

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
MEDICINĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI EVOLUTIVE ALE  
PATOLOGIILOR ORL LA PACIENȚII CU BOLI  
INFECȚIOASE ACUTE**

**- REZUMAT -**

**Conducător de doctorat:  
CONF. UNIV. DR. HAINĂROȘIE RĂZVAN**

**Student-doctorand:  
PLEȘCA VLAD-ȘTEFAN**

**2024**

## Cuprinsul tezei de doctorat

Listă de abrevieri	3
Listă articole	5
Introducere	6
I. Partea generală	8
1. Caracteristici definitorii ale patologiilor din sfera ORL	8
1.1. Definierea și clasificarea afecțiunilor din sfera ORL	8
1.2. Otitele: clasificare, clinică și management din perspectiva ORL	9
1.3. Sinuzitele: clasificare, clinică și management din perspectiva ORL	16
2. Particularități ale patologiilor ORL în contextul bolilor infecțioase acute	27
2.1. Infecția cu virusurile gripale	28
2.2. Infecția SARS-CoV-2	30
2.3. Infecția cu Streptococcus pneumoniae	32
2.4. Infecția HIV și impactul în sfera ORL	34
2.5. Managementul personalizat al patologiilor ORL în contextul bolilor infecțioase	36
II. Contribuții personale	39
3. Scop, obiective și planificarea generală a studiilor	39
4. Studiul 1. Incidența și particularitățile otitelor și sinuzitelor acute la pacienții spitalizați	41
4.1. Introducere	41
4.2. Materiale și metode	42
4.3. Rezultate	44
4.3.1. Analiza generală a datelor	44
4.3.2. Caracteristici ale otitelor acute în populația pediatrică	53
4.3.3. Caracteristici ale sinuzitelor acute în populația pediatrică	64
4.3.4. Caracteristici ale otitelor acute în populația adultă	70
4.3.5. Caracteristici ale sinuzitelor acute în populația adultă	81
4.4. Discuții	91
5. Studiul 2. Spitalizarea pacienților cunoscuți cu infecție HIV pentru sinuzite și otite acute	98
5.1. Introducere	98
5.2. Materiale și metode	99
5.3. Rezultate	101
5.4. Discuții și concluzii	109
6. Studiul 3. Impactul infecției cu virusurile gripale în dezvoltarea otitelor și sinuzitelor acute – aspecte clinico-evolutive	114
6.1. Introducere	114
6.2. Materiale și metode	115
6.3. Rezultate	116
6.4. Discuții și concluzii	124

7.	Concluzii finale și contribuții personale	127
	Listă tabele	136
	Listă figuri	138
	Bibliografie	141
	Anexa 1. Articole publicate din studiile tezei de doctorat	164

**Rezumatul tezei de doctorat**  
***”PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI EVOLUTIVE ALE PATOLOGILOR ORL LA***  
***PACIENȚII CU BOLI INFECȚIOASE ACUTE”***

Teza de doctorat este formată din două părți:

1. partea generală, compusă din două capitole, în care sunt prezentate informații generale despre patologii otice și sinusale acute și implicarea diferiților agenți infecțioși care pot determina apariția acestora sau pot modula evoluția lor;
2. contribuții personale, reprezentând rezultatele a trei studii realizate pe parcursul studiilor doctorale.

**Partea generală**

**Capitolul 1. Caracteristici definitorii ale patologiilor din sfera ORL**

În primul capitol am evidențiat pe scurt principalele arii de studiu ale otorinolaringologiei (ORL) și a chirurgiei cervico-faciale (CCF), subliniind importanța studierii patologiilor din această specialitate medicală. Un accent deosebit l-am pus asupra prezentării clasificării otitelor acute [1]. Am abordat cele mai importante și recente date privind mecanismele fiziopatologice și managementul terapeutic al acestora. De asemenea, în mod similar, am prezentat date despre rinosinuzitele acute ținând cont de cele mai recente clasificări [2], metode de diagnostic și strategii terapeutice. Totodată, am prezentat stadiile evolutive ale dezvoltării sinusurilor paranazale, cu scopul înțelegerii mai bune a afecțiunilor analizate.[3]

**Capitolul 2. Particularități ale patologiilor ORL în contextul bolilor  
infecțioase acute**

În acest capitol am analizat importanța monitorizării și menținerea sănătății nasului, gâtului și urechilor, aceste regiuni având rol în medierea unor funcții de apărare împotriva agenților patogeni. Am discutat despre impactul bolilor infecțioase acute în sfera ORL și despre provocările majore ale acestor afecțiuni ca urmare a spectrului larg de prezentări

clinice pe care le generează. Am prezentat scurte date informative actualizate despre infecțiile cu virusuri gripale și SARS-CoV-2, exemplificând într-un mod clar, concis și actualizat complicațiile din sfera ORL pe care le pot asocia fie prin implicarea directă, fie în mod indirect prin alterarea răspunsului imun. Dintre infecțiile bacteriene cu impact major în sfera ORL am detaliat impactul infecției cu *Streptococcus pneumoniae*. [4] Astfel, am prezentat date recente despre epidemiologia, clinica și managementul infecțiilor pneumococice în sfera ORL. În același timp, am evidențiat importanța vaccinării în prevenția otitelor și sinuzitelor acute. De asemenea, am considerat utilă prezentarea afecțiunilor ORL (otite acute / sinuzite acute) la un grup aparte de persoane, și anume persoanele care trăiesc cu infecție HIV. Am evidențiat cele mai frecvente forme de afecțiuni ORL la acest grup populațional și am sintetizat recomandările privind managementul acestora punând accent rolul echipei multidisciplinare. În final, am abordat și importanța telemedicinii, al inteligenței artificiale și al managementului personalizat pentru tratarea afecțiunilor din patologia otorinolaringologiei. [5–7]

## **Contribuții personale**

### **Capitolul 3. Scop, obiective și planificarea generală a studiilor**

**Scopul principal** al actualei tezei de doctorat a fost de identificarea și caracterizarea extensivă a particularităților clinico-evolutive ale pacienților spitalizați pentru otită acută și sinuzită acută într-un spital de boli infecțioase pentru îmbunătățirea managementului pacienților evaluați și îngrijiți în afara centrelor ORL.

Obiectivele care derivă din scopul principal al studiului sunt:

- O1. Caracterizarea demografică a populației spitalizate cu otită acută și/sau sinuzită acută într-un spital de boli infecțioase.
- O2. Identificarea tipurilor de otite și sinuzite în rândul pacienților spitalizați.
- O3. Identificarea particularităților clinico-evolutive ale otitei acute/sinuzitei acute în populația pediatrică;
- O4. Identificarea particularităților clinico-evolutive ale otitei acute/sinuzitei acute în populația adultă;

- O5. Caracterizarea contextului epidemiologic și etiologic al implicării otite și sinuzale;
- O6. Cuantificarea impactului clinico-evolutiv al infecției cu virusurile gripale în dezvoltarea otitei acute/sinuzitei acute;
- O7. Identificarea particularităților otitei acute/sinuzitei acute la gazda imunocompromisă prin infecția HIV.

Pentru îndeplinirea scopului și obiectivelor au fost efectuate 3 studii, astfel:

- Obiectivele O1, O2, O3, O4 și O5 au fost îndeplinite prin efectuarea studiului 1 intitulat ”Incidența și particularitățile otitelor și sinuzitelor acute la pacienții spitalizați”.
- Obiectivul O6 a fost îndeplinit prin efectuarea studiului 3 intitulat ”Impactul infecției cu virusurile gripale în dezvoltarea otitelor și sinuzitelor acute – aspecte clinico-evolutive”
- Obiectivul O7 a fost îndeplinit prin efectuarea studiului 2 intitulat ”Spitalizarea pacienților cunoscuți cu infecție HIV pentru sinuzite și otite acute”.

Metodologiile specifice fiecărui studiu sunt detaliate la capitolele corespunzătoare. Toate studiile au fost efectuate în cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase (INBI) ”Prof. Dr. Matei Balș”, din București. INBI ”Prof. Dr. Matei Balș” este una dintre cele mai prestigioase unități medicale din România, specializată în diagnosticul, tratamentul și cercetarea bolilor infecțioase.

#### **Capitolul 4. Studiul 1 – Incidența și particularitățile otitelor și sinuzitelor acute la pacienții spitalizați**

Am efectuat un studiu în rândul cazurilor spitalizate în cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase ”Prof. Dr. Matei Balș” care au primit diagnostic de otită acută (OA) și/sau sinuzită acută (SA) în perioada ianuarie 2018 – decembrie 2023.

Toate cazurile spitalizate consecutive cu diagnostic principal sau secundar de OA sau SA din perioada analizată au fost eligibile să fie incluse în analiză. Identificarea

pacienților s-a făcut utilizând codurile de diagnostic ICD-10, pentru otită acută s-au utilizat codurile H60, H62, H65, H66 și H67 cu toate subtipurile lor, iar pentru sinuzită acută s-au utilizat codurile J01.0, J01.1, J01.2, J01.3, J01.4, J01.8 și J01.9.

Criteriile de includere au fost: diagnostic principal/secundar de OA și/sau SA conform codurilor ICD-10, implicarea otică și/sau sinusală evaluată de medicul ORL și regăsită în dosarul pacientului, date complete în foile de observație. Fișele pacienților au fost evaluate din punct de vedere al consultului ORL și al epicrizei și a fost confirmată includerea în studiu, dar și tipul de afectare otică și/sau sinusală.

Am clasificat cazurile de OA în patru categorii – otită externă acută (OEA), otită medie acută congestivă (OMACo), otită medie acută seroasă (OMASe), otită medie acută purulentă (OMAPu) și cazurile de SA în patru categorii – sinuzită maxilară acută (SMA), sinuzită etmoidală acută (SEA), sinuzită sfenoidală acută (SSA), sinuzită frontală acută (SFA).

Pentru fiecare pacient am colectat – date demografice, istoric medical, date clinice, rezultate investigații de laborator, rezultate investigații imagistice, context etiologic, evoluție pe parcursul spitalizării, durata de spitalizare.

Pacienții au fost împărțiți în șapte categorii de vârste - sugari (0 – 12 luni), preșcolari mici (13 – 35 luni), preșcolari (3 – 4 ani), școlari (5 – 13 ani), adolescenți (14 – 17 ani), adulți (18 – 64 ani) și vârstnici (65 ani și peste).

Analiza statistică a fost realizată utilizând software-ul SPSS IBM versiunea 25.

## **Rezultate**

### **4.1. Analiză generală a lotului**

- Am identificat un număr total de 2211 cazuri eligibile care au fost incluse în analiza finală, cu predominanța sexului masculin (52.6%). Per total, în rândul populației pediatrice au predominat cazurile la sexul masculin, iar la populația adultă au predominat cazurile la sexul feminin.
- Au predominat cazurile pediatrice (63.5%), iar majoritatea pacienților au fost spitalizați în perioada pre-pandemică (2018-2019, 71.1%).
- Incidența globală a cazurilor de otită acută a fost de 56.6%, iar cea a sinuzitelor acute a fost de 51.2%.
- În rândul pacienților cu otită acută, au predominat cazurile de otită medie acută congestivă (51.9%), urmate de cazurile de otită medie acută purulentă (26.7%) și otită

medie acută seroasă (17.2%). Incidența otitei acute externe a fost de 2.6%. În cea mai mare parte a cazurilor a fost identificată afectarea otică unilaterală (70.0%).

- În rândul pacienților cu sinuzită acută, 89.6% au fost localizate la nivelul sinusurilor maxilare, 31.6% la nivelul sinusurilor etmoidale, 18.3% la nivelul sinusurilor frontale și 5.6% la nivelul sinusurilor sfenoidale.
- Sinuzitele acute au fost mai frecvente la pacienții de sex feminin comparativ cu otitele acute care au fost mai frecvente la pacienții de sex masculin ( $p < 0.001$ ).
- Per total cazurile de otită acută au fost semnificativ mai frecvente la populația pediatrică, comparativ cu cazurile de sinuzită acută care au fost semnificativ mai frecvente la populația adultă ( $p < 0.001$ ).
- Per global, durata de spitalizare nu a diferit între pacienții cu otită acută și cei cu sinuzită acută, însă afectarea dublă concomitentă (otică și sinusală) a crescut durata mediană de spitalizare cu 2 zile, de la 5 la 7 zile.
- În rândul populației pediatrice, obezitatea a reprezentat una dintre principalele comorbidități atât pentru cazurile de otită acută (18.5%), cât și pentru cele de sinuzită acută (38.7%).

#### **4.2. Caracteristici ale otitelor acute în populația pediatrică**

- Un total de 1118 cazuri pediatrice cu otită acută au fost incluse în analiza finală.
- Au predominat pacienții de sex masculin (59.0%), iar aproape jumătate din cazuri au fost reprezentate de preșcolari mici (49.4%). Sugarii au reprezentat 10.6% din cazuri. [8]
- Mediana lotului pediatric cu otite acute a fost de 2.4 ani (IQR: 1.5, 4.0 ani).
- Tabloul clinic al copiilor care au primit diagnostic de otită acută a fost dominat de febră (88.7%), tuse (57.5%) și congestie nazală (53.0%).
- La sugari, prezența congestiei nazale a fost asociată semnificativ cu implicarea otică, comparativ cu celelalte grupe de vârstă ( $p=0.001$ ), iar otalgia ( $p<0.001$ ) și cefaleea ( $p<0.001$ ) au fost semnificativ mai frecvente în rândul școlărilor și adolescenților comparativ cu celelalte grupe de vârste pediatrice.
- Otita medie acută congestivă a fost cel mai frecvent tip de afectare otică în rândul copiilor (53.3%). Aproape o treime dintre copii (27.6%) au fost diagnosticați cu otită medie acută purulentă, iar 18.1% dintre cazuri au fost clasificate ca otite medii acute seroase. Doar 1% dintre copii au fost diagnosticați cu otita externă acută (OEA).

- Otalgia a fost semnificativ statistic mai comună la copiii diagnosticați cu otită medie acută purulentă (55.3%) și la cei cu otită externă acută (81.8%,  $p < 0.001$ ), în timp ce odinofagia a fost mai frecventă la pacienții cu otită medie acută seroasă și otită medie acută congestivă ( $p < 0.001$ ).
- Otita medie acută purulentă în rândul populației pediatrice a asociat valori ridicate ale leucocitelor ( $p < 0.001$ ), neutrofilelor ( $p = 0.001$ ) și pentru a sindromului inflamator (fibrinogen,  $p = 0.002$ , VSH,  $p = 0.019$  și PCR,  $p = 0.003$ ).
- Mediana vârstei a fost mai mare pentru pacienții cu otită externă acută comparativ cu celelalte tipuri de otite acute (4.5 ani (IQR: 1.2, 7.3 ani)).
- Pentru 555 cazuri (49.8%) s-a decelat infecție virală, cu virus identificat, concomitent cu episodul de otită acută. Cele mai frecvente infecții au fost cu virusurile gripale (20.5%), urmată de SARS-CoV-2 (5.8%) și adenovirus (4.9%). Un număr de 38 de copii cu otită acută au fost diagnosticați cu rujeolă. În 31 din 49 cazuri de otită acută purulentă s-a izolat *Streptococcus pneumoniae* din cultura secreției otice, iar pentru celelalte 18 cazuri izolarea streptococică s-a realizat după apariția perforației spontane a membranei timpanice.

#### 4.3. Caracteristici ale sinuzitelor acute în populația pediatrică

- Un total de 351 de cazuri de sinuzită acută au fost incluse în analiză.
- Au predominat cazurile de sex masculin (56.7%), iar majoritatea (61.5%) au fost în rândul copiilor școlari (5 – 13 ani, 61.5%). Nu a fost identificat niciun caz la sugari, și doar 28 de cazuri (8.0%) la copilul mic (1-2 ani). Mediana vârstei a fost de 8.75 ani (IQR: 5.75, 12.1 ani).
- Au predominat cazurile de sinuzită acută maxilară (320, 91.2%), urmate de cele de sinuzită acută etmoidală (87, 24.8%), sinuzită acută frontală (52, 14.8%), și doar 9 cazuri (2.6%) de sinuzită sfenoidală.
- Tabloul clinic al copiilor cu sinuzită acută a fost dominat de febră (86%), tuse (48.1%), obstrucție nazală (47.6%) și cefalee (45.9%).
- Cefaleea a fost semnificativ mai frecventă la copii mari, școlari și adolescenți, comparativ cu copii mici și preșcolari ( $p < 0.001$ ).
- Nu am identificat modificări ale tabloului clinic sau al parametrilor de laborator care să se asocieze semnificativ cu tipul de sinus implicat. De asemenea, durata de spitalizare a fost similară indiferent de regiunea sinuzală afectată.

- Virusurile gripale au fost cel mai frecvent asociate cu implicarea acută a sinusurilor. În 4.3% din cazuri a fost identificat *Streptococcus pneumoniae* ca agent etiologic. În 2.8%, pentru fiecare, afectarea sinuzală a apărut în cadrul rujeolei, respectiv varicelei.

#### 4.4. Caracteristici ale otitelor acute în populația adultă

- Un total de 133 de cazuri de otită au fost incluse în studiu pentru populația adultă.
- Au predominat cazurile la sexul feminin (54.9%). Mediana vârstei a fost de 43 ani (IQR: 30, 57 ani). Distribuția numărului de cazuri a fost invers proporțională cu vârsta, astfel doar 27 de vârstnici au fost diagnosticați cu otită acută în cei 6 ani de studiu analizați.
- Prezența a cel puțin unei boli cronice a fost ridicată, la 62.4% din cazuri.
- Febra (75.2%), tusea (75.2%) și otalgia (43.6%) au fost cele mai frecvente simptome din tabloul clinic al adultului cu otită acută.
- Otita medie acută congestivă a fost cea mai frecvent diagnosticată (53/133, 39.8%), urmată de otita medie acută purulentă (46/133, 34.6%) și otita externă acută (21/133, 15.8%). Cele mai puține cazuri au fost de otită medie acută seroasă (13/133, 9.8%).
- Prezența obstrucției nazale a crescut riscul de otită acută seroasă de 6.1 ori (OR=6.1) față de celelalte tipuri de otită (p=0.002), în timp ce prezența tusei a crescut riscul de otită medie acută congestivă de 2.3 ori (OR=2.3) față de celelalte tipuri de otită (p=0.021).
- Dintre agenți etiologici virali asociați cu implicarea otică la adulți, SARS-CoV-2 a fost identificat în 27 de cazuri (23.3%), iar virusurile gripale în 18 cazuri (13.5%). *Streptococcus pneumoniae* a fost izolat în cultură în 11 cazuri (8.3%), toate de otită medie acută purulentă.
- Otita medie acută purulentă a necesitat o durată semnificativ mai mare de spitalizare comparativ cu celelalte tipuri de otită (mediană de 10.5 zile, p<0.001). De asemenea, pacienții vârstnici, peste 65 de ani, au necesitat cu 5 zile mai mult de spitalizare față de cei sub 65 de ani (13 zile față de 8 zile, p = 0.005).

#### 4.5. Caracteristici ale sinuzitelor acute în populația adultă

- Un total de 729 de cazuri de sinuzită acută au fost incluse în analiză.
- Au predominat cazurile la sexul feminin (57.8%), și la populația adultă până la 65 de ani (86.3%), cu o mediană a vârstei de 40 ani (IQR: 30, 53.5 ani).
- Tabloul clinic a fost dominat de febră (79.7%) și cefalee (63.2%).

- Sinusurile maxilare au fost cel mai frecvent implicate în 81.0% din cazuri, urmate de sinusurile etmoidale (34.8%), sinusurile frontale (20.0%) și sinusurile sfenoidale (7.0%). În majoritatea cazurilor, a fost implicat un singur tip de sinus (56.9%), iar incidența pansinuzitei a fost redusă de doar 1%.
- Sinuzita etmoidală acută a fost identificată la vârste mai mici comparativ cu sinuzita maxilară acută (39 ani vs. 53 ani,  $p < 0.001$ ).
- Durata mediană de spitalizare a fost similar indiferent de tipul de sinuzită acută sau a numărului de sinusuri implicate.

## **Capitolul 5. Studiul 2 – Spitalizarea pacienților cunoscuți cu infecție HIV pentru sinuzite și otite acute**

Infecția HIV reprezintă o provocare continuă pentru întreaga lume, cu un impact considerabil atât la nivel individual, cât și la nivelul sănătății publice. În ciuda terapiilor antiretrovirale eficiente, anual se diagnostichează un număr ridicat de cazuri noi [9], iar mulți pacienți sunt spitalizați pentru boli definatorii SIDA, dar și evenimente non-SIDA sau alte boli acute sau cronice. [10–12]

Datele publicate până în prezent arată o incidență de până la 90% a manifestărilor în sfera ORL la persoanele care trăiesc cu HIV. [13] În România, impactul afecțiunilor ORL la pacienții care trăiesc cu HIV nu a fost încă cuantificat în mod sistematic. Este bine cunoscut că pacienții români infectați cu HIV prezintă o frecvență ridicată a diferitelor condiții cronice, ceea ce contribuie la complexitatea managementului lor medical. În plus, multe dintre aceste persoane necesită spitalizare fie din cauza exacerbării bolilor cronice, fie ca răspuns la diverse episoade infecțioase acute. Această situație subliniază nevoia imperioasă de a aborda într-un mod mai integrat asistența medicală a acestor pacienți, incluzând o atenție sporită asupra diagnosticului și tratamentului prompt al afecțiunilor ORL, care pot influența semnificativ calitatea vieții și prognosticul acestora. O mai bună înțelegere a modului în care afecțiunile ORL afectează pacienții cu HIV ar putea conduce la strategii îmbunătățite de prevenție și tratament, reducând astfel frecvența și severitatea spitalizărilor.

Am realizat o analiză în rândul persoanelor care trăiesc cu infecție HIV și care au fost spitalizate în cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase ”Prof. Dr. Matei Balș”

din București. Studiul a vizat pacienții cu HIV ce au fost internați cu patologii sinuzale acute sau otice acute (ca diagnostic principal sau secundar) în perioada ianuarie 2018 – decembrie 2023. Institutului Național de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș" din București asigură coordonarea națională a managementului pacienților cu infecție HIV.

În analiză am inclus persoane care trăiesc cu infecție HIV și care au fost spitalizați în cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș" din București pe durata studiului pentru patologie infecțioasă acută (debutul simptomatologiei nu mai târziu de șapte zile anterior spitalizării) și au fost diagnosticați de către medicul specialist ORL cu otită acută (OA) și/sau sinuzită acută (SA).

Identificarea pacienților s-a făcut utilizând codurile de diagnostic ICD-10, pentru otită s-au utilizat codurile H60, H62, H65, H66 și H67 cu toate subtipurile lor, pentru sinuzită s-au utilizat codurile J01.0, J01.1, J01.2, J01.3, J01.4, J01.8 și J01.9, iar pentru infecția HIV s-au utilizat codurile B20, B21, B22, B23.0, B24, Z11.4, Z20.6, Z83.0

Criteriile de includere au fost: diagnostic principal/secundar de OA și/sau SA conform codurilor ICD-10, implicarea otică și/sau sinusală evaluată de medicul ORL și regăsită în dosarul pacientului, date complete în foile de observație. Fișele pacienților au fost evaluate din punct de vedere al consultului ORL și al epicrizei și a fost confirmată includerea în studiu, dar și tipul de afectare otică și/sau sinusală.

Am clasificat cazurile de OA în patru categorii – otită externă acută (OEA), otită medie acută congestivă (OMACo), otită medie acută seroasă (OMASe), otită medie acută purulentă (OMAPu) și cazurile de SA în patru categorii – sinuzită maxilară acută (SMA), sinuzită etmoidală acută (SEA), sinuzită sfenoidală acută (SSA), sinuzită frontală acută (SFA).

Pentru fiecare pacient am colectat – date demografice, date clinice (semne și simptome), date privind rezultatele parametrilor de laborator (hemogramă, biochimie, sindrom inflamator), date privind rezultatele evaluărilor imagistice, stadiul infecției HIV, tratamentul antiretroviral, context etiologic, evoluție, complicații, durata de spitalizare.

Pacienții au fost împărțiți în trei categorii de vârste – copii (< 18 ani), adulți (18 – 64 ani) și vârstnici (>65 ani).

Analiza statistică a fost realizată utilizând software-ul SPSS IBM versiunea 25.

## **Rezultate**

- Un total de 179 de cazuri de pacienți care trăiesc cu infecție HIV au fost identificați ca fiind spitalizați cu diagnosticele de otită acută și/sau sinuzită acută. [14]

- Cazurile de sinuzită acută au avut o incidență semnificativ mai mare față de cazurile de otită acută (83.1% vs. 22.9%).
- Au predominat cazurile la pacienții de sex feminin (58.1%), cu o mediană a vârstei de 32.5 ani (IQR: 29.5, 42.3 ani).
- Majoritatea pacienților cu HIV se aflau în stadiul C3 (n = 103, 57.5%), urmați de stadiul B2 (n = 23, 12.8%) și de stadiul C2 (n = 16, 8.9%).
- Incidența afectarea sinusurilor la pacienții cu HIV a fost similară cu cea din populația generală (a se vedea concluziile de la studiul 1): sinusurile maxilare (94.0%), sinusurile etmoidale (31.5%), sinusurile frontale (21.5%) și sinusurile sfenoidale (1.3%).
- În mod similar, tipurile de implicare otică la persoanele care trăiesc cu HIV sunt asemănătoare cu populația generală (a se vedea concluziile de la studiul 1), cu un procent mai ridicat de otite medii acute purulente și otite externe acute: otită medie acută congestivă - 34.1%, otită medie acută purulentă - 31.7%, otită medie seroasă - 19.5% și otită externă acută - 14.7%.
- Stadiul infecției HIV, sexul sau prezența unor patologii cronice asociate nu au favorizat sau predispus la infecția unui anumit sinus paranasal sau la un subtip specific de otite acute ( $p > 0.05$  pentru fiecare caz).
- Am identificat că mediana vârstei pacienților cu sinuzită maxilară acută a fost semnificativ mai scăzută decât a celorlalte tipuri de sinuzite acute (32.9 de ani vs. 43.7 ani,  $p=0.043$ ). În mod similar, cazurile de otită medie acută congestivă au fost identificate la pacienți mai tineri (28.2 ani vs. 43.7 ani,  $p = 0.007$ ). Implicarea otică sub formă de otită externă acută a fost decelată la pacienții cu o mediană a vârstei mai ridicată comparativ cu alte tipuri de otită (49.5 ani vs. 30 ani,  $p = 0.001$ ).
- Nu au existat diferențe semnificative în frecvența otitelor acute sau sinuzitelor acute în raport cu nivelul limfocitelor CD4 sau aderența sau tipul tratamentului antiretroviral.
- Tabloul clinic a fost dominat de febră (65.9%), congestie nazală (63.7%) și cefalee (58.7%). Pacienții cu sinuzită acută au prezentat mai frecvent simptome precum congestie nazală ( $p<0.001$ ) sau cefalee ( $p=0.001$ ) și au avut deviație de sept subiacentă ( $p = 0.018$ ) sau hipertrofia cornetelor nazale inferioare ( $p=0.023$ ), în timp ce pacienții cu otită acută au prezentat cel mai frecvent otalgie ca simptom principal ( $p<0.001$ ).
- Am identificat o valoare mai crescută a medianeii duratei de spitalizare pentru cei diagnosticați cu otită acută (8.5 zile) față de pacienții spitalizați pentru sinuzită acută (7 zile,  $p=0.016$ ).

## **Capitolul 6. Studiul 3 – Impactul infecției cu virusurile gripale în dezvoltarea otitelor și sinuzitelor acute – aspecte clinico – evolutive**

Deși este o boală care beneficiază de profilaxie specifică prin vaccinare dar și de un tratament antiviral eficient, gripa rămâne una dintre cele mai importante infecții virale la om. Numărul cazurilor de gripă este crescut în fiecare an, multe dintre acestea fiind spitalizate, în special datorită complicațiilor. Printre aceste complicații, otita acută (OA) și sinuzita acută (SA) ocupă un loc important [15,16] având un impact semnificativ asupra calității vieții pacienților și, în același timp, generând costuri suplimentare pentru sistemele de sănătate. Într-un studiu recent pe o cohortă pediatrică sub 14 ani cu gripă, OA a ocupat primul loc printre complicații, urmată de pneumonie și sinuzită [17,18]. Suprainfecțiile bacteriene, în special cu cele care colonizează nazo-faringele sunt responsabile de apariția otitelor și/sau sinuzitelor acute la pacienții cu gripă. *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* și *Haemophilus influenzae* sunt frecvent incriminați ca agenți bacterieni care complică gripa [17].

Am efectuat un studiu în rândul cazurilor spitalizate pentru gripă care au prezentat complicații de tip otită acută sau sinuzită acută în perioada ianuarie 2018 – decembrie 2023. Toate cazurile incluse în analiză au fost spitalizate în Institutul Național de Boli Infecțioase (INBI) „Prof. Dr. Matei Balș”.

Am inclus în analiză toate cazurile consecutive de gripă (populație pediatrică și adultă) la care prezența virusurilor gripale a fost documentată prin RT-PCR (monoplex sau multiplex) și la care pe parcursul spitalizării în urma evaluării de către medicul specialist ORL au fost evidențiate complicații de tip otită acută și/sau sinuzită acută. Au fost excluse cazurile la care diagnosticul de gripă a fost pus prin teste rapide de detecție antigenică, cele cu date incomplete în sistemul informatic sau în dosarul pacientului și cele la care au fost identificate alte co-infecții virale prin RT-PCR multiplex sau teste rapide de detecție antigenică.

Identificarea cazurilor s-a făcut în sistemul informatic pe baza codurilor ICD-10 specifice infecției cu virusurile gripale: J10, J11, pentru otită s-au utilizat codurile H60, H62, H65, H66 și H67 cu toate subtipurile lor, iar pentru sinuzită s-au utilizat codurile J01.0, J01.1, J01.2, J01.3, J01.4, J01.8 și J01.9. Toate cazurile au fost verificate pentru îndeplinirea criteriilor de includere. Pentru fiecare caz eligibil au fost colectate din dosarele pacienților

Am clasificat cazurile de OA în patru categorii – otită externă acută (OEA), otită medie acută congestivă (OMACo), otită medie acută seroasă (OMASe), otită medie acută (OMA) și cazurile de SA în patru categorii – sinuzită maxilară acută (SMA), sinuzită etmoidală acută (SEA), sinuzită sfenoidală acută (SSA), sinuzită frontală acută (SFA), sinuzită acută neclasificată (SANE).

Pentru fiecare pacient am colectat – date demografice, date privind semnele și simptomele, rezultatele investigațiilor de laborator, rezultatele evaluărilor imagistice, context etiologic, durata de spitalizare.

Pacienții au fost împărțiți în trei categorii de vârste – copii (< 18 ani), adulți (18 – 64 ani) și vârstnici (>65 ani).

Analiza statistică a fost realizată utilizând software-ul SPSS IBM versiunea 25.

## Rezultate

- Un total de 1571 de cazuri de gripă confirmată prin RT-PCR au fost spitalizate în timpul perioadei analizate. Incidența cumulată a otitei și sinuzitei a fost de 20.6% (324 cazuri), astfel 233 cazuri (71.9%) au fost diagnosticate cu otită acută și 122 (37.7%) cu sinuzită acută. Dintre acestea, 31 cazuri (9.4%) au avut afectare dublă otită-sinuzită.[19]
- Mediana vârstei a fost de 4.0 ani (IQR: 2.1, 11.4), cu predominanța cazurilor pediatrice (80.6%), doar 9 cazuri fiind întâlnite la vârstnici (2.8%).
- Sinuzita acută a fost semnificativ mai frecventă la adulți față de cazurile de otită acută, astfel mediane vârstelor între afectarea sinuzală și otică au diferit semnificativ, 28.2 ani vs. 2.7 ani ( $p<0.001$ ).
- Virusurile gripale de tip A au fost identificate cel mai frecvent la 67.2% dintre pacienți, fără diferențe semnificative între implicarea otică sau sinuzală ( $p=0.486$ ).
- Tabloul clinic a fost dominat de simptomatologie specifică gripei, febră (97.2%), tuse (80.2%) și congestie nazală (65.4%). Otagia a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu otită acută (53.5%,  $p<0.001$ ), cefaleea a fost întâlnită mai frecventă la cei cu sinuzită acută (50.5%,  $p<0.001$ ), în timp ce congestia nazală a fost mai frecventă la pacienții cu afectare dublă otită și sinuzită (90.3%  $p=0.009$ ).
- Nu am identificat modificări semnificative ale analizelor de sânge, cu excepția scăderii numărului de limfocite mai frecvent la cei cu sinuzită acută (86.7%  $p<0.001$ ), și creșterea numărului de monocite la cei cu otită acută (31.0%,  $p<0.001$ ).

- Mediana duratei de spitalizare a fost de 4 zile (IQR:3, 6 zile) și a crescut cu o zi la cei cu afectare dublă otită și sinuzită (5 zile (IQR:3, 7 zile),  $p=0.314$ ). Prezența bolilor cronice sau vârsta nu au influențat durata spitalizării în niciunul din grupurile analizate ( $p>0.05$ , pentru fiecare).
- Mai mult de jumătate din cazurile de otită acută au fost de tip congestiv (56.7%), iar cel mai frecvent afectarea a fost unilaterală (70.8%). Sinuzita maxilară acută a fost cea mai frecventă în rândul implicării sinuzale (79.5%). În 28 cazuri (23.0%) a fost documentată afectarea a două sinusuri diferite, iar în 3 cazuri (2.5%) a trei sinusuri diferite.
- Infecția cu virusul gripal B a crescut riscul de otită medie acută congestivă de 2.1 ori ( $p=0.020$ , OR=2.1), iar virusurile gripale A au crescut riscul de sinuzită maxilară acută de 2.7 ori ( $p=0.029$ , OR=2.7).
- Nu au existat diferențe a duratei de spitalizare în funcție de tipul de gripă sau tipul de otită sau sinuzită ( $p>0.05$  pentru toate).

## Concluzii finale și contribuții personale

Am efectuat 3 studii care au evidențiat aspecte epidemiologice, clinice și evolutive de mare importanță în rândul pacienților pediatriei și adulți spitalizați pentru otită acută și/sau sinuzită acută în afara unui centru de îngrijire specializat ORL. Rezultatele obținute completează în mod remarcabil literatura de specialitate oferind o imagine comprehensivă asupra impactului acestor patologii în rândul populației din țara noastră. Din fiecare capitol, am publicat rezultatele în reviste indexate Web of Science cu scopul de a disemina datele obținute pentru a îmbunătăți cunoașterea medicală, practica clinică, deciziile de sănătate publică, dar și pentru a deschide oportunitatea unor noi direcții de cercetare.

Rezultatele prezentate anterior la fiecare capitol în parte, sunt de interes pentru practica medicală actuală. Astfel, datele furnizate prin studiile efectuate în teza de doctorat pot fi utilizate pentru:

- identificarea grupelor de risc și adaptarea tratamentelor deoarece concluziile studiului indică o incidență mai mare a otitelor acute în rândul populației pediatriei și a sinuzitelor acute în rândul adulților, evidențiind în același timp diferențe între sexe. La copiii mici de sex masculin predomină otitele, iar la adulți și femei, sinuzitele sunt mai frecvente. Această informație permite medicilor să fie mai atenți și să adapteze strategiile de diagnostic și tratament în funcție de vârstă și sexul pacientului.
- personalizarea îngrijirilor în funcție de tabloul clinic și tipul de otită acută sau sinuzită acută, deoarece prin studiile efectuate se detaliază tipurile de otite și sinuzite și simptomele predominante asociate fiecărui tip, oferind o bază solidă pentru personalizarea tratamentului. De exemplu, pacienții cu otită medie acută purulentă, care necesită o spitalizare mai lungă, trebuie să fie atent identificați și trebuie aplicat un management corect pentru reducerea duratelor de spitalizare și a eventualelor complicații.
- monitorizarea atentă a pacienților cu infecții virale de tract respirator superior deoarece, în special în populația pediatrică am identificat o legătură directă cu implicarea otică și sinuzală. De asemenea, concluziile referitoare la incidența crescută a otitelor și sinuzitelor acute la pacienții cu gripă și identificarea agenților patogeni specifici, cum ar fi *Streptococcus pneumoniae*, sunt esențiale pentru dezvoltarea unor scheme terapeutice eficiente. Aceasta include utilizarea adecvată a antibioticelor pentru a evita rezistența microbiană și pentru a asigura un tratament eficient. De asemenea, studiul subliniază

importanța vaccinării împotriva gripei și a *Streptococcus pneumoniae* pentru reducerea incidenței complicațiilor ORL.

- monitorizarea atentă a persoanelor care trăiesc cu infecție HIV, deoarece așa cum am arătat persoanele cu HIV au o incidență mai mare a sinuzitelor comparativ cu otitele, iar concluziile studiului subliniază necesitatea unui management specific și integrat pentru pacienții imunocompromiși. Aceasta implică monitorizarea acestor pacienți și adoptarea unor măsuri preventive pentru a reduce riscul de complicații. Integrarea acestor concluzii în ghidurile clinice poate îmbunătăți semnificativ calitatea vieții acestor pacienți și poate reduce durata și severitatea spitalizărilor.
- dezvoltarea de strategii de prevenție și reducere a duratei de spitalizare, deoarece identificarea factorilor care prelungesc spitalizarea, cum ar fi afectarea concomitentă otică și sinuzală, ajută la dezvoltarea unor strategii de intervenție precoce și eficientă. Aceste strategii pot include tratamente combinate și monitorizare corespunzătoare pentru pacienții cu afectare dublă, reducând astfel timpul de recuperare și optimizând resursele medicale. De asemenea, educarea pacienților privind semnele și simptomele precoce poate contribui la reducerea duratei de spitalizare și la prevenirea complicațiilor.
- conștientizarea importanței diagnosticării și tratamentului precoce, deoarece concluziile subliniază necesitatea unui diagnostic precoce și precis, mai ales în cazul pacienților pediatrici, pentru a evita complicațiile și a reduce durata spitalizării. Implementarea unor programe de screening ORL și diagnostic rapid în spitale și clinici poate îmbunătăți semnificativ rezultatele tratamentelor și poate preveni evoluția severă a otitelor și sinuzitelor.

Concluziile prezentei lucrări deschid multiple direcții de cercetare viitoare. Printre acestea, se numără:

- analiza evoluției pacienților cu otite și sinuzite pe o perioadă mai lungă de timp ar putea oferi informații suplimentare despre complicațiile pe termen lung și despre eficiența tratamentelor administrate. Acest tip de studii ar putea ajuta la dezvoltarea unor protocoale de tratament pe termen lung și la îmbunătățirea strategiilor de prevenție.
- investigații asupra costurilor asociate cu spitalizarea și tratamentul otitelor și sinuzitelor acute ar putea oferi perspective importante pentru optimizarea resurselor în sistemul de sănătate. Astfel de studii ar putea, de asemenea, să evidențieze importanța prevenirii și tratamentului precoce în reducerea costurilor medicale.

- cercetarea eficienței noilor antibiotice, antivirale și a altor tratamente inovatoare în gestionarea otitelor și sinuzitelor ar putea îmbunătăți semnificativ rezultatele tratamentelor. Studiile clinice care testează noi tehnologii, cum ar fi diagnosticarea rapidă prin tehnici de biologie moleculară, ar putea accelera procesul de diagnosticare și tratare.
- crearea unor noi metode de diagnostic pentru otitele acute, de exemplu utilizarea endoscopiei digitale cu capacitate diagnostică pentru diferite tipuri de patologii otice folosind modele mari de limbaj digital, care pot realiza un diagnostic cu acuratețe mare și pot urmări evoluția unor boli otice în timp real.
- studiile viitoare ar putea investiga mai detaliat rolul vaccinării, în special împotriva virusurilor gripale și a altor patogeni respiratori, în prevenirea otitelor și sinuzitelor. Eficiența programelor de vaccinare ar putea fi evaluată prin monitorizarea incidenței acestor afecțiuni în populațiile vaccinate comparativ cu cele nevaccinate.

Implementarea acestor direcții de cercetare poate contribui semnificativ la îmbunătățirea îngrijirii pacienților cu afecțiuni ORL și la optimizarea resurselor în sistemul de sănătate, oferind totodată perspective noi pentru dezvoltarea de tratamente și strategii preventive mai eficiente.

## Bibliografie

1. Schilder AGM, Chonmaitree T, Cripps AW, Rosenfeld RM, Casselbrant ML, Haggard MP, et al. Otitis media. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Sep 8;2(1):16063.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology journal*. 2020 Feb 1;0(0):1–464.
3. Lee S, Fernandez J, Mirjalili SA, Kirkpatrick J. Pediatric paranasal sinuses- Development, growth, pathology, & functional endoscopic sinus surgery. *Clin Anat*. 2022 Sep;35(6):745–61.
4. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Jun 29;16(6):355–67.
5. Ibekwe T, Fasanla A. Telemedicine in otorhinolaryngological practice during COVID-19 pandemic. *Nigerian Medical Journal*. 2020;61(3):111.
6. Duwe SC, Schimdt B, Gärtner BC, Timm J, Adams O, Fickenscher H, et al. Prophylaxis and treatment of influenza: options, antiviral susceptibility, and existing recommendations . *GMS Infect Dis*. 2021 Sep;
7. Geretti AM, Brook G, Cameron C, Chadwick D, French N, Heyderman R, et al. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015. *HIV Med*. 2016 Aug 29;17(S3).
8. Pleșca V Ș., Streinu- Cercel A; Săndulescu O; Drăgănescu AC; Hainăroșie R ; Pleșca AD. Incidence and Characteristics of Pediatric Patients with Acute Otitis Hospitalized in a Romanian Infectious Diseases Hospital. *Children*. 2024;11.
9. World Health Organization. Global HIV Programme: HIV data and statistics 2023 [18 April 2024]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics>.
10. Rein SM, Lampe FC, Johnson MA, Bhagani S, Miller RF, Chaloner C, et al. All-cause hospitalization according to demographic group in people living with HIV in the current antiretroviral therapy era. *AIDS*. 2021 Feb 2;35(2):245–55.
11. Liu Y, Hao Y, Xiao J, Wu L, Liang H, Han J, et al. Trends in rates and causes of hospitalization among people living with HIV in the antiretroviral therapy era: A retrospective cohort study in China, 2008–2020. *Front Public Health*. 2022 Nov 8;10.

12. Ramos-Rincon JM, Menchi-Elanzi M, Pinargote-Celorio H, Mayoral A, González-Alcaide G, de Mendoza C, et al. Trends in hospitalizations and deaths in HIV-infected patients in Spain over two decades. *AIDS*. 2022 Feb 1;36(2):249–56.
13. Shija PS, Karaba JA, Philemon RN, Minja BL, Mtenga PP, Katundu DR. Prevalence of Ear Nose and Throat (ENT) Manifestations Among HIV Seropositive Patients at a Tertiary Hospital in Northern Tanzania: A Descriptive Cross-Sectional Study. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*. 2020 Sep;Volume 12:425–9.
14. Plesca VS.; Miron VD; Marinescu AG; Drăgănescu AC; Pleșca AD; Săndulescu O; Voiosu C; Hainăroșie R; Streinu-Cercel A. Hospitalizations for Acute Otitis and Sinusitis in Patients Living with HIV: A Retrospective Analysis of a Tertiary Center in Romania. *J Clin Med*. 2024 Jun;13(11).
15. Nokso-Koivisto J, Marom T, Chonmaitree T. Importance of viruses in acute otitis media. *Curr Opin Pediatr*. 2015 Feb;27(1):110–5.
16. Heikkinen T, Chonmaitree T. Importance of Respiratory Viruses in Acute Otitis Media. *Clin Microbiol Rev*. 2003 Apr;16(2):230–41.
17. Rynda-Apple A, Robinson KM, Alcorn JF. Influenza and Bacterial Superinfection: Illuminating the Immunologic Mechanisms of Disease. *Infect Immun*. 2015 Oct;83(10):3764–70.
18. Hoy G, Kuan G, López R, Sánchez N, López B, Ojeda S, et al. The Spectrum of Influenza in Children. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):e1012–20.
19. Pleșca VȘ; Marinescu A; Voiosu C; Drăgănescu A; Streinu-Cercel A; Vilaia A; Hainăroșie R ; Pleșca D; Săndulescu O. Occurrence of acute otitis and sinusitis in patients hospitalized for influenza. *Germes*. 2024 Mar;14(1):38–44.

### **Articole publicate din studiile efectuate în cadrul tezei de doctorat**

1. GERMS, 14(1), 2024, IF – 1.7: **Pleşca VŞ**, Marinescu AG, Voiosu C, Drăgănescu AC, Streinu-Cercel A, Vilaia A, Hainăroşie R, Pleşca DA, Săndulescu O. Occurrence of acute otitis and sinusitis in patients hospitalized for influenza. GERMS. 2024;14(1):38-44. doi: 10.18683/germs.2024.1416
2. Journal of Clinical Medicine, 13(11), IF – 3: **Pleşca, V.S.**; Miron, V.D.; Marinescu, A.G.; Drăgănescu, A.C.; Pleşca, A.D.; Săndulescu, O.; Voiosu, C.; Hainăroşie, R.; Streinu-Cercel, A. Hospitalizations for Acute Otitis and Sinusitis in Patients Living with HIV: A Retrospective Analysis of a Tertiary Center in Romania. J. Clin. Med. 2024, 13,3346. <https://doi.org/10.3390/jcm13113346>
3. Children, 11(832), 2024, IF – 2: **Pleşca, V.Ş.**; Streinu-Cercel, A.; Săndulescu, O.; Drăgănescu, A.C.; Hainăroşie R.; Pleşca A.D. Incidence and Characteristics of Pediatric Patients with Acute Otitis Hospitalized in a Romanian Infectious Diseases Hospital. Children 2024, 11, 832. <https://doi.org/10.3390/children11070832>