CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR **3**
INTRODUCERE **4**
CAPITOLUL I. STUDIU BIBLIOGRAFIC **6**
1.1. Epidemiologie 6
1.2. Etiologie. Cauzele de pneumonie legate de vârstă. 9
1.2. Patogeneza 11
1.3. Prezentare clinică 12
1.4. Diagnostic general și diagnostic diferențial 14
1.5. Metode de tratament 17
1.6. Management și prognoză 18
1.7. Metode de prevenire 21
CAPITOLUL II. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE **23**
2.1. Material și metode de studiu 23
2.2. Rezultate 27
CAPITOLUL III. ANALIZA REZULTATELOR **30**
3.1. Provocările diagnosticului microbiologic 30
3.2. Concluziile studiului 36
CONCLUZII GENERALE **39**
RECOMANDĂRI **40**
BIBLIOGRAFIE **42**
ANEXE **51**

TEZA.MD

LISTA ABREVIERILOR

Balf: lichid de lavaj bronhoalveolar

CAP: Pneumonie dobândită în comunitate

M. pneumoniae: Mycoplasma pneumoniae

RTI: infecții ale tractului respirator

AMO amoxicilina

ATI anestezie şi terapie intensivă

CS cefalosporine

FCC frecvenţa contracţiilor cardiace

FR frecvenţa respiratorie

i/m intramuscular

i/v intravenos

PC pneumonie comunitară

PaCO2 presiune parţială a bioxidului de carbon

Per os pe calea orală

SaO2 saturaţie cu oxigen a sîngelui arterial sistemic

TEZA.MD

INTRODUCERE

Infecțiile tractului respirator inferior, definite în studiul global privind sarcina bolilor, leziunilor și factorilor de risc (GBD) ca pneumonie sau bronșiolită, sunt o cauză principală de mortalitate și morbiditate la nivel mondial. Aproape 2,38 milioane de decese au rezultat din infecții ale căilor respiratorii inferioare în 2016, ceea ce face ca infecțiile respiratorii inferioare să fie a șasea cauză principală de mortalitate pentru toate vârstele și principala cauză de deces în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani. [25]

Din punct de vedere istoric, sarcina infecției respiratorii mai mici variază substanțial pe glob, afectând în mod disproporționat tinerii și persoanele cu venituri mici. [81]

Persoanele cu cel mai mare risc de a se contracta sau de a muri din cauza infecțiilor respiratorii provin adesea din gospodării cu acces inconsistent sau insuficient la nutriție adecvată, combustibil de gătit curat, vaccinuri și salubritate sau au condiții imunodeprimante. [90]

Deși a existat o scădere substanțială a mortalității prin infecții respiratorii mai mici din 1990 (scădere de 23,0%, interval de incertitudine 95% [IU]), majoritatea deceselor rămase ar putea fi evitate și ar necesita investiții globale sporite în intervenții de prevenire și tratament.

Potrivit OMS, pneumonia este a treia cauză de deces în țările cu venituri mici și medii. În aceste țări, o problemă importantă sunt și infecțiile cu HIV / SIDA și tuberculoza.

În Republica Moldova prevalența pneumoniei comunitare la copii constituie 110-150 cazuri la 10000 pe parcursul diferitor ani. Conform datelor statistice oficiale ale Centrului Național de Management în Sănătate din țară, în naul 2014 incidența prin patologie respiratorie la copii a constituit 3713 cazuri la 10000 populație, dar pneumoniile s-au înregistrat în 229 cazuri la 10000 populație. [20]

Tabloul clinic al pneumoniei severe - în afara spitalului (pneumonie comunitară - CAP) și în spital (pneumonie asociată spitalului - HAP și pneumonie asociată cu ventilatorul - VAP) este diferit în mod similar cu rezultatele examinărilor de laborator. [34]

Pneumonia dobândită în comunitate este de obicei clasificată clinic ca pneumonie „tipică” sau „atipică”. [52]

Pneumonia tipică este cauzată de bacterii, iar pneumonia atipică este cauzată de *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* sau viruși. [69]

O seamă de inițiative globale au fost dezvoltate pentru combaterea infecțiilor respiratorii inferioare și a altor boli frecvente, inclusiv Planul global de acțiune pentru pneumonie și diaree (GAPPD), Every Breath Counts și Stop Pneumonia Initiative. GAPPD, creat de OMS și UNICEF

TEZA.MD

în 2013, este o inițiativă globală axată pe prevenirea și tratamentul infecțiilor respiratorii inferioare. [80]

Printre alte inițiative, GAPPD promovează intervenții pentru a aborda cele mai evidente riscuri pentru contractarea și moartea din cauza infecțiilor respiratorii inferioare. Scopul său este de a reduce povara infecțiilor respiratorii inferioare în fiecare țară până în 2025, prin scăderea mortalității la trei decese la 1000 de persoane și incidența infecției respiratorii mai scăzute la 75% din nivelurile specifice țării în 2010. Astfel de obiective au fost dezvoltate cu accent pe mortalitatea infantilă și povara substanțială a infecțiilor respiratorii inferioare în rândul adulților ar putea să nu fie pe deplin apreciată. Estimările privind sarcina infecțiilor respiratorii inferioare și etiologiile acestora sunt produse anual ca parte a studiului GBD. [80]

Scopul lucrării: evaluarea impactului patogenic al infecţiilor respiratorii şi al dereglărilor imunometabolice, aprecierea particularităților clinico-paraclinice în pneumonia comunitară și recurențele respiratorii la copii cu scop de optimizare a diagnosticului și managementului terapeutic.

În baza scopului propus au fost stipulate următoarele obiective ale studiului:

1. Evaluarea aspectului epidemiologic și factorilor de risc în dezvoltarea şi evoluţia pneumoniei comunitare la copii.

2. Studierea polimorfismului etiologic în pneumonia comunitară și a importanței patogenice a virusurilor respiratorii.

TEZA.MD

CAPITOLUL I. STUDIU BIBLIOGRAFIC

1.1. Epidemiologie

CAP este una dintre principalele cauze globale ale morbidității copiilor. [16]

Deși morbiditatea și mortalitatea cauzată de pneumonie la pacienții adulți au fost reduse dramatic în ultimul deceniu, CAP pediatrică (pedCAP) este încă asociată cu o mortalitate ridicată și reprezintă până la 20% din internările în spitale pediatrice, de asemenea, în țările cu venituri mari. La nivel global, pedCAP este asociat cu costuri semnificative de îngrijire a sănătății și are un impact asupra calității vieții la mulți pacienți și îngrijitorii acestora. [82]

Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), pneumonia a fost o cauză majoră a mortalității în rândul copiilor în 2010.

Mortalitatea infecțiilor respiratorii inferioare la toate vârstele a fost cea mai mare în Africa subsahariană, Asia de Sud și Asia de Sud-Est (figura 1.1).

Cele mai mari rate de mortalitate prin infecții respiratorii mai scăzute în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani, în 2016, au fost în Republica Centrafricană (460 la 100 000 de persoane), Ciad (425 la 100 000 de persoane) și Somalia (417 la 100 000 de persoane). Datorită populației lor mari și a mortalității absolute ridicate, aproape o treime din totalul deceselor cauzate de infecții respiratorii inferioare la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani au avut loc în India (149 826 decese) și Nigeria (57 446). [26]

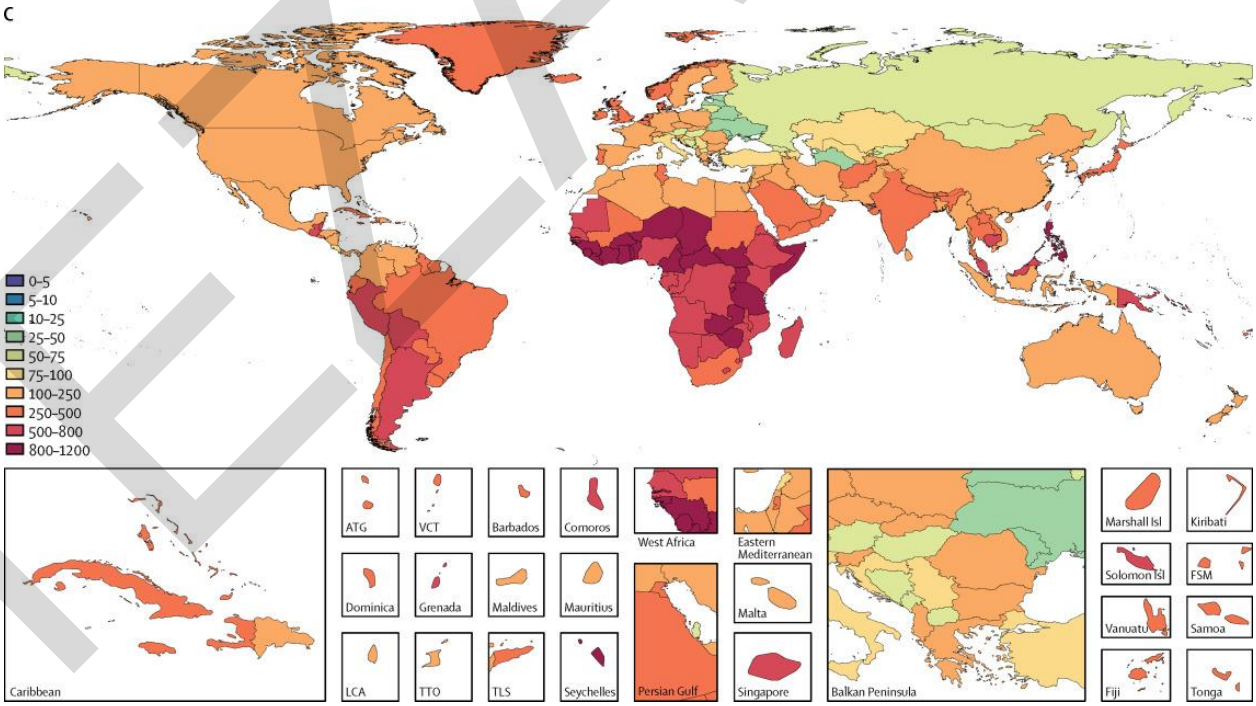


Figura 1.1 Distribuția globală a mortalității prin CAP

TEZA.MD

Rata globală a mortalității prin infecții respiratorii inferioare la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani a scăzut cu 57,1% din 2000, în timp ce incidența infecției respiratorii inferioare a scăzut cu 21,4% în aceeași perioadă de timp.

Rata mai scăzută a mortalității prin infecții respiratorii la 100 000 de persoane pentru toate vârstele (A), copiii mai mici de 5 ani (B) și adulții vârstnici (> 70 de ani; C), în 2016.

Prin urmare CAP este principala cauză de deces la nivel mondial în rândul copiilor sub 5 ani, reprezentând 2 milioane de decese pe an. [57]

În Republica Moldova, supravegherea epidemiologică santinelă la gripă, infecţie respiratorie acută şi infecţie respiratorie acută severă pe perioada anilor 2011-2014 a fost realizată la copii cu vârsta până la 18 ani. Marja copiilor din primul an de viaţă a fost 11,8% ± 0,81, a copilor cu vârsta 1-5 ani a fost cea mai mare (53,3±0,87) şi a celor cu vârsta 5-18 ani de 34,9% ± 0,38. Vârsta medie a copiilor cu probe pozitive la examinările virale a fost de 4,8±0,19. Din cei examinaţi au avut probe pozitive băieţi 37,7± 0,61 şi fetiţe 36,7± 0,83 unde ponderea genului masculin predomină de altfel fiind unul din factorii de risc de vârstă în afecţiunile respiratorii afirmat şi în studiul actual. [20]

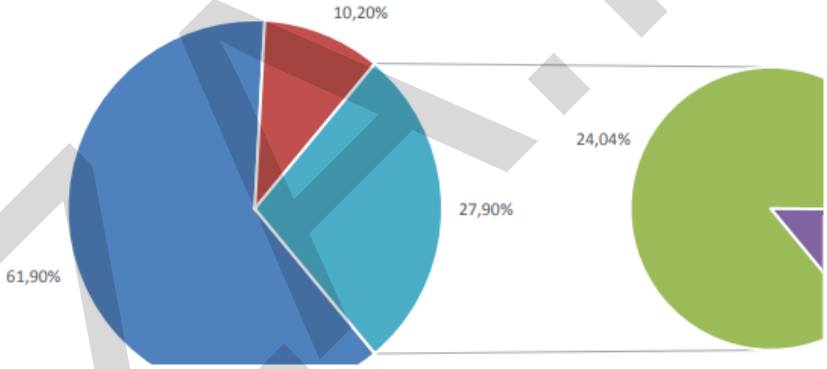


Figura 1.2 Pneumonia comunitară virală și structura morbidității infecțiilor respiratorii acute și severe (%) SARI la copii pe perioada anilor 2011-2012.

Din numărul celor examinaţi la gripă, infecţie respiratorie acută şi infecţie respiratorie acută severă au fost cu probe pozitive 37,3 % copii de toate vârstele. Rata infecţiei gripale fiind de 38,3% (gripa A 19,7% băieţi şi 18,6% fete dar gripa B 7,6% băieţi şi 7,9% fete). Infecţia respiratorie virală acută în ansamblu are în studiu o marjă de 20,1% (băieţi 10,2% şi fete 9,9%) cu prezenţa monoinfecţiei în 16,9% (infecţia gripală A şi B şi paragripală) şi infecţiei virale mixte 3,2% (adenovirusuri, virusul respirator sicitiţial, virus rinoviral şi virusurilor noi - coronavirus, parvovirus, metapneumovirus).

Incidenţa SARI asociată cu gripa este prezentă în grupul de vârstă de până la 5 ani şi respectiv pe sezoane este de la 330,0 până la 344,00 (la100 mii populaţie) dar marja incidenţei asociată cu gripă printre cei cu vârsta de la 5-18 fiind zero. [19]

Potrivit British Thoracic Society, caracteristicile clinice asociate cu CAP în cadrul acestei grupe de vârstă includ febră, tahipnee, respirație, tuse, respirație șuierătoare sau dureri toracice. [8]

În țările în curs de dezvoltare, datele etiologice de la copiii cu PAC au fost obținute din rapoarte între 1980 și 1990 care au folosit în principal metode serologice[59] și, de asemenea, unele studii descriptive de nivel scăzut. [76] Astfel, pneumonia reprezintă 21% din mortalitatea copiilor cu vârsta sub 5 ani în regiunile africane și mediteraneene de est și 12% din mortalitatea din America și în regiunile europene.

În Germania, se estimează că costul copiilor spitalizați cu pedCAP ajunge la peste 200 de milioane de euro pe an. Numărul anual de pacienți germani pedCAP spitalizați în anii 2006-2016 ilustrează o incidență de aproximativ 40 de cazuri la 10.000 de copii sub vârsta de cincisprezece ani și de aproximativ 90 de cazuri la 10.000 de copii sub vârsta de cinci ani. Deși acest număr este doar o estimare aproximativă, având în vedere modul de colectare a datelor bazat pe date administrative și codificarea ICD-10 fără o proiectare adecvată a studiului epidemiologic, este similar cu estimările din SUA, unde rata generală de spitalizare datorată CAP ar trebui să fie de aproximativ 16 cazuri / 10.000 la toți copiii și adolescenții, cu cea mai mare rată de spitalizare la copiii cu vârsta sub doi ani (62 / 10.000 copii). [36]

Pentru Germania, cele mai multe date despre pedCAP au fost colectate în studii cu cohorte mici, monocentrice, care au fost recrutați înainte de implementarea vaccinului conjugat pneumococic, lipsite de criterii clinice sau de includere radiografice stricte. Deși majoritatea pacienților pedCAP sunt tratați în mod ambulatoriu, aproape toate studiile recente efectuate până acum s-au concentrat pe pedCAP sever, spitalizat. [89]

Deoarece doar fiecare al patrulea până la al cincilea caz CAP în Europa de Vest este internat în spital, aceste studii nu reflectă în niciun caz spectrul complet al realității clinice pedCAP.

În ciuda prevalenței sale ridicate, există lacune critice în cunoștințele despre pedCAP. Agenți precum Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae și Legionella pneumophila sunt recunoscuți ca fiind cauze importante ale pneumoniei dobândite în comunitate (CAP) la nivel mondial. [74]

TEZA.MD

1.2. Etiologie. Cauzele de pneumonie legate de vârstă.

Modele tradiționale de patogeneză CAP au descris această boală ca rezultat din invazia și creșterea unui singur agent patogen în plămâni (de exemplu, *Streptococcus pneumoniae* ca agent etiologic); iar studiile epidemiologice caută frecvent să identifice un număr limitat de bacterii și viruși respiratori ca agenți cauzali ai CAP. [36]

Cu toate acestea, modele mai noi de patogeneză a CAP afirmă că căile respiratorii superioare și inferioare sunt un ecosistem complex și conectat și că CAP apare ca o consecință a întreruperilor în homeostazia tractului respirator. [18]

Cauze frecvente - *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) și virusurile respiratorii sunt agenții patogeni cel mai frecvent detectați la pacienții cu CAP. [35]

Cu toate acestea, într-o proporție mare de cazuri (până la 62% în unele studii efectuate în spitale), nu este detectat niciun agent patogen în ciuda unei evaluări microbiologice ample. [55]

Cele mai des identificate cauze ale PAC pot fi grupate în trei categorii:

Bacterii tipice

- *S. pneumoniae* (cea mai frecventă cauză bacteriană)
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Staphylococcus aureus*
- Streptococi din grupa A
- Bacterii gram-negative aerobe (de exemplu, Enterobacteriaceae, cum ar fi *Klebsiella* spp sau *Escherichia coli*)
- Bacterii microaerofile și anaerobe (asociate cu aspirația)

Bacteriile atipice („atipice” se referă la rezistența intrinsecă a acestor organisme la beta-lactame și incapacitatea lor de a fi vizualizate pe colorarea Gram sau cultivate folosind tehnici tradiționale)

- *Legionella* spp
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Chlamydia psittaci*
- *Coxiella burnetii*

Viruși respiratori

- Virusurile gripale A și B.

TEZA.MD

- Sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2)
- Alte coronavirusuri (de exemplu, sindromul respirator CoV din Orientul Mijlociu, sindromul respirator acut sever CoV, CoV-229E, CoV-NL63, CoV-OC43, CoV-HKU1)
- Rinovirusuri
- Virusii parainfluenzali
- Adenovirusuri
- virus respirator sinciţial
- Metapneumovirus uman
- Bocavirusuri umane

Prevalenţa relativă a acestor agenţi patogeni variază în funcţie de geografie, ratele de vaccinare pneumococică, factorii de risc ai gazdei (de exemplu, fumatul), sezonul şi severitatea pneumoniei.

Anumite expuneri epidemiologice cresc, de asemenea, probabilitatea de infecţie cu un anumit agent patogen). Ca exemple, expunerea la apă contaminată este un factor de risc pentru infecţia cu *Legionella*, expunerea la păsări creşte posibilitatea infecţiei cu *C. psittaci*, călătoria sau reşedinţa în sud-vestul Statelor Unite ar trebui să ridice suspiciunea de coccidioidomicoză, iar igiena dentară deficitară poate predispune pacienţii cu pneumonie cauzată de flora orală sau de anaerobi. La pacienţii imunocompromişi, spectrul posibililor agenţi patogeni se extinde, de asemenea, pentru a include ciuperci şi paraziţi, precum şi agenţi patogeni virali şi bacterieni mai puţin frecvenţi.

PAC rezultă din interacţiuni complexe între răspunsul imun al gazdei, microbiotei tractului respirator, şi agenţi patogeni CAP asociate. [32]

Interacţiunile competitive între bacteriile din tractul respirator influenţează microbiota pe care speciile o pot coloniza şi pot contribui la patogeneza pneumoniei dobândite în comunitate (CAP). [92]

Cu toate acestea, înţelegerea rolului microbiotei căilor respiratorii în cursul clinic al CAP Pediatric este limitată. [70]

Interacţiuni competitive între bacterii ale influenţei superioare microbiotei tractului respirator care specii pot colonizează tractul respirator şi potenţial contribuie la patogeneza PAC. [4]

Bacteriile din microbiotei tractului respirator superior şi inferior pot modifica răspunsurile imune gazdei şi virulenţa CAP agenţilor patogeni. [42]

Infecţia cu virusul respirator poate duce la creşterea excesivă a unor bacterii selectate în microbiota tractului respirator superior, poate facilita tranziţia bacteriilor în căile respiratorii

TEZA.MD

inferioare[49] sau poate promova replicarea îmbunătățită a bacteriilor deja prezente în căile respiratorii inferioare. [7]

În ultimii ani, a existat un interes din ce în ce mai mare în ceea ce privește asocierea dintre bacterii și viruși în patogeneza pneumoniei. Colectiv, aceste date sugerează că compoziția microbiotei căilor respiratorii influențează cursul clinic al CAP. [63]

1.2. Patogeneza

În mod tradițional, CAP a fost privită ca o infecție a parenchimului pulmonar, cauzată în primul rând de agenți patogeni respiratori bacterieni sau virali.

După inhalare, agentul patogen colonizează nazofaringele și apoi ajunge în alveolele pulmonare prin microaspirare. Replicarea agentului patogen, producerea de factori de virulență și răspunsul imun al gazdei duc la inflamație și deteriorarea parenchimului pulmonar, ducând la pneumonie (figura 1.3).

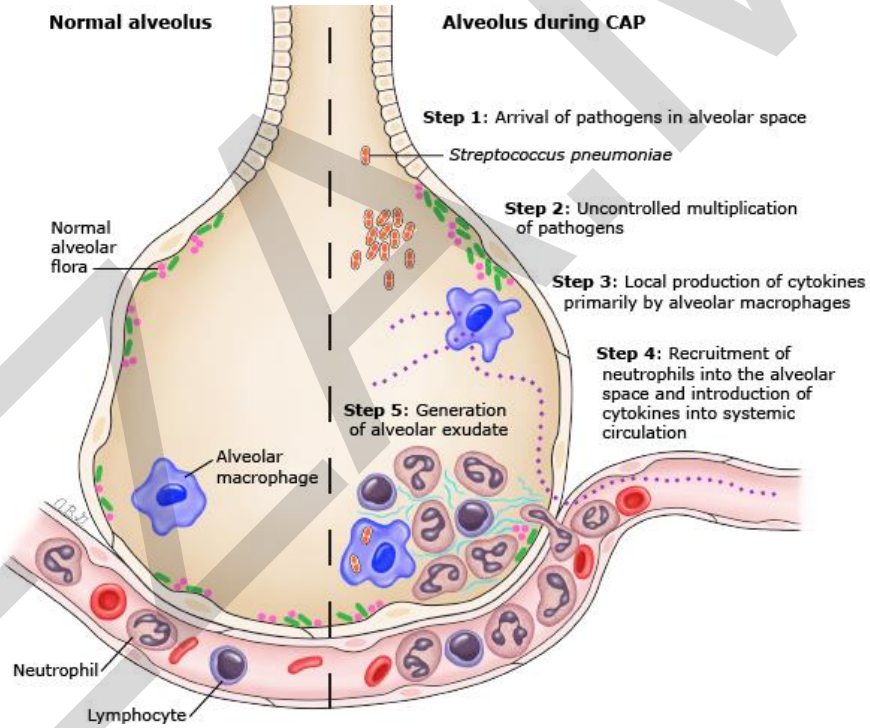


Figura 1.3 Patogeneza pneumoniei dobândite în comunitate (CAP)
[Sursa: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F118722]

În mod tradițional, CAP se crede că este cauzat de inhalarea sau aspirația unui agent patogen respirator într-o alveolă altfel sterilă. Răspunsul inflamator local la agentul patogen are ca rezultat semne și simptome pulmonare, cum ar fi tuse, producția de spută, dispnee, crăpături și hipoxemie.

TEZA.MD

Eliberarea citokinelor în sânge duce la semnele sau simptomele sistemice ale pneumoniei, care includ deseori febră, oboseală, tahicardie și leucocitoză.

Odată cu descoperirea microbiomului pulmonar, modelul tradițional a evoluat. Când un agent patogen respirator ajunge în spațiul alveolar, probabil că trebuie să concureze cu microbii rezidenți pentru a se replica. În plus, microbii rezidenți pot modula, de asemenea, răspunsul imun al gazdei la agentul patogen infectant. Ipotetic, CAP ar putea apărea și din replicarea necontrolată a microbilor care se află în mod normal în alveole.

În timp ce patogeneza pneumoniei poate implica în continuare introducerea de agenți patogeni respiratori în alveole, agentul patogen infectant probabil trebuie să concureze cu microbii rezidenți pentru a se replica. În plus, microbii rezidenți pot influența sau modula, de asemenea, răspunsul imun al gazdei la agentul patogen infectant. Dacă acest lucru este corect, un microbiom alveolar modificat (disbioză alveolară) poate fi un factor predispozant pentru dezvoltarea pneumoniei.

În unele cazuri, CAP ar putea apărea și din replicarea necontrolată a microbilor care locuiesc în mod normal în alveole. Microbiomul alveolar este similar cu flora orală și este alcătuit în principal din bacterii anaerobe (de exemplu, *Prevotella* și *Veillonella*) și streptococi microaerofili.

În mod hipotetic, insultele exogene, cum ar fi o infecție virală sau expunerea la fum, pot modifica compoziția microbiomului alveolar și pot declanșa creșterea excesivă a anumitor microbi. Deoarece organismele care compun microbiomul alveolar nu pot fi cultivate în mod obișnuit folosind culturi standard, această ipoteză ar putea explica rata scăzută de detectare a agenților patogeni în rândul pacienților cu CAP. În orice scenariu, răspunsul imun al gazdei la replicarea microbiană din alveole joacă un rol important în determinarea severității bolii.

Pentru unii pacienți, predomină un răspuns inflamator local în plămâni și poate fi suficient pentru controlul infecției. În altele, este necesar un răspuns sistemic pentru a controla infecția și pentru a preveni răspândirea sau complicațiile, cum ar fi bacteremia. Într-o minoritate, răspunsul sistemic poate deveni neregulat, ducând la leziuni tisulare, sepsis, sindrom de detresă respiratorie acută și / sau disfuncție multiorganică.

1.3. Prezentare clinică

Prezentarea clinică a CAP variază foarte mult, variind de la pneumonie ușoară caracterizată prin febră, tuse și dificultăți de respirație până la pneumonie severă caracterizată prin sepsis și suferință respiratorie. Severitatea simptomelor este direct legată de intensitatea răspunsului imun local și sistemic la fiecare pacient.

TEZA.MD

Semne și simptome pulmonare - Tuse (cu sau fără producție de spută), dispnee și dureri toracice pleuritice sunt printre cele mai frecvente simptome asociate cu CAP. Semnele de pneumonie la examenul fizic includ tahipneea, intensificarea activității de respirație și sunetele respirației accidentale, inclusiv raluri / crăpături și rhonchi. Fremitusul tactil, egofonia și oboseala la percuție sugerează, de asemenea, pneumonie. Aceste semne și simptome rezultă din acumularea de celule albe din sânge (globule albe), lichide și proteine în spațiul alveolar. Hipoxemia poate rezulta din afectarea ulterioară a schimbului de gaze alveolare. Pe radiografia toracică, acumularea globulelor și a lichidului în alveole apare ca opacități pulmonare (Anexa 1).

Semne și simptome sistemice - Marea majoritate a pacienților cu CAP prezintă febră. Alte simptome sistemice, cum ar fi frisoane, oboseală, stare generală de rău, dureri în piept (care pot fi pleuritice) și anorexie sunt, de asemenea, frecvente. Tahicardia, leucocitoza cu deplasare spre stânga sau leucopenia sunt, de asemenea, constatări mediate de răspunsul inflamator sistemic.

Markerii inflamatori, cum ar fi rata de sedimentare a eritrocitelor (VSH), proteina C reactivă (CRP) și procalcitonina pot crește, deși acesta din urmă este în mare parte specific infecțiilor bacteriene. CAP este, de asemenea, principala cauză a sepsisului; astfel, prezentarea inițială poate fi caracterizată prin hipotensiune, starea mentală modificată și alte semne ale disfuncției organelor, cum ar fi disfuncția renală, disfuncția hepatică și / sau trombocitopenia. [2]

Deși anumite semne și simptome, cum ar fi febră, tuse, tahicardie și rale, sunt frecvente la pacienții cu CAP, aceste caracteristici sunt în cele din urmă nespecifice și sunt împărtășite de multe tulburări respiratorii. Nici un simptom individual sau o constelație de simptome nu este adecvată pentru diagnostic fără imagistica toracică. De exemplu, valoarea predictivă pozitivă a combinației de febră, tahicardie, rale și hipoxie (saturație de oxigen <95%) la pacienții cu afecțiuni respiratorii care se prezintă la asistență primară a fost <60% când radiografia toracică a fost utilizată ca standard de referință. [53]

Semnele și simptomele pneumoniei pot fi, de asemenea, subtile la pacienții cu vârstă avansată și / sau cu sistemul imunitar afectat și poate fi necesar un grad mai mare de suspiciune pentru a pune diagnosticul. Ca exemple, pacienții mai în vârstă pot prezenta modificări ale stării mentale, dar nu au febră sau leucocitoză.[88]

La pacienții imunocompromiși, infiltratele pulmonare nu pot fi detectate pe radiografiile toracice, dar pot fi vizualizate cu tomografie computerizată.

TEZA.MD

1.4. Diagnostic general și diagnostic diferențial

Diagnosticarea - Diagnosticul de CAP necesită, în general, demonstrarea unui infiltrat pe imagistica toracică la un pacient cu sindrom clinic compatibil (de exemplu, febră, dispnee, tuse și producție de spută).

Combinația dintre un sindrom clinic compatibil și rezultatele imagistice în concordanță cu pneumonia sunt suficiente pentru a stabili un diagnostic clinic inițial al CAP. Cu toate acestea, această combinație de constatări este nespecifică și este împărtășită de multe tulburări cardiopulmonare. Astfel, rămâne atent la posibilitatea unui diagnostic alternativ pe măsură ce evoluția cursului pacientului este importantă pentru îngrijire.

Definirea severității și a locului de îngrijire - Pentru pacienții cu un diagnostic de lucru al CAP, următorii pași în management sunt definirea gravității bolii și determinarea celui mai potrivit loc de îngrijire.

Determinarea gravității bolii se bazează pe judecata clinică și poate fi completată prin utilizarea scorurilor de severitate, stabilite, deobicei, în procoalel clinice naționale.

Cele trei niveluri de severitate (ușoară, moderată și severă) corespund, în general, la trei niveluri de îngrijire: ambukatorie, în spital, în unitățile de terapie intensivă.

Testarea microbiologică - Beneficiul obținerii unui diagnostic microbiologic ar trebui să fie echilibrat cu timpul și costurile asociate unei evaluări extinse la fiecare pacient.

În general, se adoptă o abordare pe nivele a evaluării microbiologice bazată pe severitatea CAP și locul de îngrijire (tabelul 1.1.):

Tabelul 1.1. Pneumonie dobândită în comunitate: evaluarea inițială și locul de îngrijire pe baza evaluării severității

	Scorul de severitate *	Locul de îngrijire	Evaluarea microbiologică
Blând	PSI: I sau II sau CURB-65: 0 ¶	Îngrijire ambulatorie	▪ Testarea COVID-19 în timpul pandemiei ▪ Testarea gripei (când incidența este mare și rezultatele ar schimba managementul) Δ ▪ În caz contrar, testarea nu este de obicei necesară
Moderat	PSI: III sau IV sau CURB-65: 1 ¶ la 2	Secția medicală generală	▪ Culturi de sânge ▪ Sputa pata Gram și cultura ▪ Antigen streptococic de urină ▪ Testarea *legionelei* ◊ ▪ Panoul viral respirator în timpul sezonului virusului respirator § ▪ Testarea COVID-19 ¥
Severă	PSI: IV sau V sau CURB-65: ≥3 și / sau Îndeplinirea criteriilor ATS / IDSA pentru admiterea la ICU †	ICU	▪ Culturi de sânge ▪ Sputa pata Gram și cultura ▪ Testul antigenului streptococic urinar ▪ Testarea *legionelei* ◊ ▪ Panoul respirator viral § ▪ Eșantioane de bronhoscopie pentru colorarea Gram, colorarea fungică, cultura aerobă, fungică și testarea moleculară (atunci când este posibil) ▪ Testarea COVID-19 ¥

TEZA.MD

Pentru majoritatea pacienților cu CAP ușoară care sunt tratați în ambulatoriu, nu sunt necesare teste microbiologice. Terapia empirică cu antibiotice are în general succes, iar cunoașterea agentului patogen care infectează nu îmbunătățește de obicei rezultatele.

Pentru majoritatea pacienților cu CAP moderată admiși în secția medicală generală, obținem următoarele:

- Culturi de sânge
- Sputa pata Gram și cultura
- Testarea antigenului urinar pentru *S. pneumoniae*
- Testarea *Legionella* spp (reacția în lanț a polimerazei [PCR] atunci când este disponibilă, testul antigenului urinar ca alternativ)

În timpul sezonului virusului respirator (de exemplu, toamna târzie până la începutul primăverii în emisfera nordică), se testează și virusurile respiratorii (de exemplu, gripa, adenovirusul, parainfluenza, virusul sincițial respirator și metapneumovirusul uman). La testarea gripei, PCR este preferată față de testarea rapidă a antigenului.

Pentru acești pacienți, stabilirea unui diagnostic microbiologic permite o terapie direcționată, care ajută la limitarea utilizării excesive a antibioticelor, la prevenirea rezistenței antimicrobiene și la reducerea complicațiilor inutile, cum ar fi infecțiile *cu Clostridioides* (fost *Clostridium*) *difficile*.

Pentru majoritatea pacienților spitalizați cu CAP severă, inclusiv pentru cei internați la ICU, trimitem hemoculturi, culturi de spută, antigen streptococic urinar și teste pentru *Legionella*. În plus, obținem probe bronhoscopice pentru testarea microbiologică atunci când este posibil, cântărind beneficiile obținerii unui diagnostic microbiologic în raport cu riscurile procedurii (de exemplu, necesitatea intubației, sângerării, bronhospasmului, pneumotoraxului), de la caz la caz. Când urmărim bronhoscopia, de obicei trimitem specimene pentru cultura aerobă, cultura *Legionella,* pata și cultura fungică și testarea virusurilor respiratorii.

Tipul testelor de diagnostic viral utilizate (de exemplu, PCR, serologie, cultură) variază de la o instituție la alta. În unele cazuri, sunt utilizate panourile PCR multiplex care testează o gamă largă de agenți patogeni virali și bacterieni. Deși, în general, suntem de acord cu utilizarea acestor teste pentru pacienții cu pneumonie severă, se interpretează rezultatele cu precauție, deoarece majoritatea testelor multiplex nu au fost aprobate pentru utilizarea pe eșantioanele tractului respirator inferior. În special, detectarea unui agent patogen viral unic nu confirmă diagnosticul de pneumonie virală, deoarece virusurile pot servi ca cofactori în patogeneza CAP bacteriană sau pot fi adăpostite asimptomatic.

TEZA.MD

Atunci când se definește sfera evaluării microbiologice, se i-au în considerare și certitudinea diagnosticului CAP. Deoarece o parte substanțială a pacienților spitalizați cu un diagnostic clinic inițial de CAP se găsește în cele din urmă să aibă diagnostice alternative[56], efectuarea unei evaluări microbiologice cuprinzătoare poate ajuta la atingerea diagnosticului final (de exemplu, hemoculturile obținute ca parte a evaluării pentru CAP pot ajuta la un diagnostic final de endocardită).

Recent, diagnosticul COVID-19 în timpul pandemiei este, de asemenea, un factor important, deși copiii sun mai puțin afectați. Un studiu recent în china, a analizat caracteristicile clinice ale copiilor COVID-19 cu diferite severități și stare alergică. Pacienții copii COVID-19 au avut tendința de a avea un curs clinic ușor. Pacienții cu pneumonie au avut o proporție mai mare de febră și tuse și au crescut biomarkerii inflamatori decât cei fără pneumonie. Nu a existat nicio diferență între copiii COVID-19 alergici și nealergici în ceea ce privește incidența bolii, caracteristicile clinice și constatările de laborator și imunologice. Alergia nu a fost un factor de risc pentru dezvoltarea și severitatea infecției cu SARS-CoV-2 și a influențat cu greu evoluția bolii COVID-19 la copii. [21]

Diagnostic diferentiat.

CAP este un diagnostic obișnuit și se referă frecvent la diagnosticul diferențial al pacienților care prezintă tuse, pacienții cu infecții ale tractului respirator și pacienții cu sepsis.

Bolile neinfecțioase care imită CAP sau co-apar cu CAP și prezente cu infiltrat pulmonar și tuse includ:

- Insuficiență cardiacă congestivă cu edem pulmonar
- Embolie pulmonară
- Hemoragia pulmonară
- Atelectazie
- Aspirație sau pneumonită chimică
- Reacții la medicamente
- Cancer de plamani
- Bolile vasculare cu colagen
- Vasculită
- Exacerbarea acută a bronșiectaziei
- Boli pulmonare interstițiale (de exemplu, sarcoidoză, azbestoză, pneumonită de hipersensibilitate, pneumonie organizatoare criptogenă)

Bolile respiratorii care imită CAP sau care apar împreună cu CAP includ:

TEZA.MD

- Exacerbări acute ale bolii pulmonare obstructive cronice
- Gripa și alte infecții virale respiratorii
- Bronsita acuta
- Exacerbări ale astmului

Boala febrilă și / sau sepsisul pot fi, de asemenea, sindromul prezentat la pacienții cu CAP; alte cauze frecvente ale acestor sindroame includ infecții ale tractului urinar, infecții intraabdominale și endocardită.

1.5. Metode de tratament

Pentru majoritatea pacienților cu CAP, etiologia nu este cunoscută în momentul diagnosticului și este adecvat tratamentul empiric, îndreptat către cei mai probabili agenți patogeni. Agenții patogeni cel mai probabil să provoace CAP variază în funcție de gravitatea bolii, de epidemiologia locală și de factorii de risc ai pacienților pentru infecția cu organisme rezistente la medicamente.

De exemplu, pentru majoritatea pacienților cu CAP ușoară și tratați în mediul ambulator, gama de agenți patogeni potențiali este limitată. În schimb, pentru pacienții cu CAP suficient de severă pentru a necesita spitalizare, agenții patogeni potențiali sunt mai diversi, iar regimurile de tratament inițiale sunt adesea mai largi.

Antibioterapie ambulatorie - Pentru toți pacienții cu CAP, regimurile empirice sunt concepute pentru a viza *S. pneumoniae* (cel mai frecvent și mai virulent agent bacterian CAP) și agenții patogeni atipici. Acoperirea este extinsă pentru pacienții ambulanți cu comorbidități, fumat și utilizarea recentă a antibioticelor pentru a include sau trata mai bine *H. influenzae* producător de beta-lactamază, *M. catarrhalis* și *S. aureus* susceptibil la *meticilină*. Pentru cei cu boli pulmonare structurale, extindem în continuare acoperirea pentru a include Enterobacteriaceae, cum ar fi *E. coli* și *Klebsiella* spp.

Antibioterapie internată în secțiile medicale generale. Pentru pacienții cu CAP admis în secția medicală, schemele de antibiotice empirice sunt concepute pentru a trata *S. aureus*, bacilii enterici gram-negativi (de exemplu, *Klebsiella pneumoniae*) pe lângă agenții patogeni tipici (de exemplu, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* și *M. catarrhalis*) și agenți patogeni atipici (de exemplu, *Legionella pneumophilia*, *M. pneumoniae* și *C. pneumoniae*).

Admiterea la UTI. Pentru pacienții cu CAP admiși la unitatea de terapie intensivă (UTI), abordarea față de selecția antibioticelor este similară cu cea utilizată pentru pacienții internați în secția medicală generală.

TEZA.MD

Spectrul de activitate al regimului empiric trebuie extins la pacienții cu factori de risc pentru infecția cu *Pseudomonas*.

Modificări ale regimurilor empirice inițiale pot fi necesare pentru alergie la antibiotice, interacțiuni medicamentoase potențiale, epidemii actuale, expuneri specifice, tipare de rezistență ale bacteriilor colonizatoare sau bacterii izolate în timpul infecțiilor anterioare și alți factori specifici pacienților. În special, tratamentul antiviral (de exemplu, oseltamivir) trebuie administrat cât mai curând posibil pentru orice pacient internat cu gripă cunoscută sau suspectată.

Durata terapiei. În general, se determină durata terapiei pe baza răspunsului clinic al pacientului la terapie.

Pentru toți pacienții, se adoptă o strategie de tratament până când pacientul a fost afebril și clinic stabil timp de cel puțin 48 de ore și timp de minimum cinci zile. Pacienții cu infecție ușoară necesită, în general, cinci până la șapte zile de tratament. Pacienții cu infecție severă sau comorbidități cronice necesită, în general, 7 până la 10 zile de tratament. Pot fi necesare cursuri prelungite pentru pacienții imunocompromiși, pacienții cu infecții cauzate de anumiți agenți patogeni (de exemplu, *P. aeruginosa)* sau cei cu complicații.

Externare - externarea este adecvată atunci când pacientul este clinic stabil, poate lua medicamente orale, nu are alte probleme medicale active și are un mediu sigur pentru îngrijirea continuă.

1.6. Management și prognoză

Admiterea la spital este necesară pentru oxigenare, terapie cu fluide sau proceduri de respirație moderate până la severe

Pacienților cu infecții ale tractului respirator acut li se prescriu frecvent antimicrobieni în ciuda ratei ridicate de detectare a virusului. Medicii pot suprasolicita antimicrobieni din cauza îngrijorării infecțiilor bacteriene, inclusiv a celor datorate agenților patogeni atipici. [77]

Infecția cu Mycoplasma pneumoniae trebuie luată în considerare și în cazul simptomelor extrapulmonare, fără infecție coexistentă în tractul respirator. Formele manifestărilor extrapulmonare, în special în ceea ce privește articulațiile și sistemul nervos, necesită tratament antibiotic prelungit și specific. Manifestarea articulară a infecției cu Mycoplasma pneumoniae precedată de forma articulară a infecției cu Borrelia burgdorferi este de remarcat și poate fi cauzată de răspunsul anormal al sistemului imunologic. [91]

Într-un studiu realizat în Copenhaga (1994-2000), pacienții au avut febră, cefalee, mialgie și tuse. Din punct de vedere biochimic, acestea au fost caracterizate prin leucocitoză, un nivel crescut de proteină C reactivă și infiltrații pe radiografia toracică. Un total de șapte pacienți au

TEZA.MD

dezvoltat complicații extrapulmonare la infecție sub formă de encefalită (3), poliradiculită (1), mielită transversală (1), eritem multiform (3), aritmie cardială (1) și anemie hemolitică (2). Trei pacienți au avut mai multe complicații în același timp. [5]

Liniile directoare publicate recomandă amoxicilină pentru majoritatea copiilor cu pneumonie dobândită în comunitate (CAP), totuși macrolidele și antibioticele cu spectru larg sunt prescrise mai frecvent. [43]

Cu toate acestea, din 2000, prevalența Mycoplasma pneumoniae rezistentă la macrolide (MR) a crescut în rândul pacienților pediatrici din Japonia. Eficacitatea microbiologică și clinică a macrolidelor pentru tratarea pacienților cu pneumonie MR M. pneumoniae a fost scăzută. Aceste rezultate arată că macrolidele sunt în mod clar mai puțin eficiente la pacienții cu pneumonie MR M. pneumoniae. [38]

Rezultatele unui studiu au indicat că minociclina, mai degrabă decât tosufloxacina, poate fi considerată medicamentul de primă alegere pentru tratamentul pneumoniei M. pneumoniae la copii cu vârsta ≥ 8 ani. [37]

Comunicarea directă cu laboratorul este esențială pentru a asigura cea mai bună îngrijire a pacientului. Laboratoarele microbiologice sunt adesea cele mai cunoscute cu privire la ce tip de testare este adecvat. [71]

În timp ce majoritatea pacienților cu CAP se vor recupera cu un tratament antibiotic adecvat, unii vor progresa și / sau vor dezvolta complicații în ciuda terapiei adecvate (adică, eșec clinic) și unii vor rămâne simptomatici (adică, pneumonie nerezolvată).

Eșec clinic. Indicatorii clari ai eșecului clinic includ progresia către septicemie și / sau insuficiență respiratorie, în ciuda tratamentului antibiotic adecvat și a suportului respirator. [51]

Alți indicatori includ o creștere a simptomelor subiective (de exemplu, tuse, dispnee) de obicei în combinație cu criterii obiective (de exemplu, scăderea oxigenării, febră persistentă sau creșterea globulelor albe din sânge).[1]

Au fost propuse diverse criterii pentru a defini eșecul clinic, dar nici unul nu a fost adoptat pe scară largă la nivel global. [68]

Motivele eșecului clinic se încadrează în general în una din cele două categorii:

Complicațiile comorbide pot fi infecțioase sau neinfecțioase. Infecțiile nosocomiale, în special pneumonia dobândită în spital (HAP), sunt cauze frecvente ale eșecului clinic. În plus față de HAP, altele includ infecții ale sângelui legate de cateter, infecții ale tractului urinar și infecție *cu C. difficile*.[3]

TEZA.MD

Evenimentele cardiovasculare sunt, de asemenea, complicații frecvente și includ infarct miocardic acut, aritmii cardiace, insuficiență cardiacă congestivă, embolie pulmonară și accident vascular cerebral. [84]

Recunoașterea faptului că evenimentele cardiovasculare și alte complicații sistemice pot apărea în timpul fazei acute a CAP modifică, de asemenea, viziunea asupra CAP de la un proces pulmonar acut la o boală sistemică acută. [61]

Pentru unii pacienți, simptomele inițiale nu vor progresa și nici nu se vor îmbunătăți cu cel puțin șapte zile de tratament antibiotic empiric adecvat. În general, acești pacienți se caracterizează ca având pneumonie nerezolvabilă. Potențialele cauze ale CAP care nu se rezolvă includ:

Răspuns clinic întârziat.Pentru unii pacienți, în special pentru cei cu comorbidități multiple, pneumonie severă, bacteremie și infecție cu anumiți agenți patogeni (de exemplu, *S. pneumoniae*), răspunsul la tratament poate fi lent. Pot fi necesare opt sau nouă zile de tratament înainte ca ameliorarea clinică să fie evidentă.

Infecție localizată. Pacienții cu complicații precum abcesul pulmonar, empiemul sau alte infecții cu spațiu închis pot să nu se îmbunătățească clinic în ciuda selecției adecvate a antibioticelor. Astfel de infecții pot necesita drenaj și / sau tratament antibiotic prelungit.

Obstrucție bronșică. **Obstrucția** bronșică (de exemplu, de către o tumoare) poate provoca o pneumonie postobstructivă care poate să nu răspundă sau să răspundă lent la schemele de antibiotice empirice standard pentru CAP.

Agenții patogeni care cauzează CAP subacută / cronică. *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterii nontuberculoase (de exemplu, *Mycobacterium kansasii*), ciuperci (de exemplu, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*), sau bacterii mai puțin frecvente (de exemplu, *Nocardia* spp, *Actinomyces israelii*) pot provoca subacute sau cronice care poate să nu răspundă sau să răspundă incomplet la schemele de antibiotice empirice standard pentru CAP.

Diagnostic inițial incorect. Eșecul ameliorării în ciuda a șapte zile de tratament crește și posibilitatea unui diagnostic alternativ (de exemplu, malignitate sau boli pulmonare inflamatorii).

Odată ce un pacient este caracterizat ca având CAP care nu se rezolvă, va fi necesară o nouă examinare fizică completă, evaluare de laborator, studii imagistice și antrenament microbiologic pentru a defini etiologia CAP care nu se rezolvă.

Mortalitate. Deși majoritatea pacienților cu CAP se recuperează fără complicații, CAP este o boală severă și una dintre principalele cauze de mortalitate la nivel mondial. Mortalitatea poate fi atribuită direct CAP (de exemplu, sepsis total sau insuficiență respiratorie) sau poate rezulta indirect din evenimente cardiovasculare sau alte complicații comorbide (de exemplu, boală pulmonară obstructivă cronică avansată [BPOC]). [10]

TEZA.MD

1.7. Metode de prevenire

Tendințe importante - Atât distribuția agenților patogeni care cauzează CAP, cât și cunoștințele despre acești agenți patogeni evoluează. Observațiile cheie care ne-au schimbat înțelegerea CAP și ne-au influențat abordarea față de management includ:

Scăderea incidenței *S. Pneumoniae*. Deși *S. pneumoniae* (pneumococ) este cea mai frecvent detectată cauză bacteriană a CAP în majoritatea studiilor, incidența generală a pneumoniei pneumococice este în scădere. Acest lucru se datorează în parte utilizării pe scară largă a vaccinării pneumococice, care are ca rezultat atât o scădere a ratelor individuale de pneumonie pneumococică, cât și imunității efectivelor în populație.

Deoarece ratele de vaccinare pneumococică variază la nivel regional, prevalența infecției cu *S. pneumoniae* variază, de asemenea. De exemplu, se estimează că *S. pneumoniae* cauzează aproximativ 30 la sută din cazurile de CAP în Europa, dar numai 10 până la 15 la sută în Statele Unite, unde rata de vaccinare a populației împotriva pneumococului este mai mare. [67]

Pandemia COVID-19 - SARS-CoV-2 este o cauză importantă a CAP.

Recunoașterea crescută a altor virusuri respiratorii . **Virusii** respiratori au fost detectați în aproximativ o treime din cazurile de CAP la adulți atunci când se utilizează metode moleculare. Nu a fost stabilită măsura în care virușii respiratori servesc ca agenți patogeni unici, cofactori în dezvoltarea CAP bacteriană sau declanșatori ai răspunsului imun al gazdei neregulat.

Rata generală scăzută de detectare a agenților patogeni. În ciuda unei evaluări ample utilizând diagnostice moleculare și alte metode de testare microbiologică, un agent patogen cauzal poate fi identificat doar în jumătate din cazurile de CAP. Această constatare evidențiază faptul că înțelegerea despre patogeneza CAP este incompletă. Pe măsură ce diagnosticul molecular devine mai avansat și utilizarea se extinde.

Descoperirea microbiomului pulmonar. Din punct de vedere istoric, plămânul a fost considerat steril. Cu toate acestea, tehnicile independente de cultură (adică, secvențierea genei ARNr 16S cu randament ridicat) au identificat comunități complexe și diverse de microbi care locuiesc în alveole. [23]

Această constatare sugerează că microbii alveolari rezidenți joacă un rol în dezvoltarea pneumoniei, fie prin modularea răspunsului imun al gazdei la agenții patogeni infectanți, fie prin creșterea directă a agenților patogeni specifici din microbiomul alveolar.

TEZA.MD

Rezistența antimicrobiană. Cunoașterea modelelor de rezistență antimicrobiană și a factorilor de risc pentru infecția cu agenți patogeni rezistenți la antimicrobieni ajută la informarea selectării antibioticelor pentru tratamentul CAP empiric.

S. pneumoniae poate fi rezistentă la unul sau mai multe antibiotice utilizate în mod obișnuit pentru tratamentul empiric al CAP.

***S. aureus* rezistent la *meticilină* (MRSA)** este o cauză neobișnuită a CAP. Factorii de risc pentru SARM au două modele: asistența medicală asociată și dobândită de comunitate. Cei mai puternici factori de risc pentru pneumonia cu SARM includ colonizarea cunoscută a SARM sau infecția anterioară cu SARM, care implică în special tractul respirator. Cocii gram-pozitivi pe spută Pata de Gram sunt, de asemenea, predictive pentru infecția cu SARM. Alți factori care ar trebui să ridice suspiciunea de infecție cu SARM includ utilizarea recentă a antibioticelor (în special primirea de antibiotice intravenoase în ultimele trei luni), boala recentă asemănătoare gripei, prezența empiemului, pneumonie necrotizantă / cavitară și imunosupresia.

Pseudomonas este, de asemenea, o cauză neobișnuită a CAP și tinde să apară mai frecvent la pacienții cu colonizare cunoscută sau infecție anterioară cu *Pseudomonas* spp, spitalizare recentă sau utilizare de antibiotice, boală pulmonară structurală de bază (de exemplu, fibroză chistică sau boală pulmonară obstructivă cronică avansată [bronșiectazii]) și imunosupresie. Rezistența la antibiotice este frecventă printre tulpinile pseudomonale, iar terapia empirică cu mai mult de un agent care vizează *Pseudomonas* este justificată pentru pacienții cu risc cu CAP moderată până la severă.

TEZA.MD

CAPITOLUL II. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Material și metode de studiu

Prezentul studiu a inclus 127 de copii, cu vârsta cuprinsă între trei luni și 12 ani, admiși la secția de boli respiratorii a Spitalului Clinic Municipal pentru Copii IMSP SCCM Nr.1 (în perioada 2018-2019) cu simptome respiratorii precum febră, tuse și alte suferințe respiratorii.

Criterii de includere. Pacienții care au fost spitalizați în secțiile de pediatrie cu diagnostic de CAP în perioada de studiu.

Criteriu de excludere. Pacienții cărora li s-a diagnosticat pneumonie 48-72 ore după internare. Pacienți care au fost internați la serviciul de terapie intensivă cu diagnostic de pneumonie sau pneumonie severă. Pacienții care au fost transferați din alte spitale la secțiile de pediatrie cu diagnostic de pneumonie.

Copii la consultare au fost stabiliți după cele trei niveluri de severitate (ușoară, moderată și severă) corespund, în general, la trei niveluri de îngrijire:

Îngrijire ambulatorie - Majoritatea pacienților care sunt aparent sănătoși, cu semne vitale normale (în afară de febră) și care nu prezintă preocupări pentru complicații, sunt considerați a avea pneumonie ușoară și pot fi tratați în ambulator.

Internare în spital - Pacienții care au saturații periferice de oxigen <92% din aerul din cameră (și o schimbare semnificativă față de valoarea inițială) ar trebui spitalizați.

Deoarece pacienții cu semne precoce de septicemie, boli cu progres rapid sau suspiciune de infecții cu agenți patogeni agresivi nu sunt bine reprezentați în sistemele de notare a severității, acești pacienți pot justifica și spitalizarea pentru a monitoriza îndeaproape răspunsul la tratament.

Preocupările practice care pot justifica internarea în spital includ incapacitatea de a lua medicamente pe cale orală, tulburări cognitive sau funcționale sau alte probleme sociale care ar putea afecta aderența la medicamente sau capacitatea de a reveni la îngrijiri pentru agravarea clinică (de exemplu, abuzul de substanțe, lipsa de adăpost sau reședința departe o unitate medicală).

Admitere la unitatea de terapie intensivă (UTI) - Pacienții care îndeplinesc oricare dintre următoarele criterii majore au CAP severă și ar trebui să fie admiși la UTI:

- Insuficiență respiratorie care necesită ventilație mecanică
- Sepsis care necesită sprijin vasopresor

Recunoașterea acestor două criterii pentru admiterea la UTI este relativ simplă. Provocarea constă în identificarea pacienților cu CAP severă care au progresat spre septicemie înainte de apariția insuficienței organice. Pentru acești pacienți, admiterea timpurie la UTI și administrarea de antibiotice adecvate îmbunătățesc rezultatele.

TEZA.MD

Prezența a trei dintre aceste criterii justifică admiterea la UTI:

- Stare mentală alterată
- Hipotensiune care necesită sprijin fluid
- Temperatura <36 ° C (96,8 ° F)
- Frecvența respiratorie ≥ 30 respirații / minut
- Raportul dintre tensiunea arterială a oxigenului și fracțiunea oxigenului inspirat (PaO_2 / FiO_2) ≤250
- Azot uree din sânge (BUN) ≥20 mg / dL (7 mmol / L)
- Numărul de leucocite <4000 celule / microL
- Numărul de trombocite <100.000 / ml
- Infiltratele multilobare

Pentru majoritatea pacienților cu suspiciune de CAP, s-au obținut radiografii toracice posteroanterior și laterale. Rezultatele radiografice în concordanță cu diagnosticul CAP includ consolidări lobare, infiltrate interstițiale și / sau cavitații. Deși anumite caracteristici radiografice sugerează anumite cauze ale pneumoniei (de exemplu, consolidările lobare sugerează infecția cu agenți patogeni tipici bacterieni), aspectul radiografic singur nu poate diferenția în mod fiabil între etiologii.

Pentru pacienții selectați la care se suspectează CAP pe baza caracteristicilor clinice, în ciuda unei radiografii toracice negative, obținem tomografie computerizată (CT) a pieptului.

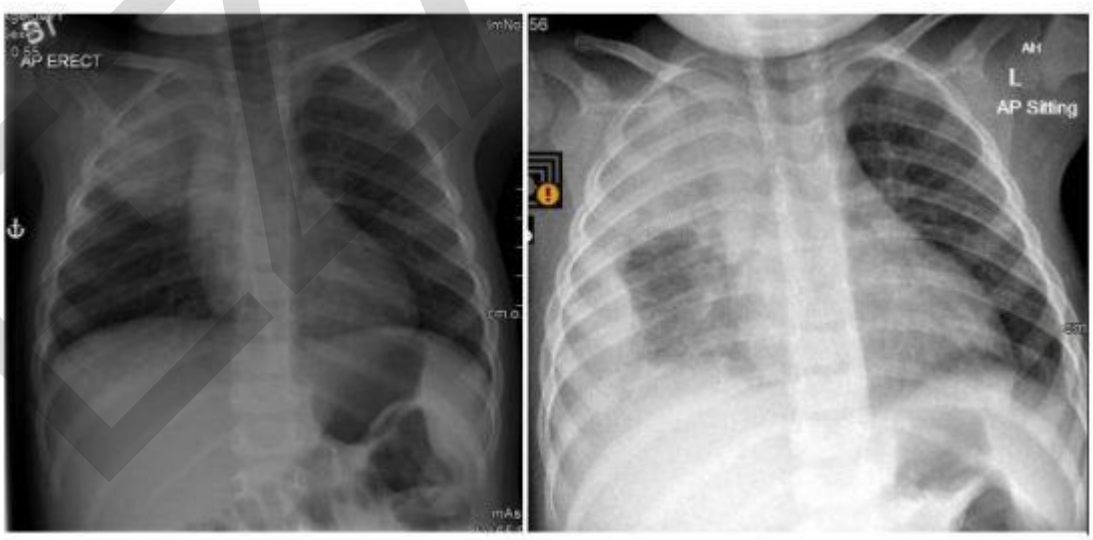


Figura 2.1. Radiografiile toracice ale unui copil de 2 ani au fost depărtate cu 48 de ore, după ce au reprezentat febră persistentă în ciuda antibioticelor orale adecvate. Stânga; opacificare în zona superioară dreaptă, mai multe bronhograme aeriene văzute. Dreapta; opacificare mai extinsă a

TEZA.MD

zonei superioare și mijlocii drepte, fără abatere mediastinală, opacitate lentiformă la aspectul lateral drept și pierderea unghiului costofrenic în concordanță cu un empiem lateral drept

Acești pacienți includ pacienți imunocompromiși, care pot să nu prezinte răspunsuri inflamatorii puternice și, prin urmare, au radiografii toracice negative, precum și pacienți cu expuneri cunoscute la agenți patogeni epidemici care cauzează pneumonie (de exemplu, *Legionella*).

Deoarece nu există dovezi directe care să sugereze că scanarea CT îmbunătățește rezultatele pentru majoritatea pacienților și costul este ridicat, nu s-au obținut scanări CT când s-au evaluat pacienții pentru CAP.

Strategia terapeutică în pneumonie acută este determinată de asigurarea unor măsuri generale de

îngrijire şi susţinere a copilului, tratamentul etiotrop şi programe de recuperare maladivă.

Măsuri generale. [66]

Majoritatea sugarilor şi copiilor mici cu pneumonie necesită internare în spital pentru perioada de instalare a efectului curativ cu transferarea ulterioară l aun regim al staţionarului de domiciliu, unde copilul este protejat de suprainfecţie şi infecţii nozocomiale. [72]

Poziţionarea copilului: în pat cu trunchiul mai ridicat şi schimbarea poziţiei fiecare 1-2 ore, aşezându-l în decubit lateral drept şi stâng, pentru a evita staza pulmonară.

Regim hidric: optimizat la gradul de deshidratare produs de febră, tahipnee, transpiraţie – prioritate la lichide orale.

Tratament simptomatic: restabilirea permiabilităţii căilor aeriene, fluidificarea secreţiilor, jugularea sindromului febril.

Terapia antibacteriană. Tratamentul etiotrop este decisiv pentru evoluţia clinică a pneumoniei bacteriene la copil şi programarea tacticii de administrare a antibioticelor necesită o ajustare ideală la:

- Calităţile factorului etiologic
- Particularităţile clinice ale bolii
- Vârsta copilului
- Asocierea complicaţiilor morbide
- Caracteristicele preparatului antibacterian (farmacocinetica, farmacodinamica), efectele adverse ale preparatului farmacologic
- Tratamentul precedent (până 3 luni) cu preparate antibacteriene (poate fi cauza
- Antibiorezistenţei a agentului patogen)

TEZA.MD

- Calea orală de administrare a remediilor antibacteriene este eficientă şi singura la majoritatea

Pentru fiecare pacient, medicul care l-a internat a completat un chestionar cu caracteristici clinice și epidemiologice. Chestionarul aplicat are ca scop supravegherea pneumoniei și include următoarele informații: vârstă, sex și informații clinice relevante (debut, febră mai mare de 38 ° C, tuse, cefalee, dureri de urechi, fotofobie, congestie conjunctivală, rinoree, respirație șuierătoare, expectorație, congestie faringiană, durere în gât, stare generală de rău, dureri abdominale, greață, vărsături, diaree, limfadenopatie, oboseală, artralgii și mialgii).

În urma unui istoric clinic detaliat și a unui examen fizic, s-au obținut hemogramă completă, rata de sedimentare a eritrocitelor, frotiu de sânge periferic și radiografie toracică de la fiecare pacient. La admitere, IgG și IgM pentru Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia trachomatis și Chlamydia psittaci au fost determinate serologic.

Tampoanele nazofaringiene, revărsatul pleural și serul au fost colectate pentru reacția multiplexă în lanț a polimerazei virale și bacteriene (PCR), imunoglobulinei micoplasmei M (IgM) sau titrului asociat imunoglobulinei G (IgG).

În general, au fost selctate 127 de fișe a copiilor diagnosticați cu CAP. Dintre aceștia, 16 (12,6%) copii au avut PCR și pozitivitate IgM , 74 (58,3%) copii au avut un studiu serologic pozitiv, 34 (27,8%) copii au avut detectare PCR pozitivă, iar trei (2,4%) copii au împerecheat IgG peste creștere de patru ori. Pacienții înscriși au fost împărțiți în două grupuri înainte și după vârsta de 5 ani.

Copiii cu vârsta sub 5 ani sau mai mici au avut o spitalizare semnificativ mai lungă, rate mai mari de admitere la unitatea de terapie intensivă (UTI) și mai multe complicații.

Aceștia primeau mai des suplimente de oxigen și chiar intervenții chirurgicale.

Numărul de celule albe din sânge și nivelurile de proteine C reactive au fost mai mari la copiii cu vârsta de 5 ani sau mai mici.

Obiective: Obiectivele acestei revizuiri sunt:

(i) evaluarea acurateței diagnostice a simptomelor și semnelor în recunoașterea clinică a M. pneumoniae la copii și adolescenți cu pneumonie dobândită în comunitate; și

(ii) pentru a evalua influența surselor potențiale de eterogenitate asupra preciziei diagnostice a simptomelor și semnelor în recunoașterea clinică a M. pneumoniae.

Metode de căutare a studiilor similare sau relevante pentru analiza și discuția rezultatelor studiului statistic: s-a căutat MEDLINE (ianuarie 2000 – ianuarie 2021) și PubMed ianuarie 2000 – ianuarie 2021).

TEZA.MD

S-au identificat referințe suplimentare prin căutarea manuală a listelor de referințe ale articolelor incluse în selcțiile de articole.

Conform criteriilor de includere și excludere, am selectat și extras informațiile aferente din literatura de specialitate.

Tipuri de publicații:

- Metaanaliza
- Revizuire
- Revizuire sistematică

Rezultate: Au fost incluse șaisprezece articole care detaliază 40 de studii. Cel mai frecvent rezultat primar selectat a fost îmbunătățirea simptomatică a CAP.

2.3. Rezultate

Între 2018 și 2019, 492 de copii cu pneumonie segmentară sau lobară au fost înscriși în registrul de consultații.

Au fost identificați în total 128 (26,0%) copii cu CAP.

Un pacient care nu a fost internat a fost exclus.

Majoritatea copiilor cu CAP au avut vârsta cuprinsă între 3 și 10 ani. Vârsta medie a fost de 6,11 ± 3,13 ani, iar raportul bărbat-femeie a fost de 1: 1,2.

Au fost 61 de copii cu vârsta de 5 ani sau mai mici și 66 de copii cu vârsta peste 5 ani (Tabelul 2.1).

Distribuția sezonieră a pacienților cu CAP a arătat că numărul cazurilor a scăzut în lunile mai, iunie și iulie.

În 2018, numărul cazurilor de CAP a atins un maxim în ianuarie și iunie. În 2019, procentul infecției cu *M. pneumoniae a* fost de aproximativ 20-40% din cazurile de CAP. Dintre aceștia, 16 (12,6%) pacienți au avut atât PCR cât și pozitivitate IgM, 74 (58,3%) pacienți au avut un studiu serologic pozitiv, 34 (27,8%) pacienți au avut detectare PCR pozitivă, iar 3 (2,4%) pacienți aveau titru IgG asociat cu o creștere de patru ori sau mai mare.

Tabelul 2.1. Date demografice și caracteristici clinice ale copiilor cu CAP 2018-2019

	≤5 ani ***n*** **= 61 (%)**	**> 5 ani** ***n*** **= 66 (%)**	**Total** ***N*** **= 127 (%)**	***p***
Vârsta (ani)	3,88 ± 0,91	8,17 ± 3,03	6,11 ± 3,13	**<0,001 ***
Genul masculin)	26 (42,6)	32 (48,5)	58 (45,7)	0,593
Prezență școlară	41 (67,2)	63 (95,5)	104 (81,9)	**<0,001**
Boala subiacentă	3 (4,9)	1 (1,5)	4 (3.1)	0,350
Simptome				
Febră	60 (98,4)	66 (100)	126 (99,2)	0,480
Tuse	59 (96,7)	64 (97,0)	123 (96,9)	> 0,99

TEZA.MD

Tahipnee	21 (34,4)	8 (12,1)	29 (22,8)	**0,003**
Vărsături	17 (27,9)	9 (13,6)	26 (20,5)	**0,005**
Durere abdominală	9 (14,8)	11 (16,7)	20 (15,7)	0,799
Diaree	7 (11,5)	8 (12,1)	15 (11,8)	0,781

Dintre pacienți, patru copii au avut boală subiacentă, care a inclus doi copii cu vârsta de 5 ani sau mai mici cu boli neurologice, un copil cu astm și un copil cu vârsta mai mare de 5 ani cu status de defect septal atrial după operație.

Cele mai frecvente simptome la toți copiii au fost febra (99,2%) și tuse (96,9%). Tahipneea și vărsăturile au fost semnificativ mai mari la copiii cu vârsta de 5 ani sau mai mici (p <0,05).

Plămânii inferiori dreapta și stânga au fost, în general, cele mai frecvente zone implicate

M. *pneumoniae a* fost singurul agent patogen identificat la 75,4% dintre copiii cu vârsta de 5 ani sau mai mici și la 83,3% dintre copiii cu vârsta peste 5 ani.

Șapte copii cu vârsta de 5 ani sau mai puțin și un copil cu vârsta peste 5 ani au prezentat codetecția bacteriilor, care erau toate *Streptococcus pneumoniae*.

Adenovirusul și rinovirusul au fost cele mai frecvente virusuri codetectate în ambele grupuri. Durata medie a febrei a fost de 8,34 ± 4,50 zile și nu a existat nicio diferență statistică în ambele grupe de vârstă (Tabelul 2.2.).

Durata spitalizării a fost semnificativ mai mare la copiii cu vârsta de 5 ani sau mai mici (*pag* <0,001), precum și necesitatea de admitere la unitatea de terapie intensivă (UTI) și supliment de oxigen au fost, de asemenea, semnificativ mai mari (p <0,05).

În total, 6 (9,8%) copii cu vârsta de 5 ani sau mai puțin au primit suport pentru ventilator și 9 (14,8%) copii au beneficiat de chirurgie toracoscopică asistată video (TAV).

Dintre copiii supuși unei intervenții chirurgicale, 5 dintre aceștia au prezentat *S. pneumoniae* în revărsatul pleural (4 infecții au fost serotipul 19A, 1 infecție a fost serotipul 3).

Niciunul dintre copiii mai mari de 5 ani nu a primit intervenție chirurgicală și un singur copil a fost intubat.

În total, 60,6% dintre pacienți au primit macrolidă, care a inclus 52,5% dintre copiii cu vârsta de 5 ani sau mai mici și 68,2% dintre copiii mai mari de 5 ani.

Nu s-a observat nicio diferență semnificativă în prescrierea macrolidelor.

Cel mai mare număr de celule albe din sânge (10.649 ± 5342 / mm ^{3}față de 16.387 ± 10.840 / mm^3,p <0,05) și nivelurile de proteine din reacția C (8,68 ± 9,19 mg / dL vs. 14,00 ± 12,10 mg / dL,p <0,05) au fost semnificativ mai mari la copiii cu vârsta de 5 ani sau mai mici.

TEZA.MD

Tabelul 2.2. Codetectarea agenților patogeni la copiii cu CAMP

	≤ 5 ani / *n* = 61 (%)	**> 5 ani *n* = 66 (%)**
M. pneumoniae	46 (75,4)	55 (83,3)
M. pneumoniae + bacterii	7 (11.5) a	1 (2.3) c
M. pneumoniae + virus	9 (14,8) b	10 (15,2) d

a. Toate infecțiile au fost *Streptococcus pneumoniae*.

b. Patru infecții au fost adenovirus, iar trei infecții au fost rinovirus.

c. Infecțiile au fost *Streptococcus pneumoniae*.

d. Cinci infecții au fost adenovirus și două infecții au fost rinovirus.

Tabelul 2.3. Cursul clinic și datele de laborator ale copiilor cu CAP

	≤ 5 ani *n* = 61 (%)	**> 5 ani *n* = 66 (%)**	***p***
Curs clinic			
Durata febrei (d)	8,77 ± 5,14	7,94 ± 3,81	0,549
Spitalizare (d)	10,87 ± 9,20	6,29 ± 4,56	**<0,001 ***
Admiterea la UTI	20 (32,8)	8 (12,1)	**0,006**
Cerință O_2	29 (47,5)	19 (28,8)	**0,016**
Utilizarea ventilației	6 (9,8)	1 (1,5)	0,053
TVA	9 (14.8) [a]	0 (0)	**0,001**
Utilizarea macrolidelor	32 (52,5)	45 (68,2)	0,202
Date de laborator			
Cel mai mare WBC (/ mm^3)	16387 ± 10840	10649 ± 5342	**0,001**
Cel mai mare CRP (mg / dL)	14.00 ± 12.10	8,68 ± 9,19	**0,018**
Complicații	24 (39,3)	9 (13,6)	**0,001**
Revărsat pleural	21 (34,4)	9 (13,6)	0,545
Pneumatocele	2 (3.3)	0	0,229
Insuficiență respiratorie	6 (9,8)	1 (1,5)	0,642

Cinci dintre pacienți au prezentat *S. pneumoniae* în revărsatul pleural.

În total, 33 de copii au avut pneumonie complicată, care a inclus 24 de copii cu vârsta de 5 ani sau mai mici și nouă copii cu vârsta peste 5 ani.

Copiii cu vârsta de 5 ani sau mai puțin au avut o rată semnificativ mai mare de pneumonie complicată (39,3% față de 13,6%, p <0,05).

Majoritatea copiilor cu pneumonie complicată au prezentat revărsat pleural (30/33, 90,9%); 21,2% dintre copii au avut insuficiență respiratorie, iar 6,1% dintre copii au avut pneumatoceli.

Doar 14 (42,4%) dintre aceștia au primit macrolide. În comparație cu copiii fără complicații, acești copii au avut o rată semnificativ mai mică de tratament cu macrolide (p <0,05).

TEZA.MD

CAPITOLUL III. ANALIZA REZULTATELOR

3.1. Provocările diagnosticului microbiologic

CAP, tuse acută, bronșită și infecții ale tractului respirator inferior (LRTI) sunt adesea cauzate de infecții cu viruși sau *Streptococcus pneumoniae*. Prevalența agenților patogeni atipici *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Legionella pneumophila* și *Bordetella pertussis* la pacienții cu aceste boli în mediul ambulatoriu este importantă pentru prognoza infetărilor.

Stabilirea etiologiei PAC la copii poate fi o provocare în țările în curs de dezvoltare datorită multor factori, printre care: dificultatea de a obține probe adecvate, caracteristica invazivă a testelor de diagnostic specifice și indisponibilitatea metodelor de diagnostic fiabile în cadrul asistenței medicale primare.

Fără o metodă de diagnostic sensibilă și specifică, medicii trebuie să se bazeze pe criterii clinice bazate pe semne și simptome și informații epidemiologice ale CAP pentru a determina posibilul agent cauzal și pentru a oferi pacientului tratamentul adecvat.

Un studiu de revizuire sistematică[48] a avut drept concluzie că agenții patogeni bacterieni atipici sunt relativ frecvente cauze ale bolilor respiratorii inferioare, inclusiv tuse, bronșită și CAP. În cazul în care datele de supraveghere erau disponibile, am constatat prevalențe mai mari în studii în care toți pacienții sunt testați pentru acești agenți patogeni. Este probabil ca aceste condiții să nu fie raportate, subdiagnosticate și subtratate în practica clinică actuală.

Mycoplasma pneumoniae joacă un rol important în pneumonia dobândită în comunitate. Apariția pneumoniei segmentare / lobare (S / L-PP) la copii a crescut recent. Agenții patogeni ai bolii se pot schimba pentru utilizarea abuzivă a antibioticelor și aplicarea vaccinurilor. Prin urmare, agenții patogeni pozitivi la copiii spitalizați cu S / L-PP și asocierea lor cu caracteristicile clinice s-ar fi putut schimba. [87]

Identificarea agentului patogen. Diagnosticul etiologiei poate fi dificil. O istorie aprofundată a expunerilor, a călătoriilor, a animalelor de companie, a hobby-urilor și a altor expuneri este esențială pentru a ridica suspiciunea asupra unor organisme mai puțin frecvente.

Identificarea agentului patogen poate fi utilă pentru terapia directă și verificarea susceptibilităților bacteriene la antibiotice.

Cu toate acestea, din cauza limitărilor testelor de diagnostic actuale și a succesului tratamentului empiric cu antibiotice, experții recomandă limitarea încercărilor de identificare microbiologică (de exemplu, culturi, testarea specifică a antigenului), cu excepția cazului în care pacienții prezintă un risc ridicat sau au complicații (de exemplu, pneumonie severă,, asplenie, eșecul răspunsului la terapia empirică). În general, cu cât pneumonia este mai ușoară, cu atât sunt

TEZA.MD

necesare mai puține teste de diagnostic. Pacienții cu boli critice necesită testarea cea mai intensă, la fel ca și pacienții la care este suspectat un organism rezistent la antibiotice sau neobișnuit (de exemplu, *Mycobacterium tuberculosis*, *P. jirovecii*) și pacienții a căror stare se deteriorează sau care nu răspund la tratament în 72 de ore.

Pacienții au imagini inițiale cu radiografie toracică și ultrasunete, care pot fi folosite și pentru a evalua parenchimul pulmonar, pentru a identifica lichidul pleural; Scanarea CT nu este de obicei indicată.

Descoperirile **radiografice toracice,** în general, nu pot distinge un tip de infecție de altul, deși următoarele constatări sunt sugestive:

- Infiltratele multilobare sugerează infecția cu *S. pneumoniae* sau *Legionella pneumophila*.
- Pneumonia interstițială (la radiografia toracică, care apare ca marcaje interstițiale crescute și opacități reticulare subpleurale care cresc de la apex la bazele plămânilor) sugerează etiologie virală sau micoplasmă.
- Pneumonia cavitativă sugerează *S. aureus* sau o etiologie fungică sau micobacteriană.

Hemoculturile, care sunt adesea obținute la pacienții spitalizați pentru pneumonie, pot identifica agenți patogeni bacterieni cauzali dacă este prezentă bacteremia. Aproximativ 12% din toți pacienții internați cu pneumonie au bacteremie; *S. pneumoniae* reprezintă două treimi din aceste cazuri.

Testarea sputei poate include colorarea Gram și cultura pentru identificarea agentului patogen, dar valoarea acestor teste este incertă, deoarece specimenele sunt adesea contaminate cu floră orală și randamentul general al diagnosticului este scăzut. Indiferent, identificarea unui agent patogen bacterian în culturile de spută permite testarea susceptibilității. Obținerea probelor de spută permite, de asemenea, testarea agenților patogeni virali prin testarea directă a anticorpilor cu fluorescență sau reacția în lanț a polimerazei (PCR), dar trebuie interpretată prudență deoarece 15% dintre adulții sănătoși poartă un virus respirator sau un potențial agent patogen bacterian. La pacienții a căror stare se deteriorează și la cei care nu răspund la antibiotice cu spectru larg, sputa trebuie testată cu pete și culturi micobacteriene și fungice.

Studiul Centers for Disease Control (CDC) Etiology of Pneumonia in the Community (EPIC) a fost un studiu prospectiv, multi-site, de supraveghere activă, bazat pe populație, pentru a determina incidența și etiologia PAC în Statele Unite. [36] Datele culturii din probele de spută induse s-au dovedit a furniza informații utile la copiii cu pneumonie și fibroză chistică.

În timp ce probele de spută au limitări, există ipoteza că acestea ar oferi informații relevante cu privire la mediul microbian al căilor respiratorii inferioare la copiii cu CAP. [41]

TEZA.MD

Probele de spută pot fi obținute neinvaziv prin expectorare simplă sau după nebulizare salină hipertonică (spută indusă) pentru pacienții incapabili să producă spută. Alternativ, pacienții pot fi supuși bronhoscopiei sau aspirării endotraheale, oricare dintre acestea putând fi realizată cu ușurință printr-un tub endotraheal la pacienții ventilați mecanic. În caz contrar, eșantionarea bronhoscopică se face de obicei numai la pacienții cu alți factori de risc (de exemplu, imunocompromis, eșecul terapiei empirice).

Testarea urinei pentru antigenul *Legionella* și antigenul pneumococic este acum disponibilă pe scară largă. Aceste teste sunt simple și rapide și au o sensibilitate și o specificitate mai mari decât colorarea Gram din spută și cultura pentru acești agenți patogeni. Pacienții cu risc de pneumonie *Legionella* (de exemplu, boală severă, eșecul tratamentului cu antibiotice ambulatoriu, prezența revărsării pleurale, abuz activ de alcool, deplasări recente) trebuie supuși testării antigenului *Legionella* urinar, care rămâne prezent mult timp după inițierea tratamentului, dar detectează numai *L. pneumophila* serogrupul 1 (70% din cazuri).

Testul **antigenului pneumococic** este recomandat pacienților grav bolnavi; ați avut un tratament antibiotic ambulator nereușit; sau care au revărsat pleural, abuz activ de alcool, boli hepatice severe sau asplenie. Acest test este util mai ales dacă nu au fost obținute probe adecvate de spută sau hemoculturi înainte de inițierea terapiei cu antibiotice. Un test pozitiv poate fi folosit pentru a adapta terapia cu antibiotice, deși nu oferă susceptibilitate antimicrobiană.

Cu toate acestea, studii epidemiologice și clinice privind modelul segmentar / lobar (S / L) subtip radiografic-patologic al copilului *Mycoplasma pneumoniae*pneumonia (MPP) sunt rare. [24]

Studiile epidemiologice internaționale arată că, în afară de pneumonia „tipică” dobândită de comunitate, numărul cazurilor cauzate de agenții patogeni atipici este în creștere. [31]

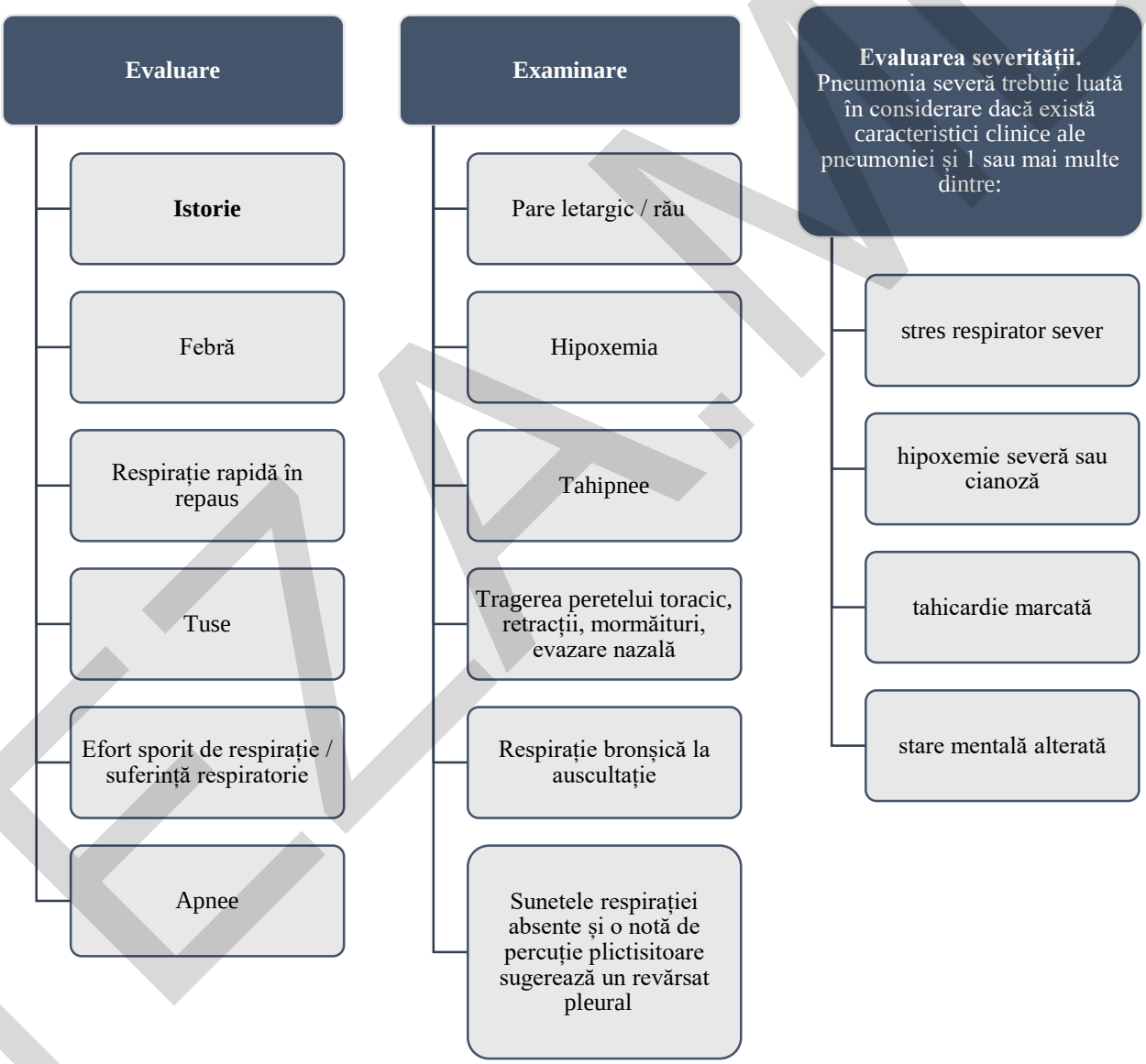
Diferențierea agenților patogeni atipici este importantă pentru CAP. Un studiu realizat în 2012 s-a axat pe specimenele de spută și NPS au fost colectate de la pacienți din 15 spitale. ADN-ul a fost extras din spută folosind QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen) și din NPS folosind easyMAG (bioMérieux). Ambele tipuri de specimene au fost evaluate prin PCR multiplex folosind PneumoBacter. Pentru a determina performanța de diagnostic a acestui test, probele de spută au fost, de asemenea, testate folosind BD ProbeTec ET Pyumonia Atypical Test (APA; Becton Dickinson). În **concluzie s-a stabilit că: t**ipul de eșantion este crucial și sputa este preferată față de NPS pentru detectarea simultană a MP, LP și CP utilizând PCR multiplex în CAP. [14]

O serie de probleme trebuie confruntate în timpul diagnosticării și tratării infecțiilor tractului respirator inferior datorate agenților patogeni atipici. Articolul oferă o prezentare detaliată a pneumoniei cauzate de Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae,

TEZA.MD

Coxiella burnetti și speciile Legionella și subliniază faptul că acești agenți patogeni ar trebui să fie luați în considerare și să se gândească mai mult la infecțiile tractului respirator inferior ca tratament adecvat, dacă este început în timp, scade riscul unui rezultat mai sever.[78]

Diagnosticul de pneumonie dobândită în comunitate (CAP) cauzată de *Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae[79]* și *Chlamydophila pneumoniae* se bazează în mod tradițional pe culturi și serologie, care au cerințe speciale, consumă mult timp și oferă rezultate întârziate care le limitează utilitatea clinică a acestor tehnici. [45]



Diagnosticul acestor bacterii se bazează în mod tradițional pe culturi și serologie, care implică cerințe tehnice speciale care sunt costisitoare și consumatoare de timp, oferă rezultate întârziate și, în cazul serologiei, necesită o a doua probă de fază convalescentă, ceea ce limitează utilitatea clinică a aceste tehnici. [11]

TEZA.MD

Acest lucru explică de ce, deși circulația bacteriilor atipice în regiune este evidentă, aceste bacterii pot fi diagnosticate doar în centre de referință foarte specializate. Datorită acestui aspect și deoarece prezentarea clinică nu diferă semnificativ de cea cauzată de bacteriile piogene sau de virusurile respiratorii[65], percepția este că acești agenți sunt rare în aceste țări.

Consecința terapeutică a acestei omisiuni este prescrierea unor tratamente insuficiente în unele cazuri sau tratamente care sunt excesive și inutile în altele.

Având în vedere aceste probleme, tehnici de amplificare a acizilor nucleici sunt adesea utilizate, inclusiv convenționale PCR, PCR în timp real (qPCR) si in-house sau comercială mPCR. [60]

Acestea sunt considerate mai rapide, mai sensibile și mai specifice decât culturile și serologia. [33]

Cu toate acestea, principala limitare este posibilitatea contaminării și dificultățile de interpretare a cazurilor pozitive ca boală sau colonizare.

Deși sunt disponibile acum mai multe kituri comerciale pentru detectarea *M. pneumoniae, C. pneumoniae* și *L. Pneumophila[30]*, informații limitate sunt disponibile în literatura de specialitate cu privire la procesul de validare a acestor teste.

Chlamydia pneumoniae este un agent patogen important responsabil pentru o varietate de boli respiratorii la om. Cultura celulară rămâne cea mai specifică metodă pentru diagnosticul de C. pneumoniae, dar necesită multă muncă și consumă mult timp.

Astfel, serologia, în special testarea microimunofluorescenței (MIF), este frecvent utilizată. Cu toate acestea, testul MIF are o componentă subiectivă semnificativă.

Utilizarea proteomicii poate permite dezvoltarea de truse de diagnostic serologic care oferă sensibilitate și specificitate fiabile și chiar pot face diferența între diferitele etape ale infecției cu acest agent patogen. [83]

În 1998 a fost evaluat un nou test serologic: Chlamydia Immunoglobulin M (IgG, IgA și IgM rELISAs Medac, pe baza unui fragment recombinant de lipopolizaharidă specifică Chlamydia (LPS), pentru diagnosticul infecției cu C. pneumoniae. [40]

Diagnosticul infecției cu Chlamydia trachomatis se poate baza fie pe detectarea directă a organismului sau a componentelor sale, fie indirect prin măsurarea anticorpilor ca markeri ai răspunsului individului la infecție. [64]

Acesta din urmă are în prezent o valoare limitată. Nici anticorpii IgG sau IgA nu pot fi utilizați pentru a diagnostica infecția genitală actuală de Chlamydia trachomatis sau pentru a exclude o astfel de infecție. [85]

TEZA.MD

Încă nu există un teren solid pentru utilizarea anticorpilor IgA ca marker al infecției persistente sau nerezolvate.

Testele comerciale în format Elisa pe baza peptidelor din MOMP de Chlamydia trachomatis sunt disponibile și prezintă specificități și sensibilități bune. Hsp60 pare să aibă un rol unic în dezvoltarea cicatricii tubare și anticorpii la chsp60 ar putea prezice infertilitatea factorului tubar. Serologia este principalul instrument de diagnostic pentru diagnosticul infecției cu Mycoplasma pneumoniae. [28]

Testele serologice sunt testul de fixare a complementului (CF), imunofluorescența, aglutinarea microparticulelor și recent EIA. [6]

Testul CF este încă utilizat pentru serodiagnosticul infecției cu Mycoplasma pneumoniae din cauza sensibilității de 90%. [17]

Progresul recent microbiologic a relevat importanța agenților patogeni atipici precum Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae și Legionella pneumophila ca cauze frecvente ale bronșitei acute și pneumoniei dobândite în comunitate.[9]

S-a constatat că o treime din pneumonia dobândită în comunitate în copilărie a fost cauzată de M. pneumoniae și C. pneumoniae ca țările occidentale și au existat multe infecții duale decât era de așteptat. Prin urmare, trebuie să fie tratați pacienții cu pneumonie dobândită în comunitate, gândindu-ne întotdeauna la rolul agenților patogeni atipici. [58]

Atât C. pneumoniae cât și M. pneumoniae joacă un rol substanțial în pneumonia dobândită în comunitate la copiii cu vârsta peste 5 ani. Un studiu descriptiv retrospectiv al tuturor pacienților cu vârsta sub 15 ani diagnosticați cu pneumonie dobândită în comunitate din cauza M. pneumoniae a demonstrat că din 242 de cazuri de pneumonie dobândită în comunitate, 82 au fost cauzate de M. pneumoniae (34,7%) și 32 au fost cauzate de C. pneumoniae (13,22%). Dintre acestea, opt cazuri au fost coinfecții cu C. pneumoniae și M. pneumoniae. Cele mai multe infecții au apărut la băieți (5/8). Vârsta medie la diagnostic a fost de 7,7 ani. Nu s-a constatat nicio predominanță sezonieră. [50]

Unele cazuri de pneumonie cauzate de Mycoplasma pneumoniae pot fi identificate la prezentare, totuși pneumonia cauzată de Legionella nu se distinge din motive clinice.

Dezvoltarea tehnicilor de diagnostic molecular poate permite terapia să fie direcționată împotriva unor organisme specifice mai devreme în cursul bolii. [13]

TEZA.MD

3.2. Concluziile studiului

Pneumonia dobândită în comunitate este o boală pediatrică comună la nivel mondial. Mycoplasma pneumoniae este cel mai frecvent agent care provoacă pneumonie atipică la copii. [47]

Severitatea bolii variază în funcție de etiologie, vârstă și imunitatea gazdei. [86]

Astfel, CAP pediatrică prezintă o diversitate în epidemiologie și manifestări clinice în diferite țări. [52]

Un studiu prospectiv efectuat pe 665 de pacienți adulți consecutivi cu CAP la 12 centre din 7 orașe chinezești pe parcursul unui an este relevant în acest sens. Etiologia pneumoniei a fost luată în considerare dacă a fost îndeplinit unul dintre următoarele criterii:

(1) eșantion de spută valid care produce una sau mai multe tulpini predominante;

(2) hemoculturi care produc un agent patogen bacterian;

(3) seroconversie, o creștere sau scădere de 4 ori a titrurilor anticorpilor împotriva Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae și Legionella pneumophila.

Concentrația minimă inhibitoare (CMI) a izolatelor tractului respirator a fost determinată folosind metoda de diluare prin agar.

Rezultate studiului a demonstrat că: agenții patogeni au fost identificați la 324/610 pacienți (53,1%) cu probe de ser valide și culturi de spută, după cum urmează: Mycoplasma pneumoniae (126, 20,7%), Streptococcus pneumoniae (63, 10,3%), Haemophilus influenzae (56, 9,2%), Chlamydia pneumoniae (40, 6,6%), Klebsiella pneumoniae (37, 6,1%), Legionella pneumophila (31, 5,1%), Staphylococcus aureus (23, 3,8%),

Escherichia coli (10, 1,6%), Moraxella catarrhalis (8, 1,3%), Pseudomonas aeruginosa (6, 1,0%). Din 195 de pacienți cu un agent patogen bacterian, un agent patogen atipic a fost identificat în 62 (10,2%) cazuri. Rata de nesusceptibilitate a Streptococcus pneumoniae la penicilină, azitromicină și moxifloxacină a fost de 20,3%, 75,4% și respectiv 4,3%.

Astfel, Agenții patogeni atipici au un rol important în PAC, Mycoplasma pneumoniae fiind cel mai frecvent agent patogen, iar infecția mixtă a agenților patogeni atipici cu bacterii a fost găsită în 10,2% din cazuri. Streptococcus pneumoniae și Haemophilus influenzae rămân cele mai importante bacterii pentru CAP. Mai mult de 75,0% din Streptococcus pneumoniae a fost rezistent la macrolide și 20,3% a fost rezistent la penicilină. [44]

Mycoplasma pneumoniae este un agent patogen infecțios puternic care poate provoca infecții respiratorii severe. [46]

Deoarece acest agent patogen poate avea o perioadă latentă după infecție, care uneori duce la diagnosticarea greșită prin metodele tradiționale de diagnostic, stabilirea unei metode de

TEZA.MD

diagnostic rapide și sensibile este crucială pentru prevenirea transmiterii și tratamentul în timp util. [93]

Utilizarea excesivă a antibioticelor rămâne răspândită în tratamentul ARI ambulatoriu, inclusiv în rândul pacienților cu gripă confirmată de laborator, deși site-urile studiului pot să nu fie reprezentative pentru alte setări ambulatorii. [29]

Într-un studiu s-a observat reduceri mari în prescrierea de antibiotice, indiferent dacă participanții la studiu au primit sau nu o intervenție, sugerând un efect primordial Hawthorne sau, eventual, o contaminare între clinici. [62]

Dintre copiii spitalizați cu CAP, 79-85,6% au avut cel puțin un agent patogen identificat.[12] Incidențainfecțieicu M. *pneumoniae a* variat între 7 și 37%.[15]

Studii prospective, demonstrează că cel puțin un agent patogen a fost detectat la 79% dintre copiii spitalizați cu CAP, care include 26% din *M. pneumoniae,* 11% din *C. pneumoniae*și 19% dintre viruși. [54]

Un studiu de analiză a identificat agenți patogeni la 38,4% dintre copii, care includ bacterii tipice la 10,3% din infecții, *M. pneumoniae* la 20,3% din infecții și viruși la 5,5% din infecții. [27]

Utilizarea studiilor clinice de non-inferioritate este problematică, cu excepția cazului în care se poate stabili beneficiul controlului activ versus absența tratamentului. [73]

În pneumonia dobândită în comunitate, nu există studii clinice controlate cu placebo care să stabilească beneficiul tratamentului cu antibiotice, deoarece beneficiul observat al sulfapiridinei și, ulterior, al penicilinei a fost stabilit înainte de apariția studiilor clinice randomizate. Datele istorice și studiile de cohortă observaționale au stabilit scăderea marcată a mortalității rezultată din terapia antimicrobiană; cu toate acestea, mortalitatea nu este un punct final adecvat pentru studiile clinice contemporane pentru pneumonia ușoară până la moderată dobândită în comunitate care este tratată cu medicamente antimicrobiene orale la pacienții ambulatori. Există date clinice istorice care descriu momentul recuperării spontane la pacienții cu pneumonie documentată cauzată de Streptococcus pneumoniae. În plus, există un studiu clinic contemporan care a demonstrat superioritatea în răspunsul clinic al levofloxacinei versus un regim de cefalosporină de ceftriaxonă și / sau cefuroximă pentru tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate ușoară până la moderată. Folosind fie datele istorice, fie studiul de superioritate al levofloxacinei, se poate justifica o marjă de non-inferioritate de 10% pentru populația per protocol și de 15% pentru populația evaluabilă microbiologic pentru studiile clinice viitoare de non-inferioritate pentru pneumonia ușoară până la moderată dobândită în comunitate. [22]

Cu toate acestea, studiile au avut unele inconsecvențe din cauza eterogenității în definirea cazului. Majoritatea studiilor au înscris doar copii spitalizați și, prin urmare, alți copii care au

TEZA.MD

CAMP cu simptome ușoare pot fi ratate. O altă limitare a meta-analizei este variabilitatea instrumentelor de diagnostic în fiecare studiu. Metodele care au fost utilizate pentru a detecta infecția cu *M. pneumoniae au* inclus cultura, fixarea complementului, testarea serologică și testele de detecție pe bază moleculară. [39]

Acest studiu are unele limitări. În primul rând, tendința de selecție este de prevenit, mai ales într-un studiu multicentric. În plus, copiii mai mici cu CAP au avut o tendință mai mare de spitalizare, comparativ cu copiii de vârstă școlară.

Această limitare există și în alte studii privind infecția cu *M. pneumoniae*, ceea ce duce la o dificultate în compararea rezultatelor. În al treilea rând, fiecare spital poate avea instrumente diferite pentru a diagnostica infecția cu *M. pneumoniae*.

PCR-ul *M. pneumoniae a* fost efectuat într-un laborator central, în timp ce serologiaau fost efectuate teste în fiecare spital. Diferențele de sensibilitate și specificitate pot provoca părtinire de selecție. În al patrulea rând, codetecția, coinfecția sau contaminarea agenților patogeni coexistenți nu a fost bine definită, ceea ce este, de asemenea, o limitare comună în alte studii privind pneumonia la copii.

În concluzie, *M. pneumoniae* rămâne un agent patogen important în CAP pediatrică. *M. pneumoniae a* avut o atribuire mai mare la copiii mai mari de 5 ani cu CAP, deși copiii mai mici de 5 ani cu CAMP au avut un curs clinic mai complicat și răspunsuri inflamatorii mai mari. Diagnosticul definitiv poate depinde de aplicarea tehnicilor moleculare și serologice. Sunt necesare studii suplimentare de supraveghere pentru a explora rata de transport a *M. pneumoniae* la populația generală din comunitate.

TEZA.MD

CONCLUZII GENERALE

CAP este o cauză principală de morbiditate și mortalitate la nivel mondial.

Factorii de risc includ vârsta ≥5 ani, comorbidități cronice, infecții virale respiratorii concurente sau antecedente, protecție afectată a căilor respiratorii, fumat pasiv, și alți factori de stil de viață (de exemplu, condiții de viață precare).

Cele mai frecvent identificate cauze ale CAP includ virusurile respiratorii, bacteriile tipice (de exemplu, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*) și bacteriile atipice (de exemplu, *Legionella* spp, *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae*). *Pseudomonas* și *Staphylococcus aureus* rezistent *la meticilină* (MRSA) sunt cauze mai puțin frecvente care apar predominant la pacienții cu factori de risc specifici.

Diagnosticul necesită demonstrarea unui infiltrat pe imagistica toracică la un pacient cu un sindrom compatibil clinic (de exemplu, febră, dispnee, tuse și leucocitoză). Pentru majoritatea pacienților, este suficientă o radiografie toracică posteroanterior și laterală. Scanarea tomografiei computerizate este rezervată cazurilor selectate.

În timp ce combinația dintre un sindrom clinic compatibil și un infiltrat pe imagistica toracică este suficientă pentru a stabili un diagnostic clinic inițial al CAP, aceste constatări sunt nespecifice.

Selectarea unui regim de antibiotice empirice se bazează pe gravitatea bolii, locul de îngrijire și cel mai probabil agenții patogeni.

Pentru majoritatea pacienților ambulatori, se preferă terapia combinată cu un beta-lactam și fie cu o macrolidă, fie cu doxiciclina. Alternativele la regimurile pe bază de beta-lactamă includ monoterapia fie cu o fluorochinolonă, fie, alternativ, cu lefamulină (experiența clinică cu lefamulin este limitată; există mai multe avertismente și contraindicații). Selecția dintre acești agenți depinde de comorbiditățile pacientului, de interacțiunile medicamentoase, de alergii și de alte intoleranțe.

Pentru majoritatea pacienților internați în secția medicală generală, opțiunile de tratament includ fie terapia combinată intravenoasă cu un beta-lactam plus un macrolid sau doxiciclina, fie monoterapia cu fluorochinolonă respiratorie. Aceste regimuri ar trebui extinse pentru pacienții cu factori de risc pentru *Pseudomonas* sau MRSA.

Pentru majoritatea pacienților internați la secția de terapie intensivă (UTI), opțiunile de tratament includ terapia combinată intra venoasă cu un beta-lactam plus un macrolid sau o doxiciclină sau o fluorochinolonă respiratorie. Ca și în cazul altor pacienți spitalizați, regimurile ar trebui extinse pentru pacienții cu factori de risc pentru *Pseudomonas* sau MRSA.

TEZA.MD

Toți pacienții vor fi tratați până când va fi afebril și clinic stabil timp de cel puțin 48 de ore și timp de minimum cinci zile. Pacienții cu infecție ușoară necesită, în general, cinci până la șapte zile de terapie; cei cu infecție severă sau comorbidități cronice necesită în general 7 până la 10 zile de terapie.

Nerespectarea tratamentului cu antibiotice în termen de 72 de ore ar trebui să determine reconsiderarea diagnosticului și a regimului de tratament empiric, precum și o evaluare a complicațiilor.

Măsurile preventive cheie includ alimentarea sănătoasă, vaccinarea antigripală pentru populația generală și vaccinarea pneumococică pentru populațiile cu risc.

RECOMANDĂRI

Una dintre provocările în planificarea tratamentului infecției tractului respirator la copii este identificarea agentului cauzal. Obiectivul prezentului studiu a fost investigarea incidenței Mycoplasma și Chlamydia în etiologia infecțiilor tractului respirator la copii.

Infecția cu M. pneumoniae este adesea ignorată datorită simptomului său clinic similar cu infecțiile tractului respirator cauzate de bacterii sau viruși, ducând astfel la diagnosticarea greșită și la întârzierea tratamentului.

Este necesară dezvoltarea unor tehnici mai bune pentru diagnosticarea CAP cauzată de *M. pneumoniae, C. pneumoniae* și *L. pneumophila*. Astfel de studii ar trebui să includă evaluări prospective ale diferitelor tipuri de eșantioane și ținte moleculare, cuantificarea ADN-ului bacterian, a populațiilor pediatrice și a adulților sănătoși, indivizilor cu suspiciune de infecție CAP de către aceste microorganisme, indivizi imunocompetenți și imunocompromiși și diferite tehnici moleculare.

O înțelegere îmbunătățită a rolului microbiotei respiratorii în PAC poate produce noi abordări de prevenire sau tratament. De exemplu, strategiile pentru introducerea selectivă a comensalelor (de exemplu, transplanturi de microbiote) pentru a promova niveluri optime de biodiversitate în căile respiratorii pot apărea ca metode eficiente pentru tratarea bolilor. Cu toate acestea, sunt necesare mai multe date cu privire la rolul microbiotei respiratorii în cursul clinic al PAC înainte ca obiectivele translaționale de manipulare a florei respiratorii pentru o sănătate optimă și rezolvarea bolii să poată fi realizate.

Etiologiile CAP afectează sarcina bolii, dezvoltarea sechelelor pe termen lung și mortalitatea. Mortalitatea, severitatea și sarcina bolii datorate CAP diferă în funcție de vârstă. Prin urmare, predicția agenților patogeni cauzali și a cursurilor clinice înainte de identificarea agenților patogeni respiratori la copiii cu CAP este necesară pentru a îmbunătăți rezultatele bolii. Există variabilități anuale și sezoniere în agenții patogeni respiratori care cauzează CAP. În plus,

TEZA.MD

caracteristicile acestor agenți patogeni, inclusiv susceptibilitatea la antibiotice, se modifică în timp. Evaluările variabilităților anuale și sezoniere și ale caracteristicilor agenților patogeni ar putea furniza informații importante necesare pentru a stabili o direcție pentru dezvoltarea vaccinului și politicile de îngrijire a sănătății. Cu toate acestea, studiile cuprinzătoare pe aceste teme sunt rare.

Alegerea antibioticelor pentru PAC a variat mult între practici. Factorii puțin probabil legați de etiologia microbiologică a CAP au fost factori semnificativi ai alegerii antibioticelor. Macrolidele sunt cel mai frecvent antibiotic prescris pentru copiii ambulatori cu pneumonie dobândită în comunitate.

O identificare în timp util a agentului patogen poate preveni răspândirea nosocomială a bolii și poate furniza informații epidemiologice rețelelor de asistență medicală, precum și furniza date cheie pentru a reduce utilizarea inadecvată a antibioticelor. Alegerea antibioticelor pentru PAC poate varia foarte mult între practici și o utilizare tot mai mare a antibioticelor cu spectru larg a fost observată de către clinicieni la cabinetele suburbane. În plus, factori care nu au legătură cu etiologia microbiologică, cum ar fi vârsta, primirea anterioară de antibiotice sau tipul de asigurare, sunt criterii arbitrare comune utilizate pentru alegerea antibioticelor, crescând riscul de rezistență la medicamente. Ar trebui efectuate investigații suplimentare în Republica Moldova pentru a înțelege mai bine rolul agenților atipici în PAC și riscurile pentru rezistența la antibiotice.

Înțelegerea factorilor care conduc la prescrierea în afara liniilor directoare poate informa inițiativele specifice de administrare a antimicrobiene.

Proporțiile de pneumonie severă, complicații și utilizarea bronhoscopiei flexibile, precum și zilele de spitalizare și costurile sunt mai mari la copiii cu CAP.

Spitalele generale ar trebui să dezvolte programe clinice integrate de control al calității pentru copiii cu CAP, astfel încât să se optimizeze alocarea resurselor medicale.

TEZA.MD

BIBLIOGRAFIE

1. Aliberti S, Amir A, Peyrani P, et al. Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Chest 2008; 134:955.
2. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. N Engl J Med 2018; 378:809.
3. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:154.
4. Biesbroek G, Tsivtsivadze E, Sanders EA, Montijn R, Veenhoven RH, Keijser BJ, Bogaert D. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190:1283–92.
5. Bjørn AM, Lebech AM. Ekstrapulmonale komplikationer ved mycoplasma pneumoniae-infektioner [Extrapulmonary complications of Mycoplasma pneumoniae infections]. Ugeskr Laeger. 2002 Mar 25;164(13):1805-9. Danish. PMID: 11957438.
6. Blanco S, Fuenzalida L, Bas A, Prat C, Ramírez A, Matas L, et al. Comparison of 2 molecular assays and a serologic test in diagnosing Mycoplasma pneumoniae infection in paediatrics patients. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011;71:463–6.
7. Bosch AA, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EA, Bogaert D. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. PLoS Pathog. 2013;9:e1003057.
8. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. Thorax. 2011;66(Suppl 2):1–23
9. Bronşita acută obstructivă la copil: protocol clinic naţional PCN-98, http://89.32.227.76/_files/15233-protocol%2520BAO.pdf, http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/10424
10. Bruns AH, Oosterheert JJ, Cucciolillo MC, et al. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population. Clin Microbiol Infect 2011; 17:763.
11. Burillo A, Bouza E. Chlamydophila pneumoniae. Infect Dis Clin North Am. 2010;24:61–71
12. Bütün Y, Köse S, Babayiğit A, Olmez D, Anal O, Uzuner N, Karaman O. Chlamydia and Mycoplasma serology in respiratory tract infections of children. Tuberk Toraks. 2006;54(3):254-8. PMID: 17001543.

TEZA.MD

13. Chambers ST, Town GI, Neill AM, Frampton C, Murdoch DR. Legionella, Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma infection in patients admitted to Christchurch Hospital with pneumonia. N Z Med J. 1999 Jun 25;112(1090):222-4. PMID: 10448994.

14. Cho MC, Kim H, An D, Lee M, Noh SA, Kim MN, Chong YP, Woo JH. Comparison of sputum and nasopharyngeal swab specimens for molecular diagnosis of Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, and Legionella pneumophila. Ann Lab Med. 2012 Mar;32(2):133-8. doi: 10.3343/alm.2012.32.2.133. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22389880; PMCID: PMC3289778.

15. Colin AA, Yousef S, Forno E, Korppi M. Treatment of Mycoplasma pneumoniae in pediatric lower respiratory infection. Pediatrics. 2014 Jun;133(6):1124-5. doi: 10.1542/peds.2014-0871. PMID: 24864169.

16. Daniel M, Musher MD, Anna R, Thorner MD. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 2014;371:1619–28.

17. de Barbeyrac B, Obeniche F, Ratsima E, Labrouche S, Moraté C, Renaudin H, Pereyre S, Bébéar CM, Bébéar C. Limites et perspectives du diagnostic sérologique à l'ère de l'amplification génique in vitro: infections génitales à Chlamydia trachomatis et infections respiratoires à Chlamydia pneumoniae et Mycoplasma pneumoniae [Serologic diagnosis of chlamydial and Mycoplasma pneumoniae infections]. Ann Biol Clin (Paris). 2006 Sep-Oct;64(5):409-19. French. PMID: 17040871.

18. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. Lancet Respir Med. 2014;2:238–46.

19. Donos Ala, Pneumonia comunitară la copii: particularităţi epidemiologice, etiopatogenetice, clinico-imunologice şi programe de recuperare 322.01 – ,,Pediatrie şi neonatologie'', Autoreferatul tezei de doctor habilitat în ştiinţe medicale, http://www.cnaa.md/files/theses/2017/50951/ala_donos_abstract.pdf

20. Donos A. La pneumonie communautaire en association avec Γ infection herpétique - probleme actuel dans l'actvité medicale. Dans: ARCHIVES of the Balkan medical Union, Volume 48, number 3-Supplement, September 2013, p. 352-354, Celsius Publishing House ISSN 0041-6940, Index in: EMBASE/ Experta Medica, Chemical Abstracts, SCOPUS.

21. Du H, Dong X, Zhang JJ, Cao YY, Akdis M, Huang PQ, Chen HW, Li Y, Liu GH, Akdis CA, Lu XX, Gao YD. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status. Allergy. 2021 Feb;76(2):510-532. doi: 10.1111/all.14452. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32524611; PMCID: PMC7307120.

TEZA.MD

22. Echols RM, Tillotson GS, Song JX, Tosiello RL. Clinical trial design for mild-to-moderate community-acquired pneumonia--an industry perspective. Clin Infect Dis. 2008 Dec 1;47 Suppl 3:S166-75. doi: 10.1086/591399. PMID: 18986284.

23. Faner R, Sibila O, Agustí A, et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. Eur Respir J 2017; 49.

24. Gao J, Yue B, Li H, Chen R, Wu C, Xiao M. Epidemiology and clinical features of segmental/lobar pattern Mycoplasma pneumoniae pneumonia: A ten-year retrospective clinical study. Exp Ther Med. 2015 Dec;10(6):2337-2344. doi: 10.3892/etm.2015.2818. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26668638; PMCID: PMC4665157.

25. GBD 2016 Causes of Death Collaborators, Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a analysis sistematic for the Global Burden of Disease Study 2016.

26. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Infect Dis. 2018 Nov;18(11):1191-1210. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30243584; PMCID: PMC6202443.

27. Gilbert DN. Scenario 1: a patient with mild community-acquired pneumonia--introduction to clinical trial design issues. Clin Infect Dis. 2008 Dec 1;47 Suppl 3:S121-2. doi: 10.1086/591391. PMID: 18986276.

28. Ginevra C, Barranger C, Ros A, Mory O, Stephan J-L, Freymuth F, et al. Development and evaluation of Chlamylege, a new commercial test allowing simultaneous detection and identification of Legionella, Chlamydophila pneumoniae, and Mycoplasma pneumoniae in clinical respiratory specimens by multiplex PCR. J Clin Microbiol. 2005;43:3247–54.

29. Havers FP, Hicks LA, Chung JR, Gaglani M, Murthy K, Zimmerman RK, Jackson LA, Petrie JG, McLean HQ, Nowalk MP, Jackson ML, Monto AS, Belongia EA, Flannery B, Fry AM. Outpatient Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections During Influenza Seasons. JAMA Netw Open. 2018 Jun 1;1(2):e180243. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0243. PMID: 30646067; PMCID: PMC6324415.

30. Higgins RR, Lombos E, Tang P, Rohoman K, Maki A, Brown S, et al. Verification of the ProPneumo-1 assay for the simultaneous detection of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydophila pneumoniae in clinical respiratory specimens. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2009;8:10.

TEZA.MD

31. Huong Ple T, Hien PT, Lan NT, Binh TQ, Tuan DM, Anh DD. First report on prevalence and risk factors of severe atypical pneumonia in Vietnamese children aged 1-15 years. BMC Public Health. 2014 Dec 18;14:1304. doi: 10.1186/1471-2458-14-1304. PMID: 25524126; PMCID: PMC4300840.

32. Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza a virus infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108:5354–9.

33. Ieven M. Currently used nucleic acid amplification tests for the detection of viruses and atypicals in acute respiratory infections. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. 2007;40:259–76.

34. Jahnz-Rózyk K. Mozliwości rozpoznawania klinicznego i laboratoryjnego ciezkich zakazeń układu oddechowego [Possibilities of clinical and laboratory diagnosis of severe respiratory infections]. Pol Merkur Lekarski. 2012 Nov;33(197):241-4. Polish. PMID: 23394031.

35. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. N Engl J Med 2015; 373:415.

36. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, Stockmann C, Anderson EJ, Grijalva CG, Self WH. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. New Engl J Med. 2015;372:835–45.

37. Kawai Y, Miyashita N, Kubo M, Akaike H, Kato A, Nishizawa Y, Saito A, Kondo E, Teranishi H, Ogita S, Tanaka T, Kawasaki K, Nakano T, Terada K, Ouchi K. Therapeutic efficacy of macrolides, minocycline, and tosufloxacin against macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in pediatric patients. Antimicrob Agents Chemother. 2013 May;57(5):2252-8. doi: 10.1128/AAC.00048-13. Epub 2013 Mar 4. PMID: 23459497; PMCID: PMC3632908.

38. Kawai Y, Miyashita N, Yamaguchi T, Saitoh A, Kondoh E, Fujimoto H, Teranishi H, Inoue M, Wakabayashi T, Akaike H, Ogita S, Kawasaki K, Terada K, Kishi F, Ouchi K. Clinical efficacy of macrolide antibiotics against genetically determined macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in paediatric patients. Respirology. 2012 Feb;17(2):354-62. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02102.x. PMID: 22077195.

39. Kenny GE, Kaiser GG, Cooney MK, Foy HM. Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia: sensitivities and specificities of serology with lipid antigen and isolation of the organism on soy peptone medium for identification of infections. J Clin Microbiol. 1990 Sep;28(9):2087-93. doi: 10.1128/JCM.28.9.2087-2093.1990. PMID: 2121791; PMCID: PMC268108.

TEZA.MD

40. Kutlin A, Tsumura N, Emre U, Roblin PM, Hammerschlag MR. Evaluation of Chlamydia immunoglobulin M (IgM), IgG, and IgA rELISAs Medac for diagnosis of Chlamydia pneumoniae infection. Clin Diagn Lab Immunol. 1997 Mar;4(2):213-6. PMID: 9067658; PMCID: PMC170504.

41. Lahti E, Peltola V, Waris M, Virkki R, Rantakokko-Jalava K, Jalava J, Eerola E, Ruuskanen O. Induced sputum in the diagnosis of childhood community-acquired pneumonia. Thorax. 2009;64:252–7.

42. Laufer AS, Metlay JP, Gent JF, Fennie KP, Kong Y, Pettigrew MM. Microbial communities of the upper respiratory tract and otitis media in children. mBio. 2011;2:e00245-00210.

43. Lipsett SC, Hall M, Ambroggio L, Hersh AL, Shah SS, Brogan TV, Gerber JS, Williams DJ, Grijalva CG, Blaschke AJ, Neuman MI. Antibiotic Choice and Clinical Outcomes in Ambulatory Children with Community-Acquired Pneumonia. J Pediatr. 2021 Feb;229:207-215.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.10.005. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33045236; PMCID: PMC7856045.

44. Liu YN, Chen MJ, Zhao TM, Wang H, Wang R, Liu QF, Cai BQ, Cao B, Sun TY, Hu YJ, Xiu QY, Zhou X, Ding X, Yang L, Zhuo JS, Tang YC, Zhang KX, Liang DR, Lü XJ, Li SQ, Liu Y, Yu YS, Wei ZQ, Ying KJ, Zhao F, Chen P, Hou XN. [A multicentre study on the pathogenic agents in 665 adult patients with community-acquired pneumonia in cities of China]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2006 Jan;29(1):3-8. Chinese. PMID: 16638292.

45. Loens K, Goossens H, Ieven M. Acute respiratory infection due to Mycoplasma pneumoniae: current status of diagnostic methods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2010;29:1055–69.

46. Loens K, Van Heirstraeten L, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Ieven M. Optimal sampling sites and methods for detection of pathogens possibly causing community-acquired lower respiratory tract infections. J Clin Microbiol. 2009 Jan;47(1):21-31. doi: 10.1128/JCM.02037-08. Epub 2008 Nov 19. PMID: 19020070; PMCID: PMC2620840.

47. Lung DC, Chan YH, Kwong L, Que TL. Severe community-acquired pneumonia caused by macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in a 6-year-old boy. Hong Kong Med J. 2011 Oct;17(5):407-9. PMID: 21979480.

48. Marchello C, Dale AP, Thai TN, Han DS, Ebell MH. Prevalence of Atypical Pathogens in Patients With Cough and Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. Ann Fam Med. 2016 Nov;14(6):552-566. doi: 10.1370/afm.1993. PMID: 28376442; PMCID: PMC5389400.

TEZA-MD

49. McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. Nat Rev Microbiol. 2014;12:252–62

50. Megías Montijano A, Gómez Campderá JA, Navarro Gómez ML, Urán Moreno M, González Sánchez MI, Rodríguez Fernández R. Coinfección por Chlamydia y Mycoplasma. Incidencia en nuestro medio [Coinfection with chlamydia and mycoplasma. Incidence in our environment]. An Esp Pediatr. 2002 Aug;57(2):110-5. Spanish. PMID: 12139864.

51. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. Thorax 2004; 59:960.

52. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, Kauppila J, Leinonen M, McCracken GH, Jr. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. Pediatrics. 2004;113:701–7.

53. Moore M, Stuart B, Little P, et al. Predictors of pneumonia in lower respiratory tract infections: 3C prospective cough complication cohort study. Eur Respir J 2017; 50.

54. Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K, Chiba N, Takayanagi R, Matsubara K, Nakayama E, Sunakawa K, Ubukata K; Acute Respiratory Diseases Study Group. Increased macrolide resistance of Mycoplasma pneumoniae in pediatric patients with community-acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Jan;52(1):348-50. doi: 10.1128/AAC.00779-07. Epub 2007 Oct 22. PMID: 17954691; PMCID: PMC2223908.

55. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus. Clin Infect Dis 2017; 65:1736.

56. Musher DM, Roig IL, Cazares G, et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. J Infect 2013; 67:11.

57. Nair H, Simões EAF, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JS, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. Lancet. 2013;9875:1380–90.

58. Ouchi K. [The role of atypical pathogen: Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in the acute respiratory infection in childhood]. Jpn J Antibiot. 2000 Jun;53 Suppl B:13-21. Japanese. PMID: 12572086.

59. Padilla J, Lindo F, Rojas R, Tantaleán J, Suárez V, Cabezas C, et al. Etiology of community acquired pneumonia in children 2–59 months old in two ecologically different communities from Peru. Arch Argent Pediatr. 2010;108(6):516–23.

TEZA.MD

60. Park J, Kim JK, Rheem I, Kim J. Evaluation of Seeplex Pneumobacter multiplex PCR kit for the detection of respiratory bacterial pathogens in pediatric patients. Korean J Lab Med. 2009;29:307–13.

61. Perry TW, Pugh MJ, Waterer GW, et al. Incidence of cardiovascular events after hospital admission for pneumonia. Am J Med 2011; 124:244.

62. Persell SD, Doctor JN, Friedberg MW, Meeker D, Friesema E, Cooper A, Haryani A, Gregory DL, Fox CR, Goldstein NJ, Linder JA. Behavioral interventions to reduce inappropriate antibiotic prescribing: a randomized pilot trial. BMC Infect Dis. 2016 Aug 5;16:373. doi: 10.1186/s12879-016-1715-8. PMID: 27495917; PMCID: PMC4975897.

63. Pettigrew MM, Laufer AS, Gent JF, Kong Y, Fennie KP, Metlay JP. Upper respiratory tract microbial communities, acute otitis media pathogens, and antibiotic use in healthy and sick children. Appl Environ Microbiol. 2012;78:6262–70.

64. Pignanelli S, Shurdhi A, Delucca F, Donati M. Simultaneous use of direct and indirect diagnostic techniques in atypical respiratory infections from Chlamydophila pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae. J Clin Lab Anal. 2009;23:206–9.

65. Plouffe JF. Importance of atypical pathogens of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2000;31 Suppl 2:S35–9.

66. Pneumonii comunitare la copil, Protocol clinic naţional, PCN -100, https://msmps.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/

67. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. Clin Infect Dis 2017; 65:1806.

68. Rosón B, Carratalà J, Fernández-Sabé N, et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2004; 164:502.

69. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. Lancet. 2011;377:1264–75.

70. Sanders E. Bacterial interference. I. Its occurrence among the respiratory tract flora and characterization of inhibition of group a streptococci by viridans streptococci. J Infect Dis. 1969;120:698–707.

71. Saubolle MA, McKellar PP. Laboratory diagnosis of community-acquired lower respiratory tract infection. Infect Dis Clin North Am. 2001 Dec;15(4):1025-45. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70185-9. PMID: 11780266; PMCID: PMC7126342.

72. Şciuca S., Pneumologie pediatrică, Chişinău 2000, „Tipografia centrală”

TEZA.MD

73. Sidal M, Kilic A, Unuvar E, Oguz F, Onel M, Agacfidan A, Aydin D, Koksalan K, Beka H. Frequency of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in children. J Trop Pediatr. 2007 Aug;53(4):225-31. doi: 10.1093/tropej/fmm003. Epub 2007 May 21. PMID: 17517817.

74. Somer A, Salman N, Yalcin I, Ağaçfidan A. Role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community-acquired pneumonia in Istanbul, Turkey. J Trop Pediatr. 2006;52:173–8.

75. Spînu lg., Spînu C, Donos A. ş.a. Actualităţi în tratamentul şi profilaxia infecţiilor virale. Chişinău; Tipografia Sirius, 2012. 128 p. ISBN 978-9975-57-023-7

76. Stuckey-Schrock K, Hayes BL, Georg C. Community-acquired pneumonia in children. Am Fam Phys. 2012;86(7):661.

77. Suzuki S, Ishimaru N, Akashi Y, Takeuchi Y, Ueda A, Ushiki A, Kinami S, Suzuki H, Tokuda Y, Maeno T. Physicians' prediction for the assessment of atypical pathogens in respiratory tract infections. J Gen Fam Med. 2020 Jun 25;21(6):226-234. doi: 10.1002/jgf2.350. PMID: 33304716; PMCID: PMC7689225.

78. Szilasi M. Atípusos pneumonia [Atypical pneumonia]. Orv Hetil. 2005 Aug 21;146(34):1759-66. Hungarian. PMID: 16184877.

79. Thurman KA, Warner AK, Cowart KC, Benitez AJ, Winchell JM. Detection of Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, and Legionella spp. in clinical specimens using a single-tube multiplex real-time PCR assay. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011;70:1–9.

80. UN Department of Economic and Social Affairs, Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development., https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld

81. UNICEF, One is too many: ending child deaths from pneumonia and diarrhoea. United Nations International Children's Emergency Fund, New York2016

82. UNICEF/WHO. Pneumonia: the forgotten killer of children. Wkly Epidemiol Rec. 2008;83:1–16.

83. Villegas E, Sorlózano A, Gutiérrez J. Serological diagnosis of Chlamydia pneumoniae infection: limitations and perspectives. J Med Microbiol. 2010 Nov;59(Pt 11):1267-1274. doi: 10.1099/jmm.0.020362-0. Epub 2010 Aug 19. PMID: 20724512.

84. Violi F, Cangemi R, Falcone M, et al. Cardiovascular Complications and Short-term Mortality Risk in Community-Acquired Pneumonia. Clin Infect Dis 2017; 64:1486.

85. von Hertzen L, Leinonen M, Surcel HM, Karjalainen J, Saikku P. Measurement of sputum antibodies in the diagnosis of acute and chronic respiratory infections associated with Chlamydia

TEZA.MD

pneumoniae. Clin Diagn Lab Immunol. 1995 Jul;2(4):454-7. PMID: 7583923; PMCID: PMC170178.

86. Waites KB, Talkington DE: Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2004, 17: 697-728. 10.1128/CMR.17.4.697-728.2004.

87. Wang Y, Ma L, Li Y, Li Y, Zheng Y, Zhang X. Epidemiology and clinical characteristics of pathogens positive in hospitalized children with segmental/lobar pattern pneumonia. BMC Infect Dis. 2020 Mar 6;20(1):205. doi: 10.1186/s12879-020-4938-7. PMID: 32143599; PMCID: PMC7060602.

88. Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Delayed administration of antibiotics and atypical presentation in community-acquired pneumonia. Chest 2006; 130:11.

89. Weigl JA, Puppe W, Belke O, Neususs J, Bagci F, Schmitt HJ. The descriptive epidemiology of severe lower respiratory tract infections in children in Kiel. Germany Klin Padiatr. 2005;217(5):259–67.

90. WHO, UNICEF, End preventable deaths: global action plan for prevention and control of pneumonia and diarrhoea.

91. Wiśniewska-Ligier M, Woźniakowska-Gesicka T, Sobańska A, Wierzbicka E. Pozapłucne manifestacje zakazenia mycoplasma pneumoniae [Extrapulmonary complications of Mycoplasma pneumoniae infections]. Przegl Lek. 2003;60(12):832-5. Polish. PMID: 15058027.

92. Yamasaki K, Kawanami T, Yatera K, Fukuda K, Noguchi S, Nagata S, Nishida C, Kido T, Ishimoto H, Taniguchi H. Significance of anaerobes and oral bacteria in community-acquired pneumonia. PLoS One. 2013;8:e63103.

93. Yang C, Li Y, Deng J, Li M, Ma C, Shi C. Accurate, rapid and low-cost diagnosis of Mycoplasma pneumoniae via fast narrow-thermal-cycling denaturation bubble-mediated strand exchange amplification. Anal Bioanal Chem. 2020 Dec;412(30):8391-8399. doi: 10.1007/s00216-020-02977-y. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33040157; PMCID: PMC7548028.

TEZA-MD

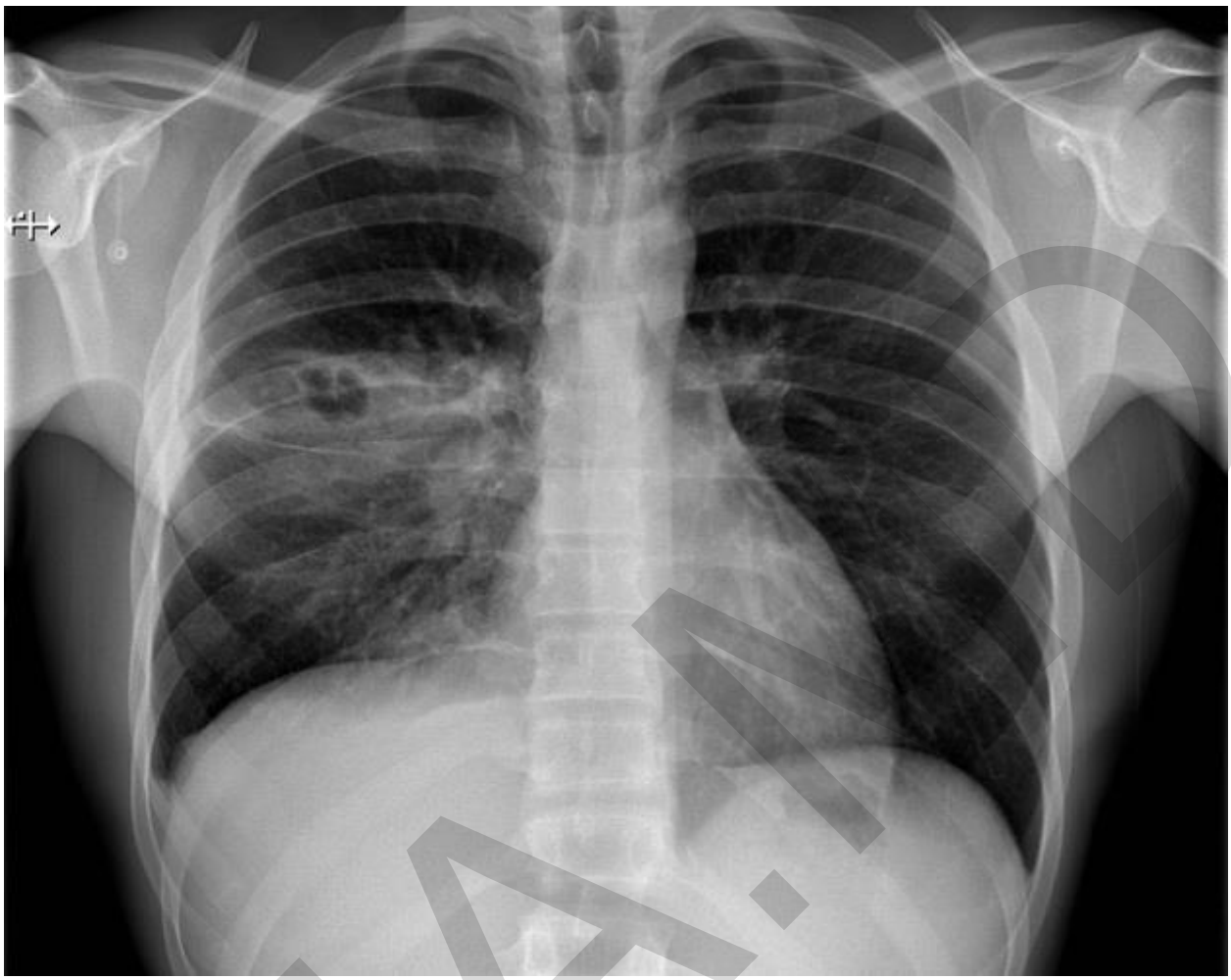
ANEXE

Sursa: FDA Releases New Guidance on Children's X-ray Exams

Guidance stresses the important roles of both parents and providers in “child sizing” radiation dose

https://www.itnonline.com/article/fda-releases-new-guidance-childrens-x-ray-exams

TEZA MD



Sursa: https://radiopaedia.org/articles/community-acquired-pneumonia

TEZA.MD