

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

Departamentul Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice

Tatiana DUMITRAȘ, Virginia CAȘCAVAL, Eudochia ȚERNA

PNEUMONIA COMUNITARĂ, INSUFICIENȚA CARDIACĂ ȘI STRESUL OXIDATIV

Recomandare metodică

Chișinău, 2025

Recomandarea metodică a fost aprobată de Comisia științifico-metodică de profil „Medicină internă” a Departamentului Medicină Internă al USMF "Nicolae Testemițanu" (proces verbal nr. 03 din 09.06.2025) și la ședința Consiliul de Management al Calității USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 10 din 04.07.2025).

Autori:

Tatiana Dumitraș – dr.șt.med., conferențiar universitar, Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă

Virginia Cașcaval – asistent universitar, Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă

Eudochia Țerna - dr.șt.med., conferențiar universitar, Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă

Lucrarea este destinată studenților și rezidenților.

Referenți:

Silvia Filimon - dr. șt.med., conferențiar universitar, Disciplina de cardiologie, Departamentul Medicină Internă

Cornelia Talmaci - dr.șt.med., conferențiar universitar, Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă

CUPRINS

Abrevieri	4
Scopul și obiectivele lucrării.....	6
Pneumoniile comunitare: epidemiologie, aspecte clinice, impactul comorbidităților	7
Insuficiența cardiacă cronică: aspecte epidemiologice, de diagnostic și tratament.....	13
Pneumoniile comunitare pe fundal de insuficiență cardiacă cronică: particularități clinico-evolutive	21
Markerii inflamației sistemice și biomarkerii insuficienței cardiace	25
Stresul oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică	32
Scorurile de apreciere a severității pneumoniilor comunitare	43
Caz clinic	48
Teste de evaluare.....	54
Bibliografie	58
Anexe	64

Abrevieri

AAT	<i>Activitatea antioxidantă totală</i>
ACC/AHA	<i>Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii</i>
ADN	<i>Acid dezoxiribonucleic</i>
AGE	<i>Produsii finali ai glicării avansate</i>
AIM	<i>Albumina ischemic modificată</i>
BNP	<i>Peptidul natriuretic de tip B</i>
BPOC	<i>Bronhopneumopatie obstructivă cronică</i>
CF	<i>Clasa funcțională</i>
CRP	<i>Proteina C-reactivă (C reactive protein)</i>
CV	<i>Cardiovascular</i>
DAM	<i>Dialdehida malonică</i>
DS	<i>Deviația standart</i>
DTDVS	<i>Diametrul telediastolic ale ventriculului stâng</i>
DTSVS	<i>Diametrul telesistolic ale ventriculului stâng</i>
DZ	<i>Diabetul zaharat</i>
ECG	<i>Electrocardiografia</i>
EcoCG	<i>Ecocardiografia</i>
FEVS	<i>Fracția de ejeție a ventriculului stâng</i>
Ht	<i>Hematocrit</i>
HVS	<i>Hipertrofie ventriculară stângă</i>
IC	<i>Insuficiență cardiacă</i>
ICC	<i>Insuficiență cardiacă cronică</i>
ICCVS	<i>Insuficiență cardiacă congestivă de ventricul stâng</i>
IC-FEur	<i>Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă</i>
IC-FEp	<i>Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată</i>
IC-FEr	<i>Insuficiență cardiacă cu fracție redusă</i>
IRA	<i>Insuficiență respiratorie acută</i>
LDH	<i>Lactatdehidrogenaza</i>
NT-proBNP	<i>Fragmentul amino-terminal al prohormonului natriuretic cerebral</i>
NYHA	<i>Asociația Inimii din New York (New York Heart Association)</i>

N/L	<i>Raportul neutrofile/limfocite</i>
OMS	<i>Organizația Mondială a Sănătății</i>
PAVD	<i>Peretele anterior al ventriculului drept</i>
PC	<i>Pneumonie comunitară</i>
PCT	<i>Procalcitonina</i>
PPOA	<i>Produși proteici de oxidare avansată</i>
PSAP	<i>Presiunea sistolică în artera pulmonară</i>
PORT/PSI	<i>Indicele de severitate a pneumoniei al echipei de cercetare privind rezultatele pneumoniei</i>
RDW-SD	<i>Lățimea de distribuție a eritrocitelor</i>
ROS	<i>Specii reactive de oxigen</i>
SARS-CoV-2	<i>Sindromul respirator acut sever indus de coronavirus 2</i>
SO	<i>Stresul oxidativ</i>
SOD	<i>Superoxiddismutaza</i>
SIV	<i>Septul interventricular</i>
VS	<i>Ventriculul stâng</i>
VSH	<i>Viteza de Sedimentare a Hematiilor</i>
VTD	<i>Volum telediastolic</i>
VTS	<i>Volum telesistolic</i>

Scopul și obiectivele lucrării

Scopul lucrării: studierea particularităților clinico-paraclinice și evolutive ale pneumoniilor comunitare pe fundal de insuficiență cardiacă cronică și a particularităților stresului oxidativ în cazul asocierii acestor patologii.

Obiective:

1. Prezentarea particularităților clinico-paraclinice ale pneumoniei comunitare.
2. Evaluarea severității pneumoniei comunitare în conformitate cu scorurile existente.
3. Elucidarea particularităților clinico-paraclinice ale insuficienței cardiace cronice în funcție de fenotipurile acesteia.
4. Descrierea și interpretarea markerilor stresului oxidativ relevanți în pneumonia comunitară și insuficiența cardiacă cronică.
5. Prezentarea propriului model de prezicere a evoluției severe a pneumoniilor comunitare în insuficiența cardiacă cronică.

Întrebări pentru pregătirea individuală

1. Care este definiția pneumoniei comunitare?
2. Care este incidența și prevalența pneumoniei comunitare?
3. Care este clasificarea clinico-evolutivă a pneumoniei comunitare?
4. Care sunt scorurile de apreciere a severității pneumoniei comunitare utilizate în practica clinică?
5. Care este definiția insuficienței cardiace?
6. Care este clasificarea insuficienței cardiace cronice?
7. Care sunt simptomele clinice și semnele obiective ale pacienților cu insuficiență cardiacă?
8. Cum se face diferențierea între fenotipul dilatativ și cel restrictiv al insuficienței cardiace?
9. Care sunt particularitățile evoluției pneumoniei pe fundal de insuficiență cardiacă?
10. Ce reprezintă stresul oxidativ?
11. Care este rolul stresului oxidativ în patogeniza pneumoniei comunitare?
12. Care este corelația dintre stresul oxidativ și severitatea pneumoniei comunitare?
13. Care este impactul stresului oxidativ asupra sistemului cardiovascular?
14. Cum influențează stresul oxidativ evoluția insuficienței cardiace?

Pneumoniile comunitare: epidemiologie, aspecte clinice, impactul comorbidităților

Pneumonia este definită ca o infecție acută a parenchimului pulmonar, caracterizată prin alveolită exsudativă și/sau infiltrat inflamator interstițial, care realizează condensare pulmonară și manifestări de impregnare infecțioasă. Pneumoniile comunitare (PC) sunt pneumonii contractate în afara spitalului (în comunitate, la domiciliu) de un individ imunocompetent. PC reprezintă o povară semnificativă atât din punct de vedere clinic, cât și economic, având în vedere incidența ridicată, frecvența spitalizărilor și rata asociată a mortalității.

Pneumoniile comunitare reprezintă o importantă problemă de sănătate publică din cauza incidenței sale (5-12 cazuri la 1000 populație), fiind cauza principală de mortalitate prin boli infecțioase, ocupând locul șase printre cauzele generale de deces, iar spitalizările datorate pneumoniilor comunitare au crescut cu aproximativ 50% în ultimii 15 ani. Incidența pneumoniei comunitare crește cu vârsta, atingând 25-40% la populația cu vârsta mai mare de 65 de ani, iar mortalitatea prin pneumonii comunitare în secțiile de terapie intensivă ajunge la 23-40%.

Numeroase studii realizate în diverse țări au evaluat impactul economic al PC în rândul populației vârstnice, evidențiind faptul că vârsta înaintată și tipul de îngrijire medicală influențează în mod direct costurile tratamentului. De exemplu, în Olanda, costul mediu per episod de PC la pacienții cu vârsta mai mare sau egală cu 50 de ani a depășit 5.000 de dolari. Într-un studiu realizat pe o populație din Spania, costurile directe pentru tratamentul pneumoniilor comunitare au fost estimate la aproximativ 200 dolari în regim ambulator și 1.700 dolari în regim de spitalizare. De asemenea, datele arată că, în cazul pacienților spitalizați, costurile totale ale tratamentului cresc odată cu severitatea bolii.

Clinic, pneumoniile comunitare, se manifestă printr-o varietate mare de semne și simptome, instalate acut, cele mai frecvente fiind: tusea, dispneea, durerea toracică, precum și simptome non-respiratorii: inapetență, apatie, tahicardie, modificări ale conștienței, simptome gastro-intestinale (diaree, vome). La examenul fizic al pacienților cu PC

poate fi pusă în evidență febra înaltă sau hipotermie, semne de condensare pulmonară (submatitate, suflu tubar, murmur vezicular diminuat, crepitații/raluri crepitante). Standardul de aur pentru stabilirea diagnosticului de pneumonie este reprezentat de apariția opacităților pulmonare noi, depistate la radiografia toracelui, în asociere cu tabloul clinic caracteristic, precum și rezultatele investigațiilor microbiologice și de laborator.

Dezvoltarea PC este influențată de o constelație de factori, inclusiv susceptibilitatea gazdei, virulența agentului patogen și inocularea de microorganisme la nivelul căilor respiratorii inferioare. Dacă agenții patogeni depășesc mecanismele de apărare alveolară, atunci se produce leziunea tisulară locală. Prezența edemului interstițial și alveolar, ce are loc în cadrul insuficienței cardiace, afectează mecanismele de apărare locală, reduce activitatea macrofagelor alveolari, diminuează producerea oxidului nitric, ceea ce rezultă în disfuncție endotelială, creșterea permeabilității vasculare și a statutului proinflamator și prooxidant local. Această creștere pulmonară a concentrației speciilor reactive de oxigen (ROS) și a enzimelor proteolitice, poate fi reflectată la nivel sistemic ca o creștere a stresului oxidativ și a biomarkerilor inflamatori (proteina C-reactivă, procalcitonina, interleukina-6, leucocitele, fibrinogenul).

Agravarea comorbidităților pe fundalul pneumoniei comunitare joacă un rol important în prognosticul bolii, inclusiv decompensarea insuficienței cardiace cronice, care contribuie la creșterea mortalității intraspitalicești din cauza pneumoniilor comunitare. În acest sens, în anul 2016, a fost efectuat un studiu retrospectiv, realizat pe un lot de 1.834 pacienți spitalizați cu diagnosticul de pneumonie comunitară, ce a avut ca obiectiv identificarea factorilor predictivi ai mortalității intraspitalicești la 30 de zile. Rezultatele au evidențiat o rată globală a mortalității de 6,7% și au arătat că o serie de factori clinici, comorbidități și parametri biologici au fost semnificativ asociați cu o evoluție nefavorabilă. Astfel, vârsta înaintată, prezența insuficienței cardiace cronice, tahipneea la internare, hipoxemia, hipoalbuminemia, nivelurile crescute ale ureei serice și necesitatea ventilației mecanice au fost identificați ca predictori independenți ai mortalității. Aceste date subliniază

importanța integrării comorbidităților cardiovasculare și a parametrilor clinico-paraclinici în evaluarea prognostică a pacienților cu pneumonie comunitară.

Rolul vârstei în predicția mortalității are nevoie de clarificări, deoarece, odată cu înaintarea în vârstă, crește frecvența comorbidităților, iar interacțiunea dintre vârstă și afecțiunile comorbide specifice este una complexă. Un studiu recent, realizat de Cilloniz et al., a demonstrat că frecvența comorbidităților nu diferă în funcție de vârstă, dar a arătat că comorbiditățile au avut impact asupra mortalității la pacienții cu vârste cuprinse între 75 și 84 de ani și la cei cu vârsta mai mare de 85 de ani.

Un alt studiu retrospectiv de cohortă, ce a inclus 36.366 pacienți adulți și a avut loc în Portugalia în anul 2015, a avut ca obiectiv să identifice caracteristicile pacienților internați cu PC și să măsoare impactul lor asupra riscului de deces din cauza PC. Vârsta medie a subiecților a fost de circa 80 de ani, iar mortalitatea intraspitalicească totală a fost semnificativ mai ridicată la pacienții cu vârsta mai mare de 75 de ani (30,3%). Printre comorbidități, patologia cardiovasculară a fost prezentă la 4,8% dintre pacienți. Analiza multivariată a identificat că pacienții vârstnici (cu vârsta mai mare de 75 ani) cu boală cardiovasculară au avut un risc semnificativ crescut de mortalitate prin pneumonie comunitară, indiferent de prezența diabetului, obezității, sau fumatului, care nu au fost asociate cu mortalitate crescută. Aceste rezultate confirmă că prezența unor comorbidități cronice, în special cele cardiovasculare, precum și vârsta avansată, sunt factori decisivi în decursul evolutiv al pneumoniei comunitare.

Mai mulți factori de risc sunt asociați cu evoluția severă la pacienții cu pneumonie. Unul dintre cei mai puternici factori de risc asociați este patologia cardiovasculară preexistentă. Riscul spitalizării pneumoniilor comunitare crește până la 81% în cazul asocierii comorbidităților cardiovasculare, iar mortalitatea intraspitalicească la 30 de zile la pacienții cu pneumonii comunitare și insuficiență cardiacă cronică este de 24,4%, comparativ cu 14,4% în cazul pacienților fără insuficiență cardiacă. Pacienții cu PC mai mari de 65 de ani tind să aibă rate mai mari de comorbidități. Cele mai frecvente comorbidități includ boală pulmonară cronică obstructivă, boli cardiace ischemice, insuficiență car-

diacă cronică congestivă, diabet zaharat și accident vascular cerebral.

Totodată, o analiză recentă a internărilor în spitalele naționale din Canada a arătat că pneumonia comunitară a fost a patra cea mai frecventă comorbiditate non-cardiovasculară în rândul pacienților spitalizați pentru insuficiență cardiacă cronică, afectând 2,5% dintre pacienți. Mai mult, ICC a fost prezentă ca patologie concomitentă la 5,8% dintre pacienții care au fost internați pentru diagnosticul primar de pneumonie comunitară.

Câteva studii de cohortă și caz-control au inclus insuficiența cardiacă cronică preexistentă în lista factorilor predictivi ai pneumoniilor comunitare. Ținând cont de faptul că insuficiența cardiacă cronică preexistentă majorează mortalitatea în urma pneumoniilor, este important de a clarifica care categorii de pacienți sunt predispuși la un risc mai înalt. Letalitatea cea mai înaltă (15-30%) o ating pacienții cu vârsta mai mare de 60 ani, fiind datorată comorbidităților severe și prezenței altor factori de risc. Chiar dacă există date suficiente referitor la evoluția pneumoniei comunitare la pacienții cu ICC cu $FE < 40\%$, totuși, în literatura de specialitate, sunt puține date despre evoluția pneumoniei în caz de asociere a ICC cu fracția de ejeție păstrată ($FE \geq 50\%$).

O serie de studii au arătat că pacienții cu vârsta înaintată cu PC au rate mai mari ale mortalității pe termen lung, în comparație cu pacienții mai tineri. Cu toate acestea, impactul vârstei ca factor de risc este variabil și pare să înceapă încă de la 50 de ani. Pacienții cu boală cardiacă preexistentă au de până la trei ori un risc mai crescut de a dezvolta PC, în special cei cu ICC.

Incidența pneumoniei comunitare și evoluția acesteia la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cu fracția de ejeție redusă, precum și la cei cu fracția de ejeție păstrată a fost puțin studiată. Li Shen et al. au evaluat rezultatele studiului PARADIGM-HF și PARAGON-HF, analizând incidența pneumoniei la pacienții cu ICC, rata lor de spitalizare și rata de apariție a decesului. În PARADIGM-HF, 528 de pacienți (6,3%) au dezvoltat pneumonie, având o rată de incidență de 29 la 1000 pacienți/an. În PARAGON-HF, 510 pacienți (10,6%) au dezvoltat pneumonie, cu o rată de incidență de 39 la 1000 pacienți/an. Riscul ulterior al tuturor rezultatelor studiului a fost crescut după apariția pneumoniei.

În PARADIGM-HF, riscul relativ ajustat pentru apariția decesului din orice cauză a fost de 4,34. Riscul relativ ajustat în PARAGON-HF a fost de 3,76, respectiv.

Referindu-ne la etiologia pneumoniilor comunitare, acestea sunt preponderent de origine bacteriană sau virală și mult mai rar sunt datorate agenților parazitari sau fungilor, lista potențialilor agenți patogeni ai PC incluzând peste 100 de microorganism. Cei mai frecvenți agenți cauzali ai PC, pot fi clasificați astfel:

- Agenți patogeni bacterieni tipici: *Streptococcus pneumoniae*; *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pyogenes* și alți streptococi; *Klebsiella pneumoniae* (bacilul Friedlander); *Pseudomonas aeruginosa* (bacilul piocianic); *Escherichia coli*.
- Agenți patogeni atipici: *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.
- Pneumoniile de etiologie virală: virusuri gripale și paragripale, virusul sincițial respirator, adenovirusuri, coronavirusuri, rinovirusuri, meta-pneumovirusuri.

Streptococcus pneumoniae, patogenul cauzal predominant al pneumoniilor comunitare, este responsabil în 5 – 35 % din toate cazurile de îmbolnăvire. Bobylev A. A. et al. au evaluat în cadrul unui studiu etiologia PC la 50 de pacienți cu ICC. Etiologia PC a fost identificată în 46% de cazuri. *Streptococcus pneumoniae* a fost cel mai frecvent agent patogen (69,7%), urmat de virusurile respiratorii (13,1%), precum virusul parainfluenzae tip 3, coronavirusul, metapneumovirusul uman; *Haemophilus influenzae* (4,3%), *Staphylococcus aureus* (4,3%) și *Klebsiella pneumoniae* (4,3%). Co-infecția *Streptococcus pneumoniae* și virusul parainfluenzae a fost diagnosticată la unul din 23 de pacienți (4,3%). Agenții etiologici atipici nu au fost identificați în acest studiu.

Cel mai recent studiu bazat pe populația din Statele Unite a identificat că rinovirusul uman (9%), virusul gripal (6%) și *Streptococcus pneumoniae* (5%) erau cei mai comuni agenți patogeni. Dintre 2259 de pacienți studiați, câte un agent patogen a fost detectat la 38%, unul sau mai mulți viruși la 23%, bacterii la 11%, agenți patogeni bacterieni și virali în 3% cazuri și un agent patogen fungic sau micobacterian în 1% cazuri.

Etiologia PC severe a fost evaluată în cadrul unui studiu prospectiv, ce a inclus 109 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 19-87 ani. *Streptococcus pneumoniae* (44,3%), rinovirusuri (15,7%), *Staphylococcus aureus* (14,3%) și *Klebsiella pneumoniae* (11,4%) au fost cel mai frecvent identificați în lotul de pacienți cercetat.

În pofida existenței unei game largi de teste de diagnostic, identificarea exactă a agenților patogeni ai PC pe fundal de ICC, rămâne o problemă semnificativă, atât pentru clinicieni, cât și pentru microbiologi. Stabilirea unui diagnostic etiologic al bolii, după diverși autori, nu este posibilă la 40-60%, iar la persoanele în vârstă - în mai mult de 70% din cazuri. Astfel, în studiile al căror scop imediat a fost verificarea agenților cauzali ai infecțiilor tractului respirator inferior, chiar și atunci când au fost utilizate toate metodele microbiologice disponibile, agentul patogen a fost identificat la mai puțin de 60% dintre pacienți.

La pacienții cu pneumonii comunitare de gravitate medie sau severe, rata rezultatelor microbiologice pozitive este încă scăzută (<50%). Prin urmare, utilitatea investigațiilor microbiologice este foarte variabilă și depinde de unitatea de îngrijire și de severitatea bolii. Nivelul scăzut al diagnosticului etiologic al PC la această categorie de pacienți se datorează în mare parte caracteristicilor anatomice și fiziologice legate de vârstă ale sistemului respirator. Inhibarea reflexului de tuse la vârstnici previne expunerea la spută, care poate fi complet absentă sau într-o cantitate insuficientă pentru studii de cultură. În plus, la persoanele vârstnice, când se studiază secrețiile respiratorii, este necesar să se diferențieze cu atenție agenții patogeni din PC, semnificativi etiologic, de microorganisme care colonizează cavitatea bucală și tractul respirator superior. Astfel, relevanța studierii spectrului de agenți patogeni ai PC apărută pe fundalul ICC, se datorează în primul rând nevoii de optimizare a terapiei antimicrobiene empirice.

În unele situații, în dependență de vârstă (în special, la vârstnici), comorbidități și virulența agentului patogen (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydomydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, etiologie virală și mixtă viral-bacteriană), reacția pulmonară poate rezulta într-o pneumonie lobulară (bronhopneumonie), manifestată clinic prin dispnee, tuse produc-

tivă, febră, sindrom de impregnare infecțioasă de grad variat (stare generală alterată, transpirații, lipsa poftei de mâncare, greață, tahicardie), La examenul fizic se evidențiază raluri crepitante, frecvent diseminate bilateral, în formele severe pot apărea semne de insuficiență respiratorie acută (dispnee progresivă, tahipnee, cianoză, tahicardie compensatorie, diminuarea saturației sângelui periferic cu oxigen sub 92%). Este de menționat că, spre deosebire de pneumonie lobară/segmentară, unde elementul morfopatologic de bază este focarul de alveolită, în bronhopneumonie procesul inflamator se dezvoltă sub formă de focare multiple și izolate de inflamație peribronhiolară (se extinde la acinii pulmonari din jur și produce condensarea mai multor lobuli pulmonari secundari). Din punctul de vedere morfopatologic, spre deosebire de pneumonie lobară/segmentară, unde modificările alveolare sunt de același tip și corespund stadiului morfopatologic în desfășurare (stadiul de congestie, stadiul de hepatizare roșie, stadiul de hepatizare cenușie, stadiul de rezoluție), focarul bronhopneumonic prezintă toate fazele procesului pneumonic concentrate într-un singur nodul. Deoarece evoluția bronhopneumoniei este neregulată și în cursul ei apar noi noduli, se atestă variabilitatea semnelor clinice și radiologice (prezența de opacități mici, multiple, nodulare/ reticulo-nodulare, cu limite imprecise, cu tendință de confluaire, nodulii realizând aspectul de bronhopneumonie pseudolobară; leziuni interstițiale; opacitatea hilurilor este lărgită din contul ganglionii limfatici hilari reactive, măriți în volum).

Insuficiența cardiacă cronică: aspecte epidemiologice, de diagnostic și tratament

Insuficiența cardiacă cronică (ICC) este o problemă importantă în întreaga lume, ce afectează în special vârstnicii. În prezent, incidența insuficienței cardiace în Europa este de aproximativ 3/1000 persoane-ani (toate grupele de vârstă) sau aproximativ 5/1000 persoane-ani la adulți. Rata prevalenței în populația generală este de 1-2% dintre adulți și crește rapid cu înaintarea în vârstă: de la aproximativ 1% pentru cei cu vârsta mai mică de 55 de ani, până la mai mult de 10% la cei cu vârsta de 70 de ani sau peste. La vârsta de 70-80 ani prevalența ICC în populația generală este de 10-20%.

Insuficiența cardiacă este o afecțiune ce rezultă dintr-o anomalie structurală și/sau funcțională a inimii, care conduce la creșterea presiunilor intracardice și/sau la un debit cardiac inadecvat, atât în condiții de repaus, cât și în timpul efortului, ducând la perfuzie inadecvată a organelor și țesuturilor. După declanșarea determinată de factori precum boala coronariană, tahiaritmiile, valvulopatiile, miocardita, hipertensiunea arterială, obezitatea și diabetul zaharat tip 2, se desfășoară o cascadă de mecanisme. Activarea sistemului renină–angiotensină–aldosteron, stimularea sistemului adrenergic simpatic, secreția de vasopresină, absorbția excesivă de apă, creșterea markerilor inflamatori cu dezvoltarea ulterioară a fibrozei miocardului, disfuncția calciului intracelular, epuizarea ATP-ului și producția crescută de specii reactive de oxigen contribuie la deteriorarea ventriculului stâng/ drept.

Clinic, se caracterizează prin apariția simptomelor tipice, precum dispneea, edemele gambiene și fatigabilitatea la eforturi minime, adesea însoțite de semne clinice precum acrocianoză, raluri subcrepitante pulmonare, șoc apexian deplasat lateral, zgomotul trei cardiac, distensia venelor jugulare, hepatomegalie (anexa 4).

Stabilirea diagnosticului de insuficiență cardiacă cronică este un proces complex și, pe lângă simptomele și semnele specifice, necesită date obiective, care să confirme disfuncția cardiacă sistolică (disfuncția de pompă a miocardului) și disfuncția diastolică (insuficiență de relaxare a miocardului în timpul diastolei). Aceste date pot fi obținute prin intermediul investigațiilor paraclinice (electrocardiografia, ecocardiografia, radiografia toracelui, rezonanța magnetică nucleară, angiografia coronariană) și de laborator (dozarea peptidelor natriuretice). Alte investigații paraclinice precum urea serică, creatinina, rata filtrării glomerulare, electroliții, hemoleucograma completă, bilirubina, transaminazele hepatice, coagulograma, proteina, albumina sunt recomandate pentru a diferenția ICC de alte afecțiuni, pentru a aprecia progresarea și prognosticul insuficienței cardiace (ficat de stază, rinichi de stază), precum și pentru și a ghida tratamentul. Răspunsul clinic pozitiv la terapia cu beta-blocatori, inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi, salcubitril/valsartan (blocador al receptorului de angiotensină/inhibitor al neprelizinei), de asemenea, susține diagnosticul de ICC.

Actualmente, măsurarea peptidelor natriuretice, cum ar fi peptidul natriuretic atrial (BNP) sau fragmentului N-terminal al peptidului natriuretic de tip B (NT-proBNP), este obligatorie în susținerea diagnosticului de ICC. BNP are 70% sensibilitate și 99% specificitate, iar NT-proBNP are 99% sensibilitate și 85% specificitate. Peptidele natriuretice au o valoare predictivă negativă foarte mare, de 0,94 până la 0,98, și pot exclude diagnosticul de ICC dacă valorile sunt sub limită.

Radiografia toracică poate releva prezența revărsatului pleural, supraîncărcării de volum, cardiomegaliei, liniilor Kerley A și Kerley B (care sugerează edem interstițial). În acest sens, studiul condus în perioada anilor 2012-2016 de către Pan D. et al., a evaluat prezența modificărilor radiologice la pacienții cu IC. Din 1145 de pacienți înrolați, 975 pacienți au avut o radiografie inițială normală. Dintre aceștia, 61% aveau disfuncție sistolică a ventriculului stâng și mediana NT-proBNP - 5047 ng/l. Congestia venoasă pulmonară a fost prezentă în 78% dintre cazuri, linii Kerley B – în 71% cazuri, revărsatul pleural – în 67% cazuri, iar edem alveolar – în 64% cazuri.

Un alt studiu, condus în Portugalia, de către Fonseca C. et al, a evaluat valoarea radiografiei toracice la pacienții cu IC cronică și a raportat următoarele rezultate: radiografia toracică anormală a avut o sensibilitate estimată de 57%, specificitate de 78%, valoare predictivă pozitivă de 50%, valoare predictivă negativă de 83% și un raport de probabilitate de 3.0 în identificarea pacienților cu insuficiență cardiacă. Variabilele radiologice au avut specificitate mare (79–99%) dar sensibilitate mai redusă (1–54%) pentru diagnosticul de ICC în populația adultă portugheză. Cele mai sensibile anomalii radiografice au fost: cardiomegalia (54%) și raportul cardiotoracic mai mare de 0,50 (43%). Edemul pulmonar interstițial a avut o sensibilitate de 18%.

Electrocardiografia (ECG) este obligatorie pentru toți pacienții cu suspecție de ICC, având o sensibilitate de 89%, dar cu specificitate scăzută. ECG normală sugerează faptul că diagnosticul de insuficiență cardiacă este improbabil. ECG poate evidenția anomalii precum: fibrilația atrială, flutter atrial, extrasistolii, unde Q patologice, hipertrofie de ventricul stâng, complex QRS larg, care cresc probabilitatea unui diagnostic de IC și, de asemenea, pot ghida tratamentul. Monitoriza-

rea HolterECG vine să precizeze aspecte de ischemie a miocardului, episoade de tahiaritmii atriale și ventriculare, diagnosticul pozitiv al acestor aritmii invocând ulterior necesitatea studiului electrofiziologic.

Ecocardiografia transtoracică (EcoCG) este o metodă obligatorie pentru stabilirea diagnosticului de ICC și conform căreia ICC este clasificată în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS). Parametrii anormali ce reprezintă disfuncția sistolică în ICC cu FEVS redusă, care pot fi măsurați prin intermediul ecocardiografiei includ: diametrul și volumul telediastolic crescut (diametrul ventriculului stâng (VS) peste 60 mm/m sau 32 mm/m cu volumul ventriculului stâng depășind 97 mL/m) și diametrul și volumul telesistolic (diametrul VS mai mare decât 45 mm/m sau 25 mm/m cu volumul VS peste 43 mL/m), precum și FEVS. Fracția de ejeție a ventriculului stâng este calculată cu ajutorul formulei $FEVS = (VTD - VTS) / VTD \times 100\%$, unde FEVS este fracția de ejeție a ventriculului stâng, VTD este volumul telediastolic al VS, iar VTS este volumul telesistolic al VS. În mod normal, fracția de ejeție a VS este de 50-70%.

Pentru diagnosticul disfuncției diastolice a ventriculului stâng se utilizează următorii parametri, măsurați cu ajutorul ecocardiografiei: 1) volumul atriului stâng (AS) > 34 mL/m²; 2) raportul dintre viteza fluxului sanguin prin valva mitrală în prima fază (timpurie) de umplere a ventriculului stâng (vârful E) și viteza medie de mișcare a inelului fibros al valvei mitrale (E'), $E/E' > 15$.

Evaluarea disfuncției sistolice a ventriculului drept (VD) presupune utilizarea a mai multor parametri ecografici, în special: 1) TAPSE (excursia sistolică a planului inelar tricuspidian, care măsoară deplasarea longitudinală a inelului tricuspidian către vârful în timpul sistolei într-o vedere apicală patru-camerală); 2) viteza sistolică S' (o măsurare Doppler tisulară a vitezei peretelui liber lateral al inelului tricuspidian în timpul sistolei); 3) modificarea fracțională a ariei, cavității VD între sfârșitul diastolei și sfârșitul sistolei. Diagnosticul disfuncției diastolice a ventriculului drept se stabilește în baza următorilor parametri ecocardiografici: 1) raportul dintre viteza fluxului sanguin prin valva tricuspida în prima fază (timpurie) de umplere a ventriculului drept (vârful E) și viteza în faza târzie (A), $E/A > 0,8$; 2) raportul $E/e' > 6$, unde e'

reprezintă viteza de mișcare a părții laterale a inelului fibros al valvei tricuspide determinată cu ajutorul Dopplerului pulsatil tisular în diastola timpurie; 3) timpul de încetinire a umplerii diastolice timpurii a fluxului sanguin tricuspidian >229 ms.

În mod convențional, insuficiența cardiacă a fost clasificată în diferite fenotipuri în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) (anexa 5). Conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie al Insuficienței Cardiace din 2016, revizuit în 2021, clasificarea ICC stabilită în baza măsurării FEVS, include următoarele clase:

- insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție redusă (IC-FEr), FEVS fiind mai mică de 40%;
- pacienții cu simptome și semne de insuficiență cardiacă, cu dovezi ale unor anomalii cardiace structurale și/sau funcționale și/sau peptide natriuretice crescute și cu FEVS cuprinsă între 40% și 49% au o funcție sistolică a VS moderat redusă (IC-FEmr);
- pacienții cu simptome și semne de insuficiență cardiacă, cu dovezi ale unor anomalii cardiace structurale și/sau funcționale și/sau peptide natriuretice crescute și cu FEVS mai mare sau egală cu 50%, au insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată (IC-FEp).

Dintre pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, aproximativ 13-24% au FEVS moderat redusă. Între 40% și 60% dintre pacienții cu ICC au disfuncție diastolică, iar mai mult de 50% dintre pacienții cu ICC sunt cu IC-FEp. Prevalența IC-FEp este în creștere, iar cercetătorii se așteaptă ca în următorii zece ani, 65% dintre pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă cronică să fie cu FEVS păstrată. Pacienții cu IC-FEp sunt mai în vârstă, au mai frecvent hipertensiune arterială, sunt supraponderali și sunt mai frecvent femei în comparație cu cei cu IC-FEr.

Factorii de risc pentru IC-FEp sunt multifactoriali și complexi și nu există nicio altă metodă de prevenție cunoscută decât tratamentul factorilor de risc, cum ar fi hipertensiunea arterială (HTA), diabetul zaharat și obezitatea; întrucât strategiile de prevenire și tratament precoce (adică revascularizare precoce) par a fi eficiente în reducerea riscului și severității infarctului miocardic acut. Aceste observații pot explica o reducere a incidenței IC-FEr, dar o incidență în creștere a IC-FEp și IC-FEur.

Distingerea acestor fenotipuri, bazată pe valorile fracției de ejeecție a ventriculului stâng, a fost dictată de faptul că rezultatele studiilor randomizate privind tratamentul insuficienței cardiace au demonstrat că ICC cu fracția de ejeecție redusă și moderat redusă (fenotip dilatativ) și ICC cu fracția de ejeecție păstrată (fenotip restrictiv) au căi patofiziologice diferite și, respectiv, răspuns diferit la terapie. A fost stabilit că ICC cu fracția de ejeecție redusă și moderat redusă (disfuncție sistolică) se dezvoltă ca urmare a reducerii unei părți din cardiomiocite (mai frecvent ca consecință a infarctului miocardic), urmată de activarea compensatorie a sistemelor neurohumorale ca răspuns la dilatarea cavitaților cardiace și creșterea presiunii de umplere, cu un nivel seric mai înalt al peptidelor natriuretice comparativ cu fenotipul restrictiv. Evidențierea fenotipului dilatativ se bazează, de asemenea, pe rezultatele studiilor clinice care au evidențiat o îmbunătățire semnificativă a prognosticului la pacienții cu FEVS redusă și moderat redusă după aplicarea arsenalul medicamentos reprezentat astăzi prin cinci piloni („five alive”): inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor angiotensinei II, inhibitori ai receptorilor angiotensinei și neprilizinei, beta-blocante, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi și inhibitori ai cotransportorului de sodiu-glucoză de tip 2.

În schimb, la baza ICC cu fracția de ejeecție păstrată se află un proces proinflamator de intensitate redusă, caracteristic unor comorbidități (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat de tip 2, obezitatea) care contribuie la depunerea de collagen în spațiul intercelular al miocardului, la rigiditatea camerelor cardiace și dezvoltarea disfuncției diastolice a mușchiului cardiac. În cadrul fenotipului restrictiv este necesară o atenție deosebită pacienților obezi: la acești pacienți se determină un volum plasmatic crescut, remodelarea concentrică a ventriculului stâng, dilatarea ventriculului drept și disfuncția acestuia, creșterea grosimii grăsimii epicardice, în combinație cu un nivel paradoxal mai scăzut al fragmentului N-terminal al BNP. Acest lucru este în concordanță cu datele conform cărora, în cazul obezității, nivelul peptidului natriuretic scade, ceea ce duce la pierderea vasodilației mediate de acesta, la o contracarare mai mică a activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron și o capacitate mai redusă de natriureză.

Este de menționat faptul că creșterea peptidelor natriuretice în sânge poate indica ICC mai devreme decât apariția disfuncției ventriculului stâng, determinată prin ecocardiografie. În plus, a fost demonstrat că nivelurile de BNP corelează pozitiv cu clasa funcțională a insuficienței cardiace și cu parametrii disfuncției sistolice și diastolice a ventriculului stâng.

O altă clasificare a insuficienței cardiace este clasificarea funcțională New York Heart Association (NYHA) pe baza severității simptomelor și a activității fizice, care prezintă patru clase de severitate (anexa 5).

Ghidul Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii (ACC/AHA) clasifică ICC în patru stadii evolutive (A, B, C, D). Stadiul A se referă la pacienții „cu risc de IC” fără simptome, boli cardiace structurale sau biomarkeri cardiaci crescuți, care prezintă factori de risc cardiovasculari, cum ar fi hipertensiune arterială, ateroscleroză, diabet zaharat, sindrom metabolic sau obezitate. Stadiul B este considerat „pre-insuficiență cardiacă”, ceea ce înseamnă că nu există simptome sau semne de insuficiență cardiacă, dar este prezent unul dintre următoarele: (1) boală cardiacă structurală; (2) dovezi ale creșterii presiunilor de umplere; (3) pacienți cu factori de risc și niveluri crescute de peptid natriuretic de tip B sau troponină cardiacă persistent crescută. Pacienții cu boli cardiace structurale cu simptome actuale sau anterioare de IC sunt cunoscuți sub denumirea de „IC simptomatică” se includ în stadiul C. Stadiul D presupune „IC avansată” și se referă la pacienții cu simptome marcate de IC, cu spitalizări recurente în pofida tratamentului medical, iar simptomele lor interferează cu viața de zi cu zi.

Prin urmare, diagnosticul pozitiv al insuficienței cardiace cronice cuprinde prezența simptomelor și semnelor cauzate de o anomalie cardiacă structural și/sau funcțională, documentată prin fracție de ejeție scăzută, hipertrofie ventriculară sau leziuni valvulare moderate/severe, dimensiuni crescute ale camerelor cardiace, disfuncție diastolică, nivel seric mărit al peptidelor natriuretice, congestie pulmonară sau sistemică demonstrată clinic și imagistic.

Tratamentul ICC include tratamentul farmacologic și cel bazat pe dispozitive intracardiace/metode chirurgicale. Piatra de temelie a tratamentului insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă constă într-o combinație de medicamente concepute pentru a îmbunătăți funcția cardiacă și a reduce solicitarea inimii:

1. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)/Blocanții receptorilor angiotensinei (BRA)/ Inhibitorii receptorilor angiotensinei și neprilazinei (ARNI): blochează sistemul renină–angiotensină, esențial pentru managementul IC-FEr.

2. Beta-blocantele: acestea reprezintă un alt tratament de primă linie, contribuind la îmbunătățirea funcției de pompă a inimii.

3. Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi (ARM): medicamente precum spironolactona sunt esențiale pentru pacienții cu IC-FEr și îmbunătățesc prognosticul. Eplerenona este un MRA selectiv, are mai puține efecte secundare hormonale, cum ar fi ginecomastia, în comparație cu spironolactona.

4. Inhibitorii SGLT2 (inhibitori ai co-transportorului de sodiu-glucoză-2): blochează funcția proteinei SGLT2, care este responsabilă de reabsorbția majorității glucozei filtrate de rinichi; prin inhibarea acestei proteine, acest grup de medicamente determină rinichii să excrete excesul de glucoză în urină. Pe lângă efectele sale de scădere a glucozei, SGLT2 posedă beneficii cardiovasculare și renale, favorizând excreția de sodiu și apă, ceea ce reduce volumul de sânge și presarcină cardiacă.

5. Diureticele de ansă sunt utilizate pentru a reduce supraîncărcarea cu volum și simptomele condiționate de aceasta.

6. Ivabradina inhibă selectiv curentul stimulatorului cardiac (If), un curent mixt sodiu-potasiu către interior, care reglează depolarizarea spontană a inimii în nodul sino-atrial. Această acțiune încetinește ritmul cardiac, reducând necesitatea miocardului în oxigen și ameliorând simptomele pacienților cu insuficiență cardiacă sau angină pectorală; ivabradina, spre deosebire de beta-blocante, nu scade tensiunea arterială.

Terapia chirurgicală și bazată pe dispozitiv cuprinde:

1. Terapia de resincronizare cardiacă
2. Defibrilatoarele cardiace implantabile
3. Dispozitivele de asistare ventriculară (pompe mecanice care ajută funcția de pompare a inimii)
4. Transplantul cardiac.

În insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată și ușor redusă accentul este pus pe managementul comorbidităților:

- Obezitatea: pierderea în greutate și, eventual, medicamentele pentru controlul greutății precum semaglutida sau tirepazidul.
- Hipertensiunea arterială/Diabetul zaharat tip 2: antihipertensive, antidiabetice.
- Apneea obstructivă de somn (AOS): terapia CPAP este indicată dacă AOS este prezentă, putând îmbunătăți funcția cardiacă la pacienții hipertensivi.
- Inflamația sistemică: statinele, mai ales în prezența bolii coronariene.

Pneumoniile comunitare pe fondal de insuficiență cardiacă cronică: particularități clinico-evolutive

Afecțiunile respiratorii acute, în special pneumoniile, sunt cele mai frecvente cauze ale decompensării insuficienței cardiace cronice, anterior stabile. Mecanismele prin care pneumoniile induc agravarea insuficienței cardiace cronice sunt multiple. Infecțiile acute pot duce la scăderea contractilității miocardului, la creșterea necesității miocardului în oxigen și scăderea oxigenării sângelui ca urmare a dereglării raportului de perfuzie alveolară.

De asemenea, un proces infecțios cauzează creșterea markerilor inflamatori, cum ar fi proteina C-reactivă, citokinele proinflamatorii, procalcitonina, fibrinogenul, și conduce la un risc mai mare de activare a trombogenezei. Citokinele proinflamatorii activează disfuncția endotelială, conducând la instabilitatea și ruptura plăcii ateromatoase, acest mecanism fiind unul definitoriu în asocierea sindroamelor coronariene acute la pacienții cu pneumonii.

Pneumonia comunitară a fost recent stabilită ca un factor important care contribuie la apariția evenimentelor cardiovasculare majore, inclusiv insuficiența cardiacă acută. Până la 30% dintre pacienții internați cu PC dezvoltă complicații cardiovasculare, în decurs de 10 ani de la externarea din spital. În cadrul trialului OPTIMIZE-HF, rata pneumoniei/infecțiilor respiratorii a fost identificată ca factor precipitant al IC la 15,3% dintre pacienți, fiind asociată cu o creștere de 1,6 ori a mortalității intraspitalicești la pacienții cu ICC.

Pacienții cu pneumonie prezintă un risc crescut de a dezvolta insuficiență cardiacă pe durata spitalizării și până la 10 ani după externare. Gibson G. et al. au arătat într-un studiu condus în anul 2013, că insuficiența cardiacă cronică poate fi diagnosticată la 14% dintre pacienții spitalizați și la 1,4% din pacienții tratați ambulator. Incidența insuficienței cardiace este mai mare (24%) în rândul pacienților cu PC de gravitate medie și severe, comparativ cu pacienții cu PC cu evoluție ușoară (3%).

Afectarea sistemului cardiovascular după suportarea PC reprezintă o problemă importantă de sănătate, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. Corrales-Medina et al. au efectuat o meta-analiză a studiilor observaționale și a constatat că complicațiile cardiovasculare au survenit la 18% dintre pacienții cu PC. Majoritatea studiilor au arătat că rata de apariție a complicațiilor cardiovasculare este mai mare în rândul pacienților spitalizați decât cei tratați ambulator.

În cadrul unei meta-analize, au fost analizate rezultatele a 39 de studii observaționale, din perioada anilor 1984-2019, care raportează incidența complicațiilor cardiace la 92188 pacienți. Complicații cardiace generale (aritmii cardiace, sindrom coronarian acut) au apărut în 13,9% cazuri, iar insuficiența cardiacă în 9,2% cazuri. Eurich et al. au arătat că PC a crescut riscul de insuficiență cardiacă. Pacienții cu pneumonie cu vârsta de 65 de ani sau mai puțin au prezentat cea mai mică creștere absolută (dar cel mai mare risc relativ) de insuficiență cardiacă în comparație cu grupul de control (4,8% față de 2,2%), în timp ce pacienții cu pneumonie cu vârsta peste 65 de ani au prezentat cea mai mare creștere absolută de insuficiență cardiacă (24,8% față de 18,9%). Unii autori au afirmat că pneumonia în sine ar trebui considerată un factor de risc cardiovascular independent care ar putea contribui la apariția infarctului miocardic acut, șocului cardiogen și aritmiilor cardiace.

O revizuire sistematică a studiilor ce au inclus pacienții spitalizați cu PC a evidențiat că rata evenimentelor cardiovasculare a fost de 17,7%, pentru insuficiența cardiacă acută incidența a fost de 14,1%, pentru sindroamele coronariene acute - 5,3% și pentru aritmiile cardiace - 4,7%. Corrales-Medina et al. au raportat apariția complicațiilor cardiace la 358 pacienți internați (26,7%) și la 20 tratați în afara spitalului

(2,1%). Agravarea insuficienței cardiace cronice preexistente, a fost cea mai frecventă complicație, care a survenit la 279 de pacienți internați (20,8%) și la 13 pacienți tratați ambulator (1,4%).

În cazul pneumoniilor comunitare pneumococice, aproape 20% dintre pacienții studiați au avut unul sau mai multe dintre aceste evenimente cardiace. Cercetări recente au oferit informații despre patogenеза evenimentelor cardiace acute care au loc în caz de etiologie pneumococică. Implicațiile cheie ale principalului factor de virulență a proteinei pneumococice, pneumolizina, sunt acum bine documentate, în timp ce activarea sistematică a neutrofilelor condusă de trombocite are și ea un rol în patogenезă. Cu toate acestea, evenimentele implicate în patogenеза sechelelor cardiovasculare pe termen lung, rămân în mare parte neexplorate. Studiile sugerează că antigenemia bacteriană persistentă poate predis pune la dezvoltarea unui fenotip pro-inflamator/protrombotic sistemic, care majorează riscul de evenimente cardiovasculare viitoare.

Diagnosticul pneumoniei comunitare pe fundalul insuficienței cardiace cronice scoate în evidență anumite dificultăți, datorate tabloului clinic tipic al insuficienței cardiace: dispnee, tahicardie, tahipnoe, raluri detectate la auscultația plămânilor. De asemenea, pacienții vârstnici pot avea un tablou clinic șters, sau manifestat prin simptome de afectare a altor organe și sisteme (vomă, diaree, confuzie, delir), ceea ce fac dificilă abordarea unui singur concept clinic. Tabloul radiologic la pacienții cu PC și ICC poate fi inconcludent, fapt care se datorează modificărilor infiltrative bilaterale care pot apărea la pacienții cu ICC și care periclitează diagnosticul diferențial al PC și ICC.

Manifestările clinice la pacienții cu PC și ICC pot fi subtile și atipice, atât datorită vârstei, cât și comorbidităților asociate. Riquelme et al. au raportat un tablou clinic incomplet al pneumoniilor comunitare la pacienții vârstnici. Aproape 36% din această cohortă de pacienți vârstnici nu prezentau febră, iar 7% nu aveau simptome sau semne de infecție. Ei au raportat, de asemenea, că alterarea statutului mental, scăderea bruscă a capacității funcționale și agravarea bolilor concomitente erau foarte frecvente.

Tabel 1. Diagnosticul diferențial între pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică decompensată

Caracteristică	Pneumonie comunitară	Insuficiență cardiacă cronică decompensată
Debut	Acut	Evoluție cronică progresivă
Febră	Prezentă frecvent (>38°C)	Rar prezentă sau absent
Tuse	Productivă, purulentă (în infecții bacteriene)	Uscată sau cu spută seroasă spumoasă
Dispnee	Prezentă, se agravează rapid	Prezentă, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă
Raluri pulmonare	Crepitații/raluri crepitante focale	Raluri subcrepitante bilaterale bazale, simetrice
Dureri toracice	Frecvent de tip pleuritic	De obicei, absente (în lipsa sindromului coronarian acut)
Radiografie toracică	Opacități pulmonare neretractile: alveolare, neomogene (bronhopneumonie) sau cu caracter sistematizat (pneumonii segmentare/lobare)	Desen vascular accentuat, liniile Kerley determinate de edemul din septurile interlobulare (opacități liniare, fine, perpendiculare pe peretele toracic și sediu bazal); liniile lui Sylla, cu aspect de „coarne de cerb” (expresia redistribuției apicale a circulației în hipertensiunea venoasă, cu stază în venele paramediastinale și suprahilare); hilurile sunt mari, difuze, opacități bilaterale perihilare (aspect de „aripi de fluture”), modificarea transparenței câmpurilor pulmonare, de la „geam mat” bazal până la aspect multinodular floconos; indicele cardiotoracic >0,5
Revărsat pleural	Mic unilateral (30–40% cazuri)	Frecvent bilateral
Proteina C-reactivă	Crescută >30 mg/L	Ușor crescută sau normală
Procalcitonina	PCT >0,25 ng/mL	Normală
NT-proBNP	Moderat crescut	Foarte crescut (>2000 pg/mL)
Răspuns la diuretice	Fără efect semnificativ	Îmbunătățire rapidă în 24-48 ore

Un răspuns febril atenuat la pacienții cu PC și ICC concomitentă poate fi explicat printr-o creștere a activității vasoconstricției sistemice la această categorie de pacienți, ca mecanism compensator pentru rezerva cardiacă scăzută. De asemenea, scăderea nivelului de excitabilitate a neuronilor termosensibili ai centrului de reglare al diencefalului, poate duce la dereglarea termogenezei. Utilizarea beta-blocantelor la pacienții cu ICC, contribuie la blocarea efectului catecolaminelor asupra mușchilor striati, blochează contractilitatea acestora, și, în consecință, scade termogeneza. De asemenea, beta-blocantele inhibă metabolismul celular, reieșind din faptul că beta-adrenoreceptorii sunt parte componentă a sistemului adenilatciclaza.

Markerii inflamației sistemice și biomarkerii insuficienței cardiace

Studierea răspunsului inflamator la pacienții cu PC are o valoare incertabilă pentru stabilirea diagnosticului, prezicerea etiologiei și evaluarea răspunsului la tratamentul antibacterian al pneumoniilor. Printre biomarkerii cel mai frecvent studiați în cadrul pneumoniilor se enumeră: proteina C-reactivă, procalcitonina (PCT), citokinele (interleukina-6, interleukina-10, factorul de necroză tumorală-alfa), leucocitele, viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), raportul neutrofile/limfocite (N/L), fibrinogenul, lactatdehidrogenaza (LDH).

Unul dintre criteriile de laborator pentru sindromul de răspuns inflamator sistemic este creșterea nivelului leucocitelor din sângele periferic peste $12 \times 10^9/l$ sau detectarea în formula leucocitară a mai mult de 10% din formele imature ale neutrofilelor. Cu toate acestea, conform unui studiu efectuat de către Rachina S. et al., leucocitoza, tipică adulților tineri, nu întotdeauna este înregistrată, sau poate lipsi la pacienții vârstnici. Leucocitoza mai mare de $12 \times 10^9/l$ indică o probabilitate mai înaltă a prezenței unei infecții bacteriene; leucopenia sub $3 \times 10^9/l$ sau leucocitoza peste $25 \times 10^9/l$ reprezintă semne de prognostic nefavorabil.

Leucocitoza, alături de alți biomarkeri ai inflamației, rămâne a fi unul dintre cele mai accesibile instrumente pentru evaluarea sindro-

mului inflamator și determinarea severității PC. Un studiu local a avut scopul de a analiza markerii biologici de rutină utilizați în diagnosticul PC. În studiu au fost incluși 100 de pacienți spitalizați în clinica de pneumologie cu PC de gravitate medie (53% cazuri) și severă (47% cazuri). Valorile leucocitelor la aceștia au variat între 0,6–29,0x10⁹/l, un nivel sporit al leucocitelor (peste 9x10⁹/l) fiind prezent la doar 55% din pacienți. PCR și LDH au fost majorate mai des, în 75% și 63% cazuri, respectiv. Au fost stabilite corelații pozitive semnificative statistic doar între severitatea bolii și valorile leucocitelor și PCR și între etiologia bacteriană a PC și nivelul sporit al PCR.

Leucocitele joacă un rol important ca răspuns la infecțiile inflamatorii sistemice, cum ar fi pneumonia. În cadrul unui proces inflamator, are loc, de asemenea, o creștere a numărului de neutrofile circulante și o scădere a numărului limfocitelor. Studiile recente au arătat că limfocitopenia are o capacitate predictivă de a evalua prezența bacteriemiei sau severitatea bolilor infecțioase. Astfel, raportul neutrofile/limfocite a fost studiat ca un marker al infecției și s-a demonstrat că corelează bine cu severitatea și evoluția bolii. Un studiu retrospectiv a raportat că raportul N/L a fost un parametru mai simplu, cu o capacitate mai superioară de a exprima un proces inflamator, în comparație cu alți parametri, cum ar fi leucocitele și PCR.

În acest sens, în anul 2020, a fost condus un studiu retrospectiv observațional, ce a inclus 860 pacienți, în care s-a verificat ipoteza că raportul neutrofile/limfocite poate ușura semnificativ diferențierea PC la subiecții dispneici cu IC cronică. Prin urmare, a fost evaluată valoarea predictivă a raportului N/L în diagnosticarea PC la pacienții cu IC cronică și a fost comparată cu cea leucocitelor și PCR. Lotul de studiu a inclus 120 (22,9%) pacienți. Valoarea predictivă a raportului N/L a fost semnificativ mai mare în grupul cu PC decât în grupul fără PC. Prin urmare, raportul neutrofile/limfocite (valoarea limită, 5,5) poate fi un marker adjuvant util pentru stabilirea diagnosticului precoce al PC la pacienții cu ICC, la care principalul simptom este dispneea.

Într-un studiu prospectiv a fost evaluat rolul biomarkerilor inflamatori pentru prezicerea necesității de admitere în unitatea de terapie

intensivă a pacienților cu PC severă. Studiul a inclus 685 de pacienți, dintre care 627 au fost inițial internați în secțiile de profil, iar 58 au fost direct admiși în secțiile de terapie intensivă. Rezultatele au arătat că nivelurile de procalcitonină și proteină C-reactivă erau semnificativ mai mari în rândul pacienților admiși în secția de terapie intensivă, comparativ cu cei internați în alte secții. De asemenea, pacienții cu PC severă, dar cu niveluri scăzute de PCT, au putut fi tratați în secțiile de terapie generală, fără a necesita admitere în terapie intensivă. Studiul sugerează că evaluarea biomarkerilor inflamatori la internare, poate reduce semnificativ spitalizarea întârziată în secția de terapie intensivă, îmbunătățind astfel gestionarea pacienților cu PC severă.

Proteina C-reactivă este un marker inflamator care poate fi utilizat pentru diagnosticul pneumoniei bacteriene, nivelul seric mai mare de 40 mg/L în pneumonia bacteriană având 70% sensibilitate și 90% specificitate. Sinteza PCR este reglată rapid în ficat ca răspuns la citokine (în special interleukina-6). Astfel, nivelurile de PCR determină rata de sinteză a acesteia în ficat, iar această rată indică răspunsul la intensitatea inflamației. Secreția de PCR începe în decurs de 4-6 ore, atingând valori maxime la 36–50 ore, limitând astfel precizarea eficienței sau eșecului precoce al tratamentului.

Proteina C-reactivă prezintă multiple limitări în utilizarea sa ca marker al inflamației. Una dintre principalele limitări este timpul său de înjumătățire relativ lung, de aproximativ 19 ore, ceea ce face ca nivelurile serice de PCR să fie inițial scăzute sau chiar normale în faza incipientă a unei infecții sau a unui proces inflamator. Din același motiv, concentrațiile serice ale PCR pot rămâne crescute în mod semnificativ și în perioada de recuperare timpurie, chiar și în absența unei activități inflamatorii continue. Astfel, monitorizarea dinamică a proteinei C-reactive pe parcursul a câteva zile oferă informații mult mai relevante decât interpretarea unei valori unice. De asemenea, interpretarea nivelurilor de PCR trebuie realizată, având în vedere existența unor factori de confuzie. De exemplu, valoarea sa diagnostică este sever limitată în contextul patologiilor hepatice. Administrarea de corticosteroizi reprezintă un alt factor care poate diminua răspunsul inflamator mediat de PCR. Mai mult, valoarea absolută a PCR nu are o sensibilitate sau

o specificitate suficientă pentru a diferenția infecțiile bacteriene, virale sau fungice severe.

În ultimii ani, s-au făcut progrese semnificative în înțelegerea rolului inflamației în dezvoltarea și agravarea insuficienței cardiace. Studiile moderne demonstrează că *hematopoieza clonală cu potențial nedeterminat* este un factor de risc pentru dezvoltarea și prognosticul insuficienței cardiace de diferită origine. Mecanismele implicate în acest proces sunt complexe și indică rolul central al inflamației sistemice și miocardice, inclusiv răspunsul imun dependent de cascada inflamatorică/interleukină-1 β /interleukină-6. În prezent, există dovezi convingătoare că efectele negative ale hematopoiezei clonale asupra dezvoltării ICC sunt de natură genospecifică, dar au un numitor comun, și anume contribuie la activarea statutului proinflamator, din cauza producției intensificate de către celulele mutante a unei serii de mediatori ai inflamației, inclusiv interleukina-1-beta și interleukina-6.

Multipli biomarkeri care reflectă activarea căilor inflamatorii au fost caracterizați ca predictorii ai evoluției ICC. Din punct de vedere istoric, PCR a fost primul biomarker propus în insuficiența cardiacă. Nivelurile înalte ale proteinei C-reactive sunt declanșate în cadrul procesului inflamator de semnalizarea interleukinei-6, care la rândul său, are un impact direct asupra funcției cardiace sistolice și diastolice. Un studiu de eficiență a valsartanului privind insuficiența cardiacă a demonstrat că nivelurile PCR înalte sunt asociate cu caracteristici mai severe ale ICC și sunt asociate cu mortalitatea și morbiditatea, cu informații prognostice superioare decât cele furnizate numai de BNP. Cu toate acestea, într-o populație mai mare de pacienți, PCR înalt sensibil nu a furnizat informații suplimentare de prognostic, în comparație cu cele oferite de NT-proBNP și troponina T înalt sensibilă.

Chalmers et al. au arătat că nivelurile ridicate ale PCR la internare și la 3-4 zile sunt legate de un risc crescut de complicații și de mortalitatea pe termen scurt prin PC. Cu toate acestea, într-o publicație recentă, nivelurile crescute ale PCR nu au reușit să prezică apariția evenimentelor cardiovasculare pe termen scurt sau lung la pacienții cu PC. Într-o populație similară, Karasahin et al. au descris că monitorizarea modificărilor valorilor serice ale PCR ar putea fi utilă pentru prognosticul la

pacienții vârstnici cu PC. Ei au arătat că o scădere a PCR cu mai puțin de 11% în 48 de ore și cu mai puțin de 20% în 96 de ore a fost un factor de risc pentru mortalitate.

Utilitatea măsurării valorilor PCR și PCT la pacienții cu PC și ICC concomitentă, a fost demonstrată într-un studiu prospectiv observațional, care a inclus 35 pacienți cu PC și IC (lotul de studiu) și 35 pacienți cu IC fără PC (lotul de control). Nivelurile PCR și PCT au fost semnificativ mai mari în lotul 1 comparativ cu lotul 2.

Lățimea de distribuție a eritrocitelor (RDW-SD) este coeficientul de variație al volumului eritrocitelor în sistemul circulator. Acest parametru este cuantificat ca abaterea standard a volumului eritrocitar/volumul mediu eritrocitar $\times 100\%$, exprimat în valori procentuale. O valoare mai mare a acestuia poate reflecta distrugerea celulelor eritrocitare normale sau prezența eritrocitelor anormale, care apar inclusiv datorită dezechilibrului statutului prooxidant/antioxidant și creșterea producției speciilor reactive de oxigen.

Un studiu efectuat de către Qiang Ren et al. a avut scopul de a evalua rolul RDW-SD asupra severității și prognosticului PC. A fost efectuată o corelație a RDW-SD cu scorurile de severitate ale PC (PSI, CURB-65), precum și cu markerii inflamatori (leucocite, PCR, PCT). Rezultatele studiului arată că odată cu creșterea punctajului conform scorurilor PORT/PSI și CURB-65, proporția de pacienții cu RDW-SD mai mare sau egală cu 12,987% este semnificativ mai mare decât cea cu RDW-SD mai mică decât 12,987%.

Un alt biomarker recent studiat, cu posibile implicații în evoluția bolilor inflamatorii, inclusiv în pneumonia comunitară, este valoarea serică a hematocritului (Ht). Hematocritul determină capacitatea sângelui de transport al oxigenului, dar crește și vâscozitatea sângelui și, prin urmare, rezistența la curgere. O scădere a hematocritului este corelată cu o creștere a concentrațiilor anumitor markeri ai inflamației. Un studiu observațional a analizat relația dintre hematocrit și mortalitatea în rândul pacienților cu sepsis în primele 72 de ore de spitalizare în unitatea de terapie intensivă. Rezultatele au arătat că un prag critic al Ht de 33% a fost asociat cu o scădere semnificativă a riscurilor de mortalitate intraspitalicească. Studiul sugerează că gestionarea hematocritului în faza timpurie a sepsisului

joacă un rol crucial în îmbunătățirea supraviețuirii pacienților.

Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) este un alt marker al inflamației util în diagnosticul pneumoniilor comunitare. VSH începe, de regulă, să crească în decurs de 24 până la 48 de ore de la debutul unui proces inflamator, prezentând o creștere progresivă. Valoarea sa scade lent odată cu rezoluția inflamației și poate necesita săptămâni până la revenirea la valorile normale. Hopstaken et al. au evaluat importanța VSH în stabilirea diagnosticului de PC. Astfel, la un prag de referință al VSH mai mare sau egal cu 10 mm/oră, testul a prezentat o sensibilitate de 97% și o specificitate de 28% pentru diagnosticul de pneumonie comunitară.

Fibrinogenul este un reactant de fază acută, ce crește în cadrul unui răspuns inflamator, cu utilitate atât în stabilirea diagnosticului de pneumonie comunitară, cât și în identificarea persoanelor cu risc crescut de dezvoltare a patologiilor cardiovasculare. Valorile crescute ale fibrinogenului în pneumonia comunitară influențează semnificativ proprietățile fizice ale sângelui, determinând creșterea vâscozității plasmatică, intensificarea agregării eritrocitare și trombocitare, promovarea trombogenezei, modificarea reactivității vasculare și afectarea integrității endotelului vascular. Aceste modificări contribuie la agravarea complicațiilor circulatorii periferice. Tot mai multe dovezi experimentale indică faptul că fibrinogenul modulează reactivitatea vasculară și compromite funcția endotelială prin interacțiunea cu receptorii specifici de pe suprafața celulelor endoteliale, declanșând cascade de semnalizare intracelulară. De asemenea, s-a demonstrat că nivelurile plasmatică de fibrinogen corelează independent, atât cu mortalitatea de cauză cardiovasculară, cât și cu severitatea insuficienței cardiace. În mod particular, concentrații semnificativ mai ridicate de fibrinogen au fost observate la pacienții cu angină instabilă comparativ cu cei cu angină stabilă, ceea ce susține implicarea acestui biomarker în fiziopatologia patologiei cardiovasculare și a sindroamelor coronariene acute.

Lactatdehidrogenaza (LDH) este o enzimă citoplasmatică prezentă în aproape toate celulele organismului. Eliberarea acesteia în circulația sanguină survine în urma leziunilor celulare sau a morții celulare, determinate de factori precum deshidratarea, ischemia, toxinele bacteriene,

administrarea anumitor medicamente sau expunerea la substanțe chimice toxice. Astfel, LDH este frecvent utilizată ca marker nespecific al leziunilor celulare de diverse etiologii, inclusiv în pneumonia comunitară.

Ewig et al. au raportat că valorile crescute ale LDH serice sunt asociate cu o mortalitate mai mare în rândul pacienților cu PC, într-un studiu care a inclus 92 de cazuri. Autorii au evidențiat faptul că nivelurile serice crescute de LDH pot indica un grad mai mare de severitate a complicațiilor și un prognostic nefavorabil. De asemenea, studii anterioare realizate de Hoffman et al., Schultze et al., au demonstrat că valorile crescute ale LDH în ser, în lichidul de lavaj bronhoalveolar și în lichidul pleural pot fi utile în evaluarea extinderii leziunilor pulmonare și a inflamației. Aceste creșteri au fost asociate cu diverse afecțiuni respiratorii, inclusiv embolia pulmonară, tuberculoza pulmonară, pneumonia bacteriană și infecția cu virusul gripal A (H1N1).

În ultimii ani sunt intens studiate biomarkerii insuficienței cardiace cronice, care permit stabilirea unui prognostic corect și identificarea la timp a pacienților din grupurile de risc înalt. În ghidurile curente ale insuficienței cardiace cronice se recomandă testarea peptidului natriuretic de tip B, sau precursorului acestuia NT-proBNP. BNP este sintetizat și eliberat ca răspuns la suprasolicitarea inimii cu presiune și volum și rezultă în vasodilatare și creșterea diurezei.

Peptidul natriuretic de tip B reprezintă o polipeptidă cu 32 de aminoacizi, fiind utilizată în mod constant pentru îmbunătățirea diagnosticului și managementului pacienților care prezintă simptome cum ar fi dispneea, pentru clasificarea acestora ca fiind de cauză cardiacă sau non-cardiacă. Această peptidă este eliberată predominant de ventriculele cardiace stâng și drept și reglează o gamă largă de efecte fiziologice, inclusiv natriureza, diureza și vaso-dilatarea. Conform cercetărilor recente, a fost sugerat că BNP-ul ar fi un factor de prognostic pentru PC. În ciuda acestui lucru, nu au fost publicate până în prezent studii de evaluare sistematică a nivelurilor BNP ca marker prognostic pentru PC, pentru validarea eficienței sale. Societatea Europeană de Cardiologie recomandă valorile prag pentru diagnosticul insuficienței cardiace congestive la pacienții simptomatici în modul următor: $\text{BNP} \geq 35 \text{ pg/mL}$ și $\text{NT-proBNP} \geq 125 \text{ pg/mL}$. Valoarea predictivă negativă a peptidelor natriuretice

pentru a exclude ICC este raportată ca fiind cuprinsă între 94-98%.

NT-proBNP are o sensibilitate primară cu cea a precursolului său, însă aceasta variază în dependență de vârstă. Determinarea valorilor BNP la pacienții spitalizați, ghidează către un management optim al insuficienței cardiace cronice. Dacă valorile BNP la externare nu sunt mai scăzute decât valorile inițiale, atunci crește riscul reinternării acestor pacienți. De asemenea, biomarkerii cardiaci, în special NT-proBNP, pot identifica pacienții cu PC cu risc crescut pe termen lung și precoce de a dezvolta evenimente cardiovasculare. Conform studiilor, NT-proBNP plasmatic are un rol important nu doar în prezicerea prognosticului și mortalității prin ICC, dar este utilizat pe scară largă pentru stratificarea riscului și prezicerea mortalității la pacienții cu PC.

O serie de studii au evaluat legătura patogenetică a proceselor inflamatorii ce însoțesc insuficiența cardiacă cronică, de aceea a fost studiat NT-proBNP și aplicarea acestuia în practica clinică. De asemenea, nivelurile acestui biomarker pot ajuta la identificarea pacienților cu risc crescut de complicații și pot ghida tratamentele personalizate, contribuind astfel la reducerea mortalității și îmbunătățirea supraviețuirii. Prin urmare, determinarea valorilor prag ale NT-proBNP, pentru prezicerea evoluției severe a pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, necesită studiere și precizare.

Stresul oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică

În prezent, modificarea metabolismului oxidativ este considerată unul dintre principalele mecanisme patogenetice atât în dezvoltarea și progresia pneumoniei comunitare, cât și în insuficiența cardiacă cronică. Speciile reactive de oxigen (ROS) și stresul oxidativ (SO) joacă un rol central în etiologia disfuncțiilor celulare și a leziunilor tisulare. Stresul oxidativ este o parte cheie a lanțului de evenimente care conduc la inflamația cauzată de infecția bacteriană. De asemenea, ROS modulează semnale celulare care rezultă în transcripția factorilor de activare și eliberarea mediatorilor inflamației.

Substanțele oxidante sunt compuși capabili să accepte electroni din alte molecule, determinând oxidarea acestora. În organism, ele pot fi generate endogen (în timpul proceselor metabolice) sau proveni exogen (din mediul extern).

Clasificarea substanțelor oxidante după originea lor:

• *Endogene:*

- Specii reactive de oxigen (ROS) – superoxid (O_2^-), peroxid de hidrogen (H_2O_2), radical hidroxil ($\bullet OH$);
- Specii reactive de azot (RNS) – oxid nitric ($NO\bullet$), peroxinitrit ($ONOO^-$);
- Metaboliți ai proceselor mitocondriale, oxidazelor și peroxidazelor.

• *Exogene:* poluanți atmosferici (ozon, dioxid de azot), fum de țigară, radiații ionizante și ultraviolete, medicamente și toxine cu potențial prooxidant.

Clasificarea substanțelor oxidante după natura chimică:

- Anorganice: oxidanți minerali (H_2O_2 , $KMnO_4$, HNO_3 , Cl_2 , O_3);
- Organice: radicali liberi lipidici, chinone, compuși nitroaromatici.

Antioxidanții sunt molecule care inhibă sau încetinesc procesele de oxidare prin neutralizarea radicalilor liberi. Ei pot fi sintetizați endogen sau introduși prin alimentație și terapie.

Clasificarea antioxidantilor după originea lor:

• Endogeni:

- Enzimatici – superoxid dismutaza (SOD), catalaza (CAT), glutathion-peroxidaza (GPx), glutathion-reductaza;
- Neenzimatici – glutathionul (GSH), acidul uric, bilirubina, coenzima Q10, metalotioneine.

• Exogeni:

- Vitamine antioxidante – C, E, A;
- Microelemente (selen, zinc, cupru, mangan);
- Compuși naturali – flavonoide, polifenoli, carotenoide, acid α -lipoic, N-acetilcisteină.

Clasificarea antioxidantilor după mecanismul de acțiune:

• Primari (de neutralizare): donează electroni radicalilor liberi și întrerup lanțurile de oxidare lipidică (vitamina E, glutathionul);

- Secundari (preventivi): inhibă formarea radicalilor sau regenerează antioxidanții primari (vitamina C, seleniu).
- Enzimatici: catalizează degradarea peroxizilor (SOD, CAT, GPx);
- Chelatori: leagă metalele de tranziție care catalizează reacțiile de tip Fenton (feritină, transferrină).

Clasificarea antioxidanților după solubilitate:

- Hidrosolubili: vitamina C, glutatiunul, acidul uric;
- Liposolubili: vitamina E, carotenoide, coenzima Q10.

Cei mai frecvenți studiați markeri prooxidanți sunt: albumina ischemic modificată, produșii finali de glicare avansată, produșii proteici de oxidare avansată, dialdehida malonică, și antioxidanți (activitatea antioxidantă totală, superoxidismutaza, catalaza, glutatiunul).

Speciile reactive de oxigen (ROS) promovează expresia moleculei de adeziune celulară vasculară-1 (VCAM-1), activând cascada de semnalizare și inflamația asociată acestui proces, mecanisme care pot fi inhibitate prin acțiunea antioxidanților. Eliberați ca răspuns la creșterea stresului oxidativ, antioxidanții pot influența evoluția morbidității pulmonare. Cu toate acestea, impactul stresului oxidativ asupra leziunilor ADN-ului și asupra autofagiei rămâne insuficient elucidat în contextul pneumoniei. Stresul oxidativ poate rezulta nu numai din creșterea producției de specii reactive de oxigen, dar și din apărarea antioxidantă disfuncțională. Mai mult decât atât, rolul capacității antioxidante serice și produselor speciilor reactive de oxigen în cadrul PC și ICC nu au fost bine studiate.

Într-un studiu efectuat de către Castillo R. et al., a fost evaluat statutul antioxidant în rândul pacienților adulți cu pneumonie comunitară și relația acestuia cu severitatea clinică a PC la momentul internării. Alterarea statutului antioxidant a corelat cu severitatea clinică a PC, iar biomarkerii de peroxidare a lipidelor (dialdehida malonică, izoprostanol) s-au dovedit a fi utili pentru estimarea severității și evoluției clinice a pacienților cu PC.

Produșii finali ai glicării avansate (AGE), un grup foarte eterogen de compuși produși prin glicarea aminoacizilor, lipidelor și moleculelor de ADN, s-au dovedit a contribui la creșterea inflamației asociată cu vârsta. În plus, nivelurile crescute de AGE sunt asociate cu afec-

țiuni, cum ar fi diabetul zaharat, obezitatea și bolile cardiovasculare, care la rândul lor cresc morbiditatea și mortalitatea prin PC. AGE-urile reprezintă produsul principal al glicării secvențiale non-enzimatică a proteinelor de către zaharuri precum glucoza și fructoza. Producția de AGE este condusă în primul rând de metabolismul glucozei și fructozei și, într-o măsură mai mică, de treonină și peroxidarea lipidelor. Aceste reacții au ca rezultat generarea de grupări alfa dicarbonil foarte reactive, care propagă generarea AGE-urilor. Metilglioxalul este potențial cea mai importantă moleculă de propagare pentru generarea de AGE, produsă în principal ca produs secundar în glicoliză în timpul conversiei fosfatului de dihidroxiacetonă în gliceraldehidă-3 fosfat. AGE-urile sunt create prin alterarea lipidelor, nucleotidelor sau aminoacizilor (lizină sau arginină) de către propagatori precum metilglioxalul.

Nivelurile serice crescute ale produșilor finali ai glicării avansate au fost demonstrate ca predictori independenți atât ai severității, cât și ai prognosticului la pacienții cu ICC. Nivelurile plasmatiche de pentozidină, unul dintre reprezentanții AGE-urilor, s-a dovedit a fi un predictor independent atât al respitalizării, cât și al mortalității la pacienții cu ICC, independent de alți factori de risc cunoscuți, cum ar fi BNP, vârsta, funcția renală și clasa NYHA a ICC. În mod similar, s-a demonstrat că nivelurile plasmatiche ale unuia dintre cele mai răspândite AGE-uri antigenice în serul pacienților diabetici, corelează cu clasa funcțională NYHA și prezic rezultatele la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

S-a raportat că produșii finali ai glicării avansate au un efect direct asupra miocardului, independent de efectele asupra patului vascular, mediat parțial prin legarea încrucișată a proteinelor cardiace extracelulare și prin acțiuni mediate de receptorii AGE exprimați pe miocard. De asemenea, unii autori au raportat că produșii finali ai glicării avansate corelează invers cu fracția de ejeție a ventriculului stâng și pot prezice rezultatul intervenției chirurgicale cardiace la pacienții vârstnici.

Este de remarcat faptul că receptorii pentru produșii finali ai glicării avansate sunt exprimați într-un număr mic în toate celulele, dar preponderent în plămâni, chiar și în starea fiziologică. La nivel pulmonar, deși sunt localizați în principal pe membranele bazale ale celulelor epiteliale alveolare de tip I, receptorii sunt exprimați și în epiteliul bronșolar,

celulele epiteliale alveolare de tip II, macrofagele alveolare și celulele endoteliale vasculare. Efectele AGE-urilor au fost puțin studiate în cadrul pacienților cu PC.

Albumina ischemic modificată (AIM) este unul dintre markerii oxidativi recent investigați. AIM rezultă din modificarea situsurilor N-terminale de legare a cobaltului ale albuminei, care derivă în urma eliberării de radicali liberi din țesutul ischemic. Formarea acestei noi molecule de albumină, care și-a pierdut capacitatea de a lega cobaltul, este unul dintre cei mai timpurii predictorii ai ischemiei. Cu toate acestea, studiile au arătat că AIM, care este evaluat ca marker de ischemie cardiacă, poate crește și în alte patologii și poate afecta alte organe. Studiile anterioare au arătat că nivelurile AIM cresc semnificativ în sepsis.

Valoarea diagnostică a albuminei ischemic modificate a fost investigată la pacienții cu PC într-un studiu de către Lee J. et al., ce au avut scopul de a examina relația dintre AIM și proteina C-reactivă cu scorul de severitate a pneumoniei PORT/PSI. Nivelurile medii de albumină ischemic modificată au fost semnificativ mai mari în grupul de studiu comparativ cu grupul de control: $0,532 \pm 0,117$ UI/ml și $0,345 \pm 0,082$ UI/ml, respectiv. Nivelul AIM de $0,442$ UI/ml a avut o sensibilitate de 75,3% și specificitate de 91,3% și a avut o corelație pozitivă cu valorile PCR ($r=0,506$; $p<0,05$), de unde reiese că AIM ar putea fi considerat un biomarker nou în diagnosticul și prognosticul PC, ceea ce urmează să investigăm și în studiul de față.

Stresul oxidativ este implicat într-o serie de afecțiuni cardiovasculare, precum ateroscleroza, infarctul miocardic și insuficiența cardiacă. Unele studii au arătat o relație între markerii plasmatici de deteriorare oxidativă și stadiul de progresie a ICC și prezența produșilor oxidativi ar putea defini deteriorarea oxidativă în miocardul aflat în proces de remodelare. Un studiu efectuat de către Zhang P. et al. a arătat daunele produse de către statutul oxidant și rolul protectiv al antioxidanților asupra sistemului cardiovascular. Este evidențiată oxidarea LDL-colesterolului, care generează produse de peroxidare lipidică, cum ar fi izoprostanurile, oxisterolii, acizii grași hidroxi și aldehidele, ultimii pot servi drept markeri ai riscului cardiovascular. Testele de peroxidare lipidică pot prezice dezvoltarea bolilor cardiovasculare, iar activitatea serică a paraoxonazei

este corelată cu severitatea bolii coronariene. Antioxidanții sunt esențiali în combaterea stresului oxidativ, iar dezechilibrul subcelular în favoarea radicalilor liberi poate duce la apariția disfuncției cardiace.

Având în vedere asocierea disfuncției cardiace și a stresului oxidativ în timpul dezvoltării insuficienței cardiace, unii cercetători au subliniat rolul stresului oxidativ în geneza defectelor subcelulare și metabolice pentru apariția anomaliilor contractile în cadrul hipertrofiei cardiace. Cu toate acestea, nu este clar dacă apariția disfuncției cardiace este o consecință a evenimentelor asociate cu hipertrofia cardiacă sau se datorează unei acțiuni directe a stresului oxidativ asupra cardiomiocitelor *per se*. S-a raportat că diferite specii reactive de oxigen, care au ca rezultat apariția stresului oxidativ, sunt implicate nu numai în inducerea modificărilor activității contractile cardiace, dar sunt, de asemenea, considerate a fi mediatori ai leziunii celulelor miocardice.

Nivelurile scăzute de specii reactive de oxigen pot produce efecte protectoare, prin declanșarea semnalizării redox fiziologice, dar atunci când ROS depășesc capacitatea antioxidantă celulară, rezultă deteriorarea celulară, disfuncția endotelială și ateroscleroza. Aceste evenimente biologice, în asociere cu ischemia și infarctul miocardic, pot duce la pierderea miocardului funcțional și, ulterior, la scăderea debitului cardiac. Stresul oxidativ suplimentar la nivel cardiovascular, declanșat de activarea neuroendocrină mediată de sistemul nervos simpatic, poate contribui la apariția și progresia insuficienței cardiace.

Glutathionul (GSH) este un tripeptid compus din glutamat, cisteină și glicină, prezent în aproape toate celulele organismului. Este considerat principalul antioxidant intracelular, având un rol esențial în menținerea echilibrului redox celular. Glutathionul neutralizează ROS și radicalii liberi, protejând structurile celulare împotriva stresului oxidativ. De asemenea, participă la regenerarea altor antioxidanți, precum vitamina C și vitamina E. GSH este implicat în detoxifierea hepatică, prin conjugarea cu substanțe toxice și facilitarea excreției acestora. Nivelurile scăzute de glutathion se asociază cu îmbătrânirea, inflamația cronică și numeroase patologii, inclusiv afecțiunile pulmonare. Sinteza glutathionului depinde de disponibilitatea cisteinei, iar enzima glutathion-peroxidaza utilizează GSH pentru reducerea peroxizilor lipidici. Administrarea

exogenă de glutation sau a precursorilor săi (precum N-acetilcisteina) a fost studiată pentru efectele sale antioxidante și antiinflamatoare în diverse patologii respiratorii.

Dintre enzimele antioxidante, *catalaza* este una dintre cele mai importante, prezentă în aproape toate organismele aerobe. Enzima catalaza participă la conversia peroxidului de hidrogen în apă și oxigen, folosind fier sau mangan ca co-factor. Această enzimă este localizată în peroxizomii celulelor eucariote, având o masă moleculară de aproximativ 220-240 kDa. Oamenii posedă o catalază monofuncțională tipică care conține hem, având o grupare protetică a protoporfirinei ferice IX care reacționează cu peroxidul de hidrogen. Este o proteină tetramerică cu fiecare subunitate împărțită în patru domenii, brațul de filetare N-terminal, elice C-terminale, bucla de înfășurare și bucla β . Deficiența enzimei catalaza a fost raportată în multiple patologii, inclusiv în insuficiența cardiacă. Într-un studiu efectuat de Saric S. et al., unde a fost studiată activitatea catalazei la pacienții cu ICC, valorile acesteia nu au fost diferite între grupul pacienților cu ICC și grupul fără ICC.

O altă enzimă a sistemului antioxidant, *superoxiddismutaza (SOD)*, a fost crescută în toate grupurile de pacienți cu ICC comparativ cu maratorii sănătoși. SOD catalizează descompunerea superoxidului în oxigen și peroxid de hidrogen și este prezentă în toate celulele aerobe și în fluidele extracelulare. Superoxiddismutaza conține ioni metalici, cupru, zinc, mangan sau co-factori de fier.

Un studiu efectuat de către Yuanyuan Chen et al. a analizat efectul acidului ascorbic asupra stresului oxidativ și a inflamației, unde au fost incluși pacienți cu PC. Au fost analizate nivelurile speciilor reactive de oxigen, deteriorarea ADN-ului, activitatea superoxidismutazei, factorului de necroză tumorală alfa și interleukinei-6. Pacienții cu PC severă au prezentat o creștere semnificativă a tuturor elementelor enumerate anterior. SOD a fost semnificativ scăzută în PC severă. Aceste descoperiri au indicat că pacienții cu PC severă au prezentat un nivel al stresului oxidativ semnificativ crescut. Daunele oxidative sunt corelate cu nivelul superoxidismutazei din plămâni. A fost demonstrat că enzima antioxidantă SOD a avut o corelație negativă cu speciile reactive de oxigen la pacienții cu PC severă.

Cu scopul de a analiza raportul dintre statutul prooxidant și antioxidant la pacienții cu pneumonie comunitară, Reshetar D.V et al., au efectuat un studiu în care au fost incluși 81 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 21 și 65 ani, la care s-au colectat probele în a 2-a zi a bolii și la sfârșitul terapiei antimicrobiene. Aceștia au observat o activare insuficientă a statutului antioxidant, manifestată prin scăderea activității SOD de 1,2 ori și a activității catalazei de 1,6 ori, determinând o creștere semnificativă statistic (de 2,8 ori) a nivelului *coeficientului de stres oxidativ* (raportul între prooxidantul dialdehida malonică și antioxidantul – superoxidismutaza). Aceste rezultate susțin ipoteza că perioada acută a PC se caracterizează prin dezechilibrul în sistemul oxidant și antioxidant cu activarea proceselor de peroxidare a lipidelor în principal în etapele finale ale reacției pe fondul activității scăzute a SOD și catalazei.

Numeroase studii au evidențiat relația dintre stresul oxidativ și implicarea sa în diverse patologii. Cu toate acestea, persistă o serie de întrebări esențiale: dacă se poate confirma, cu certitudine, prezența stresului oxidativ într-un anumit proces biologic; dacă este posibilă cuantificarea tipului și intensității stresului oxidativ; dacă ar putea fi util un indice al stresului oxidativ atât în cercetarea fundamentală, cât și în practica medicală clinică. În acest context, au fost propuși mai mulți indici care să cuantifice nivelul stresului oxidativ, iar printre cei mai utilizați se numără: indicele de stres oxidativ, raporturile tiolice (-SH/TT, -SS/-SH, -SS/TT), raportul glutatation oxidat/glutatation redus, scorul de stres oxidativ și indicele OXY.

În cadrul studiului nostru, condus în perioada anilor 2018-2023, ne-am propus să evaluăm statutul oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică. Astfel, au fost determinate și comparate valorile markerilor prooxidanți (albumina ischemic modificată, produșii finali de glicare avansată, produșii proteici de oxidare avansată, dialdehida malonică) și antioxidanți (activitatea antioxidantă totală, superoxidismutaza, catalaza) (Tabelul 2).

Exprimarea statutului prooxidant a fost mai evidentă la pacienții cu PC și ICC. Astfel, albumina ischemic modificată a avut valori semnificativ mai mari la pacienții din lotul 1 comparativ cu lotul 2: 236,60±64,35

$\mu\text{M/L}$ și $229,77 \pm 57,23 \mu\text{M/L}$, respectiv ($p=0,045$). Prin aplicarea metodei convenționale de determinare a valorilor prag (utilizarea limitei inferioare a intervalului de încredere al mediei pentru valorile AIM), a fost determinată valoarea prag a AIM de $218,98 \mu\text{M/L}$ pentru pacienții cu ICC și evoluție severă a pneumoniei comunitare (Certificat de Inovator Nr. 6382 din 28.07.2025). Creșterea nivelului de AIM la pacienții cu PC și ICC poate fi explicată prin interacțiunea complexă dintre stresul oxidativ crescut, hipoxia cronică și răspunsul inflamator persistent caracteristic pacienților cu insuficiență cardiacă cronică.

Tabelul 2. Markerii stresului oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică (datele proprii)

Parametrii stresului oxidative	Lot studiu (PC+ICC)		Lot control (PC)		F	P
	Media	DS $\pm$	Media	DS $\pm$		
AIM, $\mu\text{M/L}$	236,60	64,35	229,77	57,26	0,660	0,045
AGE- pentosidin-like, $\mu\text{M/L}$	598,79	251,68	544,55	197,20	3,021	0,084
AGE-vesperlisin-like, $\mu\text{M/L}$	449,14	169,38	455,24	160,66	0,072	0,789
PPOA, $\mu\text{M/L}$	95,21	63,05	105,95	55,21	1,726	0,190
DAM, $\mu\text{M/L}$	17,46	6,94	16,07	4,72	2,869	0,092
Catalaza, $\mu\text{M/L}$	21,88	10,01	23,16	11,54	0,740	0,391
AAT cu CUPRAC, $\mu\text{M/L}$	6,70	4,62	4,99	4,29	7,647	0,006
AAT cu ABTS, $\mu\text{M/L}$	132,22	21,48	128,23	22,21	1,748	0,188
SOD, u/c	62,72	13,37	62,33	16,47	0,034	0,853
Raportul MDA/AAT cu CUPRAC	5,09	3,24	3,79	2,48	10,575	0,001
<i>AIM – Albumina ischemic modificată; AGE – Producții finali ai glicării avansate; PPOA – Producții proteice ai oxidării avansate; DAM – Dialdehida malonică; AAT – Activitatea antioxidantă totală; SOD – Superoxiddismutaza</i>						

Indicele de stres oxidativ este indicele cel mai frecvent raportat în literatura de specialitate. Acesta reprezintă raportul unui marker pro-oxidant (dialdehida malonică) către un marker antioxidant (activitatea antioxidantă totală). Nu s-a stabilit în mod clar care este valoarea limită pentru indicele de stres oxidativ, însă în cazul în care acest raport este mai mare decât 1, semnalează prevalența proceselor prooxidative și în cazul în care acesta este mai mic decât 1 – predominarea proceselor antioxidative.

În studiul nostru, în ambele loturi, raportul MDA/AAT cu CUPRAC este mai mare decât 1, ceea ce reflectă predominarea proceselor prooxidative, atât în cadrul pneumoniilor comunitare cu insuficiență cardiacă cronică, cât și fără insuficiență cardiacă cronică. Totuși, am înregistrat o valoare medie a raportului MDA/AAT cu CUPRAC, semnificativ mai mare la pacienții cu PC și ICC, comparativ cu cei fără ICC: $5,09 \pm 3,24$ versus $3,79 \pm 2,48$ ($p=0,001$).

Unele substanțe, care sunt parte componentă a analizei biochimice a sângelui, de asemenea, posedă proprietăți prooxidante sau antioxidante. Bilirubina, cunoscută ca și pigment biliar, posedă proprietăți antioxidante și antiinflamatoare și a fost asociată invers cu riscul de apariție a bolilor cardiovasculare, precum cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat de tip 2, sindromul metabolic și obezitatea. Având în vedere rolul central al disfuncției endoteliale în patogeniza acestor afecțiuni, autorii unui studiu au urmărit să investigheze prezența și activitatea bilirubinei la nivelul endoteliului vascular. Datele sugerează că nivelurile de bilirubină endotelială sunt dinamice și pot influența funcția endotelială, oferind o posibilă explicație pentru efectul protector cardiovascular.

Deși acidul uric a fost identificat drept un agent antioxidant în cadrul studiilor experimentale, există tot mai multe dovezi care sugerează că acesta poate exercita efecte proinflamatorii și prooxidative, în special la nivel intracelular. Astfel, acidul uric stimulează procese inflamatorii în celulele endoteliale vasculare și în celulele musculare netede, contribuind la generarea de stres oxidativ intracelular și, în consecință, la apariția disfuncției endoteliale. În timp ce forma extracelulară a acidului uric acționează predominant ca și antioxidant, la nivel intracelular

acesta capătă un caracter prooxidant. În cadrul metabolismului purinic, activitatea enzimei xantinoxidază conduce la formarea ROS, amplificând astfel răspunsul inflamator și afectând negativ funcția endotelială. Endoteliul vascular este un component activ al sistemului cardiovascular, cu rol endocrin, implicat în secreția de molecule vasoactive precum vasodilatatori (oxid nitric, prostaciclina) și vasoconstrictori (endotelina-1, tromboxan A2, angiotensină II), care reglează tonusul vascular, inflamația, tromboza și stresul oxidativ. Disfuncția endotelială apare atunci când acest echilibru fiziologic este perturbat, în favoarea factorilor vasoconstrictori, proinflamatori și prooxidativi. În ciuda existenței unor factori de confuzie, mai multe studii *in vivo* au demonstrat o asocieri semnificativă între hiperuricemie și disfuncția endotelială. Totuși, rămâne încă controversată ipoteza conform căreia acidul uric ar reprezenta un factor cauzal direct în inducerea inflamației, stresului oxidativ și disfuncției endoteliale.

Tratamentul cu antioxidanți în pneumonii este unul adjuvant, având ca scop reducerea stresului oxidativ exagerat, generat de infecția pulmonară și de răspunsul inflamator intens. În pneumonia, producerea excesivă de radicali liberi contribuie la distrugerea celulelor epiteliale alveolare și la agravarea inflamației. Administrarea de antioxidanți susține apărarea endogenă a organismului, favorizând regenerarea tisulară și reducerea severității procesului inflamator. Printre cele mai studiate substanțe se numără N-acetilcisteina (NAC), precursor al glutatationului, cu efect mucolitic și antioxidant. NAC reduce viscozitatea secrețiilor bronșice, protejează membranele celulare și îmbunătățește oxigenarea. Alte preparate cu acțiune antioxidantă folosite adjuvant includ vitaminele C și E, seleniul și acidul α -lipoic. Studiile clinice arată că administrarea de antioxidanți la pacienții cu pneumonie reduce durata febrei, intensitatea tusei și nivelul markerilor inflamatori (PCR, IL-6). În pneumonii severe, glutatationul inhalator sau intravenos a demonstrat efecte favorabile asupra funcției pulmonare și asupra recuperării post-infecțioase. Totuși, este nevoie de personalizarea tratamentului, deoarece excesul de antioxidanți poate interfera cu mecanismele naturale de apărare antimicrobiană.

Scorurile de apreciere a severității pneumoniilor comunitare

După diagnosticarea pneumoniei comunitare, elementul cheie este evaluarea severității pneumoniei. Folosirea scorurilor de severitate este obligatorie, acestea estimează probabilitatea de deces a fiecărui pacient, necesitatea spitalizării și sediul de îngrijire medicală. Scorurile de severitate ale PC reprezintă instrumente importante pentru evaluarea severității pneumoniei și selectarea tratamentului.

În baza clasificării clinico-evolutive, conform Protocolului Clinic Național „Pneumonia comunitară la adult” deosebim:

- *Pneumonii cu evoluție ușoară* (se caracterizează prin semne de intoxicație ușoare sau lipsă, manifestările insuficienței respiratorii minime, semnele de activitate a procesului inflamator slab pronunțate);
- *Pneumonii de gravitate medie* (se caracterizează prin febră și impregnare infecțioasă moderată, manifestări moderate de insuficiență respiratorie, îndeosebi la efort fizic, manifestări cardiovasculare ca tahicardia și hipotensiunea);
- *Pneumonii severe* caracterizate prin prezența a cel puțin două din criteriile care indică spitalizarea în secția de terapie intensivă: manifestări neurologice (stare confuză, delir); tahipnee ($FR > 30/\text{minut}$); necesitatea ventilației asistate; hipotensiune: TA sistolică $< 90 \text{ mmHg}$ și/sau TA diastolică $\leq 60 \text{ mmHg}$, sau prăbușirea TA cu peste 40 mmHg fără o altă cauză cunoscută; tahicardia excesivă: $FCC > 125/\text{minut}$, sau neadecvată febrei; hiperpirexia (temperatura corporală $> 39^\circ\text{C}$) sau hipotermia (temperatura corporală $< 36^\circ\text{C}$); afectarea pulmonară întinsă, multilobară (bilaterală sau mai mult decât a unui lob); extinderea radiologică a opacității cu peste 50% în 48 ore (pneumonia progresivă); hiperleucocitoza (peste $25 \times 10^3/\text{ml}$) sau leucopenia (sub $4 \times 10^3/\text{ml}$); debitul urinar sub 20 ml/oră .

În același timp, o serie de scoruri, cum ar fi CURB-65 sau indicele de severitate al pneumoniei (PORT/PSI) au fost dezvoltate pentru a ajuta la stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului. Scorul PORT/PSI (introdus în anul 1997) este unul destul de complex, bazat pe caracteristicile demografice, comorbidități, examinarea fizică, rezultatele radiografice și de laborator, și care prezice mortalitatea la 30 de zile (anexa 1).

În cazul scorului CURB-65, pentru fiecare factor de risc prezent (confuzie, ureea ≥ 7 mmol/L, frecvența respiratorie ≥ 30 pe minut, TA sistolică ≤ 90 mm/Hg sau TA diastolică ≤ 60 mm/Hg și vârsta ≥ 65 de ani), se acordă 1 punct. Scorul CURB-65 dictează necesitatea spitalizării: pacienții cu scorul egal cu zero sunt tratați ambulator, scorul egal cu 1 punct – impune spitalizarea în cazul prezenței hipoxemiei sau comorbidităților, cu un risc de mortalitate de până la 1,5%, scorul ≥ 2 puncte necesită spitalizare imediată, cu o rată a mortalității de până la 9,2%, iar un scor de 4-5 puncte impune spitalizarea în secția de terapie intensivă, rata prezisă a mortalității fiind de până la 22% (anexa 2).

Lim et al. au propus scorul CRB-65, din care este exclusă determinarea ureei, și au sugerat că avantajul scorului este faptul că include doar patru factori ușor măsurabili. Richard D. et al., și-au propus să îmbunătățească scorul CRB-65, prin introducerea unor criterii noi, cum ar fi saturația periferică a sângelui cu oxigen și prezența comorbidităților. Astfel, a fost inițiat un studiu, care a inclus 1172 pacienți cu pneumonie comunitară, cu vârsta medie de 65 ani și mortalitatea la 30 de zile – 7%. Au fost evaluate suplimentar comorbiditățile, conform scorului PORT/PSI (patologiile maligne, insuficiența cardiacă, patologia hepatică, renală și cerebrovasculară) și saturația periferică a sângelui cu oxigen (SpO_2). Astfel, adăugarea unui punct pentru prezența unei comorbidități și mai mult și un punct pentru $\text{SpO}_2 \leq 90\%$ a crescut aria sub curba ROC a scorului CRB-65 de la 0,82 la 0,87. Prin urmare, scorul îmbunătățit, denumit DS-CRB-65, are o acuratețe mai mare și o prezicere mai bună a severității PC.

Indicele de severitate a pneumoniei este pe larg acceptat și validat pentru evaluarea riscului de mortalitate la pacienții cu PC. În același timp, este un instrument complex, care implică 20 de variabile, limitând implementarea scorului în practica de zi cu zi. În plus, PORT/PSI s-a dovedit a fi mai potrivit pentru evaluarea pacienților cu risc scăzut de mortalitate, decât pentru cei cu comorbidități multiple. Scorul CURB-65 a fost propus ca o alternativă mai simplă. Totuși, acest scor are și unele limitări, CURB-65 stratifică pacienții în doar două grupuri (severi și non-severi) și nu identifică pacienții cu risc scăzut de mortalitate. Atât PSI cât și CURB-65 au arătat performanță bună în prezicerea mortalității PC în primele 30 de zile, dar au demonstrat utilitate redusă în

ceea ce privește necesitatea spitalizării în secțiile de terapie intensivă la pacienții cu PC severă.

Reieșind din faptul că asocierea pneumoniei comunitare și a insuficienței cardiace cronice contribuie la agravarea pneumoniei și decompensarea insuficienței cardiace, această categorie de pacienți necesită o abordare diagnostică mai complexă. Dezvoltarea unui instrument pentru a prezice severitatea PC pe fundal de ICC, ar permite ca strategia corectă de management să fie introdusă precoce, ceea ce ar contribui la îmbunătățirea ratei de supraviețuire a pacienților.

În acest sens, ne-am propus să elaborăm o metodă de prezicere a evoluției severe a PC la acești pacienți. Inovația se referă la aplicarea în practica clinică a medicilor interniști și cardiologi a unei formule de calcul, ce include parametri din cadrul examenului clinic, datelor paraclinice și examenului ecocardiografic, ce va ajuta la identificarea pacienților cu risc crescut de evoluție severă a pneumoniei comunitare (Certificat de Inovator Nr. 6263 din 25.06.2024).

Rezultatul analizei regresiei logistice este calcularea coeficienților $b_1, b_2, \dots$ din ecuația: $y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_iX_i$, unde $X_1, \dots, X_i$ – variabile de prognostic independente. Ulterior, în formula de calcul au fost incluse toate variabilele care au fost semnificative statistic (Tabelul 3).

Tabelul 3. Parametri incluși în formula de calcul

Variabila	Coeficientul (β)	ES	Criteriul Wald (χ^2)	P
Revărsat pleural	1,406	0,433	10,559	0,001
NT-proBNP ≥ 125 pg/ml	3,096	0,677	20,932	0,000
Saturația cu oxigen a sângelui periferic $< 92\%$	-0,087	0,032	7,369	0,007
Constanta	-2,511	3,692	0,463	0,496

Valoarea y din ecuația regresiei este logaritmul natural al raportului șanselor pentru evenimentul studiat, astfel, *formula de calcul propusă*, este după cum urmează:

$Y = c + (k_1 \times 1) + (k_2 \times 1) + (k_3 \times 1)$, unde:

c – constanta egală cu -2,511;

k_1 – coeficientul β referitor la revărsatul pleural egal cu 1,406;

k2 – coeficientul β referitor la NT-proBNP egal cu 3,096;

k3 – coeficientul β referitor la saturația cu oxigen a sângelui periferic <92% egal cu -0,087;

Probabilitatea evenimentului (a evoluției severe a pneumoniei comunitare în insuficiența cardiacă cronică) poate fi calculat prin formula:

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y}, \text{ unde } e \text{ reprezintă constantă matematică egală cu } 2,72.$$

Exemplu: În cazul prezenței tuturor variabilelor de prognostic pozitive obținem următoarea ecuație: $Y = -2,511 + (1,406 \times 1) + (3,096 \times 1) + (-0,087 \times 1) = 1,904$

$$P = \frac{2,72^{1,904}}{1 + 2,72^{1,904}} = 0,870$$

Astfel, probabilitatea dezvoltării evoluției severe a pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, în cazul aplicării formulei de calcul, este egală cu 0,870 sau 87,0%.

Explicație: la o persoană la care sunt prezenți toți factorii de risc (prezența revărsatului pleural, NT-proBNP ≥ 125 pg/ml și saturația cu oxigen a sângelui periferic <92%), probabilitatea de dezvoltare a evoluției severe a pneumoniei comunitare este de **87,0%**. Evident, dacă lipsește unul din factorii enumerați, probabilitatea evoluției severe a pneumoniei comunitare, diminuează. Astfel: dacă lipsește revărsatul pleural, atunci probabilitatea evoluției severe constituie 0,622 (62,2%), dacă valoarea NT-proBNP este mai mică de 125 pg/ml – 0,233 (23,3%), dacă saturația cu oxigen a sângelui periferic $\geq 92\%$ – 0,440 (44,0%).

Rezultatul inovației constă în obiectivizarea prognosticului evoluției severe a pneumoniilor comunitare în insuficiența cardiacă cronică. Avantajele metodei propuse constau în: depistarea precoce în 87,0% cazuri a bolnavilor cu risc crescut de deces, fapt ce dictează un management terapeutic precoce, cu scop de spitalizare timpurie în secția de terapie intensivă, corijarea posibilelor complicații și evitarea evoluției nefavorabile.

Tratamentul antibacterian empiric al pneumoniei comunitare variază în funcție de severitatea pneumoniei. La pacienții cu pneumonie comunitară cu evoluție ușoară, care pot fi tratați în regim ambulator, se recomandă inițierea terapiei cu antibiotice orale. Se ia în considerare un antibiotic de elecție compatibil cu spectrul etiologic frecvent:

de exemplu, o penicilină semisintetică (amoxicilină) sau un macrolid, sau doxiciclină, în funcție de factorii de risc și de comorbidități. Dacă pacientul este stabil, fără factori de risc pentru germeni rezistenți, se poate de inițiat tratamentul ambulatoriu. Internarea nu este necesară, cu excepția situațiilor de progresie sau apariție a semnelor de gravitate. După 48-72 de ore se reevaluează răspunsul clinic, iar dacă evoluția este favorabilă, se continuă tratamentul oral până la completare conform duratei indicate (în medie – 7 zile).

În pneumoniile comunitare de gravitate medie, cu semne mai proeminente de impregnare infecțioasă, dispnee și tahicardie mai pronunțată, dar care nu necesită terapie intensivă, se recomandă o combinație de antibiotice β -lactam (ex. cefalosporină de generația a III-a) cu un macrolid, sau alternativ o fluorochinolonă cu spectru larg. Se monitorizează saturația oxigenului, gazele sanguine dacă este cazul, și se decide momentul de trecere la tratament oral. Durata tipică este de 7-10 zile sau mai mult, în funcție de răspunsul clinic și de prezența comorbidităților.

Pentru pacienții cu pneumonie comunitară severă, care necesită internare în secție de terapie și eventual suport respirator, tratamentul antibiotic se administrează parenteral, cu β -lactam (ex. ceftriaxonă sau cefotaxim) plus macrolid sau fluorochinolonă respiratorie (moxifloxacină, levofloxacină). În cazul suspiciunii de germeni rezistenți, poate fi necesară o terapie combinată cu agent anti-pseudomonas sau anti-MRSA, conform antibiogramei. În PC severe sunt necesare: suportul de oxigen, monitorizarea în secție de terapie intensivă, ajustarea dozelor în funcție de greutate, funcția renală/ hepatică. Durata tratamentului este de obicei de 10-14 zile sau mai mult, cu posibila prelungire dacă survin complicații.

Tratamentul pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică necesită o abordare complexă și individualizată. Alegerea preparatelor trebuie să țină cont de funcția renală și hepatică, se preferă beta-lactaminele în monoterapie (PC ușoare) sau asociate cu macrolide. Fluorochinolonele se utilizează cu precauție din cauza riscului de prelungire a intervalului QT (ce poate genera paroxism de tahicardie ventriculară de tip „torsada vârfurilor”). De asemenea, sunt necesare: oxigenoterapia ajustată în funcție de saturația sângelui periferic cu oxigen; corectarea tulburărilor hidro-electrolitice; monitorizarea tensiunii arteriale, a diurezei.

Caz clinic

Pacientă 73 ani, spitalizată cu următoarele acuze la internare: febră până la 38,5°C, tuse semi-productivă cu expectorații muco-purulente, dispnee inspiratorie la efort mic și în repaos, junghi toracic, astenie generală marcată.

Istoricul bolii: starea este cu agravare de aproximativ 3-4 zile de când a debutat febra asociată cu astenie generală, junghi toracic, tuse și dispnee. A fost administrat tratament ambulator cu antipiretice, starea cu agravare în dinamică. Anamnestic, pacienta suferă de insuficiență cardiacă cronică de 13 ani, hipertensiune arterială esențială de 20 ani, boala varicoasă a membrelor inferioare, anemie feriprivă gradul 2.

Date obiective: Tegumentele sunt palide. Se determină edeme moderate la nivelul gambelor bilateral. Auscultativ în plamâni: murmur vezicular diminuat bazal bilateral, raluri crepitante fine în ariile pulmonare inferioare bilateral, frecvența mișcărilor respiratorii – 22 respirații/minut, SpO₂ – 87%. La auscultația cordului s-a determinat: zgomotul I diminuat în punctul de ascultare a valvei mitrale, zgomotul II accentuat în punctul de ascultare a valvei arterei pulmonare, suflu sistolic la apex, bătaile cardiace aritmice, FCC – 87 bătai/minut, pulsul – 87 bătai/minut, TA la mâna dreaptă – 127/75 mm/Hg, TA la mâna stângă – 120/69 mm/Hg. Abdomenul indolor la palpare, ușor mărit în volum, marginea inferioară a ficatului proemină cu 4 centimetri sub rebordul costal drept.

Datele investigațiilor de laborator la internare: Leucocite – 3,64x10⁹/L, Eritrocite – 2,13x10¹²/L, Hemoglobina – 78 g/L, Hematocrit – 31,0%, MCH – 28,0 pg, MCV – 88,7 fL, Trombocite – 251x10⁹/L, Neutrofile – 90,8%, VSH – 20 mm/h.

Radiografia cutiei toracice la internare și la a 24-a zi de tratament:



Strategia diagnostică:

1. Formularea și argumentarea diagnosticului prezumtiv.
2. Lista investigațiilor de laborator și argumentarea necesității efectuării acestora.
3. Descrierea radiografiei cutiei toracice.
4. Investigații instrumentale și necesității efectuării acestora.
5. Diagnostic final.

Strategia terapeutică:

1. Regimul, dieta.
2. Tratament medicamentos.

Răspuns:

Diagnostic prezumtiv: Prezența sindromului de impregnare infecțioasă (febră 38,5°C, astenie fizică marcată, cefalee), prezența sindromului de condensare pulmonară (tuse cu expectorații, dispnee inspiratorie; obiectiv - murmur vezicular diminuat bazal bilateral, raluri crepitante fine în ariile pulmonare inferioare bilateral, datele anamnestice – debut acut cu progresarea simptomelor pe parcursul a 3-4 zile, sunt confirmative pentru diagnosticul prezumtiv de: Pneumonie comunitară polisegmentară bilaterală, evoluție severă, de etiologie posibil bacteriană. Insuficiență respiratorie acută, tratată prin oxigenoterapie.

Investigații obligatorii:

Hemoleucograma desfășurată ne permite să apreciem numărul leucocitelor și formula leucocitară; unde vom determina leucocitoza, ce sugerează etiologia bacteriană a PC, devierea formulei leucocitare spre stînga din contul creșterii numărului neutrofilelor nesegmentate sau leucopenia, care indică un prognostic nefavorabil; putem identifica numărul limfocitelor, care sunt sugestive pentru originea virală a pneumoniei și VSH, care este sugestiv pentru prezența procesului inflamator și severitate acestuia.

Glicemia, deoarece hiperglicemia este caracteristică pentru pacienții cu PC și reprezintă un predictor al evoluției severe.

Examenul radiologic al cutiei toracice confirmă prezența infiltratului inflamator, stabilirea localizării, extinderii, formeii clinicomorfologice; permite evaluarea în dinamică a condensatului pulmonar (resorbție sau progresie), prezența complicațiilor și eficienței tratamentului antibacterian. Descrierea radiografiei cutiei toracice la internare: Grilaj costal integru. Semne radiologice sugestive pentru pneumonie bilaterală, epanșament pleural pe stînga, congestie venoasă pulmonară pronunțată, cardiomegalie.

Radiografia cutiei toracice la externare: Grilaj costal integru. Dinamică pozitivă, rezorbția procesului inflamator bilateral, se menține revărsat pleural minimal pe stînga. Cord dilatat.

Analiza sputei la BAAR pentru diagnostic diferențial cu tuberculoza pulmonară.

Spirografia cu scop de evaluare a severității modificărilor restrictive pulmonare.

Pulsoximetria pentru determinarea saturației periferice, prezența insuficienței respiratorii, severitatea acesteia și necesitatea O₂ terapiei.

Sumarul urinei pentru excluderea infecției urinare concomitente și comorbidităților renale asociate.

Investigații recomandate:

Analiza biochimică a sîngelui: ureea, creatinina, enzimele hepatice, LDH, proteina serică, fibrinogenul, proteina C-reactivă, ionograma, protrombina, markerii stresului oxidativ.

Examenul biochimic al sîngelui: proteina C-reactivă – 2,7 mg/L,

fibrinogen – 7,8 g/L, CK-MB - 39,62 u/L, ureea - 8,56 mM/L, acid uric - 343,78 μ M/L, creatinina - 134,88 μ M/L, NT-proBNP – 2532,94 pg/ml.

Markerii stresului oxidativ: produșii finali ai glicării avansate - pentosidin-like – 400,72 μ M/L, produșii finali ai glicării avansate – vesperlin-like - 242,69 μ M/L, albumina ischemică modificată - 332,71 μ M/L, produșii proteici ai oxidării avansate - 332,71 μ M/L, activitatea antioxidantă totală cu ABTS - 332,71 μ M/L, catalaza - 127,87 μ M/L, dialdehida malonică - 158,40 μ M/L, activitatea antioxidantă totală cu CUPRAC - 16,97 mM/L, superoxiddismutaza - 82,36 u/c, raportul prooxidant/antioxidant (DAM/AAT cu CUPRAC) - 9,33. Datele obținute sugerează un dezechilibru între statutul prooxidant și antioxidant, reflectând un stres oxidativ accentuat, apărut pe fundalul pneumoniei comunitare și insuficienței cardiace cronice.

Bacterioscopia sputei confirmă prezența celulelor epiteliale squamoase și leucocitelor.

Examenul bacteriologic al sputei cu scop de a determina prezența agentului bacterian, titrul unității formatoare de colonii și antibiogramă. S-a determinat *Streptococcus viridans* 10⁶ UFC, rezistent la mai mult de trei grupe de antibiotice, sensibil la următoarele preparate: Doxiciclină, Linezolid, Cloramfenicol și Vancomicină.

ECG cu scop de a determina ritmul, modificărilor de ritm, frecvența contracțiilor cardiace, axa electrică a cordului, modificări ischemice.

ECG: Ritm fibrilație atrială, FCC-98-125 bătăi/minut, AEC-deviată spre stânga, semne de hipertrofie a ventriculului stâng.

Cu scopul de a determina modificările structurale și funcționale ale cordului, a fost indicată **ecocardiografia**. În cadrul examenului ecocardiografic au fost determinate: indurația pereților aortei ascendente, valvei aortice și valvei mitrale, dilatarea moderată a cavităților cordului, hipertrofia miocardului ventriculului stâng, hipokinezia peretelui septului interventricular, FE - 40-45%, regurgitarea valvei mitrale gradul III, valvei tricuspide gradul II, semne de hipertensiune pulmonară, epanșament al pericardului în cantități mici, epanșament pleural bilateral.

Examenul ecografic al organelor interne pentru evaluarea morfologiei, dimensiunii organelor parenchimatoase. Concluzie: Hepatosplenomegalie, modificări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului.

Tomografia computerizată a cutiei toracice – s-a determinat revărsat pleural bilateral, cu accent pe stânga, modificări pneumopleurofibrotice medio-bazale bilaterale asociate cu infiltrație peribronhovasculară, congestie venoasă pulmonară.

Diagnostic final: Pneumonie comunitară bilaterală polisegmentară, evoluție severă cauzată de *Streptococcus viridans* 10⁶ UFC. Scorul CURB-65 – 2 puncte (1 punct – vârsta mai mare de 65 de ani, 1 punct – ureea serică mai mare de 7 mM/L). Insuficiență respiratorie acută, tratată prin oxigenoterapie. Cardiopatie ischemică, hipertensivă, dismetabolică. Angină pectorală de efort clasa funcțională II. Infarct miocardic vechi, indefinit în timp. Fibrilație atrială permanentă, risc tromboembolic înalt, CHA2DS2-VA - 4 puncte (vârsta de 73 ani – 1 punct, insuficiența cardiacă cronică – 1 punct, hipertensiune arterială – 1 punct, boala varicoasă a membrelor inferioare – 1 punct), HAS-BLED – 3 puncte (vârsta mai mare de 65 de ani – 1 punct, hipertensiune arterială – 1 punct, utilizarea anticoagulantelor – 1 punct). Hipertensiune arterială gradul III, risc adițional foarte înalt (anamnestic). ICC III NYHA, stadiul D (ACC/AHA) cu FE redusă.

Deoarece conform scorului CURB-65 am obținut 2 puncte (pneumonie non-severă), am aplicat modelul elaborat de noi de prezicere a evoluției severe a PC la pacienții cu ICC. Astfel, la pacientă au fost prezente următoarele date clinico-paraclinice, care au fost incluse în formula de calcul: prezența revărsatului pleural la radiografia toracelui, valoarea NT-proBNP ≥ 125 pg/ml și saturația cu oxigen a sângelui periferic $< 92\%$. Astfel, am obținut următoarea ecuație: $Y = -2,511 + (1,406 \times 1) + (3,096 \times 1) + (-0,087 \times 1) = 1,904$. În cazul aplicării formulei de calcul, am determinat că probabilitatea acestei paciente de a dezvolta pneumonie cu evoluție severă au fost de 87,0%. Prin urmare aceasta a fost transferată în secția de terapie intensivă, fiind supusă monitorizării invazive a hemodinamicii (tensiunea arterială, indicele cardiac, volumul telediastoloc al ventriculului stâng, rezistența periferică totală a arteriolelor) cu sistemă de tip PICCO.

Tratamentul medicamentos. Cefalosporine de generația a III-a (Ceftriaxon 1 g la fiecare 12 ore, intravenos) în asociere cu Fluorchinolone respiratorii (Moxifloxacină 400 mg, la fiecare 24 ore, intravenos).

Concomitent: soluție Dopamină 10 mcg/kg/minut în infuziomat (pentru creșterea debitului cardiac), pentru micșorarea presarcinii - nitrați (Isosorbit dinitrat în infuziomat) și diuretice (Furosemid 40 mg, intravenos), anticoagulante (Heparină 20000 UI în 24 ore, în infuziomat), beta-blocante selective (Metoprolol 25 mg de 2 ori/zi, per os).

Concluzii: Cazul clinic prezentat demonstrează că evoluția severă a pneumoniei comunitare pe fundalul insuficienței cardiace cronice, este determinată de mai mulți factori, cum ar fi: vârsta, patologiiile cronice asociate, extinderea radiologică a infiltratului pulmonar. La examenul obiectiv s-a determinat diminuarea murmurului vezicular și raluri crepitante bilaterale. În același timp, asocierea revărsatului pleural și a efuziunii pericardice, în asociere cu un statut proinflamator și prooxidativ exprimat, reflectă evoluția severă a pneumoniei. În acest context, decompensarea insuficienței cardiace cronice pe fundalul pneumoniei comunitare, a contribuit la prelungirea duratei spitalizării, necesitatea spitalizării în secția de terapie intensivă și necesitatea administrării oxigenoterapiei.

Teste de evaluare

1. Care este definiția pneumoniei comunitare?

- A. Infecție pulmonară apărută exclusiv la pacienții imunocompromiși
- B. Infecție acută a parenchimului pulmonar dobândită în afara spitalului
- C. Inflamație pulmonară cronică produsă de expunerea prelungită la noxe
- D. Complicație a bolilor cardiovasculare apărută în spital
- E. Infecție pulmonară dobândită în unitățile de terapie intensivă

2. Care dintre următoarele sunt scoruri utilizate pentru prezicerea severității pneumoniei comunitare?

- A. CURB-65
- B. PSI/PORT
- C. CHA₂DS₂-VASc
- D. DS-CRB-65
- E. SOFA

3. Care dintre următoarele sunt semne ale insuficienței cardiace?

- A. Dispnee la efort fizic
- B. Edeme periferice
- C. Icter sclero-tegumentar
- D. Raluri crepitante la auscultația plămânilor
- E. Reducerea toleranței la efort fizic

4. Care este cel mai comun agent patogen al pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă?

- A. *Mycobacterium tuberculosis*
- B. *Streptococcus pneumoniae*
- C. *Candida albicans*
- D. *Staphylococcus aureus*
- E. *Aspergillus fumigatus*

5. Care dintre următoarele variante sunt corecte referitor la fenotipurile insuficienței cardiace?

- A. Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă este caracterizată prin $FE < 40\%$
- B. Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată este caracterizată prin $FE \geq 50\%$
- C. Fenotipul restrictiv al insuficienței cardiace implică dilatarea semnificativă a ventriculului stâng
- D. Fenotipul dilatativ al insuficienței cardiace este asociat frecvent cu remodelare ventriculară și scăderea contractilității
- E. Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție moderat redusă este definită prin FE între 40–49%

6. Care din următoarele criterii NU se include în calcularea scorului CURB-65 pentru prezicerea severității pneumoniei comunitare?

- A. Confuzie mentală
- B. Uree serică crescută
- C. Frecvență respiratorie $\geq 30/\text{min}$
- D. Tensiune arterială sistolică < 90 mmHg sau diastolică ≤ 60 mmHg
- E. Temperatura corporală $> 38,5^\circ\text{C}$

7. Care marker face parte din componentul antioxidant?

- A. Dialdehida malonică
- B. Producții finali ai glicării avansate
- C. Producții proteici de oxidare avansată
- D. Albumina ischemic modificată
- E. Superoxiddismutaza

8. Selectați care dintre următoarele sunt efecte ale stresului oxidativ asupra sistemului cardiovascular:

- A. Disfuncție endotelială
- B. Creșterea inflamației vasculare
- C. Remodelare ventriculară patologică

- D. Apoptoza celulelor cardiace
- E. Reducerea stresului oxidativ celular

9. Care dintre următoarele NU este un criteriu pentru diagnosticul insuficienței cardiace?

- A. Frația de ejeție a ventriculului stâng redusă
- B. Edeme periferice
- C. Hipertensiune arterială controlată
- D. Dispnee de efort
- E. Nivel crescut al peptidei natriuretice (BNP/NT-proBNP)

10. Care dintre următoarele sunt efecte ale stresului oxidativ asupra căilor respiratorii?

- A. Inflamație cronică a mucoasei bronșice
- B. Hipersecreție de mucus
- C. Remodelarea țesutului pulmonar
- D. Reducerea producției de radicali liberi
- E. Creșterea permeabilității epiteliale

11. Selectați criteriul pentru evoluție severă a pneumoniei comunitare:

- A. Frecvența respiratorie sub 20 respirații/minut
- B. Tensiune arterială sistolică sub 90 mmHg
- C. Temperatura corporală normală (36,5°C)
- D. Saturația periferică a sângelui cu oxigen mai mare de 95%
- E. Absența confuziei mentale

12. Diagnosticul insuficienței cardiace cu fracția de ejeție păstrată poate fi stabilit în baza următoarelor afirmații:

- A. Frația de ejeție a ventriculului stâng este $\geq 50\%$
- B. Prezența simptomelor și semnelor de insuficiență cardiacă
- C. Disfuncție diastolică sau afectare structurală a inimii demonstrată prin investigații imagistice
- D. Frația de ejeție a ventriculului stâng $< 40\%$
- E. Niveluri crescute ale peptidelor natriuretice

Răspunsuri corecte la teste

1. B
2. A, B, D
3. A, B, D, E
4. A
5. A, B, D, E
6. E
7. E
8. A, B, C, D
9. C
10. A, B, C, E
11. B
12. A, B, C

Bibliografie

1. Vaughn VM, Dickson RP, Horowitz JK, Flanders SA. Community-Acquired Pneumonia: A Review. *JAMA*. 2024; 332(15): 1282–1295. DOI:10.1001/jama.2024.14796.
2. Cavallazzi R, Furmanek S, Arnold FW, Beavin LA, Wunderink RG, Nierderman MS, et al. The burden of community-acquired pneumonia requiring admission to ICU in the United States. *Chest*. 2020; 158(3): 1008-1016. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.051.
3. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22: 1342-1356. DOI: 10.1002/ehhf.1858.
4. Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective. *Circulation research*. 2021; 128(10): 1421-1434. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
5. Khan MS, Shahid I, Bennis A, et al. Global epidemiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2024; 21: 717–734. DOI: 10.1038/s41569-024-01046-6.
6. Flanders WD, Tucker G, Krishnadasan A, et al. Validation of the pneumonia severity index. *J Gen Intern Med*. 1999; 14: 333–340. DOI: 10.1046/j.1525-1497.1999.00351.x
7. Guo J, Zhou B, Zhu M, et al. CURB-65 may serve as a useful prognostic marker in COVID-19 patients within Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Epidemiology and Infection*. 2020; 148: e241. DOI:10.1017/S0950268820002368.
8. Cascaval V, Matcovschi S, Grib L, Fetco-Mereuta D, Capros N, Dumitras T. Oxidative stress in patients with community-acquired pneumonia and pre-existing heart failure. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2024; 59(4): 336-342. DOI: 10.31688/ABMU.2024.59.4.02.
9. Shen L, Jhund PS, Anand IS, Bhatt AS, Desai AS, Maggioni AP, et al. Incidence and Outcomes of Pneumonia in Patients with Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(16): 1961-1973. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.001.
10. Ong LT. The Association Between Pneumonia and Heart failure. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2020; 27(5): 125-130. DOI: 10.1097/CPM.0000000000000371.
11. Bartlett B, Ludewick H, Lee S, Dwivedi G. Cardiovascular complications following pneumonia: focus on pneumococcus and heart failure. *Current Opinion in Cardiology*. 2019; 34(2): 233-239. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000604.

12. Ebell MH, Bentivegna M, Cai X, Hulme C, Kearney M. Accuracy of biomarkers for the diagnosis of adult community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*. 2020; 27(3): 195-206. DOI: 10.1111/acem.13889.
13. Ito A, Ishida T. Diagnostic markers for community-acquired pneumonia. *Ann Transl Med*. 2020; 8(9): 609. DOI: 10.21037/atm.2020.02.182.
14. Cascaval V, Dumitras T, Fetco-Mereuta D, Matcovschi S, Grib L, Talmaci C. Clinical-radiological features and oxidative stress in patients with community-acquired pneumonia and heart failure. *Pneumologia. Sciendo*. 2025; 73(1): 1-7. DOI: 10.2478/pneum-2025-0001.
15. Derouiche S. Oxidative stress associated with SARS-Cov-2 (COVID-19) increases the severity of the lung disease-a systematic review. *J Infect Dis Epidemiol*. 2020; 6(3): 121-126. DOI: 10.23937/2474-3658/1510121.
16. Calancea V, Matcovschi S, Ghicavii N, Dumitras T, Bodrug N, Cretu A. Peculiarities of cardiac rhythm in stable chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2017 50 (suppl 61): PA3645. DOI: <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.PA3645>.
17. Panda P, Verma HK, Lakkakula S, Merchant N, Kadir F, Rahman S, et al. Biomarkers of Oxidative Stress Tethered to Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2022; 24: 9154295. DOI: 10.1155/2022/9154295.
18. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(10): 1258-1269. DOI: 10.1002/ehf.807.
19. Cascaval V, Dumitras T, Fetco-Mereuta D, Matcovschi S, Grib L, Talmaci C. Clinical-radiological features and oxidative stress in patients with community-acquired pneumonia and heart failure. *Pneumologia*. 2024; 73: 1-7. DOI: 10.2478/pneum-2025-0001.
20. Cașcaval V. Biomarkerii inflamației la pacienții vârstnici cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă preexistentă (sinteza literaturii). *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2020; 4(86): 59-65. ISSN 1729-8687.
21. Botnaru V, Rusu D. Pneumonia comunitară la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2020.
22. Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, Costa C, Oliveira AG, et al. The value of the electrocardiogram and chest X-ray for confirming or refuting a suspected diagnosis of heart failure in the community. *Eur J Heart Fail*. 2004; 6(6): 807-12, 821-2. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.09.004.

23. Rozenbaum MH, Mangen MJ, Huijts SM, et al. Incidence, direct costs and duration of hospitalization of patients hospitalized with community acquired pneumonia: a nationwide retrospective claims database analysis. *Vaccine*. 2015; 33: 3193–9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.05.001;
24. Olson G, Davis AM. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-Acquired Pneumonia. *JAMA*. 2020; 323(9): 885–886. DOI:10.1001/jama.2019.21118.
25. Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 1997; 157(13): 1453-9. PMID: 9224224.
26. Cascaval V, Dumitras T, Grib L, Fetco-Mereuta D, Matcovschi S, Cealan A, Dumitras M. Assessment of Oxidative Stress Related to Clinical and Imagistic Peculiarities in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia and Chronic Heart Failure. *IFMBE Proceedings: Nanotechnologies and Biomedical Engineering*. 2025; 7: 56-65. DOI: 10.1007/978-3-032-06497-4_6.
27. Calancea V, Matcovschi S, Sirbu I, Chicu N, Chihai V, Cascaval V, Dumitras T. COVID-19: pneumonia and comorbidities at three sites of medical care. *European Respiratory Journal*. 2021; 58(65): 291. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA291.
28. Ferreira-Coimbra J, Sarda C. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs. *Adv Ther*. 2020; 37: 1302–1318. DOI: 10.1007/s12325-020-01248-7.
29. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;37(27): 2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
30. Cascaval V, Dumitras T, Fetco-Mereuta D, Matcovschi S, Grib L. Community-acquired pneumonia in chronic heart failure: approach through the oxidative stress and systemic inflammation. *Moldovan Journal of Health Sciences /Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2025; 3(12): 53-59. DOI: 10.52645/MJHS.2025.3.08.
31. Dumitraș T, Matcovschi S, Vataman V, Dumitraș G. Pneumoniile comunitare cu evoluție nefavorabilă: aspecte clinico-morfologice. *Curierul Medical*. 2009; 5(311): 66-71.
32. Desai A, Aliberti S, Amati F, Stainer A, Voza A. Cardiovascular Complications in Community-Acquired Pneumonia. *Microorganisms*. 2022;

- 10(11): 2177. DOI: 10.3390/microorganisms10112177.
33. File TM Jr, Ramirez JA. Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med.* 2023; 389(7): 632-641. DOI: 10.1056/NEJMcp2303286.
 34. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA.* 2015; 313(3): 264-74. DOI: 10.1001/jama.2014.18229.
 35. Matcovschi S, Dumitraş T, Cesac I, Ursu A, Covalschi M, Ciobanu D. Preparatele antibacteriene noi în tratamentul pneumoniilor. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale.* 2016; 1(50): 342-345.
 36. Dumitras T, Fetco-Mereuta D, Capros N, Chihai V, Terna E, Matcovschi S, Cascaval V. Assessment of Oxidative Stress Markers in Obese Patients with Community-Acquired Pneumonia. *IFMBE Proceedings: Nanotechnologies and Biomedical Engineering*, Ed. 6, 2023, Chisinau, 384-391. DOI: 10.1007/978-3-031-42782-4_41.
 37. Dumitras T, Fetco-Mereuta D, Cascaval V, Grib L, Bivol E, Romaniuc D, Chihai V. Measurement of Arterial Blood Gases in Elderly Patients with COVID-19 Pneumonia and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *IFMBE Proceedings: Nanotechnologies and Biomedical Engineering*, Ed. 6, 2023, Chisinau, 480-488. DOI: 10.1007/978-3-031-42782-4_51.
 38. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation.* 2005; 112(10): 1428-34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508465.
 39. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Severity in Community-Acquired Pneumonia. *Am. J. Med.* 2008; 121: 219–225. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.10.033.
 40. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL Jr. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(11): 1324-1340. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.014.
 41. Karasahin O, Tasar PT, Timur O, Yıldırım F, Binici DN, Sahin S. The value of C-reactive protein in infection diagnosis and prognosis in elderly patients. *Aging Clin Exp Res.* 2018; 30(6): 555-562. DOI: 10.1007/s40520-017-0821-9.
 42. Xanthopoulos A, Giamouzis G, Dimos A, Skoularigki E, Starling RC, Skoularigis J, et al. Red Blood Cell Distribution Width in Heart Failure: Pathophysiology, Prognostic Role, Controversies and Dilemmas. *J Clin Med.* 2022; 11(7): 1951. DOI: 10.3390/jcm11071951.

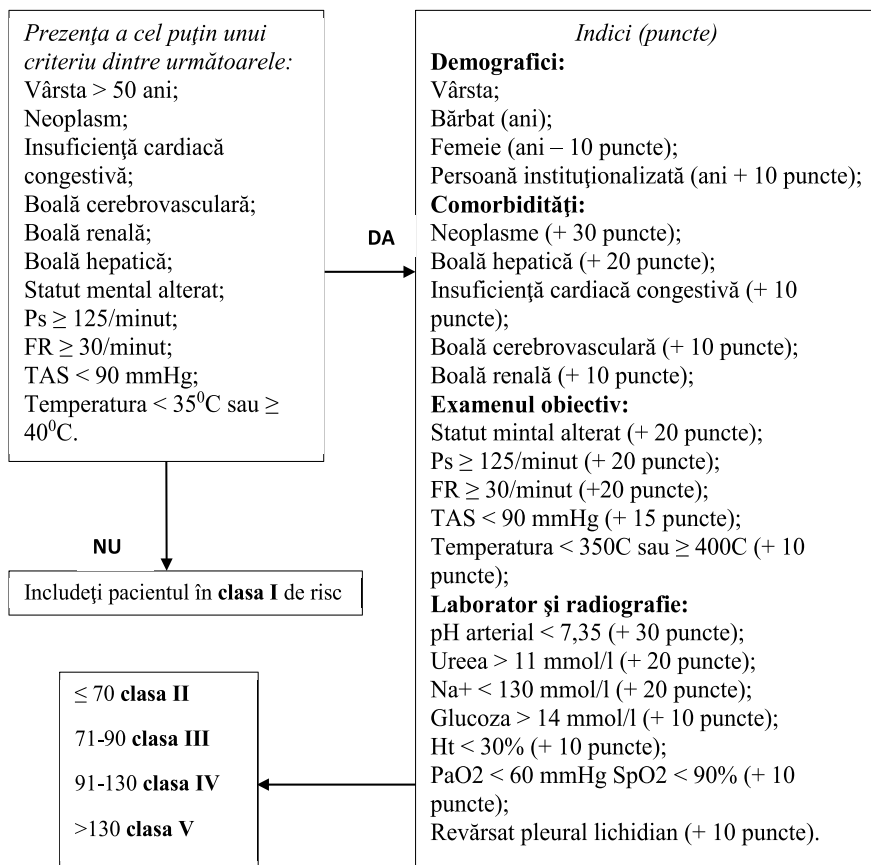
43. Balan I, Dumitras T. Chapter 54 - Equivalence and noninferiority: Design, measures, classic examples. In: Handbook for Designing and Conducting Clinical and Translational Research, Translational Pulmonology. Academic Press. 2025, pp. 297-301. DOI: 10.1016/B978-0-323-90391-2.00006-3.
44. Dumitras T, Fetco-Mereuta D, Matcovschi S, Grib L, Andronache L, Cascaval V, Pantea V, Gudumac V. Antioxidative stress markers in obese patients with community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2022; 60 (suppl 66): 1469. DOI: [10.1183/13993003.congress-2022.1469](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.1469).
45. Ewig S, Bauer T, Hasper E, Pizzulli L, Kubini R, Luderitz B. Prognostic analysis and predictive value for outcome of hospital-treated community acquired pneumonia. *EUR Respir J*. 1995; 8:392–397. DOI: 10.1183/09031936.95.08030392.
46. Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, Kahn A, Hall D, Bose N, et al. The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality. *Cell Metab*. 2018; 28(3): 337-352. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.08.014.
47. Fetco-Mereuță D, Biniuc D, Dumitraș T, Talmaci C. Afecțiunile pulmonare în obezitate. Recomandare metodică. Chișinău. Editura „Print-Caro”, 2023, p 29-33.
48. Koyama Y, Takeishi Y, Arimoto T, Niizeki T, Shishido T, Takahashi H, et al. High serum level of pentosidine, an advanced glycation end product (AGE), is a risk factor of patients with heart failure. *J Card Fail*. 2007; 13(3): 199-206. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.11.009.
49. Dumitraș T, Talmaci C, Matcovschi S, Cașcaval V, Fetco-Mereuța D. Manifestările digestive la pacienții cu pneumonii trenante COVID-19. Sănătate publică, economie și management în medicină. 2023; Nr. 4 (97), p. 101-105.
50. Park H, Adsit FG, Boyington JC. The 1.5 Å crystal structure of human receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) ectodomains reveals unique features determining ligand binding. *J Biol Chem*. 2010; 285(52): 40762-70. DOI: 10.1074/jbc.M110.169276.
51. Bolatkale M, Duger M, Ülfer G, Can Ç, Acara AC, Yiğitbaşı T, et al. A novel biochemical marker for community-acquired pneumonia: Ischemia-modified albumin. *Am J Emerg Med*. 2017; 35(8): 1121-1125. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.03.018.
52. Dikensoy O, Celik N, Kul S, Gogebakan B, Bayram H, Light RW. Ischemia modified albumin in the differential diagnosis of pleural effusions. *Respir Med*. 2011; 105(11): 1712-7. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.015.

53. Reshetar D. V. Indices of the Oxidant and Antioxidant System and Endogenous Intoxication in the Convalescents After Community-Acquired Pneumonia. *Galician Medical Journal*. 2015; 22(1), 115-118.
54. Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM. Oxidative Stress Indexes for Diagnosis of Health or Disease in Humans. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 4128152. DOI: 10.1155/2019/4128152.
55. Alamdari DH, Paletas K, Pegiou T, Sarigianni M, Befani C, Koliakos G. A novel assay for the evaluation of the prooxidant-antioxidant balance, before and after antioxidant vitamin administration in type II diabetes patients. *Clin Biochem*. 2007; 40 (3-4): 248-54. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2006.10.017.
56. Buruiană S, Caproș N, Corlăteanu O., et al. Diagnosticul diferențial în medicină internă. Manual. Chișinău. Editura „Print-Caro”, 2023, p 64-83.
57. Cașcaval V, Dumitraș T, Grib L, Matcovschi S, Tagadiuc O, Fetco-Mereuță D. Considerații clinico-paraclinice la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2024, vol. 11, nr. 2(S), supl. 1, p. 5. ISSN 2345-1467.
58. Memon RA, Rashid MA, Avva S, Anirudh Chunchu V, Ijaz H, Ahmad Ganaie Z, Kabir Dar A, Ali N. The Use of the SMART-COP Score in Predicting Severity Outcomes Among Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2022 Jul 25;14(7): e27248. Doi: 10.7759/cureus.27248.
59. Sun Y, Wang H, Gu M, Zhang X, Han X, Liu X. EMR Combined with CRB-65 Superior to CURB-65 in Predicting Mortality in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Infection and Drug Resistance*. 2024; 17: 463–473. DOI: 10.2147/IDR.S443045.
60. Castillo R, Carrasco R, Álvarez Pedro I, Ruiz Mauricio L et al. Relationship between severity of adult community-acquired pneumonia and impairment of the antioxidant defense system. *Biological Research*. 2013; 46(2): 207-213. DOI: 10.4067/S0716-9760201300020001.
61. Gulcin I. Antioxidants: a comprehensive review. *Archives of Toxicology*. 2025; 99:1893–1997. DOI: 10.1007/s00204-025-03997-2.
62. Youssef FM, Elmokadem EM, Samy AEH, et al. Antioxidants as adjuvant therapy in the treatment of community-acquired pneumonia. *Futur J Pharm Sci*. 2024; 10: 106. DOI: 10.1186/s43094-024-00674-6.

Anexe

Anexa 1

Algoritmul de calcul al scorului PORT/PSI [6]



Scorul CURB-65 pentru aprecierea riscului de deces [7]

Factorul de risc	Prezent	Absent
C (Confusion - alterarea statutului mental)	1 punct	0 puncte
U (Ureea - nivelul sporit al ureei în ser)	1 punct	0 puncte
R (Respiratory rate - frecvența respiratorie $\geq 30/\text{minut}$)	1 punct	0 puncte
B (Blood pressure - tensiunea arterială sistolică $< 90 \text{ mmHg}$ și/sau tensiunea arterială diastolică $\leq 60 \text{ mmHg}$)	1 punct	0 puncte
65 (vârsta ≥ 65 de ani)	1 punct	0 puncte

Notă: risc scăzut - 0 puncte; risc mediu – 1-2 puncte; risc înalt – 3-5 puncte

Scorul DS-CRB-65 pentru aprecierea severității și prognosticului pneumoniei comunitare [59]

Factorul prezent	Scorul
D - prezența comorbidităților extrapulmonare	1 punct
S - saturația cu O_2 $< 90\%$	1 punct
C - confuzie mentală	1 punct
R - frecvența respiratorie $\geq 30/\text{minut}$	1 punct
B - tensiunea arterială sistolică $< 90 \text{ mmHg}$ și/sau tensiunea arterială diastolică $\leq 60 \text{ mmHg}$	1 punct
65 (vârsta ≥ 65 de ani)	1 punct

Notă: 0 puncte - risc scăzut; 2 puncte - risc mediu; > 3 puncte - risc înalt.

Simptome și semne tipice de insuficiență cardiacă [29]

Simptome	Semne
Tipice	Specifice
Dispnee	Majorarea presiunii venoase jugulare
Ortopnee	Reflux hepato-jugular
Dispnee paroxistică nocturnă	Zgomotul trei cardiac (galop)
Reducerea toleranței la efort fizic	Șoc apexian deplasat lateral
Fatigabilitate, oboseală, majorarea timpului de recuperare după efort fizic	
Edeme gambiene	
Mai puțin tipice	Mai puțin specifice
Tuse nocturnă	Majorarea masei corporale (>2 kg/săptămână)
Respirație șuierătoare	Reducerea masei corporale (în IC avansată)
Senzații de balonare	Cașexie
Pierderea poftei de mâncare	Suflu cardiac
Confuzie (în special la vârstnici)	Edeme periferice (gleznă, lombar, scrotal)
Depresie	Raluri în plamâni
Vertij	Revărsat pleural
Sincopă	Tahicardie
	Puls aritmic
	Tahipnee
	Respirație Cheyne-Stokes
	Hepatomegalie
	Ascită
	Extremități reci
	Oligurie
	Presiunea pulsului scăzută

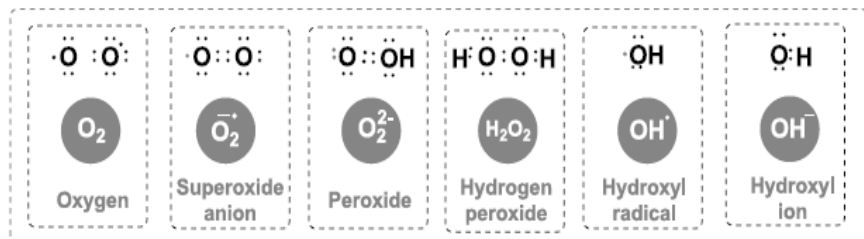
**Clasificarea funcțională a Asociației Inimii din New York
pe baza severității simptomelor și a activității fizice [29]**

Clasa I	Fără limitare a activității fizice. Activitatea fizică obișnuită nu provoacă respirație îngreunată, oboseală sau palpitații.
Clasa II	Limitare ușoară a activității fizice. Confortabil în repaus, dar activitatea fizică obișnuită are ca rezultat dificultăți de respirație (dispnee), oboseală sau palpitații.
Clasa III	Limitare marcată a activității fizice. Confortabil în repaus, dar activitatea mai puțin decât obișnuită duce la dispnee, oboseală sau palpitații.
Clasa IV	Incapabil să desfășoare orice activitate fizică fără disconfort. Pot fi prezente simptomele și în repaus. Orice activitate fizică este însoțită de creșterea disconfortului.

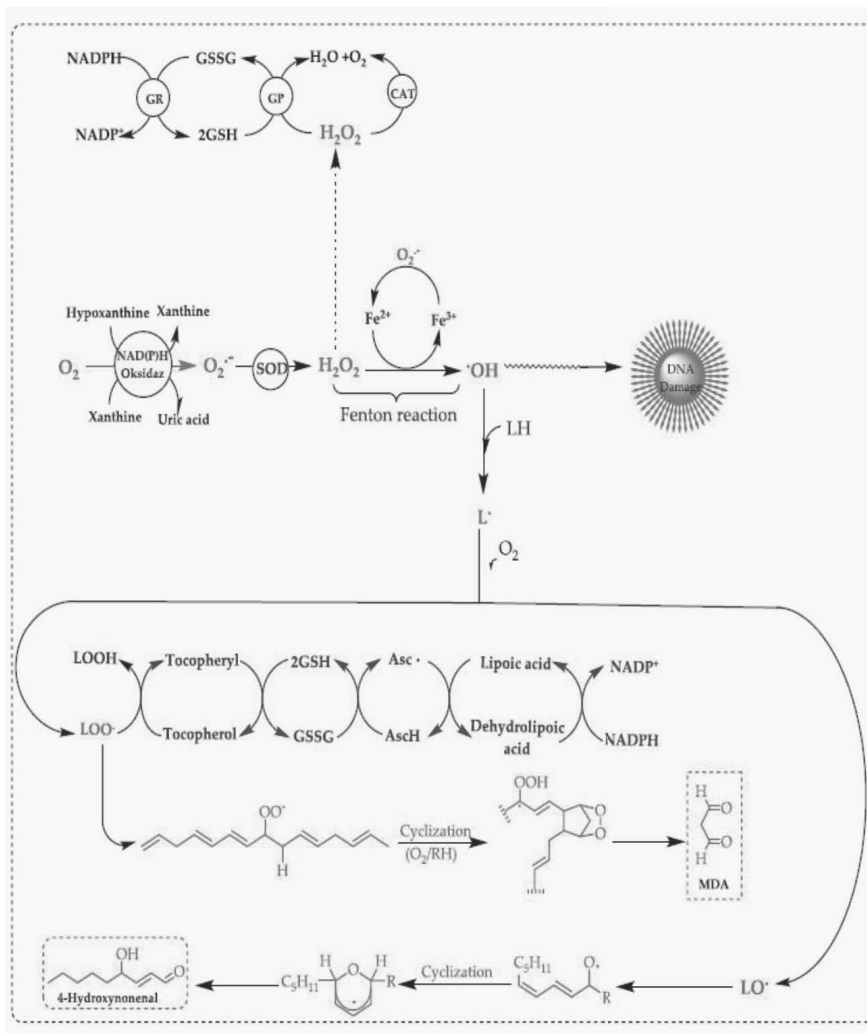
Definiția insuficienței cardiace cu fracție de ejeecție redusă, fracție de ejeecție ușor redusă și fracție de ejeecție păstrată [18]

Tipuri de IC	IC-FER	IC-FEUR	IC-FEP
1	Simptome±semne	Simptome±semne	Simptome±semne
2	FEVS<40%	FEVS 40-49%	FEVS≥50%
3	-	1. Nivel crescut al peptidelor natriuretice; 2. Cel puțin unul din următoarele criterii: a) afectare structurală cardiacă; b) disfuncție diastolică	1. Nivel crescut al peptidelor natriuretice; 2. Cel puțin unul din următoarele criterii: a) afectare structurală cardiacă; b) disfuncție diastolică

Principalele specii reactive de oxigen [61]



Principalele reacții biochimice implicate în stresul oxidativ [61]



Notă: CAT – catalaza, SOD – superoxiddismutaza, GR – glutation reductaza, GP – glutation peroxidaza

Efectele pozitive și negative ale stresului oxidativ [62]

<i>Efectele pozitive</i>	<i>Efectele negative</i>
Speciile reactive de oxigen (ROS) acționează ca molecule semnalizatoare implicate în reglarea creșterii și diferențierii celulare, joacă un rol fiziologic important în menținerea homeostaziei celulare.	Excesul de ROS (atunci când producția de radicali liberi depășește capacitatea sistemelor antioxidante) determină deteriorarea macromoleculelor celulare – lipide, proteine și ADN.
Un nivel controlat de ROS stimulează mecanismele antioxidante endogene, consolidând apărarea celulară.	Peroxidarea lipidică afectează integritatea membranelor celulare și funcția organelor.
În procesele infecțioase (inclusiv în pneumonii), stresul oxidativ contribuie la distrugerea agenților patogeni fagocitați.	Oxidarea proteinelor duce la pierderea funcției enzimatică și la alterarea proceselor metabolice.
ROS participă la activarea căilor de semnalizare celulară, cum ar fi MAPK și NF-κB, care modulează răspunsurile adaptative.	Leziunile ADN-ului cauzate de ROS contribuie la mutații și la inițierea proceselor de oncogeneză.
ROS contribuie la procesul de regenerare tisulară și vindecare a defectelor tisulare prin activarea fibroblastelor și angiogenezei.	În inflamația cronică, ROS amplifică răspunsul inflamator prin activarea citokinelor proinflamatorii.
În mușchiul scheletic, un nivel controlat de ROS stimulează adaptarea la efortul fizic și crește rezistența la stresul metabolic.	La nivel mitocondrial, ROS afectează lanțul respirator și scade producția de ATP, ducând la disfuncție energetică, constituind un factor major de îmbătrânire și deteriorare celulară progresivă.
În sistemul nervos central, cantitățile fiziologice de ROS sunt implicate în procesele de plasticitate sinaptică și memorie.	Stresul oxidativ excesiv favorizează moartea neuronală prin mecanisme de apoptoză, contribuind la dezvoltarea afecțiunilor neurodegenerative.

CZU 616.24-002+616.12-008.46+612.01(076)

D 90

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Dumitraș, Tatiana.

Pneumonia comunitară, insuficiența cardiacă și stresul oxidativ :
Recomandare metodică / Tatiana Dumitraș, Virginia Cașcaval, Eudochia
Țerna ; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat
de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Medicină
Internă, Disciplina de sinteze clinice. – Chișinău : [S. n.], 2025 (Print-Caro). –
71 p. : il., tab.

Bibliogr.: p. 58-63 (62 tit.). – [50] ex.

ISBN 978-5-85748-244-5.

Tipar: Print Caro, mun. Chișinău, str. Columna, 170