



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

**CULEGERE**  
DE ARTICOLE ȘTIINȚIFICE CONSACRATĂ  
ANIVERSĂRII A 90-A DE LA NAȘTEREA  
ILUSTRULUI MEDIC ȘI SAVANT  
NICOLAE TESTEMIȚANU

CHIȘINAU  
2017

Aprobată de către Senatul USMF *Nicolae Testemițanu*  
(Proces-verbal nr. 6/3 din 21.09.2017)

### **Colegiul de redacție**

- Redactor-șef:** **Ion Ababii**, rector, academician al AȘM, dr. hab. șt. med., profesor universitar, Om Emerit
- Redactor responsabil:** **Gheorghe Rojnovanu**, prorector pentru activitate științifică, dr. hab. șt. med., profesor universitar
- Membrii:** **Ghenadie Curocichin**, șef departament, Departamentul Știință, dr. hab. șt. med., profesor universitar  
**Didina Nistreanu**, secretar științific al Senatului, dr. filos., conferențiar universitar  
**Silvia Ciubrei**, șef departament, Departamentul Comunicare și Relații Publice  
**Dumitru Tintiuc**, șef catedră, Catedra de medicină socială și management sanitar „Nicolae Testemițanu”, dr. hab. șt. med., profesor universitar  
**Iulian Grossu**, conferențiar universitar, Catedra de medicină socială și management sanitar „Nicolae Testemițanu”, dr. șt. med.  
**Dumitru Chesov**, specialist coordonator, Departamentul Știință, dr. șt. med., asistent universitar
- Redactori coordonatori:** **Alexei Levițchi**, specialist coordonator, Departamentul Știință, dr. șt. biol.  
**Elena Marinciuc**, inspector superior, Departamentul Știință
- Redactori literari:** **Viorica Cazac**, lector universitar  
**Larisa Bogdan**, lector universitar  
**Natalia Doronin**, asistent universitar  
**Liuba Maxian**, lector universitar  
**Liliana Panciuc**, asistent universitar  
**Marcela Șimanschi**, lector universitar  
**Felicia Șvedov**, asistent universitar  
**Olga Tumuruc**, asistent universitar
- Asistentă computerizată:** **Oksana Muntian**
- Design:** **Andrei Ichim**, designer grafic, Departamentul Comunicare și Relații Publice

Lucrările prezentate au fost recenzate.

#### **DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII**

**Culegere de articole științifice consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu** / Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Rep. Moldova ; col. red.: Ion Ababii (red.-șef). – Chișinău : Medicina, 2017. – 343 p.

Cuprins, rez. paral.: lb. rom., engl., rusă. – Bibliogr. la sfârșitul art. – 120 ex.

ISBN 978-9975-82-063-9.

61:378.661(478-25)(082)

C 94

## PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI PROCESULUI INFLAMATOR ÎN PNEUMONIILE COMUNITARE ASOCIATE CU OBEZITATEA (Revista literaturii)

*Diana Fetco*<sup>1</sup> – asist. univ., *Tatiana Dumitraș*<sup>1</sup> – conf. univ., dr. șt. med.,  
*Sergiu Matcovschi*<sup>1</sup> – prof. univ., dr. hab. șt. med., *Grigore Dumitraș*<sup>2</sup> – conf. univ., dr. șt. med.,  
*Valeriu Chimacovschi*<sup>3</sup> – medic internist

<sup>1</sup>Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă,

<sup>2</sup>Catedra de histologie, citologie și embriologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”;

<sup>3</sup>IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”

tel. +373 69030265, *diana.fetco@usmf.md*

### Rezumat

Pneumoniile comunitare reprezintă cele mai răspândite patologii ale căilor respiratorii inferioare. Totodată, constituie o cauză de spitalizare frecventă a pacienților din întreaga lume, inclusiv și din cele mai dezvoltate țări. La fel, pneumoniile comunitare au un impact substanțial în direcția morbidității și mortalității populației, creșterea costurilor economice și implementarea modificărilor în strategiile de tratament la nivel mondial. La rândul său, obezitatea nu este doar o problemă etică, dar și una medicală, fiind considerată o afecțiune complexă metabolică. Obezitatea rămâne a fi o preocupare actuală în domeniul sănătății publice. Mai mult decât atât, obezitatea se consideră a fi asociată inflamației sistemice cronice, care este condiționată de creșterea nivelului de citokine proinflamatorii, ca urmare a creșterii masei țesutului adipos. În articolul respectiv s-a propus drept scop efectuarea analizei literaturii științifice referitoare la particularitățile epidemiologice, fiziopatologice, evolutive și de tratament la pacienții cu pneumonii comunitare și obezitate. Conform datelor literaturii studiate, la originea procesului inflamator din cadrul obezității sunt implicate mecanismele de la nivel molecular, rolul de bază revenindu-le citokinelor inflamatorii care au un nivel ridicat la pacienții obezi, ceea ce contribuie la o evoluție mai severă a pneumoniilor comunitare, iar din altă perspectivă acest fenomen asigură un mecanism protector la pacienții respectivi.

**Cuvinte-cheie:** pneumonii comunitare, obezitate, inflamație

### **Summary. Characteristics of inflammatory process evolution in community- acquired pneumonias associated with obesity (Literature review)**

Community-acquired pneumonias are one of the most common lower respiratory tract diseases. At the same time, it is a frequent cause of patient's hospitalization worldwide, including the most developed countries. Similarly, community-acquired pneumonias have a substantial impact in the concerning morbidity, mortality of population, economic costs increase and changes use in treatment strategies worldwide. Obesity is not only an ethical issue but also a health problem being considered a complex metabolic disorder. Obesity remains a current concern in public health. Moreover, obesity is considered to be associated with chronic systemic inflammation, which is subjected to increased levels of pro-inflammatory cytokines as a result of the adipose tissue mass increase. This article aim is the analysis of scientific literature on epidemiological, physiopathological, evolution and therapeutic particularities in patients with community-acquired pneumonias and obesity. According to the studied literature data, concerning the origin of the pulmonary inflammatory process in the obese, mechanisms at the molecular level are involved, the basic role accounts for the inflammatory cytokines that have a high level in the obese patients, which contributes to a much severe community-acquired pneumonias evolution, but on the other hand, this phenomenon provides a protective mechanism in these patients.

**Key words:** community-acquired pneumonia, obesity, inflammation

### **Резюме. Особенности эволюции воспалительного процесса при внебольничных пневмониях у больных с ожирением (Обзор литературы)**

Внебольничная пневмония является наиболее распространенным заболеванием нижних дыхательных путей. В то же время, она является частой причиной госпитализации пациентов во всем мире, в том числе, и в наиболее развитых странах. Так же, внебольничные пневмонии оказывают существенное влияние на заболеваемость и смертность населения, что влечёт за собой увеличение экономических затрат на внедрение изменений в стратегии лечения во всем мире. В свою очередь, ожирение является не только этической, но и медицинской проблемой и считается сложным

нарушением обмена веществ. Ожирение остается актуальной проблемой в области общественного здравоохранения. Кроме того, считается, что ожирение ассоциируется с хроническим системным воспалением, обусловленным ростом уровня провоспалительных цитокинов в результате увеличения массы жировой ткани. В данной статье предлагается анализ научной литературы, изучающей эпидемиологические, физиопатологические, эволюционные и терапевтические особенности у пациентов с внебольничной пневмонией и ожирением. По данным проанализированной литературы, у истоков происхождения воспалительного процесса в ожирении участвуют механизмы на молекулярном уровне, основную роль в которых играют провоспалительные цитокины, уровень которых гораздо выше у пациентов с ожирением, что способствует более тяжелому течению внебольничной пневмонии, но, с другой стороны, обеспечивают защитный механизм данным пациентам.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, ожирение, воспаление

**Introducere.** Pneumonia comunitară este o infecție respiratorie frecventă, cu o înaltă prevalență în populația generală, cu o heterogenitate clinică diversă și grad de severitate variat. Incidența acesteia constituie de la 8-12 cazuri la 1000 de locuitori pe an, iar indicii letalității prin pneumonii comunitare (PC), la pacienții spitalizați, variază de la 1% până la 30%, fiind în medie de 14% [5]. În Moldova, în ultimii 10 ani incidența pneumoniilor variază, cu o tendință de majorare, de la 4 până la 6,6 la 1000 de persoane [4].

La rândul său, obezitatea, reprezintă un interes medical considerabil și un risc major pentru sănătate. Obezitatea a atins proporții pandemice în ultimii ani. La nivel global numărul de persoane supraponderale este de 1,1 miliarde, dintre care 312 milioane sunt obezi [16]. Pentru prima dată, obezitatea a fost abordată ca patologie în 1948, conform recomandărilor OMS (Organizației Mondiale a Sănătății) [23]. Obezitatea este o boală cronică, cu evoluție progresivă, ce asociază o comorbiditate complexă. Evoluția mai severă a pneumoniilor comunitare se întâlnește în rândul persoanelor de vârstă înaintată, pacienților cu multiple comorbidități, în special afecțiuni cardiovasculare, bronhopneumopatie cronică obstructivă, diabetul zaharat, bolile oncologice, la pacienții cu imunitate compromisă și la pacienții obezi. La aceste categorii de pacienți există o tendință de a crește rata morbidității și mortalității, comparativ cu populația generală [38].

Obezitatea crește riscul de dezvoltare a pneumoniilor comunitare din câteva aspecte. În primul rând, obezitatea reduce capacitatea mecanismelor de apărare locală pulmonară, fenomen reversibil după reducerea masei corporale. Adicional, obezitatea are multiple efecte negative asupra sistemului respirator. Creșterea indicelui masei corporale este în corelație cu reducerea capacității vitale pulmonare, capacității pulmonare totale, volumului rezidual și capacității reziduale funcționale. Deasemenea, prezența obezității contribuie în mod direct la reducerea complianței pulmonare. Mai mult decât atât, obezitatea, este asociată cu apariția și manifestarea diferitor patologii cronice, cum ar fi diabetul zaharat sau patologii cardiovasculare, care, la rândul său, constituie un substrat de dezvoltare al pneumoniilor comunitare [16].

Însă rezultatele studiilor recente, referitoare la relația dintre obezitate și riscul de a dezvolta pneumonii comunitare, au fost neconcludente [36]. În timp ce unele studii au indicat creșterea ratei de spitalizare și apariția complicațiilor la pacienții obezi cu pneumonii comunitare [3], alte studii au demonstrat o corelație opusă a acestor patologii, care se numește paradoxul obezității sau paradoxul supraviețuirii pacienților obezi [32].

Dintre aspectele clinice ale obezității face parte sindromul metabolic, patologii cardiace de origine ischemică, diabetul zaharat, patologii oncologice. Un aspect care rămâne de interes aparte pentru medicii de diferit profil rămâne a fi asocierea dintre obezitate și patologii inflamatorii, inclusiv patologii pulmonare, fiind observată o tendință a apariției acestora în rândul persoanelor obeze, prezentând un interes în direcția evoluției și prognosticului pacienților respectivi [30].

**Scopul.** Studiarea literaturii de specialitate referitoare la particularitățile procesului inflamator în cadrul pneumoniilor comunitare la pacienții obezi.

**Materiale și metode.** Au fost cercetate sursele din literatura de specialitate, publicate în bazele de date PubMed, CrossRef și altele, folosind cuvintele-cheie de căutare - „obesity”, „community-acquired pneumonia”, „inflammation”.

## **Rezultate**

**Rolul țesutului adipos în calitate de substrat inflamator în cadrul pneumoniilor comunitare.** Obezitatea este asociată cu creșterea susceptibilității la infecții, inclusiv și la nivelul căilor respiratorii inferioare. Efectul mecanic și fiziopatologic al obezității asupra sistemului respirator este considerabil. Obezitatea influențează negativ schimbul gazos, funcția mușchilor respiratori, volumului pulmonar, crește riscul aspirației și predispune la infecțiile căilor respiratorii inferioare.

Țesutul adipos este constituit din adipocite, iar septurile conjunctive ce trec prin țesutul adipos conțin celule endoteliale, macrofagi și fibroblaști. Având rol de depozit, țesutul adipos stochează lipidele, triacilglicerolii și inhibă eliberarea acizilor grași liberi. În obezitate, adipocitele sunt supraîncărcate cu triacilgliceroli și abilitatea acestora de a depozita lipide scade. În consecință crește nivelul de trigliceride sanguine și acizi grași, urmată de o stocare ectopică a acestora la nivelul mușchilor scheletici, insulele pancreatice și ficat [17]. Deoarece acizii grași sunt liganzi pentru Toll-like receptor-4, implicat în cascada proinflamatorie, creșterea în circulație a acizilor grași influențează procesul inflamator sistemic [40].

Adițional funcției de depozit, țesutul adipos, execută funcția endocrină, prin eliberarea de adipocitokine (hormoni derivați din adipocite care sunt similari structural cu citokinele), reactanții de fază acută, prostaglandine, citokine și alți biomarkeri care influențează procesele inflamatorii locale sau la distanță, cum ar fi IL-6, TNF-alfa, proteina C-reactivă, amiloidul A, complementul C<sub>3</sub>, și altele [41].

Pe parcursul dezvoltării obezitității, adipocitele sunt supuse hipertrofiei, iar vascularizația limitată duce la hipoxie tisulară și apoptoză celulară [15]. Resturile celulare induc eliberarea factorilor chemotactici, cum ar fi monocitele, macrofagii, limfocitele T [27]. Mediatorii proinflamatori produși la nivelul țesutului adipos sunt eliberați în circulația periferică și contribuie nemijlocit la menținerea unui statut inflamator cronic de intensitate redusă [41].

De asemenea, a fost observată corelația dintre obezitate și creșterea numărului leucocitelor, monocitelor, limfocitelor T și neutrofilelor în circulația periferică, comparativ cu pacienții normoponderali [19].

În același timp, obezitatea induce dereglarea homeostaziei leptinei și adiponektinei, implicate în răspunsurile imune și adaptive în cadrul manifestărilor infecțioase. Astfel, datorită procesului inflamator cronic persistent la obezi, este de așteptat o evoluție mai severă a pneumoniilor comunitare. În contrast, gradul redus de inflamație sistemică asociată cu obezitatea ar putea spori răspunsul imun al gazdei la infecțiile pulmonare, și eventual, sporirea capacității de apărare. De aici rezultă ideea controversată dacă subiecții obezi prezintă sau nu prezintă o susceptibilitate crescută la infecțiile pulmonare. Unele studii raportează că subiecții obezi sunt mai susceptibili la contractarea și evoluția pneumoniilor, alte studii vin cu argumente contrare [11].

**Corelația dintre obezitate și pneumoniile comunitare.** Asocierea dintre obezitate și infecțiile pulmonare a fost recunoscută și bine descrisă [16], fiind recunoscut faptul că persoanele obeze prezintă funcție pulmonară alterată. După cum a mai fost menționat, la subiecții obezi se observă diminuarea volumului pulmonar, reducerea complianței pulmonare și a schimbului gazos, are loc afectarea funcției mușchilor respiratori și creșterea rezistenței căilor respiratorii [31]. Aceste modificări demonstrează creșterea riscului infecțiilor pulmonare de etiologie virală și bacteriană, și respectiv reprezintă un substrat de dezvoltare a infecțiilor respiratorii inferioare, inclusiv și pneumoniilor comunitare [33]. Cu toate acestea, relația certă dintre pneumoniile comunitare și obezitate nu a fost pe deplin elucidată. Rezultatele studiilor precedente au relatat concluzii diferite și contrare. Unele dintre acestea susțin evoluția nefavorabilă a pneumoniilor comunitare la subiecții obezi, creșterea numărului de complicații și sporirea ratei mortalității. Pe de altă parte, alte studii, susțin contrariu [38]. Mai mult decât atât, există date care demonstrează efectul protectiv al obezitității în cadrul pneumoniilor comunitare și descreșterea ratei mortalității [22].

Unul din motivele care explică efectul protector al obezitității în cadrul PC ar fi răspunsul inflamator modificat de la nivelul țesutului pulmonar în cazul subiecților obezi. Dar totuși, studiile evaluate au demonstrat creșterea nivelului de citokine pro-inflamatorii asociate cu leziuni pulmonare acute și rata de mortalitate înaltă. La fel, a fost demonstrată creșterea esențială a citokinelor care a fost direct proporțională cu creșterea indicelui masei corporale, în particular – IL-6, IL-8, TNF-alfa, proteina C-reactivă, surfactant proteina-D (SP-D), factorul vonWillebrand. Nivelul acestor citokine au atins limitele maximale la a treia zi de spitalizare, fiind direct proporțional cu indicele masei corporale [34].

O altă explicație posibilă ar fi asociată cu modificările statutului imunologic al pacienților obezi. Astfel, la subiecții obezi este crescut nivelul seric de leptină, hormon produs de adipocite, care participă în reglarea funcției imunologice înnăscute și dobândite [21].

**Influența adipocitokinelor în menținerea procesului inflamator pulmonar.** Leptina a fost descrisă primar ca hormon al sațietății, produs de adipocite, care are rol de a informa gazda referitor la rezervele periferice lipidice. Abilitatea leptinei de a influența răspunsul inflamator, în special la obezi, a fost menționată în numeroase rapoarte, mai ales potențialul de a spori inflamația sistemică și pulmonară. Izoformele leptinei au expresie pe receptorii epitelului bronhial și alveolar, la fel și la nivelul macrofagelor alveolare pulmonare [28]. Creșterea sintezei de leptină în obezitate, este direct proporțională cu dezvoltarea răspunsului proinflamator sistemic și sporirea sintezei de citokine și T limfocite la nivelul țesutului pulmonar, urmată de creșterea permeabilității vasculare și progresarea procesului inflamator pulmonar [13]. Leptina crește activitatea macrofagelor, chemotaxisul neutrofilelor, limfocitelor B și T,

astfel, contribuie la înlăturarea bacteriilor [39]. Prin urmare, nivelul crescut de leptină ar putea contribui la stimularea răspunsului imun la persoanele obeze și de a proteja împotriva infecțiilor pulmonare.

Este cunoscut faptul că alături de leptină, adiponectina, care face parte din clasa adipocitokinelor, la fel are un rol semnificativ în patogeneza bolilor pulmonare. Cele trei tipuri de receptori ai adiponectinei (AdipoR1, AdipoR2, T-cadherin) au expresie la nivel pulmonar, adiponectina fiind izolată din lavajul bronho-alveolar. Astfel, deficiența adiponectinei la nivelul tesutului pulmonar, predispune subiecții obezi la emfizem pulmonar, inducerea unui proces inflamator și remodelare pulmonară, remodelare vaculară în hipertensiunea pulmonară, deci, efect contrar comparativ cu leptina [29].

**Paradoxul obezității și concordanța cu pneumonii comunitare.** Se pare paradoxal, conform relațiilor datelor epidemiologice, faptul că pacienții supraponderali și obezi au înregistrat o rată de supraviețuire mai mare în cazul suportării pneumoniilor comunitare, comparativ cu cei normoponderali. De aici și reiese paradoxul obezității. Aceasta latură a fost evaluată din mai multe aspecte. De exemplu, încă nu este stabilit dacă paradoxul obezității este valabil doar pentru pacienții cu obezitate de gradul I (IMC 30-35 kg/m<sup>2</sup>) sau și pentru cei cu grad mai avansat de obezitate. Tipul de obezitate (metabolică sau hedonică) la fel are un rol semnificativ [37]. Deși datele clinice au demonstrat de multe ori rata de supraviețuire a pacienților obezi, totuși mecanismul fiziopatologic rămâne în mare măsură neclar. Astfel, unul din argumentele discutate se referă la creșterea rezervelor metabolice, care oferă șanse mai mari de supraviețuire pacienților obezi, comparativ cu stările de cașexie [39]. Pierderea în greutate se asociază cu malnutriția și predispunerea la multiple polipatologii asociate, având un impact negativ asupra funcției imune, ceea ce nu este caracteristic pentru subiecții obezi sau supraponderali. În acest context, rezervele metabolice ale pacienților obezi, îi face mai rezistenți față de progresia catabolică a proceselor inflamatorii, cum ar fi și în cazul pneumoniilor comunitare [26].

Un alt argument referitor la paradoxul obezității se atribuie modificărilor statului imunologic și inflamator la subiecții obezi. Este cunoscut faptul că obezitatea contribuie la menținerea unui proces inflamator persistent, la fel și menținerea la un nivel constant al adipocinelor proinflamatorii, produse de adipocite, având un rol crucial în patogeneza obezității [20].

În acest mod, un răspuns inflamator mai pronunțat, elevarea mai marcată a temperaturii corporale, creșterea nivelelor mai înalte de proteina C-reactivă, au fost asociate cu o prognoză mai favorabilă pentru un lot extins de pacienți obezi cu pneumonii comunitare [1]. Astfel, se consideră, în mare măsură, că procesul inflamator marcat și răspunsul imun modificat ar contribui la depășirea episodului infecțios și la o evoluție mai favorabilă a pneumoniilor comunitare [12].

Într-un studiu efectuat pe 1000 de pacienți obezi, care au fost spitalizați cu diagnosticul de pneumonie comunitară de diferită etiologie bacteriană, majoritatea pacienților au manifestat o rată de mortalitate mai redusă cu 56%, comparativ cu cei normoponderali. Acest avantaj este datorat rezervelor nutriționale crescute, care contribuie la reducerea stresului metabolic și inflamator, datorită unui proces inflamator protector general cu producerea leptinei, creșterea numărului de limfocite CD<sub>4</sub> și implicarea celulelor T-helper [25].

**Particularitățile managementului terapeutic al pneumoniilor comunitare.** La administrarea tratamentului antibacterian pacienților obezi apar o serie de probleme. Obezitatea este asociată cu alterarea farmacocineticii și farmacodinamicii preparatelor antibacteriene, modificări ale distribuției și clearance-ului preparatelor antibacteriene, reducerea eficacității, creșterea riscului de toxicitate și dezvoltarea antibioticorezistenței. Aceste modificări necesită ajustarea dozelor preparatelor respective [2]. Odată cu inițierea antibioticoterapiei este necesar de cunoscut faptul că penicilinele, care se utilizează în tratamentul empiric al pneumoniilor comunitare nu acoperă tot spectrul bacterian etiologic la pacienții cu obezitate. Greutatea corporală supraponderală poate influența distribuția substanței active a preparatului antibacterian în organism, legarea cu proteinele plasmatică și metabolismul medicamentului. La pacienții obezi, comparativ cu cei normoponderali, se necesită un volum mai crescut de distribuție de beta-lactame, aminoglicozide, linezolidei, vancomicinei [6].

Având în vedere această particularitate, este recomandabil de majorat doza preparatelor antibacteriene la pacienții obezi și supraponderali, cu scop de a obține concentrația necesară la nivelul focarului infecțios [8].

Recomandările de a utiliza unele din preparatele antibacteriene în doză majorată se datorează faptului că pentru pacienții supraponderali sau obezi este caracteristică o rată de filtrație renală majorată. Astfel, această recomandare este direcționată spre menținerea unei concentrații medicamentoase cu efect terapeutic suficient [10]. Însă, recomandarea dată nu este pe deplin recunoscută și acceptată pe motiv că poate surveni riscul supradozării și apariției reacțiilor adverse nedorite.

La corijarea dozelor preparatelor medicamentoase antibacteriene pentru pacienții obezi, este necesar de a deosebi preparatele antibacteriene hidrofili și lipofili, întrucât distribuția medicamentoasă depinde, în mare măsură, și de aceste particularități. Antibacterienele hidrofili (beta-lactame, carbapeneme,

aminoglicozide) se dizolvă nesemnificativ la nivelul țesutului adipos și pot avea un volum de distribuție mai crescut la subiecții obezi, întrucât volumul plasmatic corelează direct cu indicile masei corporale [35]. Referitor la antibacterienele lipofile (macrolide, tetraciline, florchinolone), farmacocinetica acestora într-o măsură mai mică depinde de volumul aparent de distribuție [9].

La alegerea preparatului antibacterian optimal se iau în considerație și alți parametri adiționali, cum ar fi particularitățile de legare cu proteinele plasmatic. În această direcție se atrage mai mare atenție la selectarea antibacterienelor din grupul macrolidelor. Acestea fiind utilizate mai frecvent și având un efect terapeutic în rândul subiecților obezi. Temeiul utilizării macrolidelor la categoria respectivă de pacienți este determinat nu doar de repartiția bună a acestora la nivelul țesutului adipos și particularităților lipofilice crescute, dar și din alte considerente. Dintre acestea se enumeră proprietățile specifice antibacteriene a macrolidelor asupra microorganismelor întâlnite la această categorie de pacienți, tolerabilitate bună, siguranță și regim comod de dozare, care asigură complianța pacienților. La selectarea unui anumit preparat din grupul macrolidelor, prioritate are azitromicina. Acțiunea antibacteriană la toate macrolidele este identică, totuși, azitromicina, crează o concentrație tisulară mai mare, are un spectru antibacterian larg și demonstrează o eficacitate considerabil mai înaltă comparativ cu alte preparate macrolide [7]. Are acțiune inclusiv și asupra microorganismelor gram negative și intracelulare, care provoacă frecvent infecții respiratorii inferioare (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamidophyla pneumoniae*).

Printre beneficiile farmacocineticii macrolidelor se enumeră și nivelul redus de legare cu proteinele plasmatic (7-51%), ceea ce oferă posibilitate preparatelor de a se răspândi mai repede din circulația sanguină la nivel tisular. Particularitățile lipofile ale acestora, la fel asigură pătrunderea mai bună și acumularea în țesuturi. Astfel, concentrația tisulară a macrolidelor este mai mare de câteva zeci de ori comparativ cu concentrația plasmatică a acestora, fiind menținută la un nivel înalt pe parcursul a 5-7 zile după încetarea administrării. Cea mai mare concentrație celulară este notată la nivelul fosfolipidelor membranare și la nivelul celulelor fagocitare (neutrofile, monocite) și tisulare (macrofagii alveolari). Fagocitele fiind saturate cu substanță activă antibacteriană, transportă moleculele de preparat antibacterian la nivelul sursei de infecție, asigurând o concentrație mai mare decât în țesuturile sănătoase. Importanța clinică a preparatelor macrolide (azitromicina) este asigurată și de proprietățile antiinflamatorii, imunomodulatoare și secretolitice [14].

La fel, s-au realizat multiple studii în direcția tratamentului antibacterian al pneumoniilor comunitare la obezi referitor și la alte preparate antibacterine. Astfel, ceea ce se referă la beta-lactame (cefepim, meropenem, piperacilin și tazobactam), carbapeneme, aminoglicozide și fluorchinolone, a fost demonstrată eficiență mai înaltă la majorarea dozelor pentru pacienții obezi, în unele cazuri a fost necesară chiar și dublarea dozelor pentru obținerea efectului terapeutic așteptat [24, 18].

**Concluzii.** Obezitatea este considerată factor de risc în apariția infecțiilor, inclusiv și a celor respiratorii. În acest mod, persoanele obeze sunt mai susceptibile la contractarea pneumoniilor comunitare, dar au o rată de supraviețuire mai mare comparativ cu subiecții normoponderali, acest fenomen fiind denumit paradoxul obezității.

Țesutul adipos este implicat direct în menținerea unui proces inflamator cronic în organism, reprezentând un substrat proinflamator. În acest mod, este prezentă o corelație strânsă între obezitate și menținerea inflamației.

Obezitatea duce la modificări ale farmacocineticii și farmacodinamicii preparatelor medicamentoase, a distribuției și clearance-ului, necesită ajustarea dozelor de preparate antibacteriene și crește riscul de supradozare medicamentoasă.

### Bibliografie

1. Alan M., Grolimund E., Kutz A., et al., *Clinical risk scores and blood biomarkers as predictors of long-term outcome in patients with community-acquired pneumonia: a 6-year prospective follow-up study*, J Intern Med, 2015; (278), p. 174–84.
2. Al-Dorzi H.M., Al Harbi S.A., Arabi Y.M., *Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery*, 2014; 27(2), p.165-73.
3. Almira J., Bolibar I., Balanzo X., *Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study*, Eur Respir J, 1999; p. 349–55.
4. Anuarul statistic „Sănătatea publică în Moldova”, Centrul Științifico-Practic Sănătate Publică și Management Sanitar, anii 1994-2005.
5. Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., et al., *Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management*, Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis, 1998; p. 811-838.
6. Bauer L.A., Black D.J., Lill J.S., *Vancomycin dosing in morbidly obese patients*, Eur J Clin Pharmacol, 1998; 54, p. 621–534.

7. Bauernfeind A., *In vitro* activity of erythromycin in comparison with other new and established macrolides, J Antimicrob Chemother, 1993; 31 (Suppl.), p. 39–49.
8. Bearden D.T., Rodvold K.A., *Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics*, Clin Pharmacokinet, 2000; 38, p. 415–26.
9. Blouin R.A., Warren G.W., *Pharmacokinetic considerations in obesity*, J PharmSci, 1999; 88, p. 1–7.
10. Bosma R.J., Krikken J.A., *Obesity and renal hemodynamics*, Contrib Nephrol, 2006; 151, p. 184–202.
11. Brandt M., Harder K., Walluscheck K., *Severe obesity does not adversely affect perioperative mortality and morbidity in coronary artery bypass surgery*, Eur J Cardiothorac Surg, 2001; 19, p. 662–666.
12. Braun N., Hoess C., Kutz A., et al., *Obesity paradox in patients with community-acquired pneumonia: is inflammation the missing link?*, EPub, 2017; 33, p. 304–310.
13. Bruno A., Chanez P., Chiappara G., et al., *Does leptin play a cytokine-like role within the airways of COPD patients?*, Eur Respir J, 2005; 26, p. 398–405.
14. Cazzola M., Blasi F., Ewig S., *Antibiotics and the Lungs*, European Respiratory Monograph 2004; 9, p. 28.
15. Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G., et al., *Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans*, J Lipid Res, 2005; 46, p. 2347–2355.
16. Falagas M., Kompoti M., *Obesity and infection*, Lancet Infect Dis, 2006; 6, p. 438–46.
17. Goossens G.H., *The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance*, Physiol Behav, 2008; 94, p. 206–218.
18. Green B., Duffull S., *What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese?*, Br J Clin Pharmacol, 2004; 58, p. 119–33.
19. Herishanu Y., Rogowski O., Polliack A., *Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia*, Eur J Haematol, 2006; 76, p. 516–520.
20. Hotamisligil G.S., *Inflammation and metabolic disorders*, Nature, 2006; 444, p. 860–7.
21. Iikuni N., Lam Q., Lu L., et al., *Leptin and Inflammation*, Current Immunology Reviews, 2008; 4(2), p. 70–79.
22. Inoue Y., Koizumi A., Wada Y., et al., *Risk and protective factors related to mortality from pneumonia among middle aged and elderly community residents: the JACC Study*, Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association, 2007; 17(6), p. 194–202.
23. James W.P., *WHO recognition of the global obesity epidemic*, Int J Obes (Lond), 2008; 32, p. 120–126.
24. Janson B., Thursky K., *Dosing of antibiotics in obesity*, Curr Opin Infect Dis, 2012; 25, p. 634–649.
25. Kalantar-Zadeh K., Horwich T., Oreopoulos A., et al., *Risk factor paradox in wasting diseases*, Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2007; 10, p. 433–42.
26. Kalantar-Zadeh K., Abbott K.C., Salahudeen A.K., et al., *Survival advantages of obesity in dialysis patients*, Am J Clin Nutr, 2005; 81, p. 543–554.
27. Kim J.Y., VandeWall E., Laplante M., et al., *Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue*, J Clin Invest, 2007; 117, p. 2621–2637.
28. Lam Q.L., Lu L., *Role of leptin in immunity. Cellular and Molecular Immunology*, 2007;4(1), p. 1–13.
29. Medoff B.D., Okamoto Y., Leyton P., et al., *Adiponectin-deficiency increases allergic airway inflammation and pulmonary vascular remodeling*, Am J Respir Cell Mol Biol, 2009; 41, p. 397–406.
30. Murugan A., Sharma G., *Obesity and respiratory diseases*, Chronic Respiratory Disease, 2008; 5(4), p. 233–42.
31. Murugan A.T., *Obesity and respiratory diseases. Chronic Respiratory Disease*, 2008; 5 (4): 233–42.
32. Nie W., Zhang Y., Jee S., *Obesity survival paradox in pneumonia: a meta-analysis*, BMC Med 2014; 12, p. 61.
33. O'Brien Jr. J.M., Aberegg S.K., Ali N.A., *Results from the national sepsis practice survey: predictions about mortality and morbidity and recommendations for limitation of care orders*, Crit Care, 2009;13, p. 96.
34. Parsons P.E., Eisner M.D., Thompson B.T., et al., *Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury*, Critical Care Medicine, 2005;33(1), p. 1–6.
35. Pearson T.C., Guthrie D.L., Simpson J., et al., *Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: expert panel on radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology*, Br J Haematol, 1995; 89, p. 748–56.
36. Phung D., Wang Z., Rutherford S., *Body mass index and risk of pneumonia: a systematic review and meta analysis*, Obes Rev, 2013; 14, p. 839–57.
37. Sahakyan K.R., Somers V.K., Rodriguez-Escudero J.P., et al., *Normal-Weight Central Obesity: Implications for Total and Cardiovascular Mortality*, Ann Intern Med, 2015; 163(11), p. 35–827.
38. Saperov V.N., Musalimova G.G., *Practical pulmonology*, Cheboxary: Publishing house Chuvash Univ, 2007; p. 67–210.
39. Schuetz P., *Eat your lunch! – controversies in the nutrition of the acutely, non-critically ill medical inpatient*, Swiss Med Wkly, 2015; 145, p. 14–132.
40. Shi H., Kokoeva M., Inouye K., et al., *Links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance*, J Clin Invest, 2006; 116, p. 3015–3025.
41. Tilg H., Moschen A., *Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases*, Clin Sci (Lond), 2008; 114, p. 275–288.