cu tratamentul antiviral, se va iniția tratamentul antibacterian empiric activ pe germeii cei mai probabili (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, inclusiv MRSA). Deoarece confirmarea/infirmarea asocierii bacteriene în geneza pneumoniei este foarte dificilă, în practică

antibioticele se administrează la toți bolnavii cu pneumonie virală confirmată, cu excepția cazurilor cu evoluție ușoară, în condițiile unei monitorizări medicale (pacienți spitalizați).

Se vor aplica măsurile de management al SDRA. Majoritatea pacienților cu pneumonii virale primare vor necesita suport ventilator. Un regim ventilator protectiv (volumul curent sub 6 ml/kg de masă corporală prezisă, cu un platou al presiunii în căile respiratorii ce nu depășește 30 cm H₂O) poate reduce mortalitatea și complicațiile prin barotraumă. Menținerea statutului hemodinamic printr-o repleție volemică adecvată a deficitului intravascular va fi un obiectiv esențial în stadiile inițiale. Odată cu instalarea leziunii pulmonare acute/SDRA se va trece la o tactică conservativă de compensare a pierderilor hidroelectrolitice.

Cazurile severe ar putea beneficia de oxigenare, prin membrana extracorporeală (ECMO), unde metoda este accesibilă. Poate fi necesară substituția funcției renale prin hemodializă.

PNEUMONIILE LA IMUNOCOMPROMIȘI MICOZELE PULMONARE

Condițiile care realizează imunosupresia severă sunt: tratamentele imunosupresive (la pacienții cu transplant de organe solide, transplant medular, boli de sistem), chimioterapia antitumorală, hemopatiile maligne, bolile caracterizate prin perturbarea mecanismelor de imunitate celulară sau umorală (mai des infecția HIV/SIDA, mai rar imunodeficiențele congenitale, *etc.*), utilizarea medicamentelor antiinflamatorii monoclonale.

Pneumonia este o complicație frecventă la bolnavii cu imunodeficit sever, survenind la circa 15% dintre persoanele cu transplant de organe solide și la peste 50% dintre HIV-infecțați. Epidemiologia și manifestările clinice ale infecțiilor pulmonare sunt determinate de gradul de imunosupresie (în special prezența sau lipsa neutropeniei) și, în același timp, pot fi diferite la pacienții imunocompromiși cu infecție HIV/SIDA și imunocompromișii HIV-neinfecțați.

La imunocompromiși, toate bacteriile patogene sunt capabile să producă infecții pulmonare. Germenii Gram negativi (în special, *Pseudomonas aeruginosa*) creează dificultăți mult mai mari față de germenii Gram pozitivi (chiar și *Staphylococcus aureus*). La acești pacienți, infecțiile respiratorii sunt cauzate, în special, de germenii „oportuniști” (condiționat patogeni), de microorganismele slab virulente, incapabile să învingă mecanismele protectoare normale. Prin urmare, etiologia infecțiilor pulmonare, la imunocompromiși, pot fi bacteriile, fungii, virușii și paraziții.

Mecanismele prin care se realizează imunosupresia sunt diverse, unul dintre cele mai importante fiind neutropenia (numărul absolut al neutrofilelor sub 500/ml sau 1000/ml, la bolnavii cu predictorii de micșorare, în următoarele 24–48 de ore, a numărului neutrofilelor până la 500/ml). Cauzele frecvente ale neutropeniei sunt: efectul mielosupresiv al tratamentelor antitumorale și antivirale, transplantul medular, SIDA. Neutrofilele joacă un rol esențial în apărarea gazdei de bacteriile extracelulare, în special cele încapsulate, care sunt opsonizate și ulterior fagocitate. Dintre pacienții neutropenici ce dezvoltă febră, mai mult de 60% au o infecție confirmată sau ocultă și cel puțin 20% dintre cei cu numărul neutrofilelor sub 100/ml au bacteriemie.

Structura etiologică a bacteriemiei la pacienții neutropenici, la debutul febrei neutropenice, este predominantă cu bacteriile Gram pozitive (60–70% dintre epizoadele bacteriemice sunt cauzate de un singur microorganism Gram pozitiv): stafilococul coagulazo-negativ – *Staph. Epidermidis*, *Staph. aureus*, *S. viridans*, de asemenea pot fi *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*. Flora Gram negativă, reprezentată în special de *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*), deși cu o incidență mai mică, rămâne o problemă datorită asocierii tradiționale cu mortalitatea mai mare și sporirea alarmantă a tulpinilor multirezistente. Micozele sunt cele mai severe infecții, care complică neutropenia. Fungii des sunt cauza infecțiilor secundare, după ce pacienții cu febră neutropenică au primit tratamente cu antibiotice de spectru larg. Ocazional, fungii cauzează infecție primară. În 25–30% din cazuri, infecțiile sunt polimicrobiene, flora Gram negativă reprezentând circa 80% din componența infecțiilor mixte.

Riscul de contractare a infecțiilor sporește la persoanele cu neutropenie profundă ($<100/ml$) și îndelungată (> 5 zile). La bolnavii cu mielosupresie (reacția adversă a tratamentelor citostatice), paralel cu neutropenia se constată și limfopenia, anemia, trombocitopenia. Acest fapt implică și dereglarea imunității umorale, perturbarea protecției mucoaselor și riscul sporit pentru infecții variate.

La imunocompromisiți fără neutropenie, morbiditatea și mortalitatea din infecții, de asemenea, sunt importante. De exemplu, în aspergiloza invazivă, la persoanele cu transplant hepatic, letalitatea atinge 90%. În aceste cazuri, imunosupresia rezultă din tratamentele supresive (de rând cu sindromul de imunodeficit achiziționat). Corticosteroizii (în doză zilnică > 10 mg prednisolon sau doză cumulativă >700 mg prednisolon) inhibă mecanismele răspunsului imun celular. Pentru aprecierea riscului de infecție trebuie de luat în calcul tratamentul imunosupresiv nu doar în momentul contractării ei, dar și în perioada precedentă. De exemplu, riscul sporit pentru contractarea infecției va persista câteva săptămâni după pulsterapia cu corticosteroizi. Metotrexatul, ciclofosfamidă, azatioprina sunt agenți citotoxici, care induc neutropenia, monocitopenia, limfocitopenia. Aceste medicamente inhibă atât răspunsul imun celular, cât și cel humoral. Ciclosporina și tacrolimusul, medicamente utilizate, în special, pentru prevenirea rejetului de transplant, au acțiunea focusată pe inhibarea IL-2, IFN- γ și a altor citochine produse de limfocitele T. Ciclosporina își exercită efectul supresiv pe subpopu-

lația de T-helperi și practic nu influențează T-supresorii și limfocitele B. Micofenolatul de mofetil (are acțiune antiproliferativă pe limfocitele T și B), sirolimus, anticorpii monoclonali către receptorii IL-2 (daclizumab, basiliximab), utilizate la pacienții cu transplant de organe, au rol de inhibitori ai proliferării celulelor T sub acțiunea IL-2. Pentru a preveni rejețul transplantului, sunt utilizate serurile antilimfocitare, globulele antitimocitare, anticorpii monoclonali către celulele T, toate influențând supresiv răspunsul imun.

Riscul pentru contractarea pneumoniei mai este determinat de bolile preexistente și de tratamentul lor, de multiplele manopere medicale invazive, prezența tuburilor endotraheale, sondelor nazogastrale, catetrelor intravenoase care vor leza barierele de protecție, favorizând infecțarea organismului cu tulpini ce colonizează mucoasele și tegumentele.

La bolnavii infectați cu HIV, infecțiile pulmonare se consideră manifestări de bază și cauză frecventă de mortalitate în SIDA. Structura etiologică a pneumoniilor la persoanele cu SIDA, poate fi diferită în funcție de numărul limfocitelor T (CD4+): când este peste 200/ml, agenții cauzali frecvenți sunt *S.pneumoniae*, *Staph.aureus*, *H.influenzae*, *M.tuberculosis*. La bolnavii cu numărul T-helperilor (CD4+) sub 200/ml, la patogenii sus-numiți se asociază și alte bacterii (*S.viridans*, enterococi, tulpini intraspitalicești de GMR), *Pneumocystis jiroveci*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus*, micobacteriile, virusurile. În mai mult de 20%, pneumoniile sunt provocate de infecții mixte.

Anterior implementării măsurilor profilactice, pneumonia prin *Pneumocystis jiroveci* era cea mai frecventă complicație infecțioasă și cauză a decesului la persoanele cu SIDA și numărul T-helperilor (CD4+) sub 200/ml. Actualmente, datorită utilizării tratamentului antiretroviral activ (HAART – *highly active antiretroviral therapy*), rata infecției cu pneumocist a scăzut.

Pneumonia prin *Pneumocystis jiroveci* este semnalată și la circa 25% dintre pacienții cu limfoame non-Hodgkin, la 5–15% dintre pacienții cu transplant de organe solide. Incidența bolii este mai mare la recipientii de transplant pulmonar și cardio-pulmonar, deseori fiind etichetată ca infecție nozocomială. La bolnavii cu boli reumatologice (și tratament imunosupresiv), pneumocistul este responsabil de pneumonii în mai puțin de 2% din cazuri, cu excepția pacienților cu granulomatoza Wegener, la care boala se întâlnește în circa 6% din cazuri. Infecția este

raportată extrem de rar la pacienții cu astm, glomerulonefrite, colita ulcerosă nespecifică.

Evoluția pneumoniei prin *Pneumocystis jiroveci* este diferită la persoanele infectate cu HIV și cei fără HIV/SIDA: la bolnavii cu SIDA boala decurge lent, cu tuse seacă, dispnee progresivă și tablou radiologic modest (sunt recunoscute pneumoniile radiologic-negative prin *Pneumocystis jiroveci* la imunodeprimați). Actualmente s-a ameliorat considerabil și pronosticul bolii (fapt determinat de implimentarea HAART), rata supraviețuirii atingând 90% în centrele specializate. Letalitatea, la pacienții cu cancer și pneumonie pneumocistică, constituie 30–60%.

Incidența pneumoniei pneumococice și a bacteriemiei secundare, în prezența infecției HIV, crește minimum de 100 de ori. Această complicație poate surveni în stadiile inițiale ale bolii, când nivelul T-helperilor (CD4+) este 200–400/ml. Ulterior, pe măsura progresării imunodeficitului, va crește și incidența pneumoniei prin *S. pneumoniae*. Pentru profilaxie este importantă vaccinarea antipneumococică și antimicrobienele (azitromicina, claritromicina).

Infecțiile cu micobacterii nu sunt frecvente pentru pacienții neutropenici. Sunt tipice infecțiile cu specii cu creștere rapidă (*M. fortuitum*, *M. chelonae*), care survin în rezultatul bacteriemiei asociate cu cateterul central intravenos. La pacienții cu SIDA, infecțiile micobacteriene sunt frecvente, în special cu *M.tuberculosis*. Alte variantele clinice de infecții micobacteriene (în special, cu *Mycobacterium avis*), cu localizare pulmonară, cât și cele cu diseminare survin la circa 25% dintre pacienții cu SIDA și cu numărul limfocitelor T (CD4+) sub 50/ml. Infecțiile micobacteriene sunt raportate și la pacienții cu tumori, cu transplant de organe, dar în mai puțin de 1% din cazuri (cu excepția pacienților cu transplant pulmonar sau cardiopulmonar, la care incidența infecțiilor micobacteriene constituie 8–10%). Manifestările clinice, la persoanele infectate cu HIV și cei fără HIV/SIDA, sunt similare: febră, transpirații, scăderea masei corporale, astenie și afectarea pulmonară, a țesuturilor moi, a tractului urinar, artrite, adenite. Pronosticul infecției cu speciile cu creștere rapidă este favorabil în cazul utilizării macrolidicelor (claritromicină, azitromicină). Infecția pulmonară cu *M. haemophilum* este fatală.

Infecțiile fungice (alți fungi decât *P.jiroveci*), la fel, sunt frecvente, în special la pacienții imunocompromiși cu neutropenie prelungită și antibioterapie de spectru larg îndelungată. *Candida* spp. determină infecții variate, de la leziunea mucoaselor până la forme invazive sistemice, care

decurg nespecific. După curele de antibioterapie, la imunocompromiși, des este evidențiată candidoza (cu *C. albicans*) diseminată, cu implicarea multor organe, cu hepatosplenomegalie. *C. albicans* conduce la pneumonii cu evoluție fulminantă la recipientii de pulmon, în următoarele 2 săptămâni după transplant. Sursa de fungi este donorul, la care candida colonizează arborele bronșic. La toți pacienții cu risc pentru micoze se impune profilaxia antifungică. Aspergiloza are o incidență și o mortalitate sporită în toate grupurile de imunocompromiși. De regulă, fungii determină aspergiloza pulmonară invazivă. Printre micoze mai pot fi infecțiile diseminate cu *Fusarium* spp., care decurg asemănător cu aspergiloza. Mucormicoza rar este relatată la imunocompromiși – în peste 8% din cazuri, la pacienții decedați cu leucemie și, ocazional, la pacienții cu transplant. Evoluția clinică a mucormicozei este asemănătoare cu aspergiloza invazivă pulmonară.

Pseudomonas aeruginosa constituie 25% din flora Gram negativă, confirmată în infecțiile neutropenicilor. Pocianicul produce preponderent pneumonii primare, prin bacteriemia perioadei de neutropenie după chimioterapia antitumorală sau cel la infectați cu HIV. Pneumonia, de regulă, are o evoluție fulminantă, cu sepsis și insuficiență respiratorie acută. Tabloul radiologic variază: inițial, la debutul bolii, sunt opacități interstițiale, care după 2–3 zile trec în opacități mixte, interstițiale și alveolare extinse. La examenul morfologic sunt puși în evidență nodulii necrotizați, deseori cu hemoragie în interior, cavități. Pneumonia asociată ventilației mecanice prin *Pseudomonas aeruginosa* decurge mai puțin sever, însă tot este asociată cu letalitatea înaltă.

Enterobacteriaceae, *Acinetobacter* spp. colonizează arborele respirator la pacienții spitalizați. Intubarea endotraheală va spori riscul de pneumonie prin germeni multirezistenți intraspitalicești. Pneumoniile mai frecvent sunt de focar, multilobare.

Microorganismele Gram negative mai „noi” în etiologia infecțiilor, la imunocompromiși, sunt *Stenotrophomonas maltophilia* și *Burkholderia cepacia*. *S. maltophilia* (implicată mai des în bacteriemii nosocomiale) conduce la pneumonii asemănătoare cu cele prin *Pseudomonas aeruginosa*. *Burkholderia cepacia* frecvent colonizează arborele bronșic la pacienții cu fibroză chistică; cauzează pneumonii la recipientii de transplant pulmonar, asociate frecvent cu bacteriemie. Infecția se manifestă prin febră și insuficiență respiratorie severă progresivă. La neutropenici,

aceste microorganisme determină sepsisul asociat cu cateterele intravenoase centrale.

Dintre anaerobi (care rar sunt factori patogeni la imunocompromiși), *Fusarium nucleatum* determină la neutropenici bacteriemie și infiltrate pulmonare nodulare (apărute prin embolizare), asociate cu faringita ulcerată.

Legionella spp. este o cauză relativ frecventă a pneumoniei la bolnavii cu transplant de organe. La alți pacienți cu imunitatea compromisă este evidențiată rar. Evoluția bolii este variată (fapt recunoscut și la imunocompetenți). Radiologic, opacitățile sunt situate inițial unilateral, în lobi inferiori, însă vor progresa rapid spre opacitățile multilobare, bilaterale. La pacienții imunocompromiși cu tratament corticosteroidian, pneumonia poate evolua cu abcedare și formare de cavități.

Infecțiile virale sunt frecvente la pacienții cu leucemie și limfoame, fiind asociate mai frecvent cu imunosupresia celulară decât cu neutropenia. La neutropenici mai importanți sunt virusurile din familia *Herpesviridae* (*Herpes simplex virus*, *Varicella-Zoster virus*, *human herpesvirus 6*, citomegalovirus, Epstein-Barr virus).

La începutul anilor 1990, infecția cu virusul citomegalic (CMV) se constata la 7,5% dintre pacienții cu SIDA (după implementarea HAART incidența infecției a diminuat considerabil). La pacienții cu neoplasme, infecția cu CMV este întâlnită extrem de rar, însă la pacienții cu transplant (fără măsuri de profilaxie), incidența bolii variază de la 8% până la 40%. Infecția poate decurge cu pneumonii difuze, hepatită și afectarea gastrointestinală, retinită (o complicație tipică pentru pacienții cu SIDA). Pronosticul pneumoniei prin CMV este sever, în special, la pacienții cu transplant medular, rata deceselor atingând 50–80%.

Infecțiile virale la imunocompromiși mai implică metapneumovirusul uman, virusul gripei și al paragripei, virusul respirator sincițial, adenovirusul, picornavirusii. Pneumoniile decurg sever, cu o letalitate înaltă (de exemplu, la bolnavii cu transplant de măduvă osoasă constituie 50%).

La pacienții cu SIDA, până la implimentarea HAART, au fost evidențiate și infecțiile parazitare (cu *Strongyloides stercoralis* la persoanele care au călătorit în țările tropicale), cu protozoare (microsporidii, toxoplasmă, amebiază, leishmanioză, babesioză), toate evoluând și cu implicare pulmonară. Infecțiile parazitare survin mai des la imunosupresia celulară.

Stabilirea intravitală a diagnosticului de pneumonie, la persoanele imunocompromise, este deseori dificilă, coexistând un șir de alte cauze de febră și modificări radiologice pulmonare: emboliile pulmonare, tumorile, pneumonita de iradiere, atelectazia, reacția la medicamentele citotoxice. În general, pacienții cu neutropenie sunt gazde la un șir de infecții, ce pot decurge simultan: infecțiile tractului digestiv (frecvente la pacienții cu chimio- și radioterapie antitumorală), respiratorii, renale (în special, la pacienții cateterizați), a țesuturilor moi, etc.

Manifestările clinice ale pneumoniei, la imunocompromiși, sunt „șterse”, modeste. Semnele și simptomele sugestive de pneumonie pot lipsi sau pot fi eclipsate de manifestările altor infecții severe. La pacienții cu șoc septic, cu tratament antiinflamator, cu corticosteroizi poate lipsi febra (unii bolnavi vor prezenta chiar hipotermie). Infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium septicum*, *Aicinetobacter spp.* pot decurge fără febră. Atât germeii patogeni obișnuiți, cât și cei condiționat patogeni, tind să producă manifestări clinice și radiologice similare.

Planul de investigare a pacienților imunocompromiși include obligatoriu hemoleucograma completă, determinarea numărului limfocitelor T (CD4+), analiza chimică a sângelui (probele hepatice, renale), electroliții serici, care vor fi repetate fiecare 2–3 zile la necesitate, examenul microbiologic complex al pobelor respiratorii (sputa, aspiratele bronșice, lichidul lavajului bronhoalveolar, mai rar materialul prelevat prin biopsie transbronșică sau periaj pe cateter, etc.). Este necesar examenul sputei la flora tradițională, la *Pneumocystis jiroveci*, la micobacterii, virusuri, fungi. În cazurile cu tuse neproductivă se recomandă stimularea expectorației prin inhalarea soluției saline hipertone. La prezența indicațiilor clinice, examenului microbiologic se pot supune și alte specimene: urina (la pacienții cateterizați sau care prezintă manifestări clinice), masele fecale (de rând cu screeningul pentru toxinele *Clostridium difficile* la pacienții cu diaree), lichidul cefalorahidian sau lichidul articular, probele bioptice din focarele de infecție (când sunt posibil de prelevat), 2 seturi de hemoculturi din venele periferice și din lumenele proximale ale cateterelor intravenoase (însămânțarea pe medii de cultură pentru bacterii și fungi). Este indicat examenul radiologic al cutiei toracice. În cazurile cu prezentare atipică, în pneumoniile radiologic negative (frecvent întâlnite la pacienții neutropenici, în pneumonia pneumocistică) este recomandat HRCT. Bronhoscopia cu biopsie transbronșică și lavajul bronhoalveolar se efectuează conform indicațiilor medicale,

extrem de rar – biopsia pulmonară deschisă. Pentru confirmarea etiologiei virale, fungice a pneumoniilor sunt recomandate testele serologice, aprecierea antigenilor, PCR, RIF.

Tratamentul antimicrobian va fi inițiat prompt, luând în considerație riscul de evoluție nefavorabilă a infecțiilor la pacienții cu imunitate compromisă. Practic, medicația se începe înainte de a avea stabilit agentul etiologic, tratamentul empiric inițial fiind bazat pe patternul local al sensibilității microbiene. La pacienții neutropenici antibioterapia inițială este orientată spre etiologia bacteriană a pneumoniei, deoarece fungii, virușii și protozoarele sunt cauze rare ale infecției primare. Acoperirea antiopiocianică este necesară din start. Tratamentul poate fi inițiat cu cefalosporină de generația III (cefepim sau ceftazidim) carbapenemi (imipenem, meropenem) în monoterapie sau cu o asocieră de aminoglicozid și cefalosporină de generația III (cefepim sau ceftazidim), cu betalactamicele antiopiocianice (piperacilină/ tazobactam, ticarcilină/clavulanat) sau cu carbapenemi. La pacienții cu risc de infecție cu tulpinile meticilin-rezistente de stafilococ auriu este posibilă combinarea vancomicinei și a unuia dintre medicamentele listate (cu excepția aminoglicozidelor). Fluorochinolonele nu vor fi utilizate în antibioterapia empirică, la pacienții care au urmat profilaxie antimicrobiană cu acest grup de preparate. La persoanele cu infecția HIV/SIDA, tratamentul va fi orientat spre etiologia bacteriană Gram pozitivă și Gram negativă, dar și cu acoperire pe pneumocist, tratamentul se va iniția cu cefalosporine de generația III în combinație cu trimetoprim/sulfametoxazonă. Dacă se confirmă pneumonia prin *Pneumocystis jiroveci*, se aplică trimetoprim/sulfametoxazona în doze maxime.

Tratamentul antiviral empiric nu este recomandat. Alegerea medicamentului-țintă se va face în funcție de virusul identificat.

Dacă febra dispăre în primele 3–5 zile de antibioterapie și agentul patologic nu a fost identificat, regimul antibacterian inițial va continua minimum 7–10 zile (până la obținerea dovezilor clinice, microbiologice și radiologice de rezolvare a pneumoniei și, eventual, a focarelor infecțioase extrapulmonare), cu condiția rezolvării neutropeniei. În cazurile cu etiologie confirmată, antibioterapia va fi ajustată pentru acoperirea completă a etiologiei pneumoniei (antibacterienele cu acțiune pe bacteriile Gram negative vor fi recomandate în continuare).

Dacă febra nu este rezolvată după 3–5 zile de antibioterapie, se recomandă modificarea regimului antibioterapeutic, adăugarea medica-

mentelor antifungice (de regulă, polienice) și se va evalua posibilitatea germeilor multirezistenți, existența noilor focare de infecție.

Profilaxia infecțiilor bacteriene, virale, fungice este recomandată tuturor pacienților cu factori de risc (conform recomandărilor existente).

Micozele pulmonare

Fungii sunt clasificați în microorganisme oportuniste și fungi contagioși, endemici (tabelul 7). Ultimii sunt răspândiți în zone geografice endemice și pot provoca micoze la persoanele imunocompetente, iar la imunodeprimați devin mult mai agresivi. Țara noastră nu este o regiune endemică, totuși boala nu poate fi exclusă la persoanele care au călătorit în ariile geografice respective.

Tabelul 7

Agenții patogeni ai pneumoniilor fungice

Grupul	Speciile de fungi
Fungi oportuniști	<i>Aspergillus</i> spp. (<i>A. fumigatus</i> ; <i>A. flavus</i> ; <i>A. niger</i> ; <i>A. terreus</i> ; <i>A. nidulans</i>) <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Candida</i> spp. (<i>C. albicans</i> ; <i>C. tropicalis</i> ; <i>C. parapsilosis</i> ; <i>C. glabrata</i> ; <i>C. krusei</i>) Zigomicete (<i>Rhizopus</i> ; <i>Absidia</i> ; <i>Rhizomucor</i> ; <i>Mucor</i> spp.) Hialogifomicete (<i>Fusarium</i> ; <i>Acremonium</i> ; <i>Paecilomyces</i> ; <i>Scedosporium</i> spp.) Feogifomicete (<i>Bipolaris spicifera</i> , <i>Cladophialophora bantiana</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Curvularia</i> spp.) <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Fungi endemici	<i>Coccidioides immitis</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <i>Penicillium marneffeii</i>

Pentru micozele pulmonare (majoritatea fiind determinate de fungi oportuniști) sunt recunoscuți un șir de factori de risc:

- neutropenia îndelungată (numărul neutrofilelor în sângele periferic sub 500/ μ l pe parcursul a minim 10 zile) în ultimele 2 luni;
- infecția HIV/SIDA sau imunodeficitul primar;
- tratamentul cu glucocorticosteroizi sistemici (doze echivalente cu $\geq 0,3$ mg de prednisolon la kilogram masă corp în 24 de ore) pe o durată de ≥ 3 săptămâni, în ultimele 2 luni;

- tratamentul curent sau recent cu imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus, etc.);
- rejețul după transplantul de măduvă osoasă;
- comorbiditățile (insuficiența renală, DZ, BPCO, boala Hodgkin și alte limfoame, leucemia, boala arșilor).

Manifestările clinice ale pneumoniilor micotice nu sunt specifice. De regulă, pacientul imunocompromis prezintă febră ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) refractară la antibioterapia de spectru larg, timp de cel puțin 96 ore, tuse neproductivă, dureri toracice, hemoptizii, insuficiență respiratorie.

Stabilirea diagnosticului este dificilă, din cauza dificultăților de obținere a probelor necontaminate cu fungi, care colonizează tractul respirator. Diagnosticul cert prevede evidențierea fungilor la examenul histologic, în teste micologice, serologice, în hemoculturi. Diagnosticul pozitiv al micozelor se stabilește în baza manifestărilor clinice la un imunocompromis, prin evidențierea miceliilor (în biopat, la examenul microscopic, la însămânțarea sputei sau din lichidul obținut prin lavaj bronhoalveolar (LBA) și a semnelor imagistice. Se va recurge la examenul microscopic al lichidului LBA, al sputei, al biopatului, al materialului patologic din sinusurile paranazale și din focarele de metastazare a infecției. Cu excepția *Candidaei spp.*, fungii sunt rareori vizibili la colorația Gram. Importanța diagnostică a examenului microscopic sporește la colorația argentică cu methenamină după Gomory-Grecott, cu alb-calcofluor sau cu fluorescență (pentru chitină). Sunt indicate însămânțarea specimenelor enumerate pe medii speciale (de exemplu, Sabouraud), testele serologice, examenul histologic cu utilizarea colorațiilor speciale (PAS, Gomory-Grecott). Examenul histologic al biopatelor, al materialului chirurgical poate avea rolul definitiv în stabilirea diagnosticului. Se recurge la radiografia toracică și HRCT, la bronhoscopia cu LBA și biopsia pulmonară transbronșică, eventual transtoracică, deschisă. Se indică investigații care permit evidențierea focarelor de metastazare a infecției fungice (ultrasonografii, CT cerebral, etc.). Manifestările CT ale micozei pulmonare invazive pot fi focarele nodulare mici (sub 2 cm), care au legătură cu vasele și sunt dispuse subpleural, semnul haloului, opacitățile triunghiulare cu baza îndreptată spre pleură. Semnul haloului este depistat mai frecvent la bolnavii cu aspergiloză și agranulocitoză (semnul persistă 5-7 zile în timpul neutropeniei exprimate). Mai pot fi evidențiate și alte modificări nespecifice.

În tratamentul antimicotic sunt utilizate antibioticele polienice (amfotericină B, amfotericină B liposomală), derivațiile de imidazol și triazol (fluconazol, voriconazol, itraconazol, ketoconazol), antimetabolicele (flucitozina; caspofungina).

SUPURAȚIILE PULMONARE

Tradițional se disting două forme principale de supurație pulmonară: abcesul pulmonar și pneumonia distructivă (necrotizată, abcedată). În legatură cu trăsăturile comune în patogenie, există o suprapunere între pneumonia prin aspirație, abcesul pulmonar, gangrena pulmonară și pneumonia necrozată. Fiecare din aceste forme poate conduce la empiemul pleural (supurație pleuropulmonară) sau poate coexista cu el. În mare parte, *abcesul pulmonar* și *pneumonia necrozantă* nu sunt neapărat complicații ale bolii sau o dovadă a ineficienței terapeutice, ci o evoluție comună, o modalitate evolutivă a infecției pulmonare (de exemplu, în pneumoniile cu stafilococ, anaerobi, klebsiela, pseudomonas).

Abcesul pulmonar reprezintă un focar circumscribit (rareori mai multe focare) de inflamație supurativă, cu evoluție spre necroză și excavare, manifestat clinic prin bronhoree purulentă (deseori fetidă), produs de alți germeni decât micobacteria tuberculozei.

Pneumonia abcedată are ca substrat același proces infecțios supurativ și se caracterizează prin formarea mai multor excavații, de obicei mici (abcese multiple mici, cu diametrul sub 2 cm) limitate într-un câmp de pneumonie. Pneumonia necrozată, în forma cea mai pronunțată, realizează gangrena pulmonară. Astfel, *gangrena pulmonară* este o supurație pulmonară difuză, neapărat cu germeni anaerobi, caracterizată prin leziuni necrotice sfacelare multicentrice, procesul fiind lipsit de tendința spre delimitare reacțională a focarului inițial inflamator. Este manifestată clinic prin evoluție acută sau supraacută și letalitate crescută a bolii, prin fetiditate intensă, de tip putrid a sputei (determinată de agenții patogeni anaerobi).

La baza abcesului pulmonar și a pneumoniei abcedate, frecvent, se află aspirația din căile respiratorii superioare. Pneumonia prin aspirație, de obicei, apare la pacienții imunocompromiși cu factori de risc pentru aspirație (bolile neurologice, micșorarea activității mucociliare, refluxul gastro-efoagian, micșorarea activității motorii esofagiene, disfagia) și cu stări care condiționează nivelul orofaringian bacterian crescut (bolile periodontului, gingivitele, xerostomia, infecțiile faringiene). Pneumonia prin aspirație netratată progresa rapid către necrotizare, deoarece bacteriile anaerobe, de obicei, provoacă infecții necrozante. Astfel, inițial,

pneumonia necrozată se prezintă ca o pneumonie obișnuită, dar cu un tablou clinic grav cu atingere plurilobară.

Cel mai frecvent responsabili de apariția abcesului pulmonar și a pneumoniei necrotizate sunt germeii anaerobi: *Bacteroides* spp. (*Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides intermedius* și rar *B. fragilis*), *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus* spp., etc. Anaerobii deseori sunt în asociere cu enterobacteriile Gram negative (în rezultatul aspirației conținutului orofaringian). Mai rar sunt implicați cu *S. aureus*, streptococii și *H. influenzae*.

În **pneumonia necrotizată**, la manifestările clinice ale pneumoniei se mai asociază expectorația de spută fetidă, formarea microabceselor (cu diametru sub 1 cm). Evoluția spre necroză a pneumoniei este tradusă radiologic de una sau mai multe zone de hipertrasparență. Însă la această etapă cavitățile mici pot să nu fie vizualizate la radiografia toracică. Tomografia computerizată va permite vizualizarea lor, aprecierea întinderii leziunii parenchimotoase și/sau eventuala extindere spre pleură. În gangrena pulmonară, radiologic, pe fundalul unei opacități masive se determină transparente multiple de forme neregulate, uneori cu nivel de lichid (imaginea în „fagure de miere”).

Formarea și evoluția abcesului parcurge câteva etape clinice.

Debutul este, de obicei, insidios, în infecțiile cu germeni anaerobi și acut, rapid progresiv în infecțiile cu bacterii aerobe. Elementul patogenetic esențial este inflamația parenchimului pulmonar, adică pneumonia. Astfel, la prima etapă (cu durata medie de 5–10 zile, eventual, până la câteva săptămâni), abcesul nu se deosebește clinic de manifestările pneumoniei: febră, rar cu frisoane și sindrom de impregnare infecțioasă (cefalee, artralгии, mialгии, slăbiciune generală, adinamie, anorexie), tuse uscată sau cu expectorații neînsemnate, dispnee și dureri pleurale, iar la examenul obiectiv și radiologic, prezența focarului de condensare pulmonară. Această pneumonie decurge cu necrotizare.

După faza de pneumonie necrotizată, urmează faza formării abcesului propriu-zis. Clinic se va traduce prin febră cu impregnare infecțioasă marcată cu anorexie, scădere ponderală și posibil cu anemie, dureri pleurale și expectorație abundentă de spută putridă. Stabilirea diagnosticului se face în baza vizualizării cavității sau a cavităților cu pereții groși și diametrul care depășește 2 cm. Deschiderea în bronșii se traduce clinic, prin vomică. La unii bolnavi, însă, eliminarea conținutului purulent al abcesului are loc treptat („vomica fracționată”). Sputa poate fi muco-

purulentă, purulentă sau piosanguinolentă, cel mai adesea fetidă. În urma eliminării sputei purulente febra scade și starea generală se ameliorează. Examenul radiologic în faza de constituire pune în evidență o opacitate rotundă sau o imagine de tip pneumonic în porțiunile pulmonare dependente.

Faza a treia este cea de drenare bronșică (sau de focar deschis). Bolnavii prezintă o tuse supărătoare, consecință a stagnării secrețiilor în arborele bronșic. Tusea se accentuează atunci, când bolnavul stă culcat pe partea sănătoasă, ceea ce favorizează mobilizarea secrețiilor din cavitatea abcesului și eliminarea lor. Expectorația purulentă variază cantitativ de la abundentă la ne semnificativă (ori de câte ori drenarea focarului se întrerupe), eventual, poate fi fetidă și deseori este hemoptoică. Persistă manifestările sindromului de impregnare infecțioasă. Radiologic, după drenare se atestă o zonă de opacitate în interiorul careia se găsește o hipertransparență circumscrisă. Evacuarea incompletă a secrețiilor se poate manifesta prin nivel lichidian în interiorul cavității (imagine hidroaerică), care rămâne orizontal la schimbarea poziției corpului. Pentru diferențierea abcesului de empiemul încarcerat, cu nivel hidroaeric, poate fi necesară tomografia computerizată. Examenul obiectiv poate evidenția diferite manifestări ale sindromului cavității. Drenarea bună și tratamentul antibacterian adecvat conduc la ameliorarea treptată a stării generale a pacientului, cu micșorarea progresivă a cavității până la închiderea completă (în mediu timp de 6–8 săptămâni). În cazul în care diagnosticul este tardiv și țesutul de scleroză din jur apare mai dezvoltat, tratamentul cu antibiotice este mai puțin eficient, iar evoluția de mai lungă durată.

Aflarea cavității în apropierea pleurei poate conduce la drenarea ei în cavitatea pleurală cu formarea empiemului pleural. Alte complicații ale supurațiilor pulmonare sunt răspândirea infecției (de exemplu abcesul cerebral), hemoragia pulmonară, bronșiectaziile, fistula bronhopleurală, pneumotoraxul, piopneumotoracele, șocul septic și complicațiile mai tardive – cavitățile reziduale, cronicizarea, sechelele postinflamatorii.

Examenul sputei, în abcesul pulmonar, pune în evidență polinucleare, fibre elastice, floră bacteriană polimorfă. În gangrena pulmonară, sputa extrem de fetidă are o culoare negricioasă și conține fragmente de țesut pulmonar sfacelat. Examenul bacteriologic al sputei nu este util pentru confirmarea etiologiei pneumoniei necrotizate și a abcesului, din cauza contaminării orofaringiene cu flora anaerobă a specimenului. Bac-

terioscopia sputei contribuie doar la diagnosticul diferențial cu alte infecții, care decurg cu distrucții pulmonare: tuberculoză pulmonară, mi-coze. Tehnicile speciale de recoltare a materialului pentru examenul bacteriologic, cum ar fi, aspirația transtraheală percutană, aspirația transtorică, fibrobronhoscopia cu cateter (cu lumen dublu și cu dop distal) sau cu periaj sânt puțin răspândite în practica de rutină, unele sunt asociate întotdeauna cu riscul complicațiilor și cu dificultățile tehnice de realizare.

Frecvența hemoculturilor pozitive, la pacienții cu abces, este foarte mică, sub 3%, fapt determinat de dificultățile de cultivare a anerobilor. Sunt utile, în special, la pacienții cu infecții din *S. aureus* sau bacili Gram negativi, dar majoritatea bolnavilor cu abcese din agenți anaerobi nu au bacteriemie. Lichidul pleural este un material valoros pentru cultura ger-menilor atât aerobi, cât și anaerobi, la oricare dintre pacienții cu empiem, astfel că toracenteza este recomandată înainte de a începe tratamentul.

Examenul hematologic prezintă anemie, leucocitoză cu neutrofilie și deviere spre stânga a formulei leucocitare. VSH este foarte accelerată.

Fibrobronhoscopia se efectuează în vederea excluderii corpului stră-in sau a obstrucției endobronșice și, mai rar, pentru facilitarea drenajului bronșic. Deoarece până la o treime din bolnavii cu vârsta peste 45 ani cu abces pulmonar au un carcinom asociat, bronhoscopia se va indica la toți pacienții cu risc înalt, chiar dacă ei răspund bine la tratament.

Antibioterapia este inițiată după principiile empirice:

– penicilina G, administrată în doze mari (12–20 mln U/zi, în 6–8 prize) intravenos până la atingerea stabilității clinice, ulterior cu trecerea la tratamentul per os cu amoxicilină 0,5–1 g de 3 ori pe zi, în combinație cu metronidazol, 0,5–1,0 g de 2–3 ori pe zi) este considerată standard. Pe de altă parte, circa 15–20% din tulpinile responsabile de abcese (în primul rând fusobacteriile și bacteroizii) sunt antibioretizente. Astfel, antibiotice de elecție sunt penicilinele protejate (amoxicilina/clavulanat, ampicilina/sulbactam, ticarcilina/clavulanat, piperacilina/tazobactam) administrate intravenos. Preparatele de alternativă sunt lincosamidele, în special cu clindamicină, în asociere cu aminoglicozidele, cefalosporinele III în combinație cu metronidazol sau aminoglicozide; fluorochinolonele în combinație cu metronidazol; carbapenemii. Durata antibioterapiei se va determina individual pentru fiecare bolnav, însă de regulă depășește 3–4 săptămâni. Abcesele mari, complicate implică tratament chirurgical.

Forme clinice particulare ale abcesului pulmonar

Abcesul pulmonar primitiv (de aspirație). Se atestă sursele endogene de anaerobi (periodontite, gingivite *etc.*) și afecțiunile, care favorizează aspirația. Intervalul de la momentul posibilei aspirații (de exemplu, acces de epilepsie) până la apariția simptomelor acute poate atinge câteva săptămâni.

Abcesul pulmonar „decapitat”. Considerate, în faza de debut, drept pneumonii „banale”, o parte din abcesele pulmonare sânt supuse unui tratament antibiotic scurt, insuficient pentru a asigura vindecarea leziunii, dar capabil să suprimă simptomatologia caracteristică (abcese „decapitate”).

Abcesul pulmonar cronic. Boala decurge cu perioade de remisie și acutizări. În perioada acutizării, bolnavii acuză dispnee, tuse cu eliminări de spută purulentă cu miros fetid, periodic hemoptizie, subfebrilitate. Se pot constata: pierderea ponderală, anemia, hipocratismul digital, splenomegalia.

Abcesele pulmonare hematogene (embolice) apar drept complicații ale emboliilor septice (de exemplu, în tromboflebitele purulente ale venelor bazinului) sau în cadrul unor septicemii (cu stafilococ auriu, *Klebsiella*, streptococi, bacili Gram negativi *etc.*), ori din endocardita inimii drepte (la narcomanii I.V.). Debutul bolii este de obicei brusc, cu frison, iar evoluția mult mai rapidă (fulminantă). De notat lipsa expectorației fetide și absența factorilor predispozanți către aspirația cu anaerobi (patologie dentară, pierderi de conștiință). Pleureziile sunt frecvente, iar în 25% din cazuri se asociază empiemului.

Abcesele pulmonare mari (gigante), cu diametrul mai mare de 6 cm, conduc, de regulă, la vindecări cu defect (cavități reziduale, bronșiectazii) și necesită mai frecvent intervenții chirurgicale.

Leziuni reziduale importante produc și *abcesele lobului mediu, cele ale lingulei și ale piramidei bazale* (drenaj deficitar).

Abcesul pulmonar secundar (pe fundal de cancer bronhopulmonar, bronșiectazii, corpi străini, tuberculoză cavitară *etc.*) se suspectează în caz de anamneză pozitivă (tuberculoză cavitară, bronșiectazii), de răspuns incomplet la tratamentul antibiotic sau într-un context clinic sugestiv (bărbat de peste 45 ani, fumător înveterat).

Empiemul pleural era o complicație relativ frecventă a pneumoniilor bacteriene în epoca preantibiotică. Acum frecvența lor este mai redu-

să, atingând mai puțin de 2% din cazuri. Acest fapt sugerează că agenții antimicrobieni au un rol important în prevenirea complicațiilor PC.

Definițiile actuale ale empiemului pleural includ un lichid pleural cu pH <7,1, cu leucocite peste 25000/ml cu o predominanță a leucocitelor polimorfonucleare, prezența unor microorganisme demonstrate pe frotiu sau în cultură.

Empiemul poate complica aproape orice pneumonie bacteriană, cu sau fără abcese. Agenții patogeni predominanți sunt bacteriile anaerobe (ponderea de la 20% până la 75%, în funcție de performanța testelor de diagnosticare utilizate). Pleurezia purulentă este o complicație clasică în cadrul pneumoniilor provocate de stafilococ (în 15–40% din cazuri) sau *K.pneumoniae* (ponderea Gram negativilor constituie 25–50%). De obicei se întâlnește foarte rar (în 1–2% din cazuri) în pneumoniile pneumococice. Frecvent este confirmată etiologia mixtă a empiemelor, în 20–70% din cazuri. Extrem de rar, empiemul poate fi determinat de *Legionella*, unui streptococi α -hemolitici (*S.mitis*, *S.milleri*), neiserii, *M.catarrhalis*, *Actinomyces*.

Cel mai frecvent mecanism de dezvoltare a empiemului este extinderea directă de la infecția pulmonară la o colecție pleurală parapneumonică, aproape în 20–40% din cazuri, reprezentând complicații ale fistulei pleurobronșice. Alte căi de invazie bacteriană a cavității pleurale sunt: cea hematogenă, în contextul unei bacteriemii; răspândirea transdiafragmatică a infecției; perforație esofagiană sau directă (complicații mai frecvente la pacienții chirurgicali).

Printre manifestările clinice se numără durerea pleurală continuă și sindromul de impregnare infecțioasă, marcat cu reapariția sau persistența febrei (pe fondalul antibioterapiei), sindromul fizic de colecție lichidiană pleurală. Deosebit de utile, pentru confirmarea empiemului pleural, sunt ultrasonografia cutiei toracice și radiografia toracelui, efectuată în decubit lateral. Toracocenteza diagnostică (de preferat înainte de a iniția antibioticoterapia), eventual și curativă, are o indicație strictă și obligatorie în orice caz suspect pentru pleurezie purulentă. În cazul unei colecții pleurale mici toracenteza este efectuată sub ghidaj cu ultrasunete.

Diagnosticul de empiem se stabilește prin analiza lichidului pleural. Acesta are aspectul caracteristic purulent, deseori cu miros fetid (ce indică la o infecție cu anaerobi), cu LDH peste 1000 U/l, leucocite peste 25000/ml cu predominarea leucocitelor polimorfonucleare, glico-

pleurie sub 60 mg/ml (sau glucoza din lichidul pleural raportată la glucoza din ser sub 0,5) sau lactat pleural peste 5 mmol/l.

Conduita terapeutică în pleureziile purulente sau încarcerate presupune drenarea cu aspirare continuă a lichidului prin tubul de dren concomitent cu antibioticoterapia adecvată (sunt valabile regimurile descrise mai sus la tratamentul pneumoniei abcedate). În cazul confirmării cauzei pneumoniei și respectiv a empiemului, selectarea antibioticoterapiei se face ținând în vedere. În infecția cu *S.pneumoniae* se administrează cefalosporine generațiile II–III. Alternativă vor fi lincozamidele, vancomicina. În infecția cu *Staph. Aureus*, antibioticoterapia se inițiază cu oxacilina (4–10 g/zi) sau cu cefalosporine de generația I. Pentru tulpinile meticilinrezistente ale *S. aureus* sunt indicate glicopeptidele (vancomicina 2 g/zi). Fluorochinolonele noi, rifampicina, linezolidă, la fel, pot fi eficiente împotriva tulpinelor meticilinrezistente. Empiemul, prin *H. influenzae*, este tratat cu cefalosporine de generațiile II–IV, tratamentul alternativ cu peniciline protejate (amoxicilina/clavulanat, ampicilina/sulbactam) sau fluorochinolone.

Cel mai complicată etapă a tratamentului empiemelor este drenarea adecvată a cavității pleurale. În stadiile inițiale ale empiemului, problema se poate soluționa doar prin drenarea toracostomică. Odată cu învechirea empiemului crește riscul de incapsulare, de formare a bridelor și de separare a empiemului în camere, organizare. La această etapă pot fi necesare toracotomia cu drenarea deschisă a cavității pleurale, rezecția coastelor. În empiemele cronice se poate recurge la toracotomie și decorticăție.

BRONȘITELE EXACERBAREA BPOC

Bronșita acută este una dintre cele mai frecvente patologii ale căilor respiratorii și constituie 1/3 dintre toate maladiile aparatului respirator. De obicei, urmează după o infecție acută a căilor respiratorii superioare.

Etiologie. Traheobronșita acută are trei cauze principale: virală, bacteriană și chimică. Bronșita chimică, în urma expunerii incidentale sau profesionale la pulberi (de origine minerală sau vegetală), erosoli (de acizi, amoniac, solvenți organici, clor *etc.*) sau fum (de tutun *etc.*), este mai curând cronică și doar rareori se produce o traheobronșită acută. Astfel, bronșita acută, cel mai adesea, este de origine infecțioasă. În majoritatea cazurilor de bronșită acută, la persoanele anterior sănătoase, agentul cauzal este un virus. Peste 150 de virusuri pot produce bronșită acută, însă cele mai frecvente sunt virusurile, care produc afectarea predominantă a căilor respiratorii inferioare: virusurile gripale A și B, virusul paragripal 3, virusul respirator sințitial (în special, la copii). Dintre virusurile, care afectează predominant căile respiratorii superioare, provoacă traheobronșite coronavirusurile, adenovirusurile și rinovirusurile. Se consideră că traheobronșitele produse de *Mycoplasma pneumoniae*, clamidii și *Bordetella pertussis* constituie 10–15% din bronșitele acute, în special, la tineri, însă confirmarea factorului etiologic în practică este foarte dificilă. *Bordetella pertussis*, la adultul imunizat produce doar o bronșită acută cu tuse și expectorație și nu tusea convulsivă, astfel nu există manifestări clinice specifice pentru această etiologie a bronșitei. Suspectarea și tratamentul *Bordetella pertussis* se indică doar în cazurile cu probabilitatea înaltă a acestui germene: tuse acută cu durată peste 6 săptămâni, contact cu pacienții cu tuse convulsivă sau erupții de tuse convulsivă în comunitate. Confirmarea se face prin însămânțări sau reacție de polimerizare în lanț. Antibioticoterapia are ca scop principal diminuarea răspândirii germeului, deoarece a fost demonstrat că tratamentul nu influențează evoluția tusei în cazul, când tratamentul antimicrobian începe după 7–10 zile de la debutul bolii.

Factorii predispozanți pentru bronșită sunt : suprarăceala, extenuarea fizică, aerul poluat, alimentația proastă. La adulți contribuie la recurențe infecțioase frecvente sinuzitele, iar la copii amigdalitele și adenoizii.

Tablou clinic. Simptomul de bază este tusea. Tusea seacă, în faza inițială (prodromală, de cruditate, uscată) a bolii evoluează în umedă, cu expectorație mucoasă (bronșite virale) sau mucopurulentă (bronșite bacteriene) – în faza a doua (umedă, de coctiune) a bronșitei. Tusea apare, deoarece din inflamația mucoasei traheii și bronhiilor se irită receptorii tusigeni. Deseori, la câteva zile, este precedată de manifestările rinitei și/sau faringitei. Pot apărea dureri în torace, care sunt localizate retrosternal („arsură substernală”), se agravează la tuse și mișcări respiratorii ample. Durerile apar din cauza inflamației peretelui traheal cu impulsuri aferente excesive vagale. De fapt, bronșita fără traheită nu se întâlnește, de aceea termenul traheobronșită este preferabil. Dispneea este rară și apare sau din obstrucția căiiilor aeriene superioare (cu stridor inspirator, răgușeală, tuse lătrătoare) – laringită acută, epiglotită – sau din obstrucția bronșică difuză (bronșita astmatiformă, bronșiolita acută). Cefaleea, astenia și subfebrilitatea sunt cele mai frecvente simptome extrarespiratorii. Rareori, timp de câteva zile (3–5), în cazurile necomplicate de bronșită, febra poate depăși 38°C apoi cedează, în timp ce tusea poate persista câteva săptămâni. Febra persistentă mărturisește complicarea cu pneumonie. Manifestările obiective sunt modeste, totuși, la auscultație în afectarea bronhiilor mari și medii se percep respirația aspră și ralurile ronflante, iar la afectarea bronhiilor mici – respirația aspră, ralurile ronflante, sibilante, ralurile buloase mici nesonore. Este caracteristică modificarea lor după tuse. În alte organe modificările lipsesc.

Un tablou clinic special este cel de bronșiolită acută, care se datorează afectării difuze a căilor aeriene mici, de obicei, de origine virală (virusul sințital, virusul paragripal) cu interesarea insulară a alveolelor vecine. Se manifestă prin febră înaltă (peste 38°C), dispnee marcată (cu tahipnee până la 40 /min), cianoză, tuse chinuitoare seacă sau cu spută mucoasă moderată, dureri în cutia toracică din cauza suprasolicității mușchilor în tuse. Obiectiv, se atestă cianoză, respirația frecventă și superficială cu implicarea mușchilor respiratori auxiliari și cu toracele fixat în poziție inspiratorie. Percutor, în regiunile periferice se detectează o hipersonoritate, iar la auscultație – murmur vezicular diminuat, raluri multiple nesonore buloase mici (crepitante).

Explorări paraclinice. Examenul radiologic rămâne normal. Este indicat doar în cazurile suspecte de pneumonie (febră sau alte manifestări de infecție mai îndelungate, junghi toracic, dispnee marcată, neutrofilie cu deviere spre stânga a formulei leucocitare, manifestările fizice

ale sindromului de indurație pulmonară). Hemograma demonstrează, de obicei, o leucocitoză ușoară cu neutrofilie, dar fără deviere semnificativă spre stânga. Examenul sputei (bacterioscopia în colorația Gram și în-sămânțarea) nu se efectuează decât în cazurile cu evoluție gravă, care nu cedează la antibiotice sau în circumstanțe deosebite (spre exemplu, imunosupresia). În practică, diagnosticul etiologiei virale, clamidiale sau micoplasmice a bronșitei, prin metode serologice sau de cultivare, nu se face. În cursul epidemiilor gripale, diagnosticul se stabilește cu probabilitatea de 70% doar în baza datelor epidemiologice.

Evoluția traheobronșitei acute este benignă, cu vindecare în 7-10 zile. Evoluția poate fi severă la vârstnici, tarați. Complicațiile sunt rare și constau în cronicizare, bronhopneumonie, sinuzite, bronșiolită. Bronșiolita acută (complicație de temut, uneori conducând la deces) este mai severă la adult decât la copii, durează 5-6 săptămâni. La mulți bolnavi, după episodul de bronșită acută poate rămâna o hiperreactivitate bronșică difuză. Persistența acesteia, după 2-3 luni de la vindecarea bronșitei acute, poate semnifica debutul unei bronhopatii cronice obstructive sau al unui astm bronșic.

Tratamentul bronșitei acute. De obicei, pacienții se tratează la domiciliu cu remedii generale: antiinflamatorii, vitamine, consum sporit de lichide (se consideră că hidratarea contribuie la lichefierea sputei și facilitează expectorația). Se încurajează regimul la pat. Se evită iritanții (fumul de țigară, praful). Antihistaminicele se indică mai rar decât în rinoarea izolată, deoarece sporesc vâscozitatea secrețiilor bronșice. Tratamentul în staționar este indicat la tarați, vârstnici și la pacienții cu bronșiolită acută. În cazurile cu obstrucție bronșică pronunțată (raluri sibilante, VEMS scăzută) se indică bronhodilatatoarele: *beta2*-agoniști sau teofiline. În lipsa febrei, la maturii fără patologie asociată, tratamentul cu antibiotice nu este indicat. La tarați (diabet zaharat, ciroză, insuficiență cardiacă congestivă), tratamentul se face empiric cu ampicilină, amoxicilină sau doxiciclină, deoarece bronșitele acute, la acești bolnavi, adesea sunt cauzate de *Haemophilus influenzae*. Suspiciunea clinică sau în baza datelor epidemiologice de implicare a micoplasmiei argumentează administrarea doxiciclinei sau a macrolidicelor.

Profilaxia prevede vaccinarea antigripală la indivizii cu risc sporit, sanarea focarelor de infecție cronică, înlăturarea factorilor iritativi ocupaționali, evitarea fumatului.

Bronșita cronică este starea produsă de acțiunea îndelungată a unor excitanți nespecifici asupra arborelui bronșic, caracterizată prin hipersecreție de mucus la nivel traheobronșic și alterări structurale ale bronhiilor, care se manifestă clinic prin tuse cu expectorație cel puțin 3 luni pe an, mai mult de 2 ani consecutivi (cu condiția, că au fost excluse alte cauze de tuse productivă ca tuberculoza pulmonară, bronșiectaziile, astmul, cancerul *etc.*).

Prevalența bronșitei cronice este greu de apreciat, deoarece mulți pacienți nu iau în considerare simptomele (chiar în stadiul de dispnee). Statisticile OMS apreciază că aproape 20% dintre bărbații adulți și peste 5% dintre femei ar suferi de bronșită cronică. Odată cu creșterea consumului de țigări, la femei, morbiditatea prin bronșită se află în creștere. Prevalența crește după vârsta de 40 ani, iar mortalitatea ar reprezenta 3–7% din totalul cauzelor de deces. Afecțiunea este mai răspândită în zonele industrializate cu poluare atmosferică. Toate formele de bronșită cronică sunt strâns asociate cu fumatul. Astfel, o mare parte din fumători, în special cei cu vârsta peste 45 ani, corespund criteriilor de diagnosticare ale bronșitei cronice simple.

Etiologia bronșitei cronice este multifactorială: fumatul, poluarea atmosferică, factori ocupaționali, infecții respiratorii, factori familiali, factori genetici. Fumatul este cel mai frecvent factor corelat cu apariția bolilor obstructive respiratorii. Se observă o incidență crescută a bolilor respiratorii obstructive în regiunile urbanizate, puternic industrializate, ceea ce susține rolul factorilor iritanți din atmosfera poluată (bioxid de sulf, carbon, ozon *etc.*). Expunerile la umiditate sporită, ceața, variațiile mari ale temperaturii atmosferice pot cauza acutizări ale bronșitei cronice. Iritanțiile bronșice se pot prezenta și în calitate de factori ocupaționali (praf de metal, praf organic și neorganic, gaze toxice *etc.*). Infecțiile bronhopulmonare pot fi, uneori, factor precipitant pentru declanșarea bronșitei cronice, însă, adesea, ele agravează evoluția bronșitei cronice inițiată de alți factori. Etiologia infecțiilor acute, la bolnavii cu bronșită cronică, este de cele mai multe ori mixtă: inițial virală, apoi bacteriană, eventual micoplasmică. Dintre bacterii, cel mai frecvent, produc infecții bronșice *Haemophilus influenzae*, pneumococul, *Moraxella catarrhalis*. Modificarea cililor mucoasei bronșice și sporirea cantității de mucus acid favorizează proliferarea bacteriilor. La început, infecțiile se manifestă prin episoade acute cu febră, tuse cu expectorație mucopurulentă/purulentă, apoi infecția tinde să cronicizeze. Se consideră că unele pneu-

mopatii virale severe, suportate în primii ani de viață, pot cauza ulterior hiperreactivitate bronșică și obstrucție cronică la nivelul căilor aeriene mici. La fumători, din cauza infecțiilor respiratorii virale, chiar minime se agravează obstrucția căilor aeriene mici. La majoritatea bolnavilor cu bronșită cronică, etiologia este multifactorială. Asocierea fumatului la oricare dintre ceilalți factori agravează evoluția sindromului obstructiv.

Patogenie. Prin acțiunea factorilor etiologici menționați mai sus are loc hiperplazia celulelor caliciforme (și a celor din glandele mucosecretoare ale stratului submucos) cu hipersecreția mucusului. Se modifică componența mucusului și vâscozitatea lui, reacția devine acidă. Apare deficitul de fermenți (lizocimă, lactoferină). În astfel de condiții se alterează funcția de drenaj, ceea ce contribuie la activarea infecției în bronhii. Rezistența locală a macroorganismului sub acțiunea diferitor factori se modifică: scade activitatea macrofagelor alveolare, în debut crește cantitatea de IgA în secretul bronșic, care în formele avansate este înlocuită prin scăderea concentrației de IgA. Infecția bacteriană, inițial, se suprapune episodic, mai apoi devine persistentă. Una dintre manifestările cele mai nefavorabile în evoluția bronșitei cronice este dezvoltarea sindromului obstructiv. La instalarea obstrucției bronșice contribuie: îngroșarea mucoasei și submucoasei prin hiperplazia epitelului, edem și infiltrație inflamatorie, fibrozarea pereților bronșici, micșorarea acțiunii surfactantului în bronhiile mici, hipersecreția mucusului, bronhospasmul, hipertrofia musculaturii netede, dezvoltarea emfizemului (centrolobular). Componenta potențial reversibilă a obstrucției este cea apărută din hipersecreție, infiltrație inflamatorie, bronhospasm. Obstrucția ireversibilă este cauzată de distrucția proteolitică a țesutului elastic pulmonar cu dezvoltarea fibrozei, a emfizemului, a deformației și a obliterației bronhiilor. Spre deosebire de astmul bronșic, în bronșita cronică predomină obstrucția ireversibilă. Obstrucția bronșiolelor poate reduce substanțial fluxul expirator, „încarcerarea” aerului în alveole, extensia spațiilor alveolare și distrucția de septe alveolare – evoluția spre emfizem, care în final va asocia alterarea severă a gazelor arteriale cu valori ale PaCO₂ permanent crescute (între 40 și 50 mm Hg). Hipoxemia stimulează eritropoieza și produce vasoconstricție pulmonară. Hipertensiunea pulmonară condiționează suprasolicitarea ventriculului drept cu dezvoltarea cordului pulmonar cronic (hipertrofie, ulterior și dilatație).

Sunt evidențiate mai multe subtipuri de bronșită cronică.

Bronșita cronică simplă descrie starea caracterizată de producerea unei spute mucoide la un pacient fără hiperreactivitate bronșică. *Bronșita cronică mucopurulentă* este caracterizată prin recurențe de spută mucopurulentă sau purulentă (*de cele mai multe ori în asociere cu infecții respiratorii acute suprapuse*) în absența unui proces supurativ localizat, precum bronșiectazia. Formele de bronșită cronică, care evoluează cu creșterea rezistenței la fluxul de aer (obstrucția căilor aeriene din afectarea bronșiolelor sub 2 mm – „boala bronhiilor mici”), sunt definite ca *bronșită cronică obstructivă*.

Tablou clinic. Debutul, de obicei, este lent: pe parcursul mai multor ani, pacientul prezintă perioade de tuse productivă după răcelile banale din perioada de iarnă. Durata și severitatea tusei crește în permanență de la an la an până nu sunt satisfăcute criteriile de bronșită cronică: tuse cu spută prezentă timp de 3 luni pe an, mai mult de 2 ani consecutivi. În debut, tusea este matinală cu expectorații mucoase, apoi ea este prezentă, și pe parcursul zilei, și seara. Sputa devine mucopurulentă sau purulentă în cantități mai mari. În general, tusea nu corelează cu gravitatea defectului funcțional. La afectarea bronhiilor mici survine sindromul obstructiv, care evoluează mult timp subclinic și poate fi depistat doar prin explorările funcționale. Expirația devine activă și apare dispneea de tip expirator. Dispneea expiratorie poate fi ușoară (doar la efort fizic), apoi mai severă, permanentă, în repaos.

Manifestările clinice sunt influențate și de nivelul afectării arborelui bronșic. La afectarea bronhiilor mari predomină tusea cu spută mucoasă. Semnele obiective lipsesc. Testele ventilatorii uzuale sunt normale. La afectarea bronhiilor medii, tusea este predominant cu spută mucopurulentă. La examenul fizic se depistează respirația aspră, ralurile ronflante. Testele ventilatorii rămân normale. La afectarea bronhiilor mici, la sindromul bronșitic se asociază sindromul obstructiv. Tusea poate fi productivă (cu spută mucopurulentă săracă) sau mai curând seacă. Însă predomină dispneea expiratorie. Auscultația atestă respirație aspră, raluri ronflante și sibilante, diseminate în ambele arii pulmonare. Ralurile sunt prezente atât în inspir, cât și în expir. În caz de hipersecreție bronșică sunt prezente raluri umede. Probele funcționale arată diferite grade de disfuncție ventilatorie de tip obstructiv, iar la asocierea pneumofibrozei, disfuncția ventilatorie este de tip mixt.

Exacerbarea bronșitei cronice poate produce sindrom infecțios: febră, mialgii, astenie, transpirații nocturne, fatigabilitate etc. Hipertrofia

ventriculului drept poate produce pulsație epigastrică în apropierea xifoidului (semnul Harzer). Insuficiența ventriculară dreaptă este tradusă prin turgescența jugularelor, galopul diastolic și de suflul holosistolic din insuficiența tricuspidiană (ambele se accentuează în inspir), de creșterea cianozei și de apariția edemelor periferice.

Explorări paraclinice. Examenul sputei (citologic și bacteriologic) nu se efectuează de rutină. Este indicat pentru diagnosticul diferențial cu abcesul pulmonar, tuberculoză, cancerul bronhopulmonar. Hemograma în acutizări poate demonstra leucocitoză cu neutrofilie, VSH crescută, poliglobulie la fumători sau în cadrul insuficienței respiratorii cronice.

Examenul radiologic este normal la majoritatea pacienților. În bronșita cronică de lungă durată, modificările radiologice constau în schimbări difuze peribronhiale (reacție a vaselor limfatice și sanguine). Se constată opacități lineare plecând din hil spre regiunile periferice pulmonare, deformarea desenului pulmonar la diferite niveluri. Uneori, dintre schimbările peribronșice (de obicei, în regiunile inferioare) se poate constata întărirea desenului pulmonar. Alte modificări sunt cele produse de emfizemul pulmonar și cele din cordul pulmonar cronic. Examenul radiologic este util pentru excluderea unor alte afecțiuni pulmonare asociate bronșitei cronice sau care clinic se manifestă cu sindrom bronșitic.

Explorările funcționale respiratorii sunt extrem de utile pentru confirmarea diagnosticului, pentru aprecierea formei evolutive și a severității bolii. Debitul maximal expiratoriu sunt folosite pentru a aprecia permeabilitatea bronșică. Indicele Tiffeneau este relativ sensibil în bronșitele cu o evoluție ușoară, în timp ce în cazurile cu evoluție moderată și gravă, tulburarea permeabilității căilor respiratorii este mai bine reflectată de VEMS. La etapele timpurii ale obstrucției care începe cu căile respiratorii mici, indicele Tiffeneau poate fi normal; unicele modificări patologice fiind scăderea DEM 25–75% și modificarea porțiunii terminale a expirației pe bucla debit-volum. Prin *body*-pletismografie se poate diagnostica obstrucția asimptomatică în căile aeriene mici și neuniformitatea ventilației alveolare la etapa, când spiograma nu este încă modificată. Debitul expirator de vârf (PEF – peak expiratory flow), la fel, poate fi redus în urma obstrucției bronșice, însă, spre deosebire de astm, cu o variabilitate zilnică minimală (sub 10%). Testul bronhodilatator este indicat pentru a exclude astmul bronșic. VEMS sau PEF inițiale se compară cu valorile obținute la 20 minute după administrarea salbutamo-

lului sau fenoterolului și la 30 minute de la administrarea bromurii de ipratropium sau a combinației lor. Creșterea valorilor VEMS sau PEF cu peste 12% pledează pentru reversibilitatea obstrucției. Factorul de transfer al gazelor (capacitatea de difuziune, DLCO) rămâne normal sau ușor redus. Scăderea marcată traduce coexistența unui emfizem important. Gazometric, în cazurile avansate se determină hipoxemie (scăderea presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial sistemic – PaO₂) și hiper-capnie (creșterea PaCO₂). Determinarea prealabilă a saturației cu oxigen (SaO₂) prin pulsoximetrie permite evitarea puncției arteriale în cazurile neindicate – gazometria se face doar în situația când SaO₂ este sub 92%.

Bronhoscopia permite examinarea arborelui respirator până la nivelul bronhiilor subsegmentare cu obținerea biopsiilor, efectuarea periajului citologic, recoltări pentru examen bacteriologic și citologic, lavaj bronhoalveolar. Este indicată la bolnavii cu hemoptizii și cu modificări neconcludente ale parenchimului pulmonar din cauza asocierii frecvente dintre bronșita cronică și cancerul bronhopulmonar.

Complicațiile bronșitei cronice sunt: emfizemul pulmonar centrocinar (centrolobular), pneumoscleroza, bronșiectaziile, insuficiența respiratorie cronică, encefalopatia hipoxică, poliglobulia secundară, cordul pulmonar cronic.

Tratamentul bronșitei cronice vizează înlăturarea factorului etiologic (încetarea fumatului, excluderea acțiunii factorilor nocivi profesionali, eradicarea focarelor de infecție, evitarea factorilor meteorologici nefavorabili), tratamentul antibacterian în acutizarea infecțioasă a bronșitei, dezobstrucția bronșică, ameliorarea dezechilibrului gazelor sanguine și a celui acido-bazic. Tratamentul infecției bronșice trebuie făcut imediat ce sputa devine gălbuie ori verzuie, vâscoasă și crește în cantitate. De obicei, administrarea per os a doxiciclinei, a co-trimoxazolului sau a ampicilinei, timp de 7–10 zile este suficientă. În acest răstimp, sputa recapătă caracterul mucoid. Deoarece majoritatea infecțiilor bacteriene, în bronșita cronică, sunt cauzate de *Haemophilus influenzae* sau de *Streptococcus pneumoniae*, antibioterapia empirică, de obicei, este eficientă, iar alegerea antibioticului, în conformitate cu sensibilitatea culturilor, se face doar în caz de ineficiență a tratamentului antibacterian cu persistența de spută purulentă. Tratamentul antibacterian, de asemenea, diminuează durata și severitatea episoadelor infecțioase cauzate de viruși și micoplasme prin evitarea suprainfectării bacteriene. Antibiotice de rezervă (administrare enterală) sunt cefalosporinele de generația a II-a

(cefaclor, cefuroxime axetil) sau a III-a (cefixim, cefpodoxime proxetil, ceftibuten), macrolidicele, fluorochinolonele. Facilitarea eliminării secrețiilor se poate atinge prin administrarea expectorantelor, a mucoliticelor și prin hidratarea bolnavului (1–2 l/zi). Tratamentul bronhodilatator – cu simpaticomimetice, derivați de teofilină, anticolinergice (medicația de primă treaptă în tratamentul sindromului obstructiv în bronșita cronică) și doar foarte rar corticosteroizi, doar în prezența sindromului obstructiv sever. Oxigenoterapia este indicată în hipoxia permanentă și severă (PaO_2 sub 60 mm Hg), în hipertensiunea pulmonară și în cordul pulmonar cronic, pentru a reduce poliglobulia secundară marcată (cu hematocritul peste 50%). Se efectuează administrarea oxigenului în concentrație mică (2 l/min prin canulare nazală) cu condiția că se aplică minimum 15 ore din 24.

Alte mijloace terapeutice: drenajul postural, sanarea bronhoscopică, gimnastica medicală, climatoterapia submontană. În acutizările severe, cu scop de a ameliora microcirculația se poate indica heparina.

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) este o boală, care poate fi prevenită și tratată, ce se caracterizează printr-un sindrom obstructiv ireversibil sau parțial reversibil și unele efecte extrapulmonare, care pot contribui la evoluția bolii. BPCO este o asociere a bolii căilor aeriene mici (bronșiolită obstructivă) cu emfizemul pulmonar; contribuția fiecărui component poate varia individual.

Anamneza permite suspiciunea BPCO dacă există oricare dintre următoarele semne sau simptome: tuse cronică (prezența intermitentă sau în fiecare zi, adesea prezentă toată ziua, rareori doar nocturn); producție cronică de spută (orice *pattern* poate indica BPCO); dispnee progresivă, persistentă, ce se agravează în timpul efortului și al infecțiilor respiratorii. Anamneza trebuie să evalueze expunerea la factorii de risc (fumatul, noxe profesionale: prafuri și chimice, fumul rezultat din gătit și încălzit), inclusiv intensitate și durată, antecedentele patologice personale (astm, alergii, sinuzite, polipoză nazală, infecții respiratorii), istoricul familial de BPCO sau alte boli respiratorii cronice, *patternul* apariției simptomelor, istoricul exacerbărilor și al spitalizărilor, prezența comorbidităților, tratamentul medical curent, impactul bolii asupra vieții pacientului, incluzând limitarea activității, a stării de depresie sau anxietate și impactul economic.

Examenul clinic este mai puțin relevant pentru diagnosticul de BPCO în stadiile inițiale. Semnele clinice de obstrucție sunt rareori pre-

zente până la momentul, în care apare afectarea semnificativă a funcției pulmonare. Inspecția poate detecta: cianoză centrală, anomalii ale pèreltelui toracic, ce demonstrează existența hiperinflației, coaste orizontali-zate, protruția abdomenului, reducerea mișcărilor diafragmului, mișcări paradoxale, lărgirea unghiului xifoidian, atenuarea bățiilor cardiace, creșterea ratei respiratorii peste 20 respirații pe minut, respirație în „gură de pește”, participarea mușchilor respiratori auxiliari în actul de respirație, edeme la nivelul membrelor inferioare. La auscultație există zgomote respiratorii reduse, sunt prezente *wheezingul*, subcrepitantele inspiratorii, zgomotele cardiace auzindu-se mai bine în zona xifoidiană. Bolnavii cu BPCO prezintă manifestări ale bronșitei cronice și ale emfizemului pulmonar. La unii bolnavi predomină manifestările bronșitei, la alții manifestările emfizemului.

Diagnosticul. Spirometria este cea mai bună metoda pentru obiectivarea obstrucției la flux în BPCO. Toți pacienții peste 40 de ani, fumători (20 pachete-an), asimptomatici ar trebui să efectueze o spirometrie, deoarece peste 20% dintre ei au valori anormale spirometrice. Spirometria poate fi folosită ca metodă de *screening* la persoanele cu risc crescut. Practic, spirometria reprezintă un examen, ce detectează obstrucția căilor aeriene cu mult timp înaintea apariției dispneei. Pentru BPCO este caracteristică dereglarea ventilatorie obstructivă, care poate fi tradusă prin micșorarea VEMS sub 80% din valoarea prezisă și scăderea raportului VEMS/CVF sub 70%. Tabloul funcțional pulmonar în BPCO se caracterizează prin următoarele particularități: diminuarea VEMS și a raportului VEMS/CV; creșterea capacității reziduale funcționale (CRF) și a volumului rezidual (VR) – semne de hiperinflație pulmonară; a scăderea PaO₂ (hipoxemie); creșterea PaCO₂ (hipercapnie); hipertensiunea arterială pulmonară este adeseori prezentă în stadiul avansat.

PEF-metria este preferată, deoarece este simplă, economică și, mai ales, pentru că permite bolnavului să-și facă singur, în mod repetat, determinările. Ea reprezintă metodă de *screening* pentru detectarea obstrucției bronșice. Testul bronhodilatator este indicat pentru a exclude astmul bronșic. Pentru BPCO este caracteristică obstrucția bronșică ireversibilă (valorile PEF sau VEMS stabile) sau parțial reversibilă (modificarea VEMS sau PEF cu mai puțin de 12% sau 200 ml).

Radiografia toracică este rareori diagnostică pentru BPCO, în afara cazului în care relevă prezența evidentă a emfizemului bulos, dar este utilă pentru excluderea altor diagnosticări. Tomografia computerizată (CT)

nu este recomandată ca examen de rutină. Totuși, atunci când sunt dubii în privința diagnosticului de BPCO, HRCT poate fi de folos în diagnosticul diferențial, poate localiza și cuantifica emfizemul, poate determina varianta morfologică și permite vizualizarea bulilor. În plus, CT toracică este utilă, când se evocă o intervenție chirurgicală, cum ar fi, bulectomia sau reducerea patului pulmonar.

Tabelul 8

Clasificarea BPCO

Stadiul I: BPCO ușor

Limitarea ușoară a fluxului de aer și, de obicei, dar nu întotdeauna, tuse și producție de spută cronice

VEMS/CVF < 70%

VEMS \geq 80% din prezis

Stadiul II: BPCO moderat

Accentuarea limitării fluxului de aer și, de obicei, progresia simptomelor cu dispnee de efort

VEMS/CVF < 70%

50% \leq VEMS < 80% din prezis

Stadiul III: BPCO sever

Accentuarea progresivă a limitării fluxului de aer, creșterea dispneei și exacerbări repetate cu impact asupra calității vieții pacientului

VEMS/CVF < 70%

30% \leq VEMS < 50% din prezis

Stadiul IV: BPCO foarte sever

Limitarea severă a fluxului de aer

VEMS < 30% din prezis sau

VEMS < 50% din prezis plus insuficiența respiratorie cronică

Exacerbările pot fi amenințătoare pentru viață

Hemograma, în acutizări, poate demonstra leucocitoză cu neutrofilie, VSH accelerat, poliglobulie (eritrocitoză), la pacienții cu insuficiență respiratorie cronică. *Electrocardiografia* ECG, în caz de hipertensiune pulmonară, demonstrează hipertrofie ventriculară dreaptă și semne de hipertrofie atrială dreaptă. Prin testul de mers, timp de 6 minute este evaluată diminuarea capacității de efort. Rezultatele sunt adesea apreciate pe baza distanței parcurse. În timpul mersului mai pot fi apreciate: dispneea, schimbările gazoase, variabilele cardiovasculare. Pulsoximetria

este o metodă foarte bună pentru evaluarea BPCO și poate fi folosită în timpul testelor de efort fizic. De asemenea, pulsoximetria se folosește pentru evaluarea desaturărilor în timpul somnului ca factor de prognostic rezervat. Gazimetria se face numai în situația, când SaO_2 este sub 92%.

Examenul de spută este indicat pentru diagnosticul diferențial al abcesului pulmonar, al tuberculozei, al cancerului bronhopulmonar. Bronhoscopia se face la necesitate pentru diagnostic diferențial. Ecocardiografia, determinarea dopplerografică a presiunilor din cavitățile cardiace drepte și din artera pulmonară sunt importante pentru diagnosticul hipertensiunii pulmonare arteriale și pentru evaluarea funcției ventriculului drept.

Determinarea volumelor statice se face pletismografic sau prin metoda diluției gazelor. Pentru BPCO este caracteristică creșterea capacității reziduale funcționale (CRF) și a volumului rezidual (VR). Analiza gazelor sanguine cu aprecierea PaO_2 și PaCO_2 este utilă în formele moderate și severe de BPCO. În cazurile avansate de BPCO se atestă hipoxemia (scăderea presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial sistemic – PaO_2) și hipercapnia (majorarea PaCO_2). Corelația între valorile gazelor sanguine arteriale și valorile VEMS este slabă, dar trebuie de menționat că, dacă VEMS este mai mare de 1 litru, hipoxemia sau hipercapnia semnificativă este rară. Pentru BPCO este caracteristică scăderea factorului de transfer al gazelor prin membrana alveolo-capilară.

Screeningul pentru deficitul de alfa-1-antitripsină la pacienții, la care BPCO apare la vârsta sub 45 de ani sau care au antecedente familiale de boală, identificarea unui deficit de alfa-1-antitripsină poate fi utilă. La pacienții cu BPCO foarte frecvent se asociază și un sindrom de apnee în somn de tip obstructiv, pentru evaluarea căruia este folosită polisomnografia.

Cauzele exacerbarilor în BPCO. Cele mai frecvente cauze primare ale exacerbarilor sunt infecțiile arborelui traheobronșic (bacteriene sau virale) și poluarea atmosferică. Cauzele secundare sunt: pneumoniile, tromboembolismul pulmonar, pneumotoracele, traumatismul toracic, folosirea inadecvată a narcoticelor, a sedativelor și beta-blocantelor, insuficiența cardiacă stângă și dreaptă sau aritmiile. Însă, în aproximativ 1/3 din exacerbări, cauza nu poate fi identificată. Cele mai caracteristice microorganisme patogene pentru exacerbări sunt: *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* și *Moraxella catarrhalis*.

Criteriile de exacerbare în BPCO

Diagnosticul exacerbărilor se bazează pe criteriile Anthonisen:

A) *criterii majore*: creșterea dispneei, a volumului expectorației și a purulenței sputei;

B) *criterii minore*: tuse, raluri sibilante, rinoree, angină sau febră.

Conform criteriilor Anthonisen se evidențiază trei tipuri de exacerbări:

– tipul I – când sunt prezente 3 criterii majore;

– tipul II – 2 criterii majore;

– tipul III – 1 criteriu major +/- criteriu minor.

Evaluarea gradului de severitate a unei exacerbări de BPCO se bazează pe anamneză, antecedentele medicale ale pacientului anterioare exacerbării, simptome, examenul fizic, testele funcționale pulmonare, măsurarea presiunilor arteriale parțiale a gazelor pulmonare și pe alte teste de laborator. Un PEF < 100 l/min sau un VEMS < 1,0 l indică prezența unei exacerbări severe. Determinarea presiunilor parțiale este esențială pentru evaluarea severității unei exacerbări. PaO₂ < 60 mm Hg și/sau SaO₂ < 90 % indică o insuficiență respiratorie. În plus, PaO₂ < 50 mm Hg, PaCO₂ > 70 mm Hg și pH < 7,3 semnalează un episod ce pune în pericol viața pacientului și necesită monitorizarea adecvată cu internarea în serviciul terapie intensivă.

Complicațiile frecvente în BPCO sunt: cordul pulmonar cronic, insuficiența respiratorie acută și cronică, coma hipercapnică, pneumotoraxul, ulcerul gastric.

Tratamentul BPCO stabile este axat pe îmbunătățirea calității vieții și sporirea longevității prin prevenirea complicațiilor (infecția, secrețiile excesive bronhopulmonare, hipoxemia și cordul pulmonar), având reacții adverse minime la tratament. Este necesară diminuarea inflamației și scăderea tonusului anormal crescut al căilor aeriene, menținerea funcțiilor pulmonare pe termen îndelungat. Tratamentul nefarmacologic include stoparea fumatului, cea mai eficientă și cost-eficientă metoda, care reduce riscul de a dezvolta BPCO și care încetinește progresia bolii; reabilitarea pulmonară, oxigenoterapia, ventilația mecanică și intervențiile chirurgicale.

Tratamentul farmacologic. Medicamentele bronhodilatatoare folosite în mod curent în tratamentul BPCO, sunt β_2 -agoniștii, anticolinergicele și metilxantinele. Medicația bronhodilatatoare are un rol central în tratamentul simptomelor BPCO. Este preferată administrarea prin in-

halatie. Alegerea între β_2 -agoniști, anticolinergice, teofilină sau asocieri ale acestora depinde de disponibilitatea medicamentelor și de răspunsul individual la tratament în termeni de ameliorare a simptomelor și efecte secundare. Bronhodilatatoarele sunt prescrise pe baza regulată sau la nevoie pentru prevenirea și reducerea simptomelor. Bronhodilatatoarele cu durată lungă de acțiune, administrate pe cale inhalatorie, sunt mai comode. Asocierile de bronhodilatatoare pot îmbunătăți eficacitatea și pot scădea riscul apariției efectelor secundare, în comparație cu creșterea dozei unui singur bronhodilatator.

Tratamentul prelungit cu glucocorticosteroizi, administrați prin inhalatie, nu modifică declinul VEMS pe termen lung la pacienții cu BPCO. Tratamentul inhalator cu glucocorticosteroizi este adecvat doar la pacienții cu stadiul 3 (BPCO sever) și cu stadiul 4 (BPCO foarte sever) și exacerbări repetate. Tratamentul de **lungă** durată cu glucocorticosteroizi pe cale **orală** nu este recomandat în BPCO. Combinația de β_2 -agoniști de lungă durată și glucocorticosteroizi inhalatori, una dintre cele mai frecvente asocieri fiind între salmeterol (β_2 -agonist cu acțiune lungă) și fluticazon (glucocorticoid inhalator), are efect sinergic și aditiv. Efectul aditiv este legat de patogenia BPCO, în timp ce efectul sinergic se remarcă prin efectele clinice. Asocierea între salmeterol și fluticazon este, de obicei, folosită la pacienții în stadiul 3 (BPCO sever) și stadiul 4 (BPCO foarte sever).

Vaccinurile antigripale pot reduce cu aproximativ 50% îmbolnăvirile grave și mortalitatea în rândul pacienților cu BPCO. Sunt recomandate vaccinurile, care conțin virusuri inactivate moarte sau vii. Vaccinurile trebuie administrate o dată (toamna) sau de două ori (toamna sau iarna), în fiecare an.

Utilizarea antibioticelor este recomandată numai în perioadele de exacerbare a BPCO, secundare infecțiilor, precum și în alte infecții bacteriene. Agenții mucolitici (mucokineticele, mucoreglatorii – ambroxol, erdoestina, carbocisteina, glicerol iodat) sunt indicați pacienților cu sputa vâscoasă.

Tratamentul BPCO în exacerbare

Tratamentul la domiciliu al exacerbărilor include creșterea dozelor sau a frecvenței de administrare a bronhodilatatoarelor. Poate fi adăugat un anticolinergic, dacă nu a fost folosit anterior. Glucocorticosteroizii sistemici sunt benefici în tratamentul exacerbărilor de BPCO. Glucocor-

ticosteroizii trebuie adăugați la bronhodilatatoare, dacă pacientul are VEMS < 50%. Doza recomandată este de 40 mg de prednisolon/zi, timp de 10 zile.

Riscul de deces în spital este asociat cu apariția și progresia acidozei respiratorii, prezența patologiilor grave concomitente și cu necesitatea unui suport ventilator.

Indicațiile pentru internarea (Progamul GOLD 2006) unui pacient cu exacerbare sunt: creșterea marcată a simptomelor; BPCO sever; apariția unor semne fizice noi (cianoză, edeme periferice *etc.*); eșecul primelor măsuri medicale; patologiile concomitente severe; aritmiile nou-instalate; diagnosticul incert; vârsta înaintată; susținerea deficitară la domiciliu.

Pacienții cu dispnee severă, care nu răspund adecvat la măsurile de urgență, pacienții în comă, cu hipoxemia persistentă sau cu agravare ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mm Hg}$) și/sau agravare a hipercapniei ($\text{PaCO}_2 > 70 \text{ mm Hg}$) vor fi internați în secția de terapie intensivă. Oxigenoterapia reprezintă baza tratamentului intraspitalicesc al exacerbărilor de BPCO. Nivelurile adecvate ($\text{PaO}_2 > 60 \text{ mm Hg}$ și $\text{SaO}_2 > 90 \%$) sunt ușor de atins în formele necomplicate de exacerbare. Pentru tratamentul bronhodilatator al exacerbărilor se preferă β_2 -adrenergicele. În absența efectului se adaugă anticolinergice. În tratamentul exacerbărilor, pe larg sunt utilizate metilxantinele, dar rolul lor rămâne controversat. Administrarea metilxantinelor necesită monitorizarea atentă a teofilinei serice, pentru evitarea efectelor adverse ale acestor medicamente. Glucocorticosteroizii sunt recomandați în asocieră cu bronhodilatatoarele, pot fi administrați parenteral sau *per os*. De obicei, se indică prednisolon 30–40 mg/zi timp de 10–14 zile. Tratamentul prelungit nu este legat cu o eficacitate mai mare, în schimb crește riscul efectelor adverse.

Antibioticele sunt eficiente numai la pacienții care prezintă agravarea dispneei și a tusei, o creștere a producției de spută și un aspect purulent al acesteia și/sau febră (exacerbare de tipul I sau tipul II după Anthonisen). Antibioticele recomandate sunt amoxicilina protejată, cefalosporinele de generația a II-a (cefaclor, cefuroxime axetil) sau a III-a (cefixim, cefpodoxime proxetil, ceftibuten), macrolidicele, fluorochinolonele.

BRONȘIECTAZIILE. FIBROZA CHISTICĂ

Bronșiectaziile sunt dilatații permanente și ireversibile ale bronhiilor subsegmentare, care pot fi focale, interesând căile respiratorii, ce duc la o regiune limitată din parenchimul pulmonar sau difuze, atunci când interesează căile respiratorii într-o distribuție mai mare. Dilatările bronhiilor pot fi (în ordine crescândă a severității) cilindrice (tubulare, fusiforme), varicoase (moniliforme) și saculare (chistice, ampulare). Uneori se determină orb sub pleură sau în pereții bronhiilor afectate. Bronșiectazele saculare (dilatări importante, manifestate prin producția de spută în cantități mari și adeseori complicate cu amiloidoza) în ultimul timp se observă mai rar (datorită tratamentului cu antibiotice și aplicării vaccinurilor). Grație aplicării pe larg a tomografiei computerizate, a crescut depistarea bronșiectaziilor cilindrice (traduc o distrucție mai puțin importantă a peretelui bronșic) în cazurile, care anterior erau interpretate ca bronșită cronică.

În bronșiectazii, componentele structurale normale ale peretelui, inclusiv cartilajul, mușchiul și țesutul elastic, se distrug și sunt înlocuite prin țesut fibros. În porțiunile dilatate se conțin, de multe ori, depozite de material vâcos, purulent, în timp ce căile respiratorii situate la periferie sunt, de obicei, obturate de secreții sau sunt obliterate și înlocuite cu țesut fibros. În bronșiectazia idiopatică (boala bronșiectatică), deseori sunt afectate segmentele bazale ale lobilor inferiori. Bronșiectaziile cilindrice moderate, adeseori observate la fumătorii înveterați cu bronșită cronică, au o distribuție difuză pe tot pulmonul. Localizarea în lobii superiori o au bronșiectaziile din fibroza chistică, din tuberculoză și din infecțiile micotice. Bronșiectaziile centrale sunt caracteristice pentru aspergiloza bronhopulmonară alergică.

Etiopatogenie. Se consideră că maladia este rezultatul slăbiciunii congenitale a peretelui bronșic, al insuficienței dezvoltării musculaturii netede, a țesutului elastic și cartilajinos, al insuficienței mecanismelor de protecție locală. Toate acestea conduc la dereglarea proceselor de apărare din peretele bronșic cu dezvoltarea infecției. Inflamația infecțioasă duce la distrugerea componentelor peretelui bronșic. Adeseori se menționează infecțiile bacteriene sau cele virale, suportate în copilărie (rujeola, gripa, tusea convulsivă). La maturi, cauzele frecvente ale bronșiectaziilor mai sunt: infecțiile cronice ale peretelui bronșic și ale căilor aeriene

superioare, inflamația parenchimului pulmonar (pneumonii, tuberculoză, supurații), stenozele bronșice (aspirația de corp străin, tumoare), procesele inflamatorii ale pleurei cu dezvoltarea aderențelor pleurale. Printre agenții etiologici ai infecțiilor bronhopulmonare cronice care cauzează bronșiectaziile, mai des se menționează *Mycoplasma pneumoniae*, flora anaerobă și micobacteria tuberculozei. Însă, la pacienții cu bronșiectazii stabile, printre germeii dintre secrețiile respiratorii predomină *Pseudomonas aeruginosa*. Tulburările anatomice care predispun la bronșiectazii sunt stenozele bronșice intrinseci și extrinseci, dar și leziunile congenitale rare ca traheobronhomegalia (sindromul Mounier-Kuhn – traheea și bronhiile centrale de calibru gigantic), bronhomalacia (sindromul Williams-Campbell – lipsa de dezvoltare a cartilajului bronșic) și sechestrația pulmonară. Printre defectele metabolice ereditare care duc la formarea bronșiectaziilor se numără fibroza chistică (anomalie a genei CFTR) și deficitul de α_1 -antitripsină. Anomaliile imunologice frecvent întâlnite în cadrul bronșiectaziilor sunt: disfuncțiile leucocitare, hipogamaglobulinemiile. O cauză importantă a bronșiectaziilor este sindromul diskineziei ciliare primare. Epiteliul ciliat este prezent în multiple organe (diskinezia ciliară producând manifestările respective): mucoasa nazală (polipoza nazală), sinusurile paranazale (sinuzite), trompa eustachiană (infecții ale urechii medii, surditate), arborele traheobronșic (bronșită cronică sau bronșiectazii). Diskinezia ciliară manifestată prin infertilitate masculină din imobilitatea spermatozoizilor, *situsul viscerus inversus*, sinuzitele și bronșiectaziile (cel puțin bronșite) constituie sindromul Kartagener – boală autozomal recisivă, determinată de defectul în sinteza unei singure proteine (dineina) cu rol în motilitatea cililor.

Un răspuns imun al căilor respiratorii poate și el să declanșeze inflamația, capabilă să provoace modificări distructive și bronhodilatația. Acest mecanism este responsabil de apariția bronșiectaziilor în aspergiloza bronhopulmonară alergică (răspuns imun la *Aspergillus*). Bronșiectaziile mai apar destul de des în colitele ulcerative și în artrita reumatoidă (sindromul Felty), însă nu se cunoaște exact dacă în aceste situații, răspunsul imun declanșează inflamația la nivelul căilor respiratorii. Printre alte cauze rare de bronșiectazii se menționează sindromul unghiilor galbene, sindromul Marfan, sindromul Sogren, LES, sindromul Young (diskinezia ciliară secundară, manifestată clinic prin azoospermie obstructivă cu spermatogeneză normală, bronșiectazii), sindromul Swyer-

James, sindromul McLeod (aplazia sau hipoplazia unei ramuri principale a arterei pulmonare).

Tabloul clinic. În lipsa infecției, bolnavul mult timp nu-și cunoaște suferința. Debutul maladiei este lent, cu stări de acutizări în perioada rece și umedă a anului: tuse, frecvent mucopurulentă, preponderent dimineața, periodic cu striuri de sânge, simptome de impregnare infecțioasă (astenie nemotivată, indispoziție, febră, cefalee, vertij, anorexie). De obicei, acutizarea este semnalată de majorarea expectorației. O manifestare sugestivă pentru bronșiectazii poate fi fetorul. Asocierea cu rinosinuzita cronică este frecventă. Deseori există și un sindrom de obstrucție bronșică (eventual cu un grad înalt de reversibilitate, ceea ce atestă componenta astmatică). În stadiul inițial, bronșiectaziile se pot depista doar prin investigații speciale (CT, bronhografie). Treptat, tabloul clinic devine mai reliefat, semnul de bază fiind tusea chinuitoare (continuă) fără efort, cu expectorația unei cantități mari (de la 20–30 ml până la sute mililitri – vomă) de spută purulentă cu miros fetid, preponderent dimineața („toaleta bronșică matinală”) sau la ocuparea poziției de drenaj. Sputa se depune, de obicei, în 4 straturi: spumos și aerat, mucopurulent cu „stalactite”, mucos, purulent. Periodic poate apărea hemoptizia – spută uniform colorată (din vasele bronșice) sau sub aspect de striuri sanguinolente. Din motivul că la debut hemoptizia poate fi unica manifestare a bronșiectaziilor, clinic se evidențiază „forma uscată” a bolii („bronșiectazii uscate”). Dispneea apare în stadiile tardive, la instalarea insuficienței ventilatorii. La inspecția generală se pot observa acrocianoza, fața împăstată, scăderea ponderală, hipocratismul digital. Cazurile cu debutul din copilărie pot prezenta retard fizic. Evoluția, în mare măsură, depinde de etiologie, localizare, răspândire, complicații, eficacitatea tratamentului și este îndelungată, lentă și progresivă. Ea poate fi latentă, cronic ondulantă (cu agravare prin cronicizare și evoluție spre insuficiență respiratorie, cord pulmonar), cu recuperare prin metodele chirurgicale de tratament.

Explorări paraclinice. Hemograma denotă anemie, leucocitoză cu devierea formulei leucocitare spre stânga, creșterea VSH (în faza de acutizare). În caz de insuficiență respiratorie cu hipoxemie apare eritrocitoza cu Hb crescută. În urogramă putem depista proteinurie. Sputa este purulentă, cu miros fetid și sedimentează în 4 straturi (spumos și aerat, mucopurulent, mucos, purulent). Conține multe neutrofile și fibre elastice (ca rezultat de dezintegrare purulentă a țesutului pulmonar),

eventual, eritrocite. Analiza bacteriologică a sputei determină atât flora Gram pozitivă, cât și cea Gram negativă. Cei mai frecvent întâlniți agenți patogeni sunt: *Pseudomonas aeruginosa*, *H.influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Aerobacter* și *Proteus*, streptococul *beta*-hemolitic, flora anaerobă și fungică. Pentru evitarea contaminării cu agenți patogeni orofaringieni, este necesară recoltarea sputei direct din bronhii cu sonda, în condiții sterile.

Radiografia toracelui, în caz de bronșiectazii moderate, deseori rămâne nemodificată. Uneori arată o ușoară accentuare a desenului pulmonar (din procesul inflamator în interstițiu). În cazurile avansate se pot observa bazal opacități inelare sau curvilinii, opacități în bandă („tuburi pline”), „linii de tramvai” (linii paralele îngroșate reprezentând pereții bronșici îngroșați), formațiuni chistice dispuse în rozetă (semn considerat patognomic), formațiuni chistice sau hidroaerice de dimensiuni mici, atelectazii segmentare („apropierea” vaselor), fibrozare, bule, îngroșarea pleurei. Aspectul bronșiectaziilor din lobii superiori este diferit de cel din lobii inferiori și se traduce prin imagini transparente „în bule de săpun”, în lobii superiori, drenajul bronhiilor dilatate este mai ușor, procesele inflamatorii supraadăugate și retractia parenchimului pulmonar sunt mai discrete. Prin bronhografie (introducerea substanței de contrast în bronhii) se determină sediul, forma, dimensiunile, extinderea și tipul anatomic al ectazelor. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) reprezintă cea mai bună metodă imagistică pentru depistarea (sensibilitatea circa 97%) și evaluarea întinderii procesului bronșiectatic. Se atestă semnul „inelului cu pecete” (bronhia fiind mult mai largă față de artera adiacentă), îngroșarea pereților bronșici, bronhii dilatate (cilindric, sacular, varicos), conglomerate de hipertransparențe circumscrise (eventual cu nivele hidroaerice), dispariția ramificării bronșice normale cu vizualizarea bronhiilor dilatate subpleural, capturarea aerului (creșterea mozaicității la examenul în expir) prin afectarea căilor aeriene mici, aspectul de „copac înmugurit” (secrețiile din interiorul bronșiolelor periferice mici apar sub forma de opacități mici în V sau Y), pierderea de volum (mică, segmentară sau lobară). HRCT practic a substituit bronhografia în diagnosticarea bronșiectaziilor.

Bronhoscopia nu doar contribuie la stabilirea diagnosticului, dar poate avea și efect curativ. Bronhoscopia determină bronșită purulentă și obstrucție bronșică. Cu ajutorul ei se determină locul hemoptiziilor și se aspiră secrețiile bronșice pentru examenul de laborator.

Scintigrafia pulmonară arată răspândirea procesului patologic. La spirometrie uneori nu se determină modificări. Periodic se depistează disfuncțiile ventilatorii de tip obstructiv cu creșterea aerului rezidual, reducerea schimbului alveolocapilar și apariția hipoxemiei. Poate apărea hipoxemia arterială mică comparativ cu tulburările ventilatorii severe ce este provocată, probabil, de apariția șuntului sanguin bronhopulmonar (anastomoze arterio-arteriale la nivelul bronșiectaziilor). Uneori insuficiența ventilatorie poate fi de tip restrictiv sau mixt.

Complicațiile principale sunt: insuficiența respiratorie progresivă, cordul pulmonar cronic, bronșita cronică obstructivă, hemoptizia (în 50% din cazuri), abcesele peribronșiectactice, pneumopatiile acute, amiloidoza viscerală. Mai rar se observă pioscleroza pulmonară, abcesele cerebrale metastatice, sepsisul. Complicație relativ frecventă este suprainfecția fungică sau bacteriană (micobacterii netuberculoase, *P. aeruginosa*). La fel ca și mucoviscidoza, *P. aeruginosa* este practic imposibil de eradicat.

Tratamentul vizează diminuarea simptomelor și prevenirea complicațiilor. Se vor depista și corecta factorii predispozanți prin administrarea de gamaglobuline, evacuarea corpului străin sau a tumorii, controlul aspirației cronice, tratamentul infecției în sinusurile paranazale sau gingivale.

Tratamentul puseului de acutizare prevede administrarea antibioticelor (selectarea în funcție de rezultatele bacterioscopiei și sputoculturii), fizioterapie (drenaj postural, percusia toracelui) și bronhodilatatoare administrate inhalator. În absența testelor bacteriologice (sau rezultat negativ), se indică pentru 10–14 zile, un tratament empiric *per os* cu amoxicilină sau moxicilină/clavulanat (500 mg la fiecare 8 ore), ampicilină (250–500 mg la fiecare 5 ore) sau tetraciclină, rimetoprim/sulfametoxazol (160/800 mg x 2 ori/zi). În caz de spută fetidă se indică metronidazolul. Uneori, la pacienții nespitalizați cu spută purulentă copioasă se aplică antibioticoterapia preventivă sau supresivă. Mai des se folosesc macrolidicele (azitromicina 500 mg x 3 ori/săptămână, eritromicina 500 mg x 2 ori/zi), amoxicilina în doze mari (3 g/zi) sau curele alternante de antibiotice, enumerate la tratamentul puseului acut pentru un timp mai îndelungat (2–4 săptămâni). Bronhoscopia poate fi necesară pentru evaluarea hemoptiziei, evacuarea secrețiilor, excluderea obstrucției (prin tumoare sau corp străin). Hemoptizia masivă se poate rezolva prin embolizarea ramurilor arterelor bronșice sau chirurgical. Alte cazuri în care este necesar tratamentul chirurgical sunt ineficacitatea tratamentului

medicamentos, liza purulentă a țesutului pulmonar, leziunea locală izolată a unui lob. Insuficiența cardiacă avansată reprezintă o contraindicație pentru operație. Intervențiile chirurgicale practicate sunt lobectomia, segmentectomia, și, foarte rar, pneumonectomia cu rezultate satisfăcătoare în 70–80% din cazuri.

La copii, profilaxia se realizează prin vaccinare (rujeolă, pertussis, BCG, antigripale); tratament corect și la timp al tuturor afecțiunilor pulmonare; evitarea expunerii îndelungate la frig. Pronosticul este în funcție de localizare, răspândire, caracterul unilateral al bronșiectazelor, lipsa obstrucțiilor focale (corp străin, tumoare), de măsurile terapeutice administrate. Prognosticul este rezervat în cazul defectelor congenitale.

Există și unele forme clinice atipice.

1. *Fibroza chistică.*

2. *Sindromul de lob mediu.* Definește atelectazia recidivantă de lob mediu în asociere cu bronșiectaziile limitate la acest teritoriu. Mecanismele potențiale sunt compresia bronhiei lobului mediu prin ganglion limfatic mărit, flexiunea acută a bronhiei, orificiul bronhiei lobului mediu îngust, bronhia lobului mediu mai lungă. Radiologic are semne comune cu carcinomul bronșic (cu atelectazie) și cu pneumonia de lob mediu.

3. *Forma hemoptoică („uscată”).* Este mai frecvent posttuberculoasă. Necesită diferențierea de carcinomul bronșic și de tuberculoza activă.

4. *Formele congenitale de coexistență cu alte malformații.*

Fibroza chistică (sinonim: *mucoviscidoza*) reprezintă o boală monogenică cu transmitere autozomal recesivă provocată de mutația genei codificatoare a unei proteine CFTR (regulatorul transmembranar al fibrozei chistice – *cystic fibrosis transmembrane regulator*), care se manifestă prin afectarea glandelor exocrine, cauzând afecțiuni multisistemice. Se caracterizează prin vâscozitate crescută a mucusului bronșic. Diagnosticul pozitiv se face în baza creșterii concentrației clorului și a sodiului în secreția sudorală (la normal 50–60 mEq%).

Boala se caracterizează prin infecția cronică a căilor respiratorii (care în cele din urmă duce la bronșiectazii, bronșiolectazii, fibroză și insuficiență respiratorie), insuficiența pancreasului exocrin, disfuncția glandelor sudoripare, disfuncția în sfera urogenitală. Incidența fibrozei chistice se estimează într-un caz la 2000–3000 de locuitori, fără predicție de gen. Frecvența purtătorilor în populația albă a genei CFTR mutante este de 1:20, astfel încât frecvența medie a unui cuplu cu risc este

de 1:400. În ultimile decenii, mediana supraviețuirii acestor pacienți a crescut considerabil (50% depășesc vârsta de 25 ani și 10% depășesc vârsta de 30 ani), astfel că maladia nu mai este pur pediatrică, ci a trecut în câmpul pneumologiei (internistul trebuie să o recunoască și să îi trateze complicațiile).

Etiopatogenic. Momentul patogenetic central al maladiei îl constituie mutația genei codificatoare a proteinei CFTR (regulatorul transmembrantar al fibrozei chistice), localizată pe brațul lung al cromozomului 7, în regiunea proximală a benzii C21. Au fost descrise peste 1000 de mutații ale acestei gene, cea mai frecventă fiind mutația $\delta 508$ (deleția a 3 perechi de baze nucleotidice). Multitudinea de variante ale mutației explică gradul diferit de severitate a tabloului clinic, care mai este influențat de interacțiunea genei CFTR cu alte gene și de factorii de mediu.

CFTR reprezintă o ATP-ază ce asigură transportul transmembrantar al clorului și al altor electroliți în celulele epiteliale. La bolnavi, gena mutantă determină sinteza unei proteine anormale (absența fenilalaninei în poziția 508). Drept consecință, la nivelul celulelor epiteliale are loc scăderea permeabilității membranei apicale pentru clor și bicarbonați, cu creșterea ratei de transport a natriului și a apei. Ca urmare a perturbărilor transportului membranal al ionilor are loc o hidratare inadecvată a epiteliului traheobronșic cu dereglarea *clearanceului* ciliar, creșterea vâscozității mucusului, alterarea mecanismelor locale de apărare și apariția infecțiilor secundare cronice. Infecția cronică este asociată cu un intens răspuns inflamator mediat preponderent de neutrofile (există unele dovezi că statutul hiperinflamator ar putea fi cauzat de anomalia genetică și precede infecția). Mediatorii inflamației duc la remodelarea căilor respiratorii, cauzând hipertrofia glandelor din submucoasă cu producere crescută de mucus. Excesul de mucus, numărul sporit de neutrofile, concentrația crescută de ADN (din autoliza neutrofilelor), actină și alte macromolecule formează o spută densă, purulentă, care obstrucționează căile respiratorii, astfel constituindu-se un cerc vicios. Modificările enumerate duc la instalarea bronșitei cronice, formarea treptată a bronșiectaziilor și instalarea insuficienței respiratorii. La nivel pancreatic, deficitul CFTR condiționează scăderea secreției alcaline de bicarbonați în interiorul ductului și retenția de enzime datorită obturării ducturilor excretorii de către secretul pancreatic cu vâscozitate crescută, în rezultatul cărora are loc distrugerea țesutului pancreatic. Perturbarea secreției de clor și apă duce la micșorarea fluidității secrețiilor enterocitelor cu peri-

clătarea tranzitului intestinal (ileusul meconial al nou-născutului). Aceiași mecanism determină apariția cirozei hepatice, a colecistitei cronice și a litiazei biliare la nivelul sistemului hepatobiliar. Secreția glandelor sudoripare, cantitativ normală, are o concentrație crescută de clor și natriu.

Tabloul clinic. Fibroza chistică se va suspecta la un adult tânăr cu istoric de afecțiune bronhopulmonară cronică, pancreatită sau infertilitate. Primele semne apar precoce, de obicei, în primii ani de viață, evoluția fiind progresivă, cu perioade de acutizări. În circa 20% din cazuri, boala nu este diagnosticată până la adolescență. Peste 10% dintre bolnavii cu fibroză chistică prezintă hiperreactivitate bronșică, 10% manifestă predispoziție pentru astm bronșic și atopie.

Manifestări respiratorii. Complicațiile leziunilor pulmonare constituie cauza majoră de deces a pacienților cu fibroză chistică. Afectarea căilor respiratorii inferioare debutează prin tuse inițial seacă, intermitentă, în special în orele nocturne și matinale, frecvent interpretată drept manifestare a unei boli acute a tractului respirator. Frecvent, tusea devine cu expectorație vâscoasă, purulentă, deseori de culoare verzuie. Tusea persistă pe parcursul mai multor ani, uneori chiar decenii. În timpul exacerbărilor cauzate de infecții este însoțită de dispnee, polipnee, *wheezing*, inapetență, pierdere ponderală. Rezultatele examenului fizic vor depinde de stadiul bolii. Inițial, doar în perioada de acutizare pot fi depistate raluri crepitante. Odată cu avansarea afecțiunii, chiar în faza de remisiune a bolii se depistează diminuarea respirației veziculare datorită hiperinflației pulmonare, raluri ronflante și umede de diferit calibru. Odată cu progresarea leziunilor pulmonare, perioadele de exacerbare devin din ce în ce mai frecvente, determinând apariția bronșiectaziilor, a hemoptiziei majore (în 5% din cazuri) sau minore (65%), a atelectaziei, a pneumotoracelui (15%), a cordului pulmonar cronic și a insuficienței pulmonare severe. Din momentul apariției cordului pulmonar cronic și a insuficienței pulmonare, evoluția către exitus este rapidă. Leziunea căilor respiratorii superioare este dată de sinuzita cronică cu rinoare sau polipoza nazală (în 50% din cazuri).

Manifestări digestive. Insuficiența pancreatică exocrină se întâlnește aproximativ la 95% din pacienți, mai des este asimptomatică. Leziunea pancreatică nu este caracteristică în cazul unei alte mutații a genei pentru CFTR, decât $\delta 508$. Sindromul de maldigestie și sindromul de malabsorbție, date de insuficiența pancreatică, se vor traduce clinic prin scaune frecvente, fetide, steatoree, pierderea ponderală, semne de hipovi-

taminoză. Afectarea celulelor β -pancreatice poate determina apariția diabetului zaharat. Ileusul meconial este cea mai precoce manifestare și apare la 15% dintre sugarii cu fibroză chistică, prolapsul rectal și vaginal sunt mai frecvente la sugari și la copiii mici. Manifestările hepatobiliare cele mai frecvente sunt colecistita calculoasă, icterul colestatic, ciroza biliară. Frecvent poate fi depistată mărirea glandelor salivare submandibulare și sublinguale, glandele parotide, de obicei, au dimensiuni normale.

Manifestări genitourinare. Aproximativ 95% dintre bărbații cu fibroză chistică sunt sterili, din cauza lipsei congenitale bilaterale a *vas deferens*, spermatogeneza fiind intactă. Sterilitatea poate fi unica manifestare a bolii. La pacientele de sex feminin cel mai frecvent se înregistrează o reducere a fertilității din cauza carențelor nutritive, a infecției pulmonare cronice sau a prezenței unui mucus deosebit de vâcos în colul uterin.

Alte manifestări. Eliminarea, prin intermediul glandelor sudoripare, a unei cantități sporite de natriu și clor, în condițiile unui stres termic, poate duce la dereglări severe electrolitice și ale echilibrului acidobazic: hiponatremie, hiperpotasiemie, alcaloză. Numeroși factori contribuie la micșorarea densității minerale osoase, ceea ce predispune la fracturi.

Teste de confirmare a diagnosticului de fibroză chistică. *Testul sudorii* este considerat cea mai importantă investigație biologică în fibroza chistică și presupune aprecierea concentrației ionilor de Cl^- și Na^+ în secreția sudorală după stimularea acesteia cu pilocarpină, pe o suprafață limitată a antebrațului. Testul este pozitiv de la valori peste 60 mEq de Cl^- sudoral. Pentru confirmarea rezultatului este necesară efectuarea a două examinări în zile diferite. Testul sudoral pozitiv, în asociere cu manifestările clinice majore este suficient pentru stabilirea diagnosticului. Testul sudorii negativ nu exclude fibroza chistică.

Studiul genetic. În cazul testului sudoral negativ, dar și a suspiciunii clinice înalte a diagnosticului de fibroză chistică pot fi efectuate teste de analiză a ADN-ului. Datorită numărului mare de mutații genice, pe care le pot prezenta bolnavii cu fibroză chistică, aceasta nu este o investigație de rutină.

Studiul diferențelor de potențial (ddp) reprezintă o alternativă pentru testul sudorii, dar se efectuează doar în centre specializate. Testul evaluează funcția canalelor CFTR transportatoare de Cl^- la nivelul epitelului mucoasei nazale rin, aprecierea ddp între mediul intra- și extrace-

lular. La persoanele cu fibroză chistică, ddp constituie 50 mV, pe când în alte maladii bronșice și la persoanele sănătoase este de 20 mV.

Evaluarea afecțiunii aparatului respirator. În sputocultură, la debutul bolii, cei mai frecvenți germeni depistați sunt *Staphylococcus aureus* și *Haemophilus influenzae*. Ulterior căile aeriene sunt colonizate de *P. aeruginosa*, în deosebi de variantele mucoide ale acesteia. În cazul izolării ocazionale a variantei mucoide de *P. aeruginosa*, la un pacient cunoscut cu o altă patologie pulmonară este necesară efectuarea testelor specifice pentru excluderea fibrozei chistice. Odată cu progresarea bolii, infecția cronică devine polietologică, adeseori cu tulpini rezistente la antibiotice. Alte specii bacteriene frecvent izolate din căile respiratorii la bolnavii cu fibroză chistică sunt: *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* și micobacteriile nontuberculoase. Jumătate din pacienți au în spută *Aspergillus fumigatus* și la mulți dintre aceștia boala se complică cu aspergiloză pulmonară.

Radiografia cutiei toracice pune în evidență zone de hiperinflație (manifestare inițială) și fibroză a țesutului pulmonar. Leziunea arborelui bronșic se vizualizează inițial prin accentuarea desenului peribronșic (opacități liniare). Odată cu deformarea bronșică ar putea fi vizualizate bronșiectazii. Cel mai grav sunt afectate zonele apicale, mai des lobul superior drept. În stadiile avansate se evidențiază semne radiologice de hipertensiune pulmonară, eventual pneumotorace și atelectazii lobare. Pentru vizualizarea modificărilor structurale precoce ale arborelui bronșic este necesară efectuarea tomografiei computerizate. Examenul radiologic este util pentru evidențierea leziunilor căilor aeriene superioare – opacifierea sinusurilor paranazale.

Testele pulmonare funcționale. Examenul spirografic arată modificări de tip obstructiv: micșorarea VEMS și a indicelui Tiffeneau. Raportul dintre volumul rezidual și capacitatea pulmonară totală adesea este crescut. Modificările obstructive sunt prezente și la copii. Gazimetric, odată cu progresarea bolii se observă reducerea PaO₂. În stadiile avansate se instalează hipercapnia și alcaloza respiratorie. Parametrii spirometrici și indicii de oxigenare a sângelui pot servi la evaluarea răspunsului terapeutic.

Evaluarea leziunilor aparatului digestiv. Evidențierea insuficienței pancreatice se va efectua printr-o serie de teste enzimactice și coprologice: examenul microscopic al scaunului, determinarea concentrației seri-

ce a lipazei și a tripsinogenului, stimularea pancreatică cu secretină și pancreozimină. Examenul imagistic, ecografic și prin tomografie computerizată oferă date despre structura pancreasului și a sistemului hepato-biliar.

Cu toate că speranța de viață, în fibroza chistică, a sporit considerabil în ultimele decenii, evoluția progresivă a leziunii pulmonare condiționează caracterul rezervat al *prognosticului*. Rata mortalității, în decurs de 2 ani, la pacienții cu VEMS sub 30% din prezis, PaO₂ sub 55 mm Hg și PaCO₂ peste 50 mm Hg depășește 50%. În cazul pacienților cu valori egale ale VEMS-ului, riscul este mai mare pentru femei, pacienții tineri, infecția cu *Burkholderia cepacia*.

Tratament. Obiectivele majore sunt drenarea și diminuarea secrețiilor vâscoase din căile respiratorii inferioare, reducerea bronhoconstricției, tratamentul infecției tractului respirator și micșorarea gradului de proliferare a bacteriilor din căile respiratorii, tratamentul de substituție cu enzime pancreatice, suportul nutrițional și psihosocial (consiliere genetică și ocupațională). Tehnicile de bază recomandate pentru drenarea secrețiilor bronșice sunt drenajul postural și topotamentul toracic. Alte metode fizioterapeutice, precum compresiunea ritmică a toracelui cu o vestă pneumatică, tehnicile de asigurare a presiunii expiratorii pozitive, oscilarea fluxului de aer prin intermediul unei valve flotante, de asemenea pot fi eficiente. Medicația de fluidificare a secrețiilor bronșice se efectuează prin administrarea de dezoxiribonuclează umană recombinată (dornaza- α) și soluție salină hipertona. Dornaza- α , administrată inhalator, clivează fibrele de ADN, micșorând vâscozitatea sputei, ameliorează drenarea bronhiilor și micșorează numărul exacerbărilor ce necesită antibioticoterapie intravenoasă. Administrarea cronică a dornazei este indicată tuturor pacienților cu fibroză chistică, inclusiv celor asimptomatici. Utilizarea inhalatorie a salinului hipertona (7%) contribuie la hidratarea secretului bronșic și la eliminarea mai eficientă a acestuia. Administrarea de durată a salinului asigură îmbunătățirea funcției pulmonare și reduce numărul exacerbărilor. Deși utilizarea expectorantelor ar fi trebuit să aducă beneficii acestor pacienți, nu există date suficiente care ar argumenta sau infirma eficiența administrării de durată a N-acetilcisteinei la pacienții cu fibroză chistică. Hiperreactivitatea bronșică este frecventă în fibroza chistică, fiind responsabilă de manifestările bronhoconstrictive. A fost dovedit rolul benefic al medicației de durată cu bronhodilatatoare β -drenergice, eficiența preparatelor anticolinergice

rămânând controversată. Eficiența administrării cromonelor și a preparatelor antileucotriene, aparent fiind argumentată teoretic, nu este susținută de datele clinice. Inflamația cronică de la nivelul căilor respiratorii a sugerat utilizarea antiinflamatoarelor în tratamentul fibrozei chistice. Datele clinice existente nu recomandă utilizarea la copii a antiinflamatoarelor steroidiene, beneficiul administrării lor la adulți fiind controversat, datorită efectelor adverse multiple. În cazul AINS a fost demonstrată eficiența ibuprofenului, care în doze mari micșorează ritmul de declin al VEMS-ului, dar necesită monitorizarea concentrației serice a preparatului.

Tratamentul antibacterian reprezintă unul dintre momentele centrale ale medicației atât în debutul maladiei, cât și în faza avansată, când infecția la nivelul căilor aeriene capătă un caracter persistent. Îndepărtarea în timp, cât mai mult posibilă, a cronicizării infecției printr-un tratament antibacterian agresiv reprezintă o modalitate sigură de încetinire a progresării afecțiunii pulmonare cronice. Exacerbările bolii necesită un tratament parenteral antimicrobian cu o durată de 2–3 săptămâni. Alegerea antibioticului se va baza pe antibioticogramă. Deoarece, din momentul cronicizării infecției, cel mai frecvent germene izolat este *P. aeruginosa*, tratamentul empiric în exacerbare se va efectua cu un aminoglicozid în asocieră cu un preparat β -lactamic.

Pentru a atinge concentrația terapeutică a antibioticului în secretul bronșic se administrează dozele maxime, fapt condiționat și de *clearance* renal sporit al aminoglicozidelor la pacienții cu fibroză chistică. Nefro- și ototoxicitatea aminoglicozidelor impune evaluarea periodică a funcției renale și a acuității auditive. Antibioticorezistența este o problemă frecvent întâlnită în practica clinică, în special în cazul *P. aeruginosa* și *B. cepacia*. Antibioticoterapia de durată reprezintă un standard acceptat în managementul fibrozei chistice. Scopul acesteia este eradicarea infecției inițiale sau supresia infecției cronice. Administrarea inhalatorie a tobramicinei (300 mg de două ori pe zi în cure de 4 săptămâni alternate cu pauze de aceeași durată) micșorează densitatea colonizării mucoasei bronșice cu *P. aeruginosa*, ameliorează VEMS-ul, reduce numărul spitalizărilor și este recomandată tuturor pacienților, inclusiv și celor asimptomatici. Eficiența medicației inhalatorii de durată cu antibiotice din alte grupe a fost demonstrată doar pentru azitromicina (250–500 mg trei zile pe săptămână). Alte măsuri binevenite în tratamentul manifestărilor bronhopulmonare sunt imunizarea antipneumococică

și antigripală, evitarea fumului de țigară și a poluanților aerieni, oxigenoterapia în cazul hipoxemiei. Transplantul pulmonar este unica metodă eficientă de tratament în stadiile avansate ale bolii (VEMS < 30% din prezis). Este necesar transplantul bipulmonar sau cardiopulmonar. Supraviețuirea la trei ani după transplant constituie 55%. Insuficiența pancreatică exocrină beneficiază de tratamentul de substituție cu enzime pancreatice, doza fiind adaptată în funcție de dinamica greutateii corporale, simptomatologia abdominală și caracterul scaunului. Prevenirea malnutriției se asigură printr-o dietă hipercalorică, dar echilibrată cu aport suplimentar de vitamine liposolubile și electroliți. La copii și pacienții anorexici ar putea fi necesară alimentația prin gastro- sau duodenostomă. Hepatopatia colestatică beneficiază de tratamentul cu acid ursodeoxicolic. Obstrucția intestinală distală impune reechilibrare hidroelectrolitică, aspirație nazogastrică și administrare de preparate ce stimulează secreția intralumenală de apă. Instalarea diabetului zaharat necesită insulinoterapie, antidiabeticele orale fiind ineficiente. Pentru viitor, soluția terapeutică a fibrozei chistice o constituie terapia genică.

Bibliografie

1. Botnaru V., Rusu D. *Pneumoniile*. Chişinău, 2010, p. 352.
2. Botnaru V., Corlăţeanu Al., Chesov D., Gavriluc Al., Margine D., Munteanu O., Rusu D., Vataman Vl., Zlepca V. *Pneumologie*. Chişinău, 2009, p.732.
3. Botnaru V., Cuzimînîh Gl., Gavriluc Al., Corlăţeanu Al., Munteanu O., Rusu D. *Medicina internă breviar. Modulul pneumologie*. Chişinău 2008, p.211.
4. Botnaru V., Rusu D., Maximenco E. *Protocolul Clinic Naţional „Pneumonia comunitară la adult”*. Chişinău, 2008, p. 44.
5. Bartlett JG. *Management of Respiratory Tract Infections*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999, p. 198.
6. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003; 362: 1991–2001.
7. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. New York, 2001, p. 925.
8. Torres A., Ewig S. *Nosocomial and ventilator-associated pneumonia*. ERS monograph nr.53, september 2011, p. 158.
9. Саперов В.Н. *Пневмония*. Чебоксары, 1996, с.144.
10. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. *Пневмония*. Москва, 2006, с. 464.