

**Școala doctorală în domeniul Științe medicale**

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.24-002:616.12-008.46-036.12

**CAȘCAVAL Virginia**

**PNEUMONIA COMUNITARĂ LA PACIENȚII CU  
INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ**

**321.01 Boli interne (cu specificarea: Pulmonologie)**

**Teză de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2026**

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova a Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale

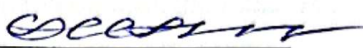
**Conducător**

Dumitraș Tatiana,  
dr. șt. med., conf. univ.



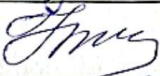
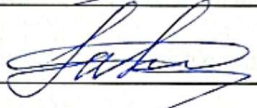
**Conducător prin cotutelă**

Grib Livi,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.



**Membrii comisiei de îndrumare:**

Tagadiuc Olga,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.  
Caproș Natalia,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.  
Talmaci Cornelia,  
dr. șt. med., conf. univ.

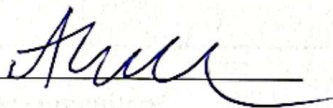
  
  


Susținerea va avea loc la data de 18 februarie 2026, ora 14.00 în incinta USMF "Nicolae Testemițanu", bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 04.07.2025 (proces verbal nr.66).

**Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:**

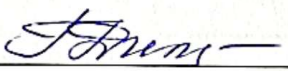
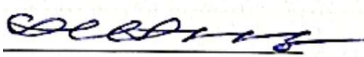
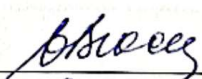
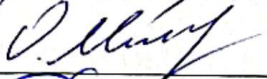
**Președinte:**

Corlăteanu Alexandru,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.



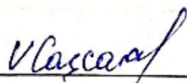
**Membrii:**

Dumitraș Tatiana,  
dr. șt. med., conf. univ.  
Grib Livi,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.  
Caproș Natalia,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.  
Brocovschii Victoria,  
dr. șt. med., conf. univ.  
Munteanu Oxana,  
dr. hab. șt. med., conf. univ.  
Todoriko Lilia,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.


**Autor:**

Cașcaval Virginia



## Cuprins

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ADNOTARE .....                                                                                                                | 5  |
| LISTA ABREVIERILOR .....                                                                                                      | 8  |
| LISTA TABELELOR .....                                                                                                         | 10 |
| LISTA FIGURILOR .....                                                                                                         | 13 |
| INTRODUCERE.....                                                                                                              | 15 |
| 1. CONCEPTE CONTEMPORANE DESPRE PNEUMONIA COMUNITARĂ LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ.....                       | 22 |
| 1.1. Aspecte epidemiologice și de diagnostic ale pneumoniilor comunitare.....                                                 | 22 |
| 1.2. Aspecte epidemiologice și de diagnostic ale insuficienței cardiace cronice .....                                         | 27 |
| 1.3. Particularitățile clinico-evolutive la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică .....          | 31 |
| 1.4. Importanța evaluării markerilor inflamatori și a biomarkerilor insuficienței cardiace cronice.....                       | 34 |
| 1.5. Importanța evaluării statutului oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică .....     | 40 |
| 1.6. Scorurile de apreciere a severității pneumoniilor comunitare .....                                                       | 46 |
| 2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE .....                                                                                     | 49 |
| 2.1. Caracteristica generală cercetării.....                                                                                  | 49 |
| 2.2. Metode de cercetare.....                                                                                                 | 55 |
| 2.3. Metode de prelucrare statistică .....                                                                                    | 60 |
| 2.4. Limitele studiului.....                                                                                                  | 61 |
| 3. CARACTERISTICA CLINICO-PARACLINICĂ ȘI EVOLUTIVĂ A PNEUMONIEI COMUNITARE LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ..... | 63 |
| 3.1. Particularitățile clinico-paraclinice ale pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică .....    | 63 |
| 3.2. Particularitățile evolutive la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică .....                  | 89 |

|                                                                                                                                                                          |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.3. Markerii stresului oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică .....                                                             | 93         |
| 3.4. Corelarea indicilor inflamatori și ai stresului oxidativ cu datele clinico-paraclinice, la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică ..... | 95         |
| 4. APRECIEREA PARTICULARITĂȚILOR CLINICO-PARACLINICE ÎN FUNCȚIE DE GRADUL INSUFICIENȚEI CARDIACE ȘI A SEVERITĂȚII PNEUMONIILOR COMUNITARE .....                          | 101        |
| 4.1. Evoluția pneumoniilor comunitare în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng....                                                                          | 101        |
| 4.2. Evoluția pneumoniilor comunitare în dependență de clasa NYHA a insuficienței cardiace cronice .....                                                                 | 103        |
| 4.3. Analiza acurateții diagnostice a scorurilor de severitate a pneumoniilor comunitare (PSI/PORT, CURB-65, DS-CRB-65) în insuficiența cardiacă cronică.....            | 106        |
| 4.4. Elaborarea „Metodei de apreciere a prognosticului evoluției severe a pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică” .....                     | 109        |
| SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE .....                                                                                                                                      | 117        |
| CONCLUZII GENERALE.....                                                                                                                                                  | 133        |
| RECOMANDĂRI PRACTICE .....                                                                                                                                               | 135        |
| REFERINȚE BIBLIOGRAFICE .....                                                                                                                                            | 136        |
| <i>Anexa 1. INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII.....</i>                                                                                            | <i>158</i> |
| <i>Anexa 2. Certificate de inovator .....</i>                                                                                                                            | <i>162</i> |
| <i>Anexa 3. Acte de implementare a inovației .....</i>                                                                                                                   | <i>164</i> |
| <i>Anexa 4. Certificate de participare la Conferințe Naționale și Internaționale .....</i>                                                                               | <i>166</i> |
| CV AL AUTORULUI.....                                                                                                                                                     | 170        |
| DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII .....                                                                                                                            | 171        |

## ADNOTARE

**Cașcaval Virginia „Pneumonia comunitară la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică”,**

teză de doctor în științe medicale,

Chișinău, 2026

Structura tezei: teza este expusă pe 135 pagini text de bază ce include introducere, 4 capitole și concluzii. Lucrarea citează 305 surse bibliografice, fiind ilustrată prin 47 tabele, 31 figuri, 4 anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 21 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: pneumonie comunitară, insuficiență cardiacă, particularități clinico-paraclinice, stres oxidativ.

Domeniul de studiu: 321.01 Boli interne (cu specificarea: Pulmonologie).

Scopul studiului: evaluarea particularităților clinico-paraclinice, evolutive și ale stresului oxidativ în cadrul pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

Obiectivele studiului: evaluarea particularităților clinico-paraclinice și evolutive la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică concomitentă; aprecierea markerilor stresului oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică; corelarea indicilor inflamatori și ai stresului oxidativ cu datele clinico-paraclinice, la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică; determinarea datelor clinico-paraclinice și evolutive la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng și în funcție de clasa funcțională a insuficienței cardiace; analiza acurateții diagnostice a scorurilor de severitate a pneumoniilor comunitare (PSI/PORT, CURB-65, DS-CRB-65) și elaborarea propriului model de prezicere a evoluției severe a pneumoniilor comunitare în insuficiență cardiacă cronică.

Noutatea și originalitatea științifică: au fost analizate datele clinico-paraclinice și evolutive ale pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, a fost determinată importanța markerilor inflamatori și a stresului oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.

Problema științifică soluționată în teză: rezultatele studiului au permis elaborarea unui model de prezicere a evoluției nefavorabile a pneumoniilor comunitare în insuficiență cardiacă cronică preexistentă.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: cercetarea aspectelor clinico-paraclinice și evolutive ale pneumoniilor comunitare în insuficiență cardiacă cronică a permis elaborarea recomandărilor practice privind managementul diagnostic, atât la etapa de asistență medicală prespitalicească, cât și spitalicească.

Implementarea rezultatelor științifice: Recomandările practice sunt utilizate în secția Terapie Generală și secția Pneumologie a IMSP SCM „Sfânta Treime” și în procesul didactic în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice, a IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

## **АННОТАЦИЯ**

**диссертации соискателя Кашкавал Вирджиния «Внебольничная пневмония у пациентов с хронической сердечной недостаточностью»,**

докторская диссертация по медицинским наукам,

Кишинев, 2026 г.

Структура диссертации: диссертация представлена на 135 страницах основного текста, включая введение, 4 главы и заключение. Работа имеет 305 библиографических источника, 47 таблиц, 31 рисунка, 4 приложения. Полученные результаты опубликованы в 21 научных работах.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, сердечная недостаточность, клиничко-параклинические особенности, оксидативный стресс.

Область исследования: 321.01 Внутренние болезни (с уточнением: Пульмонология).

Цель исследования: оценка клиничко-параклинических, особенностей течения и особенностей оксидативного стресса при внебольничной пневмонии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Задачи исследования: оценка клиничко-параклинических особенностей и особенностей течения у пациентов с внебольничной пневмонией и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью; оценка маркеров оксидативного стресса у пациентов с внебольничной пневмонией и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью; корреляция показателей воспаления и оксидативного стресса с клиничко-параклиническими данными у пациентов с внебольничной пневмонией и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью; определение клиничко-параклинических и эволюционных данных у пациентов с внебольничной пневмонией и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка и функциональной класса сердечной недостаточности; анализ диагностической точности шкал оценки тяжести внебольничной пневмонии (PSI/PORT, CURB-65, DS-CRB-65) и разработка собственной модели прогнозирования тяжелого течения внебольничной пневмонии при хронической сердечной недостаточности.

Научная новизна и оригинальность: были проанализированы клиничческие и эволюционные данные пневмоний внебольничного происхождения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, определена значимость маркеров воспаления и оксидативного стресса у пациентов с пневмонией внебольничного происхождения и хронической сердечной недостаточностью.

Научная задача, решенная в диссертации: результаты исследования позволили разработать модель прогнозирования неблагоприятного течения внебольничной пневмонии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Теоретическая значимость и прикладная ценность работы: исследование клиничко-параклинических и аспектов течения внебольничной пневмонии при хронической сердечной недостаточности позволило разработать практические рекомендации по диагностике как на этапе амбулаторной, так и госпитальной медицинской помощи.

Внедрение научных результатов: Практические рекомендации используются в отделениях общей терапии и пульмонологии ГКБ «Сфынта Треиме», а также в учебном процессе в рамках дисциплины Клинического синтеза, Департамента Внутренней Медицины, Государственного Университета Медицины и Фармации «Николае Тестемицану».

## **SUMMARY**

### **Cascaval Virginia “Community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure”,**

PhD thesis in medicine,

Chisinau, 2026

Structure of the thesis: the thesis is presented on 135 pages of basic text that includes an introduction, 4 chapters and conclusions. The work cites 305 bibliographic sources, being illustrated by 47 tables, 31 figures, 4 appendixes. The obtained results are published in 21 scientific papers.

Key words: community-acquired pneumonia, heart failure, clinical-paraclinical features, oxidative stress.

Field of study: 321.01 Internal diseases (with specification: Pulmonology).

Aim of the study: assessment of clinical, paraclinical peculiarities, the disease course and oxidative stress characteristics in community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure.

Study objectives: assessment of clinical, paraclinical peculiarities and the disease course in patients with community-acquired pneumonia and concomitant chronic heart failure; assessment of oxidative stress markers in patients with community-acquired pneumonia and chronic heart failure; correlation of inflammatory and oxidative stress indices with clinical and paraclinical data in patients with community-acquired pneumonia and chronic heart failure; determination of clinical, paraclinical peculiarities and the disease course in patients with community-acquired pneumonia and chronic heart failure, depending on the left ventricular ejection fraction and the functional class of heart failure; analysis of the diagnostic accuracy of community-acquired pneumonia severity scores (PSI/PORT, CURB-65, DS-CRB-65) and development of a model for predicting the severe progression of community-acquired pneumonia in chronic heart failure.

Scientific novelty and originality: the clinical-paraclinical and the disease course data of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure were analyzed, the importance of inflammatory and oxidative stress markers in patients with community-acquired pneumonia and chronic heart failure was determined.

The scientific problem solved in the thesis: the results of the study allowed the development of a model to predict the unfavorable outcome of community-acquired pneumonia in patients with pre-existing chronic heart failure.

The theoretical significance and applied value of the work: the research into the clinical, paraclinical, and evolutionary aspects of community-acquired pneumonia in chronic heart failure has enabled the development of practical recommendations for diagnostic management, both at the prehospital and hospital stages of care.

Implementation of the scientific results: The practical recommendations are used in the General Therapy Department and the Pneumology Division of Municipal Clinical Hospital "Holy Trinity" and in the didactic process within the Discipline of Clinical Syntheses, Department of Internal Medicine of "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy.

## LISTA ABREVIERILOR

|                                         |                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AAT</b>                              | Activitatea antioxidantă totală                                                                                                     |
| <b>ACC/AHA</b>                          | Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii                                                                       |
| <b>ADN</b>                              | Acid dezoxiribonucleic                                                                                                              |
| <b>AGE</b>                              | Prođușii finali ai glicării avansate                                                                                                |
| <b>AIM</b>                              | Albumina ischemic modificată                                                                                                        |
| <b>AUC</b>                              | Aria sub curba ROC                                                                                                                  |
| <b>ATI</b>                              | Anestezie și terapie intensivă                                                                                                      |
| <b>BCR</b>                              | Boală cronică renală                                                                                                                |
| <b>BNP</b>                              | Peptidul natriuretic de tip B                                                                                                       |
| <b>BPOC</b>                             | Bronhopneumopatie obstructivă cronică                                                                                               |
| <b>CF</b>                               | Clasa funcțională                                                                                                                   |
| <b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA</b> | Instrument clinic utilizat pentru estimarea riscului de accident vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară |
| <b>COVID-19</b>                         | Coronavirus (2019)                                                                                                                  |
| <b>CV</b>                               | Cardiovascular                                                                                                                      |
| <b>DAM</b>                              | Dialdehida malonică                                                                                                                 |
| <b>DS</b>                               | Deviația standart                                                                                                                   |
| <b>DTDVS</b>                            | Diametrul telediastolic ale ventriculului stâng                                                                                     |
| <b>DTSVS</b>                            | Diametrul telesistolic ale ventriculului stâng                                                                                      |
| <b>DZ</b>                               | Diabetul zaharat                                                                                                                    |
| <b>ECG</b>                              | Electrocardiografia                                                                                                                 |
| <b>EcoCG</b>                            | Ecocardiografia                                                                                                                     |
| <b>F</b>                                | Testul statistic ANOVA                                                                                                              |
| <b>FCC</b>                              | Frecvența contracțiilor cardiace                                                                                                    |
| <b>FEVS</b>                             | Fracția de ejeție a ventriculului stâng                                                                                             |
| <b>FiA</b>                              | Fibrilația atrială                                                                                                                  |
| <b>FR</b>                               | Frecvența respiratorie                                                                                                              |
| <b>GI</b>                               | Gradele de libertate                                                                                                                |
| <b>HAS-BLED</b>                         | Instrument clinic utilizat pentru estimarea riscului de hemoragii majore la pacienții cu fibrilație atrială                         |
| <b>HDL</b>                              | Lipoproteine cu densitate înaltă                                                                                                    |
| <b>HTA</b>                              | Hipertensiune arterială                                                                                                             |
| <b>Ht</b>                               | Hematocrit                                                                                                                          |
| <b>HVS</b>                              | Hipertrofie ventriculară stângă                                                                                                     |
| <b>IC</b>                               | Insuficiență cardiacă                                                                                                               |
| <b>ICC</b>                              | Insuficiență cardiacă cronică                                                                                                       |
| <b>ICCVS</b>                            | Insuficiență cardiacă congestivă de ventricul stâng                                                                                 |
| <b>IC-FEur</b>                          | Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă                                                                              |
| <b>IC-FEp</b>                           | Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată                                                                                 |
| <b>IC-FEr</b>                           | Insuficiență cardiacă cu fracție redusă                                                                                             |
| <b>IÎ</b>                               | Interval de încredere                                                                                                               |
| <b>IIQ</b>                              | Interval intercuantil                                                                                                               |
| <b>IMA</b>                              | Infarct miocardic acut                                                                                                              |
| <b>IMC</b>                              | Indicele de masă corporală                                                                                                          |

|                     |                                                                                            |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>INR</b>          | Raportul Internațional Normalizat (International Normalized Ratio)                         |
| <b>IRA</b>          | Insuficiență respiratorie acută                                                            |
| <b>LDL</b>          | Lipoproteine cu densitate joasă                                                            |
| <b>LDH</b>          | Lactatdehidrogenaza                                                                        |
| <b>Mn</b>           | Mediana                                                                                    |
| <b>MODS</b>         | Sindromul disfuncției multiple de organe                                                   |
| <b>NT-proBNP</b>    | Fragmentul amino-terminal al prohormonului natriuretic cerebral                            |
| <b>NYHA</b>         | Asociația Inimii din New York (New York Heart Association)                                 |
| <b>Raportul N/L</b> | Raportul neutrofile/limfocite                                                              |
| <b>OMS</b>          | Organizația Mondială a Sănătății                                                           |
| <b>PAVD</b>         | Peretele anterior al ventriculului drept                                                   |
| <b>PC</b>           | Pneumonie comunitară                                                                       |
| <b>PCR</b>          | Proteina C-reactivă                                                                        |
| <b>PCT</b>          | Procalcitonina                                                                             |
| <b>PPOA</b>         | Prođuși proteici de oxidare avansată                                                       |
| <b>PSAP</b>         | Presiunea sistolică în artera pulmonară                                                    |
| <b>PORT/PSI</b>     | Indicele de severitate a pneumoniei al echipei de cercetare privind rezultatele pneumoniei |
| <b>RDW-SD</b>       | Lățimea de distribuție a eritrocitelor                                                     |
| <b>ROC</b>          | Caracteristica de operare a receptorului                                                   |
| <b>ROS</b>          | Specii reactive de oxigen                                                                  |
| <b>RR</b>           | Riscul relativ                                                                             |
| <b>SARS-CoV-2</b>   | Sindromul respirator acut sever indus de coronavirus 2                                     |
| <b>SDRA</b>         | Sindromul de detresă respiratorie acută                                                    |
| <b>SCORE2</b>       | Evaluarea Sistematică a Riscului Coronarian                                                |
| <b>SO</b>           | Stresul oxidativ                                                                           |
| <b>SOD</b>          | Superoxiddismutaza                                                                         |
| <b>SIV</b>          | Septul interventricular                                                                    |
| <b>SpO2</b>         | Saturația periferică a sângelui cu oxigen                                                  |
| <b>t°C</b>          | Temperatura corpului exprimată în grade Celsius                                            |
| <b>TA</b>           | Tensiune arterială                                                                         |
| <b>VS</b>           | Ventriculul stâng                                                                          |
| <b>VSH</b>          | Viteza de Sedimentare a Hematiilor                                                         |
| <b>VTD</b>          | Volum telediastolic                                                                        |
| <b>VTS</b>          | Volum telesistolic                                                                         |

## LISTA TABELELOR

|                                                                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabelul 2.1.</b> Scorul CURB-65 pentru aprecierea riscului de deces.....                                                                                                            | 53 |
| <b>Tabelul 2.2.</b> Scorul DS-CRB-65 pentru aprecierea severității și prognosticului pneumoniei comunitare.....                                                                        | 54 |
| <b>Tabelul 2.3.</b> Simptome și semne tipice de insuficiență cardiacă.....                                                                                                             | 54 |
| <b>Tabelul 2.4.</b> Clasificarea funcțională a Asociației Inimii din New York pe baza severității simptomelor și a activității fizice.....                                             | 55 |
| <b>Tabelul 2.5.</b> Definiția insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă, fracție de ejeție ușor redusă și fracție de ejeție păstrată.....                                     | 55 |
| <b>Tabelul 3.1.</b> Repartizarea pacienților în funcție de starea socială.....                                                                                                         | 64 |
| <b>Tabelul 3.2.</b> Rata comorbidităților la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                                                   | 66 |
| <b>Tabelul 3.3.</b> Corelația între insuficiența cardiacă cronică și alte comorbidități.....                                                                                           | 66 |
| <b>Tabelul 3.4.</b> Repartizarea pacienților în funcție de temperatura la debutul pneumoniei.....                                                                                      | 67 |
| <b>Tabelul 3.5.</b> Simptome relevante la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică la prima vizită.....                                                      | 68 |
| <b>Tabelul 3.6.</b> Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform indicelui de masă corporală.....                                          | 69 |
| <b>Tabelul 3.7.</b> Modificările determinate în cadrul examenului obiectiv la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică la prima vizită.....                  | 71 |
| <b>Tabelul 3.8.</b> Caracteristica generală a variabilelor din cadrul examenului obiectiv al pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică la prima vizită..... | 72 |
| <b>Tabelul 3.9.</b> Tipul infiltratului pulmonar la pacienții cu pneumonie comunitară.....                                                                                             | 72 |
| <b>Tabelul 3.10.</b> Extinderea infiltratului pulmonar la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                                      | 73 |
| <b>Tabelul 3.11.</b> Parametrii hemoleucogramei la pacienții cu pneumonie comunitară cu/fără insuficiență cardiacă cronică.....                                                        | 74 |
| <b>Tabelul 3.12.</b> Parametrii biochimici la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, ziua 1.....                                                          | 77 |
| <b>Tabelul 3.13.</b> Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform valorilor lipidogramei.....                                              | 79 |
| <b>Tabelul 3.14.</b> Agenții etiologici ai pneumoniilor comunitare la pacienții cu/fără insuficiență cardiacă cronică.....                                                             | 80 |
| <b>Tabelul 3.15.</b> Distribuția pacienților conform parametrilor ecocardiografici.....                                                                                                | 81 |
| <b>Tabelul 3.16.</b> Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform gradului hipertensiunii pulmonare.....                                   | 83 |

|                                                                                                                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabelul 3.17.</b> Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform gradului insuficienței valvei mitrale.....                          | 83  |
| <b>Tabelul 3.18.</b> Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform gradului insuficienței valvei aortale.....                          | 84  |
| <b>Tabelul 3.19.</b> Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform gradului insuficienței valvei tricuspide.....                       | 84  |
| <b>Tabelul 3.20.</b> Distribuția pacienților cu insuficiență cardiacă cronică conform gradului insuficienței valvei pulmonare.....                                                | 84  |
| <b>Tabelul 3.21.</b> Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform prezenței dilatării cavităților cordului.....                       | 85  |
| <b>Tabelul 3.22.</b> Parametrii ecocardiografici importanți la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                            | 86  |
| <b>Tabelul 3.23.</b> Preparatele antibacteriene utilizate în monoterapie la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                               | 86  |
| <b>Tabelul 3.24.</b> Antibioticoterapia combinată la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                                      | 87  |
| <b>Tabelul 3.25.</b> Tratamentul patogenetic utilizat la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                                  | 88  |
| <b>Tabelul 3.26.</b> Evoluția datelor de laborator la ziua a 10-a de tratament la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                         | 90  |
| <b>Tabelul 3.27.</b> Evoluția tabloului radiologic la ziua a 10-a de tratament la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                         | 91  |
| <b>Tabelul 3.28.</b> Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică care au necesitat suport cu oxigen.....                                     | 91  |
| <b>Tabelul 3.29.</b> Distribuția pacienților în funcție de complicațiile pneumoniei comunitare.....                                                                               | 92  |
| <b>Tabelul 3.30.</b> Markerii stresului oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                                       | 94  |
| <b>Tabelul 3.31.</b> Corelația valorilor lactatdehidrogenazei serice cu parametrii clinico-paraclinici la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică..... | 96  |
| <b>Tabelul 3.32.</b> Corelația fibrinogenului cu parametrii clinico-paraclinici la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                        | 96  |
| <b>Tabelul 3.33.</b> Corelația NT-proBNP cu parametrii clinico-paraclinici la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                             | 98  |
| <b>Tabelul 3.34.</b> Corelația valorilor activității antioxidante totale cu CUPRAC la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                     | 98  |
| <b>Tabelul 4.1.</b> Distribuția pacienților în funcție de valorile markerilor inflamației.....                                                                                    | 101 |
| <b>Tabelul 4.2.</b> Distribuția pacienților în funcție de valorile markerilor stresului oxidativ.....                                                                             | 102 |

|                                                                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabelul 4.3.</b> Nivelul valorilor markerilor stresului oxidativ în dependență de clasa NYHA a insuficienței cardiace cronice.....                                | 104 |
| <b>Tabelul 4.4.</b> Nivelul valorilor markerilor inflamatori în dependență de clasa NYHA a insuficienței cardiace cronice.....                                       | 105 |
| <b>Tabelul 4.5.</b> Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică în funcție de severitatea scorului PSI/PORT.....                | 106 |
| <b>Tabelul 4.6.</b> Scorurile de apreciere a severității pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.....                                    | 106 |
| <b>Tabelul 4.7.</b> Parametrii clinico-paraclinici incluși în analiza de regresie logistică.....                                                                     | 109 |
| <b>Tabelul 4.8.</b> Formula de calcul pentru determinarea prognosticului evoluției severe a pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică..... | 110 |

## LISTA FIGURILOR

|                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 2.1.</b> Designul studiului.....                                                                                                                             | 51 |
| <b>Figura 2.2.</b> Algoritmul de calcul al scorului PORT/PSI.....                                                                                                      | 53 |
| <b>Figura 3.1.</b> Vârsta pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, comparativ cu lotul de control.....                                    | 63 |
| <b>Figura 3.2.</b> Repartizarea pe sexe a pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                                    | 64 |
| <b>Figura 3.3.</b> Repartizarea pacienților din lotul de studiu conform etiologiei insuficienței cardiace cronice.....                                                 | 65 |
| <b>Figura 3.4.</b> Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform prezenței dispneei la debutul bolii.....                   | 69 |
| <b>Figura 3.5.</b> Indicele masei corporale a subiecților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, comparativ cu lotul de control.....                | 70 |
| <b>Figura 3.6.</b> Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform prezenței revărsatului pleural la examenul radiologic..... | 73 |
| <b>Figura 3.7.</b> Nivelul trombocitelor la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                                    | 75 |
| <b>Figura 3.8.</b> Nivelul monocitelor la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                                      | 75 |
| <b>Figura 3.9.</b> Nivelul RDW-SD la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                                           | 76 |
| <b>Figura 3.10.</b> Nivelul lactatdehidrogenazei la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                            | 78 |
| <b>Figura 3.11.</b> Nivelul protrombinei la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                                    | 78 |
| <b>Figura 3.12.</b> Nivelul colesterolului total la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                            | 79 |
| <b>Figura 3.13.</b> Nivelul trigliceridelor la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                                 | 80 |
| <b>Figura 3.14.</b> Media fracției de ejeție a ventriculului stâng la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                          | 82 |
| <b>Figura 3.15.</b> Durata medie de spitalizare a pacienților din loturile cercetate.....                                                                              | 89 |
| <b>Figura 3.16.</b> Evoluția dispneei și a ralurilor pulmonare la ziua a 10-a de tratament a pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică..... | 90 |
| <b>Figura 3.17.</b> Evoluția finală a bolii la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                                 | 92 |
| <b>Figura 3.18.</b> Activitatea antioxidantă totală cu CUPRAC la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                               | 95 |

|                                                                                                                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 3.19.</b> Reprezentarea grafică a corelației fibrinogenului cu albumina ischemic modificată.....                                                                                               | 97  |
| <b>Figura 3.20.</b> Reprezentarea grafică a corelației NT-proBNP cu scorul PORT/PSI.....                                                                                                                 | 97  |
| <b>Figura 4.1.</b> Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică cu fracția de ejeție păstrată conform prezenței epanșamentului pleural la radiografia toracelui..... | 100 |
| <b>Figura 4.2.</b> Complicațiile pneumoniilor la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică în funcție de valorile fracției de ejeție a ventriculului stâng.....                 | 103 |
| <b>Figura 4.3.</b> Datele clinico-paraclinice a pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, în dependență de clasa NYHA a insuficienței cardiace.....                          | 104 |
| <b>Figura 4.4.</b> Sensibilitatea și specificitatea scorului CURB-65 la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                                          | 107 |
| <b>Figura 4.5.</b> Sensibilitatea și specificitatea scorului DS-CRB-65 la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                                        | 108 |
| <b>Figura 4.6.</b> Sensibilitatea și specificitatea scorului PORT/PSI la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.....                                                         | 108 |
| <b>Figura 4.7.</b> Sensibilitatea și specificitatea scorurilor de severitate a pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.....                                                  | 109 |
| <b>Figura 4.8.</b> Tabloul radiologic al pneumoniei comunitare la pacientă cu insuficiență cardiacă cronică.....                                                                                         | 112 |
| <b>Figura 4.9.</b> Tomografia computerizată a toracelui în ziua a 10-a de tratament.....                                                                                                                 | 114 |

## INTRODUCERE

### Actualitatea și importanța problemei abordate

Pneumonia comunitară (PC) reprezintă o inflamație acută de etiologie infecțioasă a țesutului pulmonar, dobândită în afara spitalului, și este o problemă publică manifestată la nivel global. În pofida progreselor realizate în diagnosticul și tratamentul pneumoniilor comunitare, mortalitatea prin pneumonii severe, inclusiv pe durata pandemiei COVID-19, rămâne încă înaltă. Studiile din ultimii 5 ani au arătat că rata mortalității prin pneumonii comunitare este de aproximativ 1-5% la pacienții tratați ambulator, mai mult de 10% la pacienții spitalizați în secțiile de profil general și 30-65% la pacienții internați în unitatea de terapie intensivă [1, 2, 3].

Evoluția pneumoniilor comunitare este influențată de prezența comorbidităților, dintre care insuficiența cardiacă cronică (ICC) are o importanță semnificativă. Insuficiența cardiacă cronică reprezintă un sindrom clinic, care se datorează unei anomalii structurale și/sau funcționale a inimii, care are ca rezultat presiuni intracardice crescute și/sau debit cardiac inadecvat în repaus și/sau în timpul efortului [4]. Deși incidența ICC s-a stabilizat în țările cu venituri ridicate în ultimul deceniu, prevalența acesteia rămâne înaltă, fiind determinată de îmbătrânirea populației, creșterea factorilor de risc și eficacitatea noilor terapii. Se estimează că, la nivel global, aproximativ 64,3 milioane de persoane suferă de insuficiență cardiacă. În țările dezvoltate, prevalența insuficienței cardiace este în general estimată la 1-2% din populația adultă generală. Incidența insuficienței cardiace în țările europene și în Statele Unite ale Americii variază de la 1 la 9 cazuri la 1000 de populație pe an [5, 6].

Stabilirea diagnosticului de PC la pacienții cu ICC reprezintă dificultăți, reieșind dintr-o serie de similitudini clinice ale acestor două entități nozologice, precum și din manifestările clinice mai puțin exprimate ale pneumoniilor (debut insidios, lipsa sindromului tipic de condensare pulmonară, sindrom de răspuns inflamator mai slab exprimat) la pacienții cu insuficiență cardiacă, datorită faptului că majoritatea acestor pacienți sunt vârstnici [7, 8]. Doar studii unice au abordat problema pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, incidența acestei asocieri variind de la 29 până la 39 cazuri la 1000 populație pe an [9].

Un alt aspect este că coexistența PC și ICC agravează evoluția ambelor patologii și crește riscul de pneumonie severă și mortalitate. Prin urmare, în managementul PC pe fundal de ICC preexistentă, identificarea precoce a pacienților cu risc înalt de mortalitate, este esențială. Utilizarea pe scară largă a scorurilor de severitate a PC, cum ar fi: scorul CURB-65, DS-CRB-65, PSI/PORT, a contribuit mult la stratificarea riscului de evoluție severă și mortalitate, însă aceste scoruri nu au fost evaluate la pacienții cu pneumonie și ICC preexistentă [10, 11].

Recent, au fost evaluați și unii biomarkeri, care ar putea ajuta la aprecierea severității PC, cum ar fi: markerii inflamatori, markerii insuficienței cardiace și markerii stresului oxidativ. Biomarkerii pot facilita deciziile clinice pentru a ghida tratamentul antimicrobian, a prezice prognosticul în PC, precum și pot oferi informații suplimentare despre severitatea bolii și despre distincția dintre etiologia bacteriană și cea virală a PC [12, 13].

În ultimul deceniu, în literatura de specialitate se remarcă un interes științific sporit față de rolul stresului oxidativ în patogeniza și evoluția diferitor patologii, inclusiv a pneumoniilor comunitare. Stresul oxidativ, definit ca dezechilibrul între producerea de specii reactive de oxigen și capacitatea mecanismelor antioxidante endogene de a le neutraliza, conduce la deteriorarea structurală și funcțională a componentelor celulare, cu impact asupra intensificării procesului inflamator și a afectării parenchimului pulmonar. Studiile clinice au demonstrat valori semnificativ crescute ale markerilor stresului oxidativ, la pacienții cu pneumonie comunitară, la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, comparativ cu grupul de control ce a inclus subiecți sănătoși [14, 15, 16]. Rămâne încă nestudiat impactul stresului oxidativ asupra evoluției pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică [17, 18].

În același timp, corelația dintre evoluția PC, stresul oxidativ, sindromul de răspuns inflamator sistemic, fracția de ejeție a ventriculului stâng și clasa funcțională a insuficienței cardiace, la pacienții cu ICC nu este încă complet studiată și, prin urmare, studiul nostru este axat pe evaluarea parametrilor stresului oxidativ și corelarea acestora cu mai mulți parametri clinici și paraclinici în rândul pacienților spitalizați cu PC și ICC concomitentă.

Astfel, **scopul acestui studiu** este de a evidenția particularitățile clinico-paraclinice, evolutive și ale stresului oxidativ în cadrul pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

Pentru realizarea acestui scop, ne-am propus următoarele **obiective**:

1. Evaluarea particularităților clinico-paraclinice și evolutive la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică concomitentă.
2. Aprecierea markerilor stresului oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.
3. Corelarea indicilor inflamatori și ai stresului oxidativ cu datele clinico-paraclinice, la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.
4. Determinarea datelor clinico-paraclinice și evolutive la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng și în funcție de clasa funcțională a insuficienței cardiace.

5. Analiza acurateții diagnostice a scorurilor de severitate a pneumoniilor comunitare (PSI/PORT, CURB-65, DS-CRB-65) și elaborarea propriului model de prezicere a evoluției severe a pneumoniilor comunitare în insuficiența cardiacă cronică.

**Metodologia cercetării științifice.** Studiul a fost realizat în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice, baza clinică a IMSP SCM „Sfânta Treime”. Studiul este unul de cohortă, analitic, observațional, prospectiv, în cadrul căruia au fost examinați și supuși tratamentului complex 210 pacienți, dintre care 105 – cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică (lot studiu), 105 – cu pneumonie comunitară și fără insuficiență cardiacă cronică (lot control). Punctele finale primare au fost - ameliorare clinică la ziua a 3-a și punctele finale secundare – ameliorare clinico-radiologică la ziua a 10-a de tratament (dispariția totală/diminuarea importantă a simptomelor: tuse, dispnee, dispariția febrei, normalizarea frecvenței cardiace, frecvenței respirației, tensiunii arteriale, SpO<sub>2</sub> mai mare de 90% cu FiO<sub>2</sub>=21%, dispariția ralurilor și a crepitațiilor; radiologic - resorbția infiltrației pneumonice), complicațiile pneumoniilor comunitare, inclusiv decesul pacienților incluși în studiu.

Cercetarea a fost efectuată în baza examenului clinic al pacienților, evaluarea markerilor procesului inflamator și a markerilor stresului oxidativ, evaluarea comorbidităților și a datelor radiologice. Dozarea markerilor stresului oxidativ a fost efectuată în cadrul laboratorului biochimic al USMF „Nicolae Testemițanu” și a markerilor inflamatori în cadrul laboratorului biochimic al IMSP SCM „Sfânta Treime”. Analiza datelor a fost realizată prin funcțiile și modulele programelor Microsoft Excel, Medcalc și SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 23, prin diferite metode de apreciere a veridicității.

**Noutatea și originalitatea științifică.** Pentru prima dată în Republica Moldova, au fost studiate pneumoniile comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și la moment este unul din puținele studii publicate în literatura de specialitate, care abordează problema stresului oxidativ dezvoltat la interfața a două patologii: infecție pulmonară (pneumonie comunitară) și afecțiune cardiovasculară (insuficiență cardiacă cronică). În cercetarea dată a fost efectuată o analiză amplă orientată spre determinarea particularităților clinice, evolutive, ale stresului oxidativ și de răspuns inflamator sistemic, în cadrul pneumoniilor comunitare în insuficiența cardiacă cronică. A fost demonstrat că în cadrul pneumoniilor comunitare la pacienții cu ICC are loc o acumulare excesivă a produșilor reacțiilor prooxidative, manifestată prin valori mai mari ale albuminei ischemic modificate, contrabalansată parțial prin creșterea activității antioxidante totale apreciată prin metoda CUPRAC. Albumina ischemic modificată, aplicată anterior ca și marker biologic al evenimentelor cardio- și cerebrovasculare acute, în studiul de față, a fost propusă ca și biomarker al severității pneumoniei comunitare la pacienții cu ICC. NT-proBNP, utilizat în prezent ca și biomarker al insuficienței cardiace, a corelat pozitiv atât cu gradul insuficienței cardiace, cât

și cu severitatea pneumoniei comunitare, fiind propus ca biomarker util în prezicerea severității pneumoniilor comunitare pe fundal de ICC. Pentru prezicerea severității pneumoniei a fost elaborată Metoda de prezicere a evoluției severe a pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

**Problema științifică abordată în teză** constă în elucidarea aspectelor clinico-paraclinice și evolutive ale pneumoniilor comunitare în insuficiența cardiacă cronică, prezicerea evoluției bolii cu ajutorul biomarkerilor insuficienței cardiace și ai inflamației, ai stresului oxidativ și datelor radiologice. Au fost evaluați markerii inflamatori, datele imagistice în pneumonie comunitară, precum și corelațiile dintre aceștia și severitatea manifestărilor clinice. Un punct esențial al cercetării l-a constituit analiza indicilor ecocardiografici, în special a fracției de ejeție a ventriculului stâng, ca indicator de severitate al insuficienței cardiace și predictor al evoluției pneumoniei. Prin evaluarea acestor parametri, studiul de față a urmărit nu doar să descrie caracteristicile clinice ale pacienților cu PC și ICC, ci și să identifice acei pacienți care fac parte din grupul de risc pentru o evoluție nefavorabilă a bolii. Prin urmare, problema științifică abordată în teză este una actuală și reflectă o realitate medicală frecvent întâlnită în practica clinică și propune o abordare bazată pe dovezi în ceea ce privește optimizarea diagnosticului și prognosticului pacienților cu pneumonie comunitară în contextul insuficienței cardiace cronice.

**Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.** Studiul a avut ca obiectiv identificarea particularităților clinico-paraclinice și evolutive ale pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică preexistentă. A fost studiat patternul răspunsului inflamator sistemic și al stresului oxidativ la acești pacienți, fiind demonstrată o corelație pozitivă între severitatea pneumoniei comunitare, extinderea radiologică a infiltratului pneumonic, prezența revărsatului pleural, durata spitalizării, necesitatea oxigenoterapiei și gradul de exprimare a statutului prooxidativ (albumina ischemic modificată, produșii proteici de oxidare avansată, produșii finali ai glicării avansate) și proinflamator (lactatdehidrogenaza, fibrinogenul). Studiul dat a pus în evidență influența reciprocă a pneumoniilor comunitare și a insuficienței cardiace cronice: progresarea insuficienței cardiace cronice este asociată cu prezența revărsatului pleural la radiografia toracelui, valori mai exprimate ale stresului oxidativ (produșii finali ai glicării avansate, produșii proteici ai oxidării avansate), contrabalansate parțial de producerea antioxidantilor (activitatea antioxidantă totală apreciată prin metoda CUPRAC).

Prin aplicarea regresiei logistice, a fost elaborat un algoritm de predicție al evoluției severe a pneumoniei comunitare la pacienții cu ICC, algoritm care integrează parametri clinici (frecvența respirației pe minut) și paraclinici (fracția de ejeție a ventriculului stâng, albumina ischemic modificată, valoarea trombocitelor, valoarea saturației periferice a sângelui cu oxigen, valoarea NT-proBNP și prezența revărsatului pleural la radiografia toracelui).

Pentru evaluarea severității pneumoniei comunitare, au fost determinate și propuse pentru aplicare în practică valorile prag ale albuminei ischemic modificate și ale NT-proBNP la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. De asemenea, am apreciat sensibilitatea și specificitatea scorurilor de severitate ale pneumoniilor comunitare în insuficiența cardiacă cronică, scorul DS-CRB-65 demonstrând cea mai înaltă acuratețe diagnostică la această categorie de pacienți. Rezultatele obținute vor contribui la îmbunătățirea procesului de diagnostic și predicție a evoluției pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele studiului au fost aprobate și aplicate în procesul didactic la Disciplina sinteze clinice, din cadrul Departamentului Medicină Internă a USMF „Nicolae Testemițanu” și implementate în activitatea practică a Secțiilor de Pneumologie și Terapie Generală ale IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”.

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Rezultatele cercetării au fost raportate la forumuri naționale și internaționale:

- Conferință științifică anuală în cadrul Zilelor USMF "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 17 octombrie 2019;
- Al XXVI-lea Congres Național al Societății Române de Pneumologie, desfășurat online, 5-8 noiembrie 2020;
- Primul Congres Național de Geriatrie și Gerontologie. Chișinău, 23-24 septembrie 2021.
- Congresul Internațional pentru studenți și tineri cercetători : BIMCO, ediția a VIII-a, online. Cernăuți, Ucraina, 6-9 aprilie 2021;
- Conferința de pneumologie INSPIR – ediție virtuală. Iași, 08-11 iunie 2021;
- Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 19-21 octombrie 2022;
- Al XXVII-lea Congres Național al Societății Române de Pneumologie. Sinaia, 03-06 noiembrie 2022;
- The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors. Chișinău, 12-14 mai, 2022;
- Conferință științifică anuală în cadrul Zilelor USMF "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 20-23 octombrie 2023;
- The 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, ICNBME-2023. Chisinau. September 20–23, 2023;
- Congresul de Medicină Internă din Republica Moldova cu Participare Internațională, ediția IV. Chișinău, 13-14 septembrie 2024;

- Al 28-lea Congres Național al Societății Române de Pneumologie. România, Sinaia, 13-16 noiembrie 2024;
- The European Respiratory Society Congress. Netherlands, Amsterdam, 27 September – 01 October, 2025.
- The 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, ICNBME-2025, Chisinau, October 7-10, 2025.

**Publicații la tema tezei.** Rezultatele științifice obținute în această cercetare au fost publicate în 21 lucrări științifice, dintre care 8 articole (inclusiv 4 articole în reviste SCOPUS), 13 teze ale comunicărilor orale.

**Volumul și structura tezei.** Teza este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Teza este constituită din introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări practice, referințe bibliografice (305 surse) și anexe. Lucrarea este ilustrată cu 47 tabele, 31 figuri și 4 anexe.

#### **Sumarul compartimentelor tezei**

În compartimentul **Introducere** este descrisă actualitatea și importanța problemei abordate, scopul și obiectivele lucrării, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a rezultatelor, aprobarea rezultatelor și sumarul compartimentelor tezei.

**Capitolul 1** reprezintă revista literaturii de specialitate, ce redă aspectele clinico-paraclinice ale pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. A fost analizat spectrul etiologic caracteristic acestor comorbidități, precum și unele aspecte evolutive și de tratament. Au fost cercetați markerii stresului oxidativ și impactul lor asupra evoluției pneumoniilor în insuficiența cardiacă cronică. A fost analizată importanța aplicativă a scorurilor de severitate și necesitatea elaborării unui scor de prezicere a evoluției nefavorabile a pneumoniilor comunitare pentru subiecții cu insuficiență cardiacă cronică preexistentă.

**Capitolul 2** reflectă modalitatea de formare a loturilor (lotul de studiu - 105 pacienți cu pneumonie comunitară și insuficiența cardiacă cronică preexistentă și lotul de control - 105 pacienți cu pneumonie comunitară, fără insuficiența cardiacă cronică). De asemenea, este prezentat design-ul studiului, modalitatea de colectare a datelor, metodele de efectuare a investigațiilor primare (de laborator și instrumentale), precum și metodele de calcul statistic.

În **Capitolul 3** sunt prezentate rezultatele studiului, inclusiv particularitățile clinico-paraclinice la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică concomitentă. Sunt descrise complicațiile survenite pe parcursul spitalizării și evoluția finală a pneumoniilor comunitare. Sunt apreciați markerii inflamatori și ai stresului oxidativ și corelația lor cu datele clinico-paraclinice la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică concomitentă.

În **Capitolul 4** este redată evoluția pneumoniilor comunitare în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng și în dependență de clasa NYHA a insuficienței cardiace cronice. Este apreciată importanța diagnostică a scorurilor de severitate a pneumoniilor comunitare (PSI/PORT, CURB-65, DS-CRB-65), prin calcularea sensibilității și specificității la subiecții cu insuficiență cardiacă cronică preexistentă. De asemenea, este descrisă metoda elaborată în cadrul studiului nostru, ce permite identificarea pacienților cu insuficiență cardiacă cronică cu risc crescut de evoluție severă a pneumoniei comunitare.

La sfârșitul lucrării este prezentată sinteza rezultatelor obținute în cadrul studiului, analizate prin prisma datelor din literatura de specialitate. Concluziile generale și recomandările practice încheie această lucrare și se bazează pe datele obținute în cadrul cercetării, fiind argumentate științific prin date statistice și formule.

## **1. CONCEPTE CONTEMPORANE DESPRE PNEUMONIA COMUNITARĂ LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ**

### **1.1. Aspecte epidemiologice și de diagnostic ale pneumoniilor comunitare**

Pneumoniile comunitare (PC) 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 [19, 20, 21]. 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 23-27% [22, 23].

Pneumoniile, în general, sunt definite ca o infecție acută a parenchimului pulmonar, caracterizate prin alveolită exsudativă și/sau infiltrat inflamator interstițial, care realizează condensare pulmonară și manifestări de impregnare infecțioasă. Pneumoniile comunitare sunt pneumonii contractate în afara spitalului (în comunitate, la domiciliu) de un individ imunocompetent [20]. 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. 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 [24, 25]. 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 [26, 27].

Clinic, pneumoniile comunitare, se manifestă printr-o varietate mare de semne și simptome, 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) [28, 29, 30]. Standardul de aur pentru stabilirea diagnosticului de pneumonie este reprezentat de apariția infiltratelor pulmonare, depistate la radiografia toracelui, în asociere cu tabloul clinic caracteristic, precum și rezultatele investigațiilor microbiologice și de laborator [31].

Dezvoltarea PC este influențată de o combinație 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 [32, 33]. 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) [34, 35, 36].

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. În plus, scorurile de severitate utilizate în evaluarea severității pneumoniei, precum PORT/PSI și scorul CURB-65, au demonstrat o acuratețe comparabilă în stratificarea riscului evolutiv, cu valori ale ariei de sub curba ROC situate între 0,74 și 0,76. Aceste date subliniază importanța integrării comorbidităților cardiovasculare și a parametrilor clinico-paraclinici în evaluarea prognostică a pacienților cu pneumonie comunitară [37].

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 [38]. 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 [39].

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 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 [40].

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 [41, 42]. 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 cardiacă cronică congestivă, diabet zaharat și accident vascular cerebral [43, 44].

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 [43].

Câteva studii de cohortă și caz-control [45, 46] 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≥50%) [47]. Prin urmare, ne propunem să studiem particularitățile evolutive, în special la această categorie de pacienți

Marrie et al. au studiat peste 11.000 de pacienți canadieni în vârstă de 18–55 ani și au depistat un spectru de boli cronice asociate cu mortalitatea prin pneumonie comunitară. Printre cele 13 comorbidități evaluate în acest studiu, numai insuficiența cardiacă cronică a fost semnificativ predictivă pentru mortalitatea în rândul pacienților cu vârste cuprinse între 18 și 64 de ani și 65-

84 ani. Majoritatea bolilor cronice studiate au fost frecvent întâlnite la pacienții cu vârsta mai mare de 85 de ani. Cu toate acestea, nici una dintre patologii prezente nu au fost asociate independent cu o mortalitate mai înaltă prin PC [48].

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. În plus, genul și patologia cardiacă preexistentă sunt, de asemenea, factori de risc pentru mortalitatea pe termen lung, motiv pentru care ambele variabile sunt incluse în scorurile de severitate a pneumoniei. Pacienții cu boală cardiacă preexistentă au de până la trei ori un risc mai crescut de a dezvolta PC, în special cei cu ICC. Peste 50% din pacienții cu boală cardiovasculară aterosclerotică prezintă evenimente coronariene, incluzând moartea subită cardiacă, infarct miocardic non-fatal și revascularizare [49, 50, 51].

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 după randomizare, având o rată de incidență de 29 (95%; ÎI 27-32) la 1000 pacienți/an. În PARAGON-HF, 510 pacienți (10,6%) au dezvoltat pneumonie, cu o rată de incidență de 39 (95%; ÎI 36-42) 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 (95%; ÎI 3,73-5,05). Riscul relativ ajustat în PARAGON-HF a fost de 3,76 (95%; ÎI 3,09-4,58), respectiv [52, 53, 54].

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 include peste 100 de microorganisme (bacterii, virusuri, ciuperci, protozoare). 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: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.
- Pnemoniile de etiologie virală: virusuri gripale și paragripale, virusul sincițial respirator, adenovirusuri, coronavirusuri, rinovirusuri, meta-pneumovirusuri [55, 56, 57, 58].

*Streptococcus pneumoniae*, patogenul cauzal predominant al pneumoniilor comunitare, este responsabil în 5 – 35 % din toate cazurile de îmbolnăvire [59]. Bobylev A. A. et al. au evaluat în cadrul unui studiu etiologia PC la 50 de pacienți cu ICC. Vârsta medie a fost de 72,2±9,5 ani, 27 (54%) fiind femei. Etiologia PC a fost identificată în 23 de cazuri (46%). *Streptococcus pneumoniae* a fost cel mai frecvent agent patogen (16/23; 69,7%), urmat de virusurile respiratorii (3/23; 13,1%), precum virusul parainfluenzae tip 3, coronavirusul, metapneumovirusul uman; *Haemophilus influenzae* (1/23; 4,3%), *Staphylococcus aureus* (1/23; 4,3%) și *Klebsiella pneumoniae* (1/23; 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 [60].

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 853 (38%), unul sau mai mulți viruși la 530 (23%), bacterii la 247 (11%), agenți patogeni bacterieni și virali în 59 (3%) cazuri și un agent patogen fungic sau micobacterian în 17 (1%) cazuri [61].

Etiologia PC severe a fost evaluată în cadrul unui studiu prospectiv, condus în Federația Rusă, în perioada anilor 2014-2018, 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 cercetați [62].

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 [63, 64, 65].

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 [66]. 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 [67, 68, 69, 70]. 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.

## **1.2. Aspecte epidemiologice și de diagnostic ale insuficienței cardiace cronice**

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% [71, 72, 73].

Insuficiența cardiacă este o afecțiune ce rezultă dintr-o anomalie structurală și/sau funcțională a inimii, care conduce la creșterea presiunilor intracardiace și/sau la un debit cardiac inadecvat, atât în condiții de repaus, cât și în timpul efortului. 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 [74, 75].

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 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 [76, 77].

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 [78].

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 756 (78%) dintre cazuri, linii Kerley B – în 688 (71%) cazuri, revărsatul pleural – în 649 (67%) cazuri, iar edem alveolar – în 622 (64%) cazuri [79].

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% [80].

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. Monitorizarea Holter ECG vine să precizeze aspecte de ischemie a miocardului, episoade de tahiaritmii atriale și ventriculare, diagnosticul pozitiv al acestor aritmii invocând ulterior necesitatea studiului electrofiziologic [81].

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 [82]. 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% [83]. Pentru diagnosticul disfuncției diastolice a ventriculului stâng se utilizează următorii parametri, măsurați cu ajutorul ecocardiografiei: 1) volumul atriului stâng (AS)  $> 34 \text{ ml/m}^2$ ; 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 ( $E'$ ),  $E/e' > 15$  [82].

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 vârf în timpul sistolei într-o vedere apicală patrucaerală); 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  $> 229 \text{ ms}$  [84].

În mod convențional, insuficiența cardiacă a fost clasificată în diferite fenotipuri în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS). Conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie al Insuficienței Cardiace din 2016 [83], revizuit în 2021 [84], 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 ușor redusă (IC-FEur);
- 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 [85, 86].

Factorii de risc pentru IC-FEp sunt multifactoriali și complecși 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 [87].

Distingerea acestor fenotipuri, bazată pe valorile fracției de ejeție a ventriculului stâng, a fost dictată de faptul că rezultatele studiilor randomizate privind tratamentul insuficienței cardiace au demonstrat că ICC cu fracția de ejeție redusă și moderat redusă (fenotip dilatativ) și ICC cu fracția de ejeție păstrată (fenotip restrictiv) au căi patofiziologice diferite și, respectiv, răspuns diferit la terapie. A fost stabilit că ICC cu fracția de ejeție 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 cavităților 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 arsenalului medicamentos reprezentat astăzi prin cinci piloni („five alive”): inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocați 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 [76, 78].

În schimb, la baza ICC cu fracția de ejeție 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 [77]. 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 vasodilatației mediate de acesta, la o contracarare mai mică a activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron și o capacitate mai redusă de natriureză [78].

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 [79].

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 [88].

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 [89].

Asamblând cele relatate în acest subcapitol, conchidem că diagnosticul pozitiv al insuficienței cardiace cronice cuprinde prezența simptomelor și semnelor cauzate de o anomalie cardiacă structurală, 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.

### **1.3. Particularitățile clinico-evolutive la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

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 [90, 91].

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 [92, 93].

Este de menționat faptul că literatura de specialitate abundă în studii despre complicațiile cardiovasculare ale pneumoniilor comunitare. 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 [94, 54].

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%) [95].

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 [96].

În cadrul unei meta-analize, condusă de către Tralhao A. et al., 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 (95%; ÎI 9,6–18,9), iar insuficiența cardiacă în 9,2% cazuri (95%; ÎI 6,7–12,2) [304]. 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%; 95%; ÎI 1,5-2,53), 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%; 95%; ÎI 1,36-1,77). 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 [44, 59, 97, 98].

Cu scopul de a analiza evenimentele cardiovasculare la pacienții cu PC, Desai A. et al. au efectuat un studiu, în care au calculat incidența cumulativă a acestora. Au fost înrolați un total de

1266 de pacienți, dintre aceștia 23,8% au prezentat cel puțin un eveniment cardiovascular, majoritatea (15,5%) reprezentată de insuficiență cardiacă decompensată nou diagnosticată, 75% survenită în decurs de 3 zile. Sexul feminin, antecedentele de boală cardiovasculară și evoluția severă a PC, au fost predictorii ai evenimentelor CV. Mortalitatea spitalicească (12,2% versus 4,7%,  $p < 0,0001$ ) și la 30 de zile (16,3% versus 8,9%,  $p = 0,0001$ ) a fost mai mare la pacienții cu evenimente cardiovasculare, precum și rata de reinternare (13,3% versus 9,3%,  $p = 0,002$ ). Apariția evenimentelor cardiovasculare în timpul spitalizării a crescut semnificativ riscul de deces la 30 de zile (95%; ÎI 1,14–2,51;  $p = 0,009$ ) [99].

O revizuire sistematică și meta-analiză a pacienților spitalizați cu PC au 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% [100]. 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%) [101].

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 patogeniza 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 [102], în timp ce activarea sistematică a neutrofilelor condusă de trombocite are și ea un rol în patogeneză. Cu toate acestea, evenimentele implicate în patogeniza sechelelor cardiovasculare pe termen lung, rămân în mare parte neexplorate. Studiile sugerează că antigenemia bacteriană persistentă poate predispute la dezvoltarea unui fenotip pro-inflamator/protrombotic sistemic, care majorează riscul de evenimente cardiovasculare viitoare [103, 104].

Totodată, în ultimii 10 ani sunt puține studii care abordează problemele de diagnostic ale pneumoniilor comunitare pe fundalul insuficienței cardiace cronice [101, 105].

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 face 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 [106, 107, 108].

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 [109]. Mai mult, Metlay et al. au constatat că vârsta înaintată era asociată cu o raportare mai redusă a simptomelor [110].

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 [111, 112].

#### **1.4. Importanța evaluării markerilor inflamatori și a biomarkerilor insuficienței cardiace cronice**

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) [113, 114, 115].

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. [116], 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 [117].

Leucocitoza, alături de alți biomarkeri ai inflamației, rămâne a fi unul dintre cele mai accesibile instrumente pentru evaluarea sindromului inflamator și determinarea severității PC. Un studiu efectuat de către Rusu D. et al. 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  $0,6\text{--}29,0 \times 10^9/\text{l}$ , un nivel sporit al leucocitelor (peste  $9 \times 10^9/\text{l}$ ) 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 ( $p < 0,01$ ) [118].

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 superioară de a exprima un proces inflamator, în comparație cu alți parametri, cum ar fi leucocitele și PCR [119, 120].

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 ( $p < 0,001$ ). Prin urmare, raportul neutrofile/limfocite (valoarea limită, 15,5) poate fi un marker adjuvant util pentru stabilirea diagnosticului precoce al PC la pacienții cu ICC, la care principalul simptom este dispneea [121].

Ramírez et al. (2011) au 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 [122].

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. În alt studiu, sensibilitatea - 73% și 65% - specificitatea [123].

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 [124]. Secreția de PCR începe în decurs de 4-6 ore, atingând valori maxime la 36–50 ore, limitând astfel prezicerea eficienței sau eșecului precoce al tratamentului. Chalmers et al. au arătat că valorile ridicate ale PCR la internare și la 3-4 zile sunt asociate cu un risc crescut de complicații și de mortalitate pe termen scurt [125].

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 [126]. 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 [127, 128].

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 inflamator/interleukină-1 $\beta$ /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 mediatorii ai inflamației, inclusiv interleukina-1-beta și interleukina-6 [129, 265].

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 sensibilă nu a furnizat informații suplimentare de prognostic, în comparație cu cele oferite de NT-proBNP și troponina T înalt sensibilă [130, 131].

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 [125]. 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 [132].

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 de 50,0 (95%; ÎI 35,5-98,5) mg/L și PCT de 0,10 (95%; ÎI 0,05-0,54) ng/mL au fost semnificativ mai mari în lotul 1 comparativ cu lotul 2 - 15,0 (95%; ÎI 9,5-25,0) mg/L, 0,05 (95%; ÎI 0,05-0,05) ng/ml, respectiv. Aria de sub curba ROC a fost cea mai mare pentru PCR – 0,91 (95%; ÎI 0,83-0,98), urmată de PCT – 0,81 (95%; ÎI 0,72-0,90). Valoarea PCR de 28,5 mg/L a avut un raport sensibilitate și specificitate optimal (95%; ÎI 85,7/91,4%) [116].

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 [133].

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 pacienți cu RDW-SD mai mare sau egală cu 12,987% este semnificativ mai mare decât cea cu RDW-SD mai mică decât 12,987% ( $p < 0,01$ ). Când indicele RDW-SD este combinat cu scorurile PORT/PSI sau CURB-65, pentru a prezice mortalitatea la 90 de zile a pacienților cu pneumonie comunitară, aria de sub curba ROC a crescut vizibil și dacă RDW-SD, PORT/PSI și CURB-65 sunt combinate, aria de sub curba ROC este maximizată [134].

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 [135, 136]. 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 [137].

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 [138]. 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 [139]. Utilitatea vitezei de sedimentare a eritrocitelor a fost studiată și de către Lagerstrom F. et al., pe un grup de 82 de pacienți spitalizați cu PC confirmată radiologic. Astfel, VSH a variat de la 5 la 100 mm/h, cu o valoare mediană de 53 mm/h; la 21 (25,6%) pacienți, valoarea era mai mică de 30 mm/h. Corelații pozitive între nivelurile VSH și etiologia pneumoniilor comunitare nu s-au constatat, iar autorii au concluzionat că acest marker inflamator nu a contribuit în mod semnificativ la diagnosticul de pneumonie comunitară [140].

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 endoteliului 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 receptori 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 [141, 142].

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 [143].

Ewig et al. [144] 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. [145], Schultze et al [146], 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 studiați 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 suprasolicitatea inimii cu presiune și volum și rezultă în vasodilatare și creșterea diurezei [76].

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 acesteia ca fiind de cauză cardiacă sau non-cardiacă [84, 147]. 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:  $BNP \geq 35$  pg/mL și  $NT\text{-}proBNP \geq 125$  pg/mL. Valoarea predictivă negativă a peptidelor natriuretice pentru a exclude ICC este raportată ca fiind cuprinsă între 94-98% [148, 149].

NT-proBNP are o sensibilitate primară cu cea a precursorului 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 [150, 151].

Un studiu condus în 2013 de către Chang et al., a avut scopul de a compara capacitatea predictivă a NT-proBNP cu scorurile de apreciere a severității PC (CURB-65 și PORT/PSI) la pacienții internați în secția de anestezie și terapie intensivă și să evalueze factorii de prognostic negativ la acești pacienți. Rezultatele studiului au arătat că scorul PORT/PSI a avut cea mai bună valoare predictivă (0,868 și specificitatea: 0,906 pentru mortalitatea la 28 de zile), pe când NT-proBNP a avut cea mai bună sensibilitate: 0,987 pentru prezicerea mortalității și de 0,903 pentru necesitatea ventilației mecanice [152].

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 [153, 154]. 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.

### **1.5. Importanța evaluării statutului 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. Cei mai frecvent studiați markeri prooxidanți sunt: albumina ischemic modificată, produșii finali de glicare avansată, produșii proteici de oxidare avansată,

dialdehida malonică, și antioxidanți (activitatea antioxidantă totală, superoxiddismutaza, catalaza, glutationul) [155, 156].

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 [157, 158, 159].

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. Un număr de 59 de pacienți cu PC și 61 de subiecți de control au fost incluși în studiu în perioada iulie 2010 - octombrie 2012. S-a observat că statutul antioxidant în rândul pacienților cu PC era semnificativ mai scăzut comparativ cu valorile de control. 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 [160].

Prođușii 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 afecțiuni, 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-enzimatice a proteinelor de către zaharuri precum glucoza și fructoza [161, 162]. 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 dihidroxiacetone în gliceraldehidă-3 fosfat. AGE-urile sunt create prin alterarea lipidelor, nucleotidelor sau aminoacizilor (lizină sau arginină) de către propagatori precum metilglioxalul [163, 164].

Nivelurile serice crescute ale produșilor finali ai glicării avansate au fost demonstrate ca predictor independent atât ai severității, cât și ai prognosticului la pacienții cu ICC. Nivelurile plasmatice 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 [165, 166].

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 [167].

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 bronșiolar, celulele epiteliale alveolare de tip II, macrofagele alveolare și celulele endoteliale vasculare. Efectele AGE-urilor au fost puțin studiate în cadrul pacienților cu PC, ceea ce urmează să elucidăm în studiul de față [168, 169, 170].

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. Cu toate acestea, sunt puține date în literatură cu privire la nivelurile acesteia la pacienții cu PC [171, 172, 173, 174].

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. Studiul a inclus 81 de pacienți internați cu PC și 81 de pacienți în lotul de control (subiecți sănătoși), la care au fost comparate nivelurile medii ale AIM și PCR. 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 [175].

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 [176].

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 [177, 178].

Ahmet Bircan et al. au evaluat, în cadrul unui studiu, corelația statutului oxidativ cu proteina C-reactivă și scorul de severitate a pneumoniei. În studiu au fost incluși 67 de pacienți cu PC, la care s-au efectuat radiografia toracelui, nivelurile serice de dialdehidă malonică (DAM), PCR și activitatea antioxidantă totală (AAT). La toți a fost calculat scorul de severitatea al PC. Lotul martor a inclus 45 de indivizi sănătoși. Nivelul AAT a avut o corelație inversă cu nivelul PCR și al leucocitelor ( $r=-0,648$ ,  $p=0,0001$ ;  $r=-0,626$ ,  $p=0,0001$ , respectiv). AAT mai scăzută și niveluri mai mari de DAM au fost determinate la pacienții cu PC comparativ cu lotul de control ( $p=0,0001$ ,  $p=0,029$ ). Chiar dacă nivelurile DAM și AAT au fost similare între grupurile cu scorul PORT/PSI clasa I-III ( $n=45$ ) și PORT/PSI clasa IV-V ( $n=22$ ), scorurile radiologice ( $2,36\pm 1,23$  versus  $3,19\pm 1,17$ ) și nivelurile PCR ( $138,67\pm 63,86$  versus  $177,14\pm 56,43$ ) au fost semnificativ mai mari în ultimul grup ( $p=0,010$  și  $p=0,005$ , respectiv). S-a ajuns la concluzia că determinarea nivelurilor serice ale DAM sau AAT la pacienții cu PC, în contrast cu măsurarea nivelului PCR, nu pare să prezică severitatea bolii [124].

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 [179, 180, 181].

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  $\beta$ . Deficiența enzimei catalaza a fost raportată în multiple patologii, inclusiv în insuficiența cardiacă [182, 183, 184]. 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 [185].

O altă enzimă a sistemului antioxidant, superoxiddismutaza (SOD), a fost crescută în toate grupurile de pacienți cu ICC comparativ cu martorii 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 [186, 187].

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 superoxiddismutazei, 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 superoxiddismutazei din plămâni. A fost demonstrat că enzima antioxidantă SOD a avut o corelație negativă cu speciile reactive de oxigen la pacienții cu PC severă [188].

Cu scopul de a analiza raportul dintre statul 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 fundalul activității scăzute a SOD și catalazei [189].

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 [190].

Indicele de stres oxidativ este indicele cel mai frecvent raportat în literatura de specialitate. Acesta reprezintă raportul unui marker prooxidant (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. Astfel, la pacienții cu PC și ICC, necesită studiere indicele de stres oxidativ, precum și cercetarea utilității acestuia în practica clinică [191].

Unele substanțe, care sunt parte componentă a analizei biochimice a sângelui, 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 patogeneza 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 [192].

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 (endotelină-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 asociere 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 [193, 194, 195].

#### **1.6. Scorurile de apreciere a severității pneumoniilor comunitare**

După diagnosticarea pneumoniei comunitare, elementul cheie este capacitatea de a evalua severitatea simptomelor și posibila evoluție a acestui proces patologic. 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 [196, 197].

Mai multe 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 [198, 199].

În cazul scorului CURB-65, pentru fiecare factor de risc prezent (confuzie, ureea  $\geq 7$  mmol/L, frecvența respiratorie  $\geq 30$  pe minut, TA sistolică  $\leq 90$  mm/Hg sau TA diastolică  $\leq 60$  mm/Hg și vârsta  $\geq 65$  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  $\geq 2$  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% [200].

Lim et al. [201] 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 [202, 203].

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  $SpO_2 \leq 90\%$  a crescut aria sub curba ROC a scorului CRB-65 de la 0,82 (95%; ÎI 0,77-0,85) la 0,87 (95%; ÎI 0,84-0,90;  $p < 0,0001$ ). Prin urmare, scorul îmbunătățit, denumit DS-CRB-65, are o acuratețe mai mare și o precizie mai bună a severității PC [204].

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 [205, 206, 207].

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 [208, 209].

### **Sinteza la capitolul 1**

Studierea particularităților clinico-evolutive ale pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică reprezintă o problemă contemporană, luând în considerare dificultăți de diagnosticare a pneumoniilor la această categorie de pacienți. Problemele diagnostice pornesc din similitudinea mai multor manifestări clinice ale ambelor patologii, astfel că, atât în cadrul pneumoniilor, cât și în cadrul insuficienței cardiace cronice, sunt prezente dispneea, tusea, ralurile umede în ariile inferioare ale plămânilor, infiltrate la radiografia toracelui. Toate acestea în comun cu lipsa reacției febrile la pacienții vârstnici creează premise reale pentru hiperdiagnosticarea sau

hipodiagnosticarea pneumoniilor, și, respectiv, pentru administrarea neargumentată sau întârzierea tratamentului antibacterian.

În același timp, revista literaturii de specialitate despre impactul insuficienței cardiace cronice preexistente asupra evoluției pneumoniilor comunitare denotă o serie de controverse. Astfel, o direcție importantă a cercetării vizează rolul stresului oxidativ în evoluția pneumoniilor comunitare, un fenomen documentat în infecțiile respiratorii, dar puțin explorat la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Lucrarea propune evaluarea markerilor stresului oxidativ și analiza impactului acestora asupra severității bolii și apariției complicațiilor, oferind o perspectivă relevantă în înțelegerea evoluției bolii.

Evaluarea corectă a severității pneumoniei comunitare este esențială pentru luarea unor decizii terapeutice adecvate și pentru îmbunătățirea prognosticului pacienților. Instrumentele standardizate, precum scorurile CURB-65, DS-CRB-65 și PORT/PSI, au devenit componente indispensabile în practica clinică, oferind o estimare obiectivă a riscului de mortalitate și a necesității spitalizării pacienților cu PC și ICC. Deși scorul PORT/PSI are o valoare predictivă ridicată, complexitatea sa limitează aplicabilitatea imediată în context clinic. Pe de altă parte, scorurile CURB-65 și DS-CRB-65 sunt mai simple și mai ușor de utilizat, însă prezintă limitări în stratificarea detaliată a riscului, în special la pacienții cu insuficiență cardiacă preexistentă. Astfel, se evidențiază necesitatea dezvoltării unor instrumente specifice pentru această categorie de pacienți, care să permită o intervenție timpurie și adaptată, cu scopul reducerii complicațiilor prin pneumonie comunitară și îmbunătățirii supraviețuirii.

De asemenea, prezența insuficienței cardiace cronice crește riscul evoluției nefavorabile a pneumoniilor, ceea ce dictează necesitatea studierii complicațiilor survenite. La această categorie de pacienți devine foarte actuală evidențierea asocierii unor markeri biologici cu aprecierea riscului de evoluție severă a pneumoniilor și dezvoltarea complicațiilor. Reieșind din divergențele sesizate în literatura de specialitate, se propune un studiu în această problemă.

## 2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

### 2.1. Caracteristica generală cercetării

Prezentul studiu a fost realizat în cadrul Departamentului de Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice, baza clinică IMSP SCM „Sfânta Treime”, în perioada octombrie 2018 – octombrie 2023. Este un studiu prospectiv, observațional, analitic, de cohortă, în cadrul căruia au fost examinați și supuși tratamentului complex 210 pacienți, dintre care 105 – cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică preexistentă (lotul de studiu), 105 – cu pneumonie comunitară și fără insuficiență cardiacă (lotul de control) (Figura 2.1.).

Pacienții au fost înrolați în studiu în ordinea internării și au semnat acordul informat de participare în cadrul studiului, aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, numărul de omologare 18 din 12.04.2019. Studiul a fost realizat în conformitate cu liniile directoare etice, specificate în *Declarația de la Helsinki din 1975*.

Diagnosticul clinic de pneumonie comunitară a fost stabilit conform criteriilor clinice și paraclinice stipulate în ghidurile naționale și internaționale: febră, tuse, expectorații, dispnee și/sau dureri în cutia toracică și simptome de impregnare infecțioasă (astenie nemotivată, fatigabilitate, transpirații nocturne), semne ale insuficienței respiratorii și confirmarea radiologică a infiltratului pulmonar [20].

Diagnosticul de insuficiență cardiacă cronică a fost presupus în baza semnelor și simptomelor tipice: dispnee, majorarea presiunii venoase jugulare, reducerea toleranței la efort fizic, șoc apexian deplasat lateral, fatigabilitate, edeme gambiene. Confirmarea diagnosticului a fost posibilă la pacienții la care au fost determinate dovezi de alterare structurală sau funcțională a cordului la examenul ecocardiografic: fracția de ejeție scăzută, dimensiuni crescute ale camerelor cardiace, disfuncție diastolică, hipertrofie ventriculară sau leziuni valvulare moderate sau severe, asociate cu cel puțin unul dintre următoarele două criterii: nivel seric crescut de peptide natriuretice și/sau dovezi imagistice sau hemodinamice de congestie pulmonară sau sistemică de cauză cardiacă în repaus sau în condiții de efort fizic [82, 83].

Pentru a obține rezultate valide, a fost utilizată următoarea formulă de calcul a eșantionului:

$$n = \frac{1}{(1-f)} * \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

$P_0 = 50\%$  ( $P_0=0,5$ ) Reieșind din faptul că în sursele bibliografice nu este indicată valoarea dintre asocierea pneumoniei comunitară și insuficiență cardiacă cronică, pentru calcul a fost selectată valoarea standart de 0,5;

$P_1 =$  în lotul de cercetare constituie 70,0% ( $P_1=0,7$ );

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,6;$$

$Z_\alpha$  – valoare tabelară. Când semnificația statistică este de 95,0%, atunci coeficientul  $Z_\alpha = 1,96$ ;

$Z_\beta$  – valoare tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 80,0%, atunci coeficientul  $Z_\beta = 0,84$ ;

$f$  = proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat  $q = 1/(1-f)$ ,  $f = 10,0\%$  (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut:

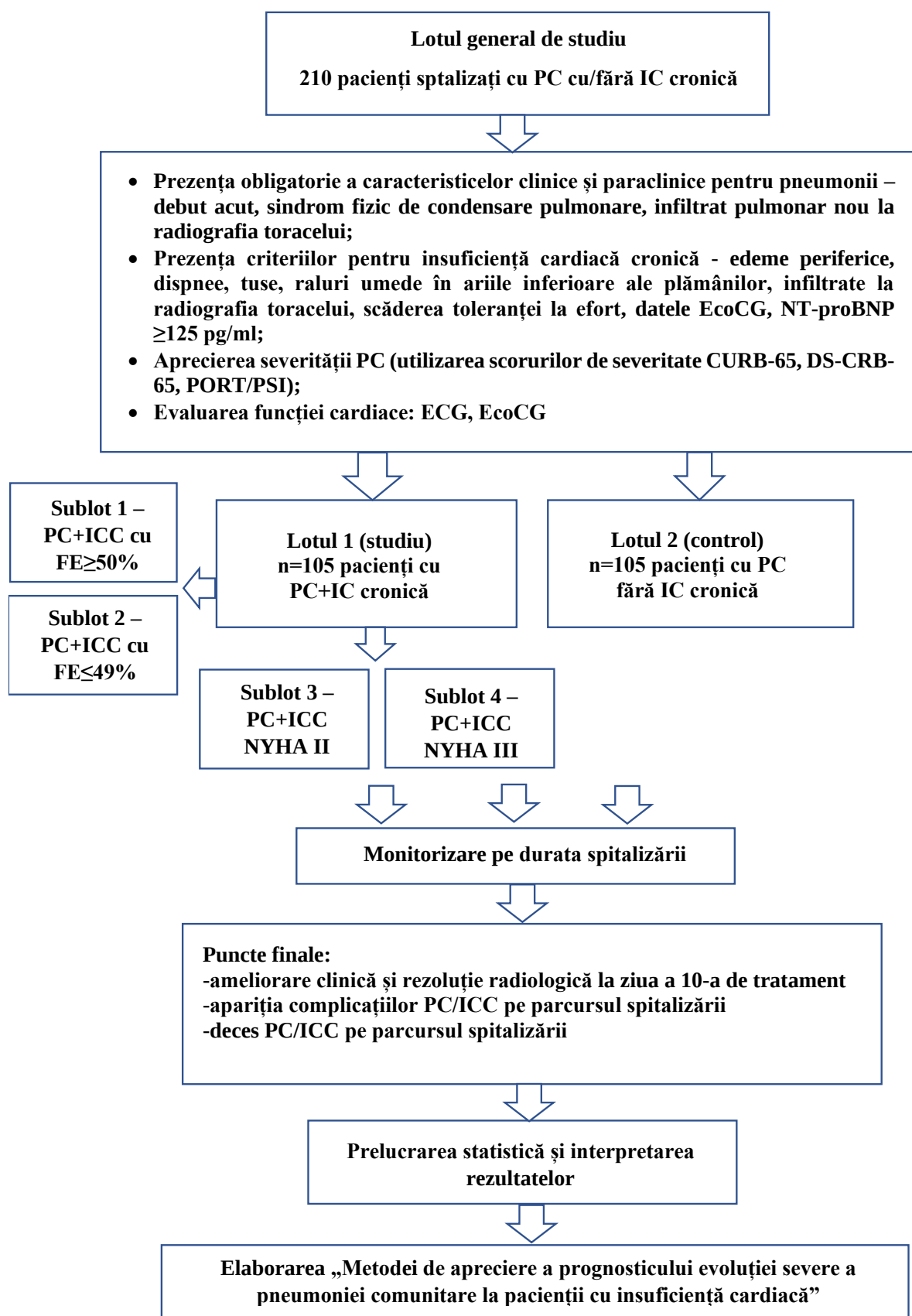
$$n = \frac{1}{(1 - 0.1)} * \frac{2(1.96 + 0.84)^2 * 0.6 * 0.4}{(0.5 - 0.7)^2} = 105$$

#### Criterii de includere în studiu:

1. Pacienți cu și fără insuficiență cardiacă cronică cu pneumonie comunitară și prezența obligatorie a caracteristicilor clinice și paraclinice pentru pneumonii – debut acut, sindrom fizic de condensare pulmonare, infiltrat pulmonar nou radiologic;
2. Prezența criteriilor pentru insuficiență cardiacă cronică (dispnee, ortopnoe, fatigabilitate, edeme gambiene, majorarea presiunii venoase jugulare, șoc apexian deplasat lateral, dovezi de anomalii cardiace structurale și/sau funcționale și/sau peptide natriuretice crescute);
3. Vârsta pacienților mai mare de 50 ani;
4. Abilitatea pacienților de a comunica bine cu cercetătorul și posibilitatea de a înțelege și respecta cerințele studiului;
5. Semnarea acordului informat pentru includerea în studiu.

#### Criterii de excludere:

1. Gravitatea, alăptarea;
2. Pacienții imunocompromiși: HIV/SIDA, tuberculoză, cancer, insuficiență hepatică avansată (Child Pugh C), insuficiență renală care necesită dializă;
3. Incapacitatea de a oferi consimțământul informat sau persoanele care și-au exprimat dezacordul de participare în studiu;
4. Pacienții la care este dificil de obținut date anamnestice, completarea chestionarului, datele fizice și investigațiile paraclinice;
5. Insuficiența cardiacă cronică clasa I și IV (NYHA);
6. Pacienții cu cord pulmonar cronic;
7. Pacienții cu infarct miocardic acut;
8. Pacienții cu edem pulmonar acut.



**Figura 2.1. Designul studiului**

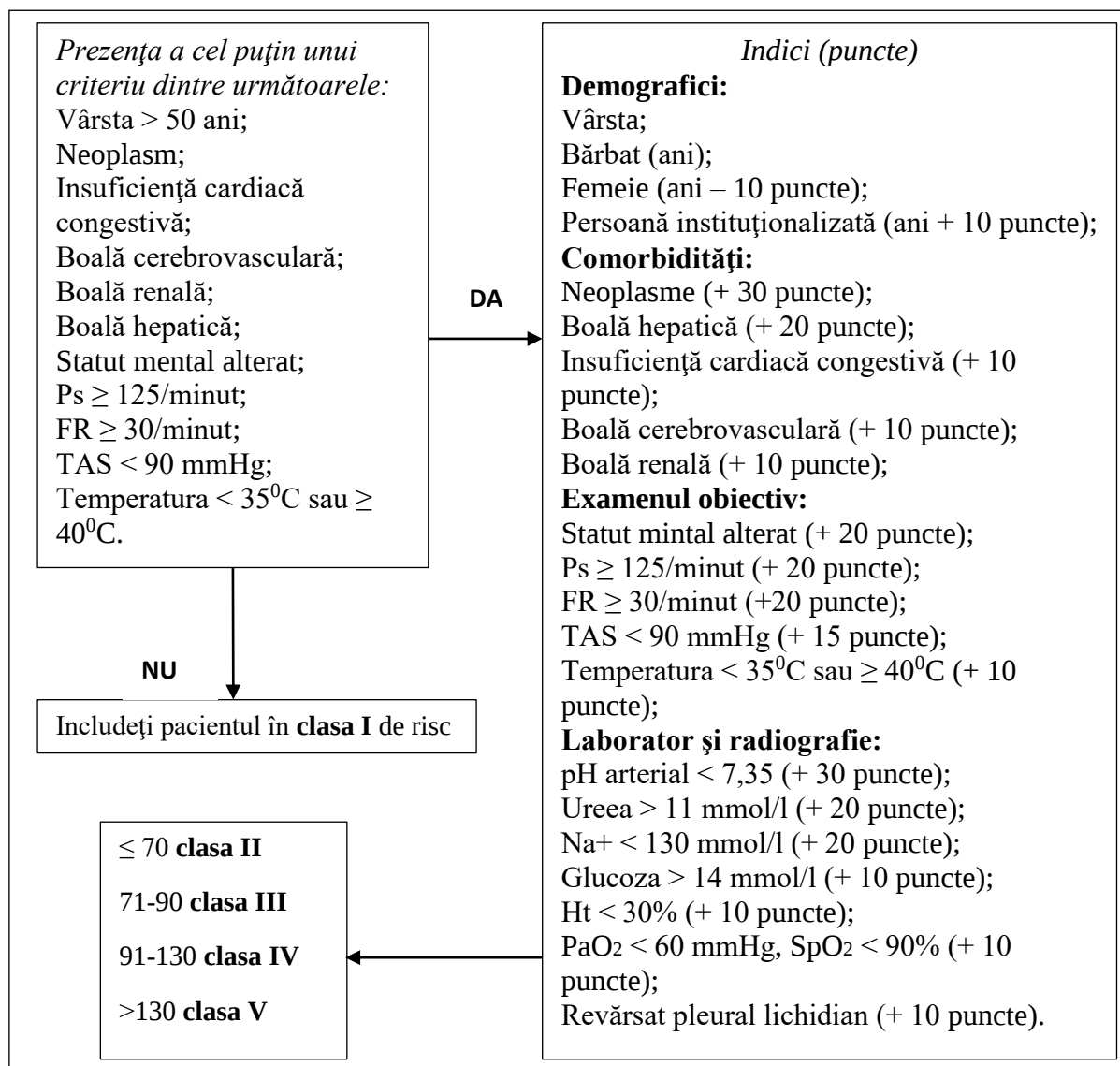
Punctele finale primare au presupus ameliorare clinică la ziua a 3-a, iar punctele finale secundare – ameliorare clinico-radiologică la ziua a 10-a de tratament (dispariția totală/diminuarea importantă a simptomelor: tuse, dispnee, dispariția febrei, normalizarea frecvenței cardiace, frecvenței respirației, tensiunii arteriale,  $SpO_2 > 90\%$  cu  $FiO_2 - 21\%$ , dispariția ralurilor, a crepitațiilor; radiologic – resorbția infiltrației pneumonice).

Cercetarea a fost efectuată în baza examenului clinic al pacienților, urmărirea zilnică a evoluției procesului inflamator, evaluarea comorbidităților și investigațiilor paraclinice. Dozarea markerilor stresului oxidativ s-a efectuat în laboratorul biochimic al IP USMF „Nicolae Testemițanu” și a markerilor inflamatori în laboratul biochimic al IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”.

Determinarea severității pneumoniilor comunitare a fost efectuată în baza clasificării clinico-evolutive, conform Protocolului Clinic Național „Pneumonia comunitară la adult” [20]:

- 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  $40 \text{ mmHg}$  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  $20 \text{ ml/oră}$ .

Pentru realizarea obiectivului cinci (analiza acurateții diagnostice a scorurilor de severitate a PC), au fost utilizate scorurile CURB-65, DS-CRB-65 și PORT/PSI. Algoritmul de calcul al scorului PORT/PSI include mai multe criterii, inclusiv: demografice, prezența comorbidităților, examenul obiectiv, datele de laborator și radiologice (Figura 2.2.).



**Figura 2.2. Algoritm de calcul al scorului PORT/PSI [210]**

Scorul CURB-65 include aprecierea următorilor indici: confuzie mentală, ureea serică, frecvența respirației, tensiunea arterială și vârsta, iar scorul DS-CRB-65 implică adițional aprecierea prezenței comorbidităților cardiovasculare și a saturației periferice cu oxigen (Tabelul 2.1., Tabelul 2.2.).

**Tabelul 2.1. Scorul CURB-65 pentru aprecierea riscului de deces [201]**

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

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

**Tabelul 2.2. Scorul DS-CRB-65 pentru aprecierea severității și prognosticului pneumoniei comunitare [211]**

| Factorul prezent                                                                                        | Scorul  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>D</b> - prezența comorbidităților extrapulmonare                                                     | 1 punct |
| <b>S</b> - saturația cu O <sub>2</sub> < 90%                                                            | 1 punct |
| <b>C</b> - confuzie mentală                                                                             | 1 punct |
| <b>R</b> - frecvența respiratorie $\geq 30$ /minut                                                      | 1 punct |
| <b>B</b> - tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg și/sau tensiunea arterială diastolică $\leq 60$ mmHg | 1 punct |
| <b>65</b> (vârsta $\geq 65$ de ani)                                                                     | 1 punct |

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

Pentru stabilirea diagnosticului de insuficiență cardiacă cronică au fost evidențiate simptomele și/sau semnele caracteristice ale acestei afecțiuni și datele obiective care să ateste prezența disfuncției cardiace, apreciate conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie (Tabelul 2.3.).

**Tabelul 2.3. Simptome și semne tipice de insuficiență cardiacă [82]**

| Simptome<br>Tipice                                                          | Semne<br>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                  |

Aprecierea severității insuficienței cardiace a fost efectuată prin intermediul Clasificării funcționale a Asociației Inimii din New York (NYHA) pe baza severității simptomelor și a activității fizice (Tabelul 2.4.).

**Tabelul 2.4. Clasificarea funcțională a Asociației Inimii din New York pe baza severității simptomelor și a activității fizice [82]**

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

De asemenea, a fost utilizată și clasificarea conform fracției de ejeție a ventriculului stâng (conform Ghidului din anul 2016, a Societății Europene de Cardiologie al Insuficienței Cardiace) (Tabelul 2.5.).

**Tabelul 2.5. Definiția insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă, fracție de ejeție intermediară și fracție de ejeție păstrată [83]**

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

## 2.2. Metode de cercetare

Evaluarea pacienților a fost efectuată prin complexul datelor anamnestice, clinice și paraclinice, prin aplicarea următoarelor metode:

- Anchetarea a fost efectuată prin intermediul unui protocol de examinare, elaborat de către noi, inclusiv și anchetarea standartizată a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică și pneumonie comunitară, care include datele generale ale pacientului, prezența factorilor de risc cardiovasculari, manifestările clinice, anamneșticul agravat și prezența comorbidităților;
- Examenul clinic s-a efectuat prin evaluarea clinică detaliată și standartizată, conform protocolului de studiu. S-a efectuat examinarea complexă a sistemului respirator și cardiovascular, care a inclus date despre prezența pneumoniei comunitare: sindrom tipic de condensare pulmonară, sindrom de impregnare infecțioasă, precum și date pentru

insuficiență cardiacă cronică: raluri pulmonare, edeme periferice, sufluri cardiace, turgescenta jugularelor, hepatomegalie;

- Antropometria a inclus aprecierea înălțimii, greutateii, indicelui masei corporale (IMC) conform formulei Quetelet ( $IMC = kg/m^2$ ) și determinarea gradului de obezitate. Obezitatea de gradul I a fost stabilită în prezența unui IMC cu valori cuprinse între 30 și 34,99  $kg/m^2$ , gradul II – 35 și 39,99  $kg/m^2$ , iar gradul III a fost diagnosticat la pacienții cu un IMC mai mare de 40  $kg/m^2$ ;
- Saturația cu oxigen a sângelui periferic prin puls-oximetrie a fost monitorizată la toți pacienții cu pneumonie comunitară;
- Clasificarea insuficienței cardiace cronice s-a efectuat utilizând recomandările New York Heart Association, care include simptomelor și capacitatea de activitate fizică și cele ale Societății Europene de Cardiologie, bazate pe fracția de ejeție a ventriculului stâng;
- Indicele SCORE2 a fost utilizat pentru a estima riscul de deces cardiovascular în următorii 10 ani în populația țărilor cu risc cardiovascular foarte înalt, la persoanele cu vârste între 40 și 65 de ani, care nu au avut anterior evenimente cardiovasculare. Acesta a inclus calcularea următorilor indici: vârsta, sexul, fumatul, tensiunea arterială sistolică, valoarea colesterolului total [212];
- Evaluări speciale pentru aprecierea prognosticului și severității pneumoniilor: scorul CURB-65, scorul DS-CRB-65, scorul PORT/PSI;
- Examenul bacteriologic al sputei, pentru determinarea agentului etiologic cauzal, cu antibioticograma – utilizarea metodelor clasice de însămânțare a culturilor bacteriene, rezistența microbiană a fost determinată prin metoda de difuziune a discurilor. Examinările au fost efectuate în cadrul Laboratorului Bacteriologic al IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime” conform standartelor naționale și internaționale în vigoare [213];
- Investigațiile de laborator au fost efectuate în laboratorul IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime” și în Laboratorul Biochimic al USMF „Nicolae Testemițanu”, utilizând valorile de referință aprobate de laboratoarele respective:
  - a. Hemoleucograma (hemoglobina, eritrocite, leucocite, limfocite, trombocite, hematocrit, formula leucocitară) cu direcționare asupra stabilirii anemiei, leucocitozei, limfopeniei sau limfocitozei. A fost efectuată la toți pacienții incluși în studiu, cu ajutorul analizatorului hematologic Sysmex XN-2000;
  - b. Lățimea distribuției eritrocitare (RDW-SD) – a fost determinată cu ajutorul analizatorului hematologic Sysmex XN-2000. Valori de referință 37,0-54,0 fL;

- c. Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), indicator de răspuns al fazei acute a inflamației, reprezintă rata la care sedimentează hematiile dintr-o probă de sânge anticoagulat într-o oră. O creștere a VSH-ului apare la cel puțin 24 ore după inițierea răspunsului inflamator, iar după încheierea răspunsului de fază acută scade cu un timp de înjumătățire de 96-144 ore. S-a determinat prin metoda Westergreen. Valorile de referință: 2-10 mm/h la femei și 2-15 mm/h pentru bărbați;
- d. Fibrinogenul a fost determinat din ser prin metoda coagulometrică, cu ajutorul coagulometrului "Thrombotimer 4", valori de referință 2-4 g/l;
- e. Indicele protrombinei a fost determinat din ser prin metoda spectrofotometrică, valori de referință 80-105%;
- f. Lipidograma: colesterolul total (valori de referință 0,0-5,2 mmol/L), HDL-colesterolul (valori de referință 1,04-1,55 mmol/L) și trigliceridele (valori de referință 0,49-1,70 mmol/L) au fost determinate prin metoda fotometrie enzimatică, iar LDL-colesterolul (valori de referință 0,0-2,6 mmol/L) prin formula Friedewalt;
- g. Glicemia a fost testată prin metoda de glucooxidare *a jeun* (valori de referință 3,3-5,5 mmol/l), a fost apreciată atât la internare, cât și pe parcursul spitalizării;
- h. Proteina C-reactivă, determinată prin metoda latex-imunoturbidimetrică, cu scop de evaluare a gradului de activitate a procesului inflamator, valori de referință  $\leq 5,0$  mg/L;
- i. Precursorul peptidului natriuretic atrial a fost determinat prin metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA). Creșterea valorilor NT-proBNP  $\geq 125$  pg/ml, în comun cu simptome și semne de IC, cu dovezi ale unor anomalii cardiace structurale și/sau funcționale, au contribuit la stabilirea diagnosticului de IC;
- j. Lactatdehidrogenaza – determinată prin metoda spectrofotometrică, valori de referință pentru bărbați 135-225 U/L, pentru femei 135-214 U/L;
- k. Creatinfosfokinaza – fracția MB, determinată prin intermediul analizatorului Finecare, cu ajutorul testului de imunofluorescență, valori de referință  $\leq 24$  U/L;
- l. Acidul uric – a fost determinat din ser prin metoda spectrofotometrică cu ajutorul analizatorului Siemens Dimension EXL 200. Valori de referință bărbați 208-428  $\mu$ mol/L, femei 155-357  $\mu$ mol/L;
- m. Ureea – determinată prin metoda cinetică-fotometrică, utilizând analizatorul semiautomat stat-Fax 3300, valori de referință 2,8-7,2 mmol/L;
- n. Creatinina – determinată prin metoda cinetică Jaffe cu picrat alcalin, cu analizatorul semiautomat stat-Fax 3300, valori de referință: în norma pentru bărbați  $< 1,2$  mg/dl, pentru femei  $< 1,0$  mg/dl.

**Determinarea produşilor proteici ai oxidării avansate (PPOA).** Nivelul produşilor proteici de oxidare avansată a fost estimat cu ajutorul metodei propuse de către Capeillere-Blandin C. şi coaut. [214], modificată de Gudumac V. şi coaut. [215]. PPOA au fost identificaţi spectrofotometric datorită absorbantei specifice la 340 nm. Cantitatea de PPOA a fost evaluată cu ajutorul curbei de calibrare a soluţiei standard de cloramină-T (0-100 µmol/L), structurizată în baza diluţiilor succesive. Rezultatul a fost prezentat în µmol/L.

**Determinarea produşilor finali ai glicării avansate (AGE) pentosidin-like şi vesperlisin-like.** Aceştia se formează în urma unor reacţii neenzimatică între zaharuri reducătoare şi proteine, cunoscute sub denumirea de reacţia Maillard sau reacţia de brunificare. Această reacţie se desfăşoară în două etape principale. În faza incipientă, are loc o reacţie reversibilă între gruparea carbonilică a unui zahăr reducător şi grupările amino primare ale reziduurilor de lizină şi arginină din structura proteinelor, generând o bază Schiff instabilă. În etapa avansată a reacţiei Maillard, au loc procese ireversibile complexe de oxidare, condensare şi ciclizare, care conduc la formarea AGE-urilor. Valorile AGE se măsoară în µmol/L.

**Dozarea dialdehidei malonice (DAM)** - produsul final al peroxidării lipidelor, s-a efectuat conform procedurii descris de Галактионова Л. П. şi coaut. [216], modificată de Gudumac V. şi coaut [217]. Metoda se bazează pe identificarea spectrofotometrică a complexului trimetinic colorat, rezultat în urma interacţiunii acidului tiobarbituric cu DAM. Concentraţia DAM în proba de cercetat este direct proporţională cu intensitatea coloraţiei, iar rezultatul final a fost exprimat în µM/L în supernatantul biologic cercetat. Principiul metodei se bazează pe metoda spectrofotometrică a complexului trimetinic format în rezultatul interacţiunii dialdehidei malonice cu acidul tiobarbituric.

**Calcularea activităţii superoxidismutazei (SOD).** Activitatea SOD a fost estimată conform metodelor descrise de Матюшин Б. Н. şi coaut. [218] şi Дубинина Е. Е. şi coaut. [219], modificate de Tagadiuc O. şi coaut. [220]. Metoda se bazează pe principiul că nitro blue tetrazolim suferă fotoreducţie (care este un formazan de culoare albastră) la expunerea la lumina de către radicalii superoxizi. Concurează cu enzima SOD pentru radicali superoxizi. În prezenţa SOD, în amestecul de reacţie, nitro blue tetrazolim va produce o cantitate mai mică de complex colorant decât martorul. Activitatea enzimei se exprimă în unităţi convenţionale. În calitate de activitate a activităţii SOD se ia cantitatea de enzimă necesară pentru inhibiţia cu 50% a reacţiei de reducere a tetrazoliului nitro blue.

**Dozarea albuminei ischemic-modificate.** A fost efectuată conform procedurii elaborat de către Gudumac V. şi coaut. [215]. Principiul metodei se bazează pe proprietatea albuminelor de a lega ionii de  $\text{Co}^{2+}$ , ce determină diminuarea intensităţii coloraţiei soluţiei, care se măsoară fotometric la 492 nm.

**Determinarea activității catalazei.** A fost efectuată utilizându-se procedeul descris de Корольюк М. А. și coaut. [221], modificat de Baciuc E. și Nastas I. [222], estimându-se proprietatea enzimei de a scindea molecula de  $H_2O_2$  în  $H_2O$  și  $O_2$ . Ulterior,  $H_2O_2$  formează cu molibdatul de amoniu un compus complex de culoare galbenă, iar descompunerea acestuia de către enzimă induce decolorarea soluției, determinată spectrofotometric la 410 nm. Activitatea catalazei corelează cu gradul decolorării și a fost exprimată în micromoli la 1 litru de ser ( $\mu M/L$ ).

Determinarea se face în planșete cu 96 de godeuri. Se măsoară 0,01 ml material de cercetat, se suplimentează 0,18 ml soluție de 0,03%  $H_2O_2$ . În probele de control, în loc de  $H_2O_2$  se adaugă aceeași cantitate de apă distilată. Paralel se pregătește o probă de referință, care conține numai  $H_2O_2$  și apă distilată. Probele se incubează 10 minute la 37°C, apoi se adaugă 0,10 ml soluție de 4% molibdat de amoniu, se agită și se măsoară densitatea optică a probei de referință și celei experimentale. Calcularea activității enzimatice se efectuează utilizând curba de calibrare și se exprimă în  $\mu mol/secundă$  la 1 gram de țesut sau  $\mu mol/secundă$  la 1 litru de ser ( $\mu mol/s \cdot l$ ).

**Determinarea activității antioxidante totale cu ABTS și CUPRAC.** Evaluarea activității antioxidante totale s-a efectuat utilizându-se procedeul descris de Re R. [223], în modificarea Gudumac V. și coaut. [224]. Principiul metodei se bazează pe degradarea radicalului acidului 2,2-azinobis-3-etilbenzotiazolină-6-sulfonic (ABTS\*) la interacțiunea cu compuși cu proprietăți antioxidante din proba biologică și măsurarea inhibiției/diminuării la 734 nm. Nivelurile AAT-ABTS au fost exprimate în  $\mu M/L$ . Metoda CUPRAC (Capacitate Antioxidantă de Reducere a Ionului Cupric) a fost bazată pe capacitatea de reducere a ionului de Cu prin captarea radicalului hidroxil.

În cadrul studiului nostru, am folosit următoarele investigații instrumentale:

- Radiografia toracelui în două incidente (la internare și în dinamică) – efectuată la aparatul digital Shimadzu și stocată în sistemul intern de arhivare;
- Electrocardiograma la internare și în dinamică, efectuată în 6 derivații, cu electrocardiograful COMEN CM 300, efectuată în repaus, pentru aprecierea ritmului, frecvenței cardiace, axului electric al cordului. La pacienții cu insuficiență cardiacă – pentru aprecierea semnelor de ischemie: modificări ale segmentului ST și unde T, prezența blocurilor cardiace, dereglărilor de ritm cardiac;
- Examenul ecocardiografic transtoracic cu evaluarea ecocardiografică bidimensională (2D) și mod-M, utilizând tehnicile Doppler, spectral și color. Au fost evaluate: structura și mobilitatea valvelor, diametrul cavităților și a vaselor, funcția ventriculară, existența lichidului pericardic, prezența unor structuri anormale intracardiace (vegetații, trombi, tumori). S-au determinat următorii indici: diametrul atriului stâng (AS), diametrul atriului drept (AD), diametrul telesistolic ale ventriculului stâng (DTSVS), diametrul telediastolic

ale ventriculului stâng (DTDVS), diametrul ventriculului drept (VD), grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng (PPVS), grosimea septului interventricular (SIV), presiunea în artera pulmonară (PSAP) și fracția de ejeție VS (FEVS) apreciată după metoda Simpson.

### 2.3. Metode de prelucrare statistică

Datele obținute au fost prelucrate statistic prin intermediul programului IBM SPSS Statistics 23.0 și Microsoft Office Excel 2010. Valorile cantitative au fost reprezentate prin media, deviația standard, mediana și intervalul intercuantil. Pentru prelucrarea statistică a datelor au fost utilizate următoarele metode:

- Testul Fisher (sau testul Fisher-Yates, testul Fisher-Irwin, testul  $\chi^2$  exact) este un test non-parametric de verificare a ipotezelor utilizat în situații cu două variabile nominale dihotomice și eșantioane mici. Acest test utilizează un tabel de contingență pentru a analiza datele. Un tabel de contingență (cunoscut și ca tabel încrucișat sau tabel cu două direcții) este un aranjament în care datele sunt clasificate în funcție de două variabile categoricale. Categoriile pentru o variabilă apar în rânduri, iar categoriile pentru cealaltă variabilă apar în coloane. Fiecare variabilă trebuie să aibă două sau mai multe categorii. Fiecare celulă reflectă numărul total de cazuri pentru o anumită pereche de categorii.

- Testul One-Way ANOVA („analiza varianței”) este un test parametric, utilizat la compararea mediilor a două sau mai multe grupuri independente, pentru a determina dacă există dovezi statistice că mediile populației asociate sunt semnificativ diferite. Pentru utilizarea acestui test, lotul de studiu a întrunit următoarele cerințe: modelul echilibrat al studiului, distribuție normală a grupului, omogenitatea varianțelor. Diferențele au fost considerate semnificative la  $p < 0,05$ . Rezultatele au fost reprezentate grafic prin intermediul bloxploturilor.

- Indicele de corelație a rangului Pearson  $r$  (a fost folosit pentru a aprecia direcția unei relații liniare între două variabile continue). Valoarea lui  $r$  variază între -1 și 1, indicând:  $r = 1$ : corelație pozitivă perfectă - când o variabilă crește, cealaltă crește proporțional.  $r = -1$ : corelație negativă perfectă - când o variabilă crește, cealaltă scade proporțional.  $r = 0$ : nu există corelație liniară.

- Coeficientul de corelație Spearman  $R$  este o măsură statistică neparametrică a corelației. Măsoară gradul de relație dintre două variabile și singura ipoteză necesară este că acestea sunt ordonabile. Valoarea coeficientului variază între -1 și +1, unde: +1 indică o corelație perfect pozitivă (când o variabilă crește, cealaltă crește și ea); -1 indică o corelație perfect negativă (când o variabilă crește, cealaltă scade); 0 indică absența oricărei relații monotone.

- Valorile prag – reprezintă un prag predefinit pe care îl folosim pentru a decide dacă rezultatele unui test statistic sunt suficient de puternice pentru a respinge ipoteza nulă. Cu alte

cuvinte, este o probabilitate limită, sub care considerăm că un rezultat nu este probabil să fi apărut doar din întâmplare. În studiul nostru, valorile prag au fost determinate prin aplicarea metodei convenționale, și anume, utilizarea limitei inferioare a intervalului de încredere al mediei.

- Evaluarea sensibilității și specificității scorurilor de severitate prin intermediul tabelului de contingență, în felul următor:

**Sensibilitatea testului** = raportul dintre determinările adevărat pozitive și numărul total de bolnavi existenți în studiu.

**Se** =  $a/a+c = P/P+FN$  se mai numește și rata de pozitivi adevărați (se poate exprima și ca probabilitate de a exista un anumit semn (S) în contextul existenței maladiei respective sau probabilitatea lui S condiționată de boală), unde: a – numărul de persoane bolnave cu test pozitiv, c – numărul de persoane bolnave cu test negativ, P – numărul total de persoane ce au boala, FN – falși negativi.

Rata de falși negativi (RFN) arată probabilitatea ca pacienții să nu aibă semnul S considerat în contextul existenței maladiei ( $a+c=1$  adică  $Se+RFN = 1$ ).  $RFN = c/a+c$ .

**Specificitatea testului** = probabilitatea ca testul să fie negativ în absența maladiei.

**Sp** =  $d/b+d = N/N+FP$  se mai numește și rata de negativi adevărați (absența semnului S la populația sănătoasă). Rata de falși pozitivi să aibă semnul S considerat în absența maladiei ( $b+d=1$  adică  $Sp+RFP = 1$ ), unde: d – numărul de persoane sănătoase cu test negativ, b – numărul de persoane sănătoase cu test pozitiv, N – numărul total de persoane fără boală, FP – falși pozitivi.

Realizarea curbei ROC pentru compararea calitativă a două sau mai multe teste de diagnostic. Tabelul în care este redată aria de sub curbă, va indica valoarea semnificației prin compararea suprafeței de sub curbă cu valoarea de 0,5 sau 50% pentru situație aleatorie.

În scopul prognozării gradului de severitatea a bolii în funcție de diferite variabile a fost utilizată regresia logistică cu includerea sau excluderea la necesitatea a itemilor în ecuația de pronostic. 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. Valoarea y din ecuația regresiei este logaritmul natural al raportului șanselor pentru evenimentul studiat. Probabilitatea evenimentului pentru fiecare subiect al studiului poate fi calculat prin formula:

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

## 2.4 Limitele studiului

În cadrul studiului de față, este necesar de a menționa dificultatea colectării, în unele cazuri, a materialului biologic (sputa), pentru examenul bacteriologic, ceea ce ține de coinciderea colectării datelor pentru studiu cu pandemia COVID-19. Astfel, în perioada respectivă, a fost

restricționată colectarea sputei pentru examenul microscopic și bacteriologic. Prin urmare, numărul de examene microbiologice ale sputei este restrâns, ceea ce se reflectă și în concluziile studiului. În același context al pandemiei, a fost limitată efectuarea unor metode invazive de diagnostic, cum ar fi bronhoscopia cu lavaj bronho-alveolar, precum și spirometria la pacienții cu sindrom bronhoobstructiv. De asemenea, există limitări în ceea ce privește determinarea procalcitoninei în serul pacienților, precum și evaluarea prin tomografie computerizată a toracelui.

## **Sinteza la capitolul 2**

În cadrul cercetării de față, în vederea atingerii obiectivelor propuse, a fost realizat un studiu prospectiv, observațional, analitic, de tip cohortă. Studiul a fost desfășurat în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice, baza clinică Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, pe parcursul anilor 2018–2023, și a inclus două loturi de pacienți. Lotul de studiu a fost constituit din 105 pacienți diagnosticați cu pneumonie comunitară asociată cu insuficiență cardiacă cronică, iar lotul de control a inclus alți 105 pacienți cu pneumonie comunitară, dar fără insuficiență cardiacă.

Toți participanții au fost supuși investigațiilor clinice și paraclinice, conform protocoalelor naționale și recomandărilor internaționale în vigoare, asigurându-se astfel o abordare uniformă și riguroasă a evaluării medicale. Pentru estimarea prognosticului și gradului de severitate al pneumoniilor comunitare, au fost aplicate scorurile: PORT/PSI, CURB-65 și DS-CRB-65, instrumente recunoscute în practica clinică pentru valoarea lor predictivă.

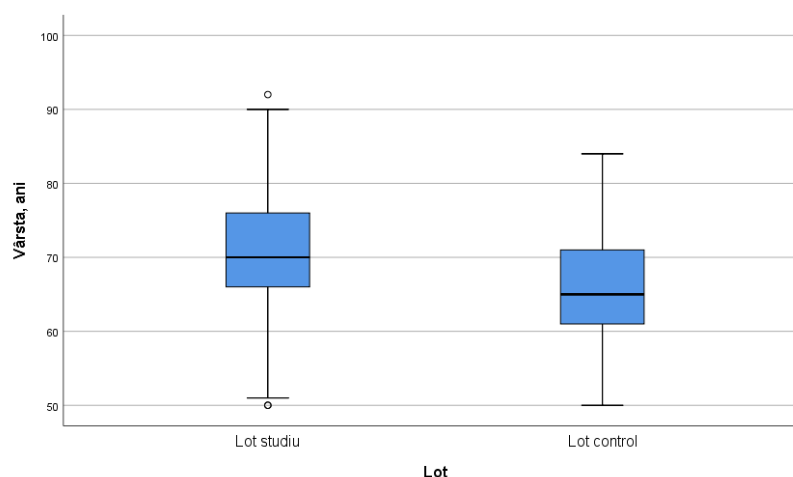
Analiza statistică a datelor colectate a fost realizată utilizând un spectru larg de metode, incluzând statistica descriptivă, metode comparative între loturi, analiza corelațională și modele de regresie. De asemenea, pentru validarea performanței instrumentelor de predicție utilizate, a fost aplicată analiza curbelor ROC, oferind o imagine detaliată asupra acurateței și utilității scorurilor aplicate în contextul specific al acestei categorii de pacienți. Această abordare complexă a permis o interpretare relevantă a datelor și a contribuit la evidențierea diferențelor clinice și evolutive între pacienții cu pneumonie comunitară și cu/fără insuficiență cardiacă cronică.

### 3. CARACTERISTICA CLINICO-PARACLINICĂ ȘI EVOLUTIVĂ A PNEUMONIEI COMUNITARE LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ

#### 3.1. Particularitățile clinico-paraclinice ale pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică

Particularitățile clinice și paraclinice au fost evaluate la 210 pacienți cu pneumonie comunitară cu/fără insuficiență cardiacă cronică. În funcție de prezența criteriilor pentru ICC, pacienții au fost divizați în 2 loturi: lotul 1 – 105 pacienți cu PC și ICC (studiu), lotul 2 – 105 pacienți cu PC fără ICC (control).

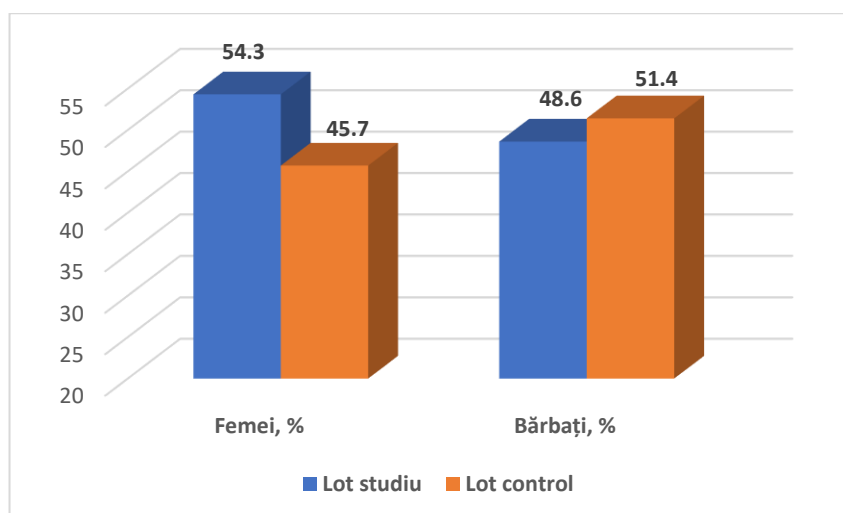
Vârsta pacienților din lotul 1 a fost cuprinsă între 50 și 92 ani și a constituit în medie  $70,6 \pm 8,89$  (Î 95% [68,8-72,3]) ani, (Mn=70,0; IIQ=11). În lotul 2 aceasta a constituit în medie  $68,7 \pm 7,56$  (Î 95% [64,2-68,2]) ani, (Mn=68,0; IIQ=11), fără diferențe semnificative între loturi, ( $F=18,109$ ;  $p=0,205$ ) (Figura 3.1.).



**Figura 3.1. Vârsta pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, comparativ cu lotul de control**

Atât în lotul 1, cât și în lotul 2, majoritatea pacienților au locuit în mediul urban: 85 (81,0%) și 93 (88,6%), respectiv, fără diferență statistică între loturi ( $\chi^2=2,360$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,125$ ).

Loturile au fost echilibrate în ceea ce privește distribuția pe sexe, fără diferențe semnificative între acestea. În lotul 1, ponderea femeilor a fost de 57 (54,3%; Î 95% [44,8-64,1]), iar a bărbaților de 48 (45,7%; Î 95% [35,9-55,2]). În lotul 2, proporția bărbaților a fost mai mare decât cea a femeilor: 54 (51,4%; Î 95% [42,3-61,0]) bărbați și 51 (48,6%; Î 95% [39,0-57,7]) femei, respectiv, ( $\chi^2=0,686$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,407$ ) (Figura 3.2.).



**Figura 3.2. Repartizarea pe sexe a pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

Analizând starea socială a pacienților din lotul 1, am obținut următoarele date: angajați în câmpul muncii au fost 17 (16,2%; ÎÎ 95% [9,6-23,2]) pacienți, neangajați – 2 (1,9%; ÎÎ 95% [0,0-4,9]) pacienți, pensionari – 76 (72,4%; ÎÎ 95% [64,0-80,4]) pacienți și pacienți cu diferit grad de invaliditate – 10 (9,5%; ÎÎ 95% [4,3-15,4]). Distribuția a fost asemănătoare și în lotul de control ( $\chi^2=11,863$ ;  $gl=3$ ;  $p=0,008$ ) (Tabelul 3.1.)

**Tabelul 3.1. Repartizarea pacienților în funcție de starea socială**

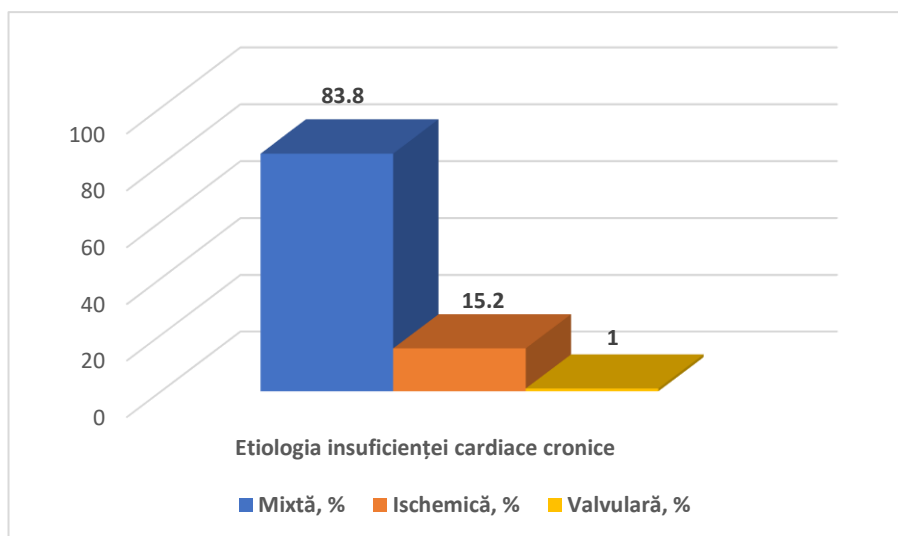
| Starea socială             | Lot studiu, PC+ICC |      | Lot control, PC |      | P                                          |
|----------------------------|--------------------|------|-----------------|------|--------------------------------------------|
|                            | Abs.               | %    | Abs.            | %    |                                            |
| Angajat în câmpul muncii   | 17                 | 16,2 | 34              | 32,4 | $\chi^2=11,863$ ;<br>$gl=3$ ;<br>$p=0,008$ |
| Neangajat în câmpul muncii | 2                  | 1,9  | 7               | 6,7  |                                            |
| Pensionar                  | 76                 | 72,4 | 55              | 52,4 |                                            |
| Invalid                    | 10                 | 9,5  | 9               | 8,6  |                                            |

Analizând rolul fumatului ca factor independent de risc cardiovascular, s-a constatat că la momentul interogării, majoritatea pacienților din lotul de studiu erau nefumători – 93 (88,6%; ÎÎ 95% [81,8-94,4]), 5 (4,8%; ÎÎ 95% [1,0-9,5]) pacienți erau fumători actuali, ex-fumători – 5 (6,7%; ÎÎ 95% [2,1-11,8]) pacienți. Aceeași distribuție s-a atestat și în lotul de control ( $\chi^2=2,049$ ;  $gl=2$ ;  $p=0,359$ ).

Evaluarea riscului cardiovascular global la 10 ani (SCORE2) în ambele grupuri de cercetare, a evidențiat următoarele aspecte: în grupul pacienților cu PC și ICC media indicelui SCORE2 a fost de  $4,60 \pm 2,65$ , comparativ cu lotul fără ICC, unde media SCORE2 a fost de  $4,26 \pm 2,95$ , ( $F=2,305$ ;  $p=0,378$ ).

Evaluând severitatea insuficienței cardiace cronice, conform clasei NYHA, la pacienții din lotul 1, au fost constatate următoarele: clasa II NYHA a fost prezentă la 42 (40,0%; ÎÎ 95% [30,5-49,5]) pacienți, iar clasa III NYHA la 63 (60,0%; ÎÎ 95% [50,5-69,5]) pacienți.

Conform etiologiei, ICC a avut mai multe cauze: ischemică – 16 pacienți (15,2%; ÎI 95% [8,8-22,2]), valvulară – 1 pacient (1,0%; ÎI 95% [0,0-3,2]), mixtă – 88 (83,8%; ÎI 95% [76,6-90,7]) pacienți. Etiologia mixtă a ICC a inclus următoarele cauze: ischemică, hipertensivă, valvulară sau aritmogenă (Figura 3.3.).



**Figura 3.3. Repartizarea pacienților din lotul de studiu conform etiologiei insuficienței cardiace cronice**

Analiza datelor anamnestice a relevat faptul că în lotul 1, 21 (20,0%; ÎI 95% [13,0-27,5]) de pacienți au suportat infarct miocardic în antecedente, angioplastiei cu implant de stent au fost supuși 6 (5,7%; ÎI 95% [1,8-10,3]) pacienți, fără implant de stent – 1 (1,0%; ÎI 95% [0,0-3,5]) pacient, iar by-pass aorto-coronarian au suportat 2 (1,9%; ÎI 95% [0,0-5,2]) pacienți.

În continuare, am analizat prezența și rolul comorbidităților în ambele loturi (Tabelul 3.2.). Hipertensiunea arterială, care reprezintă atât o comorbiditate a PC, cât și cauza insuficienței cardiace cronice, a fost cel mai frecvent întâlnită, atât în lotul 1, cât și în lotul 2: 103 (98,0%) pacienți și 84 (80,1%) pacienți, respectiv, ( $\chi^2=19,552$ ;  $gl=1$ ;  $p<0,0001$ ).

Hipertensiunea arterială de gradul 2 s-a întâlnit la 72 (68,6%; ÎI 95% [60,0-77,7]) pacienți în lotul cu PC și ICC și la 66 (62,9%; ÎI 95% [53,8-72,3]) pacienți la cei fără ICC, iar HTA gradul 3 – la 30 (28,6%; ÎI 95% [19,8-37,1]) pacienți și 17 (16,2%; ÎI 95% [9,8-23,2]) pacienți, respectiv. HTA gradul 1 a avut 1 (1,0%; ÎI 95% [0,0-3,4]) pacient în lotul de studiu și 1 (1,0%; ÎI 95% [0,0-3,1]) pacient în lotul de control. Diabetul zaharat tip 2 s-a întâlnit la 41 (39,0%; ÎI 95% [29,9-48,4]) pacienți în lotul 1, cu o frecvență de două ori mai mare decât în lotul 2, unde s-a înregistrat la doar 25 (23,8%; ÎI 95% [15,8-32,4]) pacienți, ( $\chi^2=5,657$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,017$ ).

Boala cerebrovasculară a fost prezentă la 47 (44,8%; ÎI 95% [35,5-54,3]) pacienți din lotul 1 și la 25 (23,8%; ÎI 95% [16,0-32,3]) pacienți în lotul 2, ( $p=0,001$ ). Bronșita cronică simplă s-a întâlnit la 29 (27,6%; ÎI 95% [19,6-35,6]) pacienți în lotul 1 și la 39 (37,1%; ÎI 95% [28,2-46,9]) pacienți în lotul 2, respectiv, ( $p=0,140$ ). Boala cronică renală s-a întâlnit mai frecvent în lotul 1

comparativ cu lotul 2: 21 (20,0%; Î 95% [12,6-27,4]) pacienți și 6 (5,7%; Î 95% [1,9-10,8]) pacienți, respectiv, ( $p=0,002$ ). Fibrilația atrială a fost prezentă doar la pacienții din lotul 1 – 54 (51,4%; Î 95% [42,2-61,0]) cazuri, ( $p<0,0001$ ).

**Tabelul 3.2. Rata comorbidităților la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

| Comorbiditate                   | Lot studiu, PC+ICC |      | Lot control, PC |      | P, gl=1                      |
|---------------------------------|--------------------|------|-----------------|------|------------------------------|
|                                 | Abs.               | %    | Abs.            | %    |                              |
| Dislipidemie                    | 20                 | 19,0 | 16              | 15,2 | $\chi^2=0,536$ ; $p=0,464$   |
| Anemie cronică                  | 23                 | 21,9 | 15              | 14,3 | $\chi^2=2,056$ ; $p=0,152$   |
| Bronșită cronică                | 29                 | 27,6 | 39              | 37,1 | $\chi^2=2,175$ ; $p=0,140$   |
| Afecțiune hepatică              | 13                 | 12,4 | 8               | 7,6  | $\chi^2=1,323$ ; $p=0,250$   |
| Gută                            | 1                  | 1,0  | 3               | 2,9  | $\chi^2=1,019$ ; $p=0,313$   |
| Fibrilație atrială              | 54                 | 51,4 | 0               | 0    | $\chi^2=72,692$ ; $p<0,0001$ |
| Hipertensiune arterială         | 103                | 98,0 | 84              | 80,1 | $\chi^2=19,552$ ; $p<0,0001$ |
| Boală cronică renală            | 21                 | 20,0 | 6               | 5,7  | $\chi^2=9,563$ ; $p=0,002$   |
| Diabet zaharat tip 2            | 41                 | 39,0 | 25              | 23,8 | $\chi^2=5,657$ ; $p=0,017$   |
| Hipotiroidie                    | 8                  | 7,6  | 2               | 1,9  | $\chi^2=3,780$ ; $p=0,052$   |
| Boală cerebrovasculară          | 47                 | 44,8 | 25              | 23,8 | $\chi^2=10,229$ ; $p=0,001$  |
| Atac vascular cerebral suportat | 11                 | 10,5 | 5               | 4,8  | $\chi^2=2,436$ ; $p=0,119$   |

Pentru a decela nivelul de interdependență între insuficiența cardiacă cronică și patologiiile concomitente, am efectuat analiza corelațională a acestora (Tabelul 3.3.).

**Tabelul 3.3. Corelația între insuficiența cardiacă cronică și alte comorbidități**

| Patologii concomitente  | Coeficientul de corelație Spearman | P      |
|-------------------------|------------------------------------|--------|
| Dislipidemie            | 0,051                              | 0,460  |
| Anemie cronică          | 0,099                              | 0,150  |
| Bronșită cronică        | -0,102                             | 0,140  |
| Afecțiune hepatică      | 0,079                              | 0,250  |
| Gută                    | -0,070                             | 0,310  |
| Fibrilație atrială      | 0,588                              | 0,0001 |
| Hipertensiune arterială | 0,259                              | 0,0001 |
| Boală cronică renală    | 0,213                              | 0,002  |
| Diabet zaharat de tip 2 | 0,164                              | 0,017  |
| Hipotiroidie            | 0,134                              | 0,052  |
| Boală cerebrovasculară  | 0,221                              | 0,001  |

Astfel, putem observa o corelație pozitivă semnificativă a insuficienței cardiace preexistente cu fibrilația atrială ( $r_s=0,588$ ;  $p<0,0001$ ), o corelație slabă cu hipertensiunea arterială ( $r_s=0,259$ ;  $p<0,0001$ ), boala cerebrovasculară ( $r_s=0,221$ ;  $p=0,001$ ) și boala renală cronică ( $r_s=0,213$ ;  $p=0,002$ ).

Ulterior, am evaluat simptomele pe care le-au avut pacienții la debutul bolii declanșate la etapa prespital. Pacienții din lotul 1 au prezentat  $7,18 \pm 0,51$  zile de la debutul simptomelor până la spitalizare, iar pacienții de lotul 2:  $7,18 \pm 0,51$  zile, nesemnificativ statistic ( $F=0,303$ ;  $p=0,583$ ). Agravarea simptomelor respiratorii pe fundalul patologiei cardiovasculare preexistente poate fi evidențiată încă de la debutul pneumoniei. Astfel, dispneea a fost prezentă la debutul bolii la majoritatea pacienților din lotul 1: 98 (93,3%; ÎI 95% [87,6-98,0]) pacienți, comparativ cu lotul 2, unde aceasta a fost prezentă la 73 (69,5%; ÎI 95% [60,5-78,1]) pacienți, diferența fiind semnificativă statistic, ( $\chi^2=19,681$ ;  $gl=1$ ;  $p<0,0001$ ). În lotul cu PC și IC cronică, agravarea dispneei preexistente a avut loc la 50 (47,6%; ÎI 95% [38,5-57,5]) pacienți.

Tusea a fost un alt simptom, mai frecvent prezent la debutul bolii la pacienții fără ICC preexistentă: tuse seacă au avut 41 (39,0%; ÎI 95% [29,7-48,5]) pacienți în lotul 1 și la 58 (55,2%; ÎI 95% [45,2-65,3]) pacienți în lotul 2. Tuse productivă au prezentat 26 (24,8%; ÎI 95% [17,0-32,8]) pacienți cu PC și ICC și 36 (34,3%; ÎI 95% [24,6-43,7]) pacienți fără ICC,  $\chi^2=19,410$ ;  $gl=2$ ;  $p<0,0001$ . Junghiul toracic la debut a fost prezent la 8 (7,6%; ÎI 95% [2,9-12,7]) pacienți din lotul 1 versus 21 (20%; ÎI 95% [12,5-28,3]) pacienți din lotul 2 ( $\chi^2=6,761$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,009$ ). Sindromul de impregnare infecțioasă ușor exprimat au avut la debutul bolii la 49 (46,7%; ÎI 95% [37,3-55,8]) pacienți, iar de intensitate pronunțată – 42 (40,0%; ÎI 95% [31,3-49,6]) pacienți, fără diferențe semnificative între loturi.

Din Tabelul 3.4. se observă că la pacienții cu ICC preexistentă pneumonia a debutat fără febră la 75 (71,4%; ÎI 95% [61,9-80,0]) pacienți, la 14 (13,3%; ÎI 95% [7,4-20,0]) pacienți, pneumonia a debutat cu temperatura cuprinsă între  $37,1-37,9^\circ\text{C}$ , la 12 (11,4%; ÎI 95% [5,6-18,4]) pacienți a fost între  $38,0-38,9^\circ\text{C}$  și la 2 (3,8%; ÎI 95% [0,9-7,9]) pacienți – între  $39,0-39,9^\circ\text{C}$ . Lipsa reacției febrile la un număr semnificativ de pacienți cu PC și ICC ar putea fi explicată printr-un deficit de producere a citokinelor pro-inflamatorii, scăderea nivelului de excitabilitate a neuronilor termosensibili de la nivelul diencefalului, caracteristic pentru pacienții cu insuficiență cardiacă, precum și prin blocarea efectului catecolaminelor asupra mușchilor striati, cauzată de către administrarea anumitor medicamente, cum ar fi beta-blocanții [112].

**Tabelul 3.4. Repartizarea pacienților în funcție de temperatura la debutul pneumoniei**

| Temperatura corporală în regiunea axilară | Lot studiu (PC+ICC), n=105 |      | Lot control (PC) n=105 |      | P<br>gl=1                    |
|-------------------------------------------|----------------------------|------|------------------------|------|------------------------------|
|                                           | Abs.                       | %    | Abs.                   | %    |                              |
| $\leq 36,9^\circ\text{C}$                 | 75                         | 71,4 | 49                     | 46,7 | $\chi^2=15,185$ ; $p=0,002$  |
| $37,1-37,9^\circ\text{C}$                 | 14                         | 13,3 | 35                     | 33,3 | $\chi^2=14,319$ ; $p=0,0002$ |
| $38,0-38,9^\circ\text{C}$                 | 12                         | 11,4 | 15                     | 14,3 | $\chi^2=10,173$ ; $p=0,044$  |
| $39,0-39,9^\circ\text{C}$                 | 4                          | 3,8  | 6                      | 5,7  | $\chi^2=1,615$ ; $p=0,205$   |

Ulterior, am analizat tabloul clinic și simptomele caracteristice pacienților cu PC și ICC la prima vizită. Simptomele respiratorii la prima vizită (Tabelul 3.5.) au fost reprezentate de: tuse seacă – 42 (40,0%; ÎÎ 95% [30,6-49,4]) pacienți, tuse cu expectorații mucoase – 13 (12,4%; ÎÎ 95% [6,6-18,6]) pacienți, tuse mucopurulentă – 21 (20,0%; ÎÎ 95% [11,4-26,8]) pacienți și sanguinolentă - 1 (1,0%; ÎÎ 95% [0,0-3,2]) pacient.

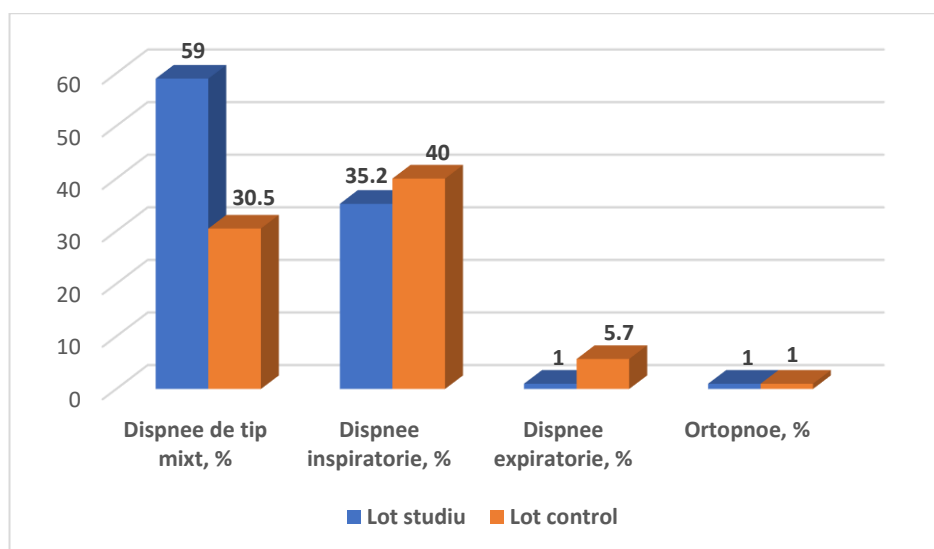
**Tabelul 3.5. Simptome relevante la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică la prima vizită**

|                                    | Lot studiu<br>(PC+ICC)<br>n=105 |      | Lot control<br>(PC)<br>n=105 |      | P<br>gl=1                  |
|------------------------------------|---------------------------------|------|------------------------------|------|----------------------------|
|                                    | Abs.                            | %    | Abs.                         | %    |                            |
| Tuse seacă                         | 42                              | 40,0 | 42                           | 40,0 | $\chi^2=0,000$ ; p=1,000   |
| Tuse cu expectorații mucoase       | 13                              | 12,4 | 19                           | 18,1 | $\chi^2=9,111$ ; p=0,058   |
| Tuse cu expectorații mucopurulente | 21                              | 20,0 | 34                           | 32,4 | $\chi^2=8,375$ ; p=0,050   |
| Tuse cu expectorații sangvinolente | 1                               | 1,0  | 2                            | 1,9  | $\chi^2=9,324$ ; p=0,198   |
| Dispnee inspiratorie               | 37                              | 35,2 | 42                           | 40,0 | $\chi^2=29,748$ ; p<0,0001 |
| Dispnee expiratorie                | 1                               | 1,0  | 6                            | 5,7  | $\chi^2=9,205$ ; p=0,144   |
| Dispnee mixtă                      | 62                              | 59,0 | 32                           | 30,5 | $\chi^2=28,750$ ; p<0,0001 |
| Ortopnoe                           | 1                               | 1,0  | 1                            | 1,0  | $\chi^2=0,000$ ; p=1,000   |
| Durere pleurală                    | 7                               | 6,7  | 15                           | 14,3 | $\chi^2=3,524$ ; p=0,140   |

În lotul de control am obținut următoarele date: tuse seacă – 42 (40,0%; ÎÎ 95% [31,3-50,5]) pacienți, tuse cu expectorații mucoase – 19 (18,1%; ÎÎ 95% [10,7-25,6]) pacienți, tuse mucopurulentă – 34 (32,4%; ÎÎ 95% [19,6-36,0]) pacienți și sanguinolentă - 2 (1,9%; ÎÎ 95% [0,0-4,9]) pacienți. Durere pleurală au avut 7 (6,7%; ÎÎ 95% [2,1-11,9]) pacienți din lotul 1, comparativ cu 15 (14,3%; ÎÎ 95% [7,1-19,6]) pacienți din lotul 2 ( $\chi^2=3,524$ ; gl=1; p=0,140).

Dispnee de tip mixt la prima vizită au avut 62 (59,0%; ÎÎ 95% [50,0-68,8]) pacienți din lotul 1, de 2 ori mai frecvent decât în lotul 2, unde aceasta a fost prezentă la 32 (30,5%; ÎÎ 95% [22,2-39,5]) pacienți, ( $\chi^2=28,750$ ; gl=1; p<0,0001). Aceste date confirmă prezența celor două componente (obstructiv și restrictiv) din insuficiența cardiacă cronică, cauzate de reducerea debitului cardiac și dezvoltarea congestiei pulmonare (Figura 3.4.).

Dispnee inspiratorie în lotul de studiu au prezentat 37 (35,2%; ÎÎ 95% [25,7-44,3]) pacienți, iar în lotul de control 42 (40,0%; ÎÎ 95% [30,5-50,0]) pacienți, ( $\chi^2=29,748$ ; gl=1; p<0,0001). Dispneea expiratorie a fost observată la 1 (1,0%; ÎÎ 95% [0,0-3,0]) pacient din lotul de studiu și la 6 (5,7%; ÎÎ 95% [1,8-10,4]) pacienți din lotul de control.



**Figura 3.4. Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform prezenței dispneei la debutul bolii, %**

Ulterior, în cadrul examenului obiectiv, am evaluat starea de nutriție și gradul de obezitate al pacienților din loturile cercetate (Tabelul 3.6.).

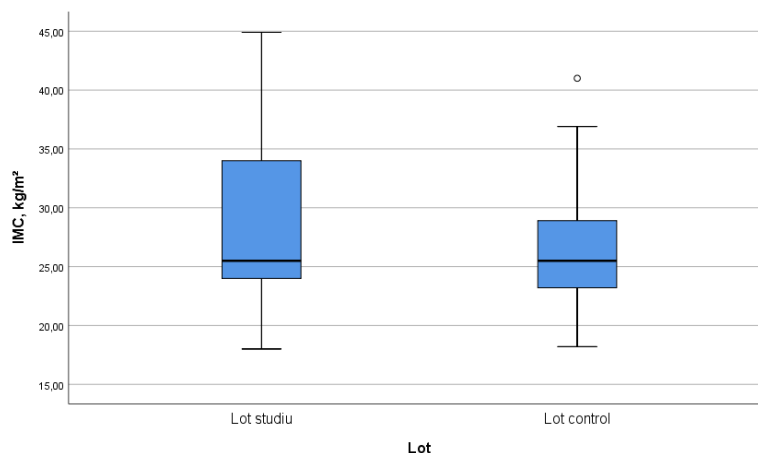
**Tabelul 3.6. Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform indicelui de masă corporală**

| Tipul constituțional | Lot studiu, PC+IC |      | Lot control, PC |      | P, gl=1                     |
|----------------------|-------------------|------|-----------------|------|-----------------------------|
|                      | Abs.              | %    | Abs.            | %    |                             |
| Subponderal          | 2                 | 1,9  | 1               | 1,0  | $\chi^2=9,820$ ; $p=0,213$  |
| Normoponderal        | 40                | 38,1 | 49              | 46,7 | $\chi^2=8,202$ ; $p=0,404$  |
| Supraponderal        | 31                | 29,5 | 35              | 33,3 | $\chi^2=7,918$ ; $p=0,547$  |
| Obezitate gradul I   | 8                 | 7,6  | 13              | 12,4 | $\chi^2=9,147$ ; $p=0,411$  |
| Obezitate gradul II  | 15                | 14,3 | 6               | 5,7  | $\chi^2=12,933$ ; $p=0,024$ |
| Obezitate morbidă    | 9                 | 8,6  | 1               | 1,0  | $\chi^2=11,124$ ; $p=0,045$ |

Pacienții au fost repartizați în funcție de IMC (conform recomandărilor OMS), în modul următor: subponderabilitate ( $IMC < 18,5$  kg/m<sup>2</sup>), masă corporală normală ( $IMC = 18,5-24,9$  kg/m<sup>2</sup>), supraponderabilitate ( $IMC = 25,0-29,9$  kg/m<sup>2</sup>), obezitate de gradul I ( $IMC = 30,0-34,9$  kg/m<sup>2</sup>), obezitate de gradul II ( $IMC = 35,0-39,9$  kg/m<sup>2</sup>), obezitate morbidă ( $IMC \geq 40$  kg/m<sup>2</sup>). Astfel, în lotul 1 numărul de pacienți normoponderali a constituit 40 (38,1%; Î 95% [28,6-47,9]) și în lotul 2 au fost de 49 (46,7%; Î 95% [37,3-56,1]) pacienți. Obezitate de gradul I au prezentat în lotul 1 – 8 (7,6%; Î 95% [2,8-14,0]) pacienți, iar în lotul 2 – 13 (12,4%; Î 95% [6,7-19,5]) pacienți, obezitate gradul II au avut 15 (14,3%; Î 95% [8,2-21,4]) pacienți din lotul 1 și 6 (5,7%; Î 95% [1,9-10,6]) pacienți – lotul 2, ( $\chi^2=12,933$ ; gl=1;  $p=0,024$ ).

Obezitatea morbidă la fel s-a întâlnit mai frecvent la pacienții cu PC și ICC, comparativ cu cei cu PC fără ICC, 9 (8,6%; Î 95% [3,7-14,3]) pacienți și 1 (1,0%; Î 95% [0,0-3,1]) pacient, respectiv. Doar 2 (1,9%; Î 95% [0,0-4,7]) pacienți din lotul de studiu au fost subponderali, și 1

(1,0%; Î 95% [0,0-3,1]) pacient din lotul de control. Media indicelui masei corporale în lotul 1 a constituit  $27,95 \pm 6,61$  comparativ cu lotul 2, unde aceasta a fost semnificativ mai mică ( $26,33 \pm 4,83$ ), ( $F=4,103$ ;  $p=0,044$ ) (Figura 3.5.).



**Figura 3.5. Indicele masei corporale a subiecților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, comparativ cu lotul de control**

La prima vizită (ziua internării), în conformitate cu clasificarea clinico-evolutivă a PC din Protocolul Clinic Național „Pneumonia comunitară la adult”, în lotul 1 au fost 57 (54,3%) pacienți cu evoluție de gravitate medie versus 82 (78,1%) pacienți în lotul 2. Evoluție severă a PC au prezentat 48 (45,7%) pacienți în lotul 1 versus 23 (21,9%) pacienți în lotul 2 ( $\chi^2=12,257$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,0005$ ). Alterarea conștienței s-a determinat la 3 (2,9%; Î 95% [0,0-6,5]) pacienți cu PC și ICC. Examenul obiectiv a relevat acrocianoză la 7 (6,7%; Î 95% [2,1-11,8]) pacienți, edeme periferice – 56 (53,3%; Î 95% [43,9-63,1]) pacienți din lotul 1 (Tabelul 3.7.).

La examenul obiectiv al sistemului respirator, 21 (20,0%; Î 95% [12,3-28,4]) pacienți din lotul 1 au prezentat accentuarea freazătului vocal, iar în lotul 2 – 22 (21,0%; Î 95% [12,1-28,2]) pacienți. Murmurul vezicular înăsprit s-a determinat la 37 (35,2%; Î 95% [26,0-44,4]) pacienți din lotul 1 și la 46 (43,8%; Î 95% [29,0-48,4]) pacienți din lotul 2. Submatitate/matitate au prezentat 13 (12,4%; Î 95% [6,5-18,8]) pacienți din lotul 1 și 8 (7,6%; Î 95% [5,5-16,8]) pacienți din lotul 2. Diminuarea murmurului vezicular local s-a determinat la 74 (70,5%; Î 95% [60,6-78,6]) pacienți din lotul 1, comparativ cu lotul 2, unde s-a determinat la 55 (52,4%; Î 95% [40,6-68,6]) pacienți.

Ralurile crepitante unilaterale au fost determinate în lotul 1 la 27 (25,7%; Î 95% [17,9-35,2]) pacienți, iar în lotul 2 la 29 (27,6%; Î 95% [18,9-36,2]) pacienți. Ralurile crepitante bilaterale s-au atestat la 41 (39,0%; Î 95% [30,6-48,6]) pacienți și la 20 (19,0%; Î 95% [15,6-26,6]) pacienți, în lotul 1 și lotul 2, respectiv. Raluri sibilante au avut 6 (5,7%; Î 95% [1,8-10,5]) pacienți din lotul 1 și 15 (14,3%; Î 95% [9,8-17,5]) pacienți din lotul 2. Raluri subcrepitante unilaterale s-au determinat la 10 (9,5%; Î 95% [4,8-13,5]) pacienți din lotul 1 și la 8 (7,6%; Î 95% [2,8-12,5])

pacienți din lotul 2, iar raluri subcrepitante bilaterale au prezentat 5 (4,7%; ÎI 95% [1,8-9,5]) pacienți și 7 (6,6%; ÎI 95% [2,8-10,5]) pacienți, din lotul 1 și lotul 2, respectiv.

**Tabelul 3.7. Modificările determinate în cadrul examenului obiectiv la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică la prima vizită**

|                                  | Lot studiu<br>(PC+ICC)<br>n=105 |      | Lot control<br>(PC)<br>n=105 |      | P<br>gl=1                  |
|----------------------------------|---------------------------------|------|------------------------------|------|----------------------------|
|                                  | Abs.                            | %    | Abs.                         | %    |                            |
| Alterarea conștienței            | 3                               | 2,9  | 0                            | 0    | $\chi^2=3,043$ ; p=0,081   |
| Edeme periferice                 | 56                              | 53,3 | 0                            | 0    | $\chi^2=76,364$ ; p<0,0001 |
| Freamăt vocal accentuat          | 21                              | 20,0 | 22                           | 21,0 | $\chi^2=0,029$ ; p=0,864   |
| Submatitate/matitate             | 13                              | 12,4 | 8                            | 7,6  | $\chi^2=1,323$ ; p=0,250   |
| Murmur vezicular diminuat        | 74                              | 70,5 | 55                           | 52,4 | $\chi^2=7,255$ ; p=0,007   |
| Murmur înăsprit                  | 37                              | 35,2 | 46                           | 43,8 | $\chi^2=1,614$ ; p=0,204   |
| Raluri crepitante unilaterale    | 27                              | 25,7 | 29                           | 27,6 | $\chi^2=1,512$ ; p=0,250   |
| Raluri crepitante bilaterale     | 41                              | 39,0 | 20                           | 19,0 | $\chi^2=11,183$ ; p=0,004  |
| Raluri subcrepitante unilaterale | 10                              | 9,5  | 8                            | 7,6  | $\chi^2=0,068$ ; p=0,805   |
| Raluri subcrepitante bilaterale  | 5                               | 4,7  | 7                            | 6,6  | $\chi^2=0,088$ ; p=0,766   |
| Raluri sibilante                 | 6                               | 5,7  | 15                           | 14,3 | $\chi^2=4,286$ ; p=0,038   |
| SpO <sub>2</sub> ≤92%            | 64                              | 61,0 | 42                           | 40,0 | $\chi^2=8,401$ ; p=0,004   |

Murmurul vezicular diminuat, întâlnit mai frecvent la pacienții din lotul 1, poate fi explicat atât prin umplerea parțială a alveolelor cu exsudat inflamator, cât și prin prezența unui revărsat pleural, iar frecvența mai ridicată a ralurilor crepitante bilaterale corespunde cu extinderea bilaterală a opacităților pulmonare observate la radiografia toracică. În același timp, observăm că ralurile sibilante, care reflectă clinic obstrucția bronșică, au fost semnificativ mai frecvente la pacienții cu pneumonie comunitară fără insuficiență cardiacă și le interpretăm ca manifestări ale unei bronhoconstricții tranzitorii, cauzate de obstrucția locală a bronhiei de drenaj, iar în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă, și de fenomenul de stază.

Am continuat să analizăm pacienții cu PC și IC cronică în cadrul examenului obiectiv și să evidențiem indicii relevanți pentru această categorie de pacienți. Din Tabelul 3.8. putem observa că frecvența mișcărilor respiratorii într-un minut a fost mai mare la pacienții cu PC și ICC – 23,83±1,46 respirații pe minut, comparativ cu lotul 2 – 21,40±0,95 respirații pe minut, semnificativ statistic (F=6,305; p=0,013).

Saturația periferică cu oxigen, determinată prin pulsoximetrie, a avut o valoare medie de 90,26±4,61% în lotul 1 și de 94,01±3,73% – lotul 2, diferențele fiind statistic semnificative. Valorile TA sistolice în lotul de studiu au fost de 132,82±19,57 mm/Hg, TA diastolică – 80,71±10,38 mm/Hg și TA medie – 97,70±12,29 mm/Hg, fără diferențe semnificative între loturi. Frecvența contracțiilor cardiace într-un minut a fost de 86,64±18,97 și 87,08±12,07, în lotul 1 și lotul 2, respectiv (F=0,040; p=0,842).

**Tabelul 3.8. Caracteristica generală a variabilelor din cadrul examenului obiectiv al pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică la prima vizită**

| Datele examenului obiectiv                                                                   | Lot studiu (PC+ICC) |       | Lot control (PC) |       | F     | P     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------|------------------|-------|-------|-------|
|                                                                                              | Media               | DS±   | Media            | DS±   |       |       |
| Temperatura corporală, °C                                                                    | 36,85               | 0,47  | 36,87            | 1,10  | 0,021 | 0,884 |
| Frecvența respirației, respirații pe minut                                                   | 23,83               | 1,46  | 21,40            | 0,95  | 6,305 | 0,013 |
| Frecvența contracțiilor cardiace, bătăi pe minut                                             | 86,64               | 18,97 | 87,08            | 12,07 | 0,040 | 0,842 |
| TA sistolică, mm/Hg                                                                          | 132,82              | 19,57 | 131,00           | 17,09 | 0,514 | 0,474 |
| TA diastolică, mm/Hg                                                                         | 80,71               | 10,38 | 80,40            | 8,15  | 0,059 | 0,808 |
| TA medie, mm/Hg                                                                              | 97,70               | 12,29 | 96,18            | 9,74  | 0,982 | 0,323 |
| SpO <sub>2</sub> , %                                                                         | 90,26               | 4,61  | 94,01            | 3,73  | 1,687 | 0,034 |
| <i>TA – Tensiunea arterială; SpO<sub>2</sub> – Saturația periferică a sângelui cu oxigen</i> |                     |       |                  |       |       |       |

Examenul radiologic a fost efectuat la toți pacienții incluși în studiu. Astfel, prezența patternului de tip alveolar s-a determinat la 71 (67,6%; ÎI 95% [47,3-85,1]) pacienți din lotul 1, iar pattern de tip interstițial – 16 (15,2%; ÎI 95% [14,9-22,7]) pacienți. În lotul 2, patternul alveolar s-a determinat la 52 (49,5%; ÎI 95% [37,3-65,9]) pacienți, iar patternul interstițial - la 38 (36,1%; ÎI 95% [25,8-54,3]) pacienți, semnificativ statistic (Tabelul 3.9.).

**Tabelul 3.9. Tipul infiltratului pulmonar la pacienții cu pneumonie comunitară**

|                       | Lot studiu (PC+ICC), n=105 |      | Lot control (PC), n=105 |      | P<br>gl=1                    |
|-----------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|------------------------------|
|                       | Abs.                       | %    | Abs.                    | %    |                              |
| Pattern alveolar      | 71                         | 67,6 | 52                      | 49,5 | $\chi^2=6,358$ ; $p=0,0117$  |
| Pattern interstițial  | 16                         | 15,2 | 38                      | 36,1 | $\chi^2=10,994$ ; $p=0,0009$ |
| Opacități de tip mixt | 18                         | 17,1 | 15                      | 14,2 | $\chi^2=0,144$ ; $p=0,704$   |

Opacități de tip mixt s-au întâlnit la 18 (17,1%; ÎI 95% [7,3-25,1]) pacienți din lotul 1 și la 15 (14,2%; ÎI 95% [9,3-18,1]) pacienți din lotul 2. Pentru a explica apariția patternului interstițial la pacienții noștri, am luat în considerare faptul că o parte dintre ei au fost incluși în studiu în perioada pandemiei COVID-19.

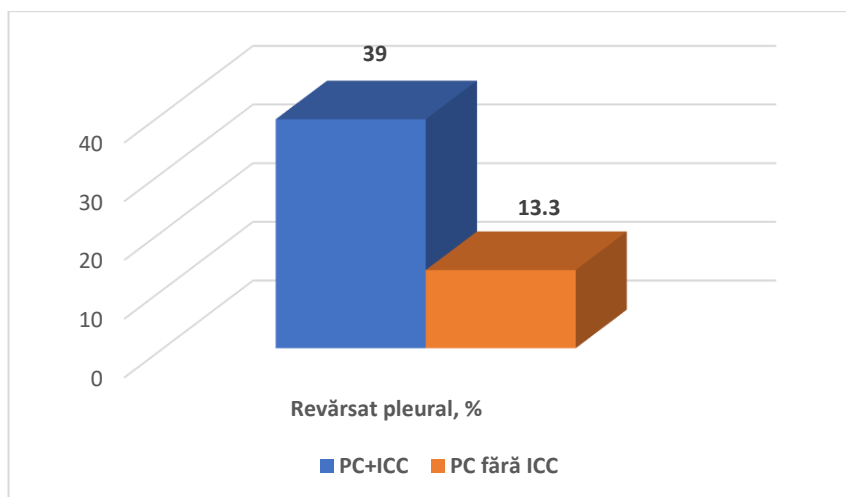
Analizând extinderea afectării pulmonare la pacienții cu PC și ICC, mai frecvent s-a determinat extinderea bilaterală a infiltratului pulmonar – 63 (60,0%; ÎI 95% [50,5-69,1]) pacienți, urmată de extinderea polisegmentară – 27 (25,7%; ÎI 95% [17,7-34,3]) pacienți, segmentară (1-2 segmente) – 10 (9,5%; ÎI 95% [4,3-15,5]) pacienți și lobară – 5 pacienți (4,8%; ÎI 95% [1,0-9,3]). În lotul cu PC fără ICC extinderea bilaterală a infiltratului pulmonar s-a întâlnit la 57 (54,3%; ÎI 95% [45,1-64,0]) pacienți, extindere polisegmentară – 29 (27,6%; ÎI 95% [19,3-35,6]) pacienți,

segmentară (1-2 segmente) – 9 (8,6%; ÎI 95% [3,0-12,8]) pacienți și lobară – 10 pacienți (9,5%; ÎI 95% [4,3-15,5]) (Tabelul 3.10.).

**Tabelul 3.10. Extinderea infiltratului pulmonar la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

|                | Lot studiu<br>(PC+ICC), n=105 |      | Lot control<br>(PC), n=105 |      | P<br>gl=1                |
|----------------|-------------------------------|------|----------------------------|------|--------------------------|
|                | Abs.                          | %    | Abs.                       | %    |                          |
| Segmentară     | 10                            | 9,5  | 9                          | 8,6  | $\chi^2=3,260$ ; p=0,515 |
| Polisegmentară | 27                            | 25,7 | 29                         | 27,6 | $\chi^2=3,411$ ; p=0,628 |
| Lobară         | 5                             | 4,8  | 10                         | 9,5  | $\chi^2=3,214$ ; p=0,650 |
| Bilaterală     | 63                            | 60,0 | 57                         | 54,3 | $\chi^2=4,320$ ; p=0,711 |

Prezența revărsatului pleural în cadrul primei investigații radiologice a fost semnificativ mai mare la pacienții din lotul 1, comparativ cu cei din lotul 2: 41 (39,0%; ÎI 95% [30,6-49,5]) pacienți și 14 (13,3%; ÎI 95% [7,3-20,0]) pacienți, respectiv ( $\chi^2=17,958$ ; gl=1; p<0,0001), (Figura 3.6.).



**Figura 3.6. Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform prezenței revărsatului pleural la examenul radiologic**

Localizare bilaterală a revărsatului pleural au prezentat 25 (23,8%; ÎI 95% [18,6-39,5]) pacienți din lotul 1 și 8 (7,6%; ÎI 95% [7,3-18,0]) pacienți din lotul 2, iar localizare unilaterală au prezentat 16 (15,2%; ÎI 95% [4,6-19,2]) pacienți din lotul 1 și 6 (5,7%; ÎI 95% [5,3-12,0]) pacienți din lotul 2, respectiv, fără diferențe statistic semnificative. Frecvența nesemnificativ mai înaltă a revărsatului pleural la pacienții cu PC și ICC o explicăm atât prin pleurezia parapneumonică, cât și prin creșterea presiunii hidrostatice la nivelul circulației pulmonare și sistemice.

Analizând datele electrocardiografei la pacienții cu PC și ICC, am determinat că media frecvenței contracțiilor cardiace (FCC) a fost de  $83,97 \pm 19,92$  bătăi pe minut, comparativ cu pacienții cu PC fără ICC, unde media FCC a fost de  $74,79 \pm 13,959$  bătăi pe minut, ( $F=14,958$ ; p<0,0001). Ritmul sinusal pe traseul ECG au avut 55 (52,4%; ÎI 95% [42,4-62,0]) pacienți din

lotul 1, comparativ lotul 2, unde toți pacienții au prezentat ritm sinus, ( $\chi^2=65,625$ ;  $gl=1$ ;  $p<0,0001$ ).

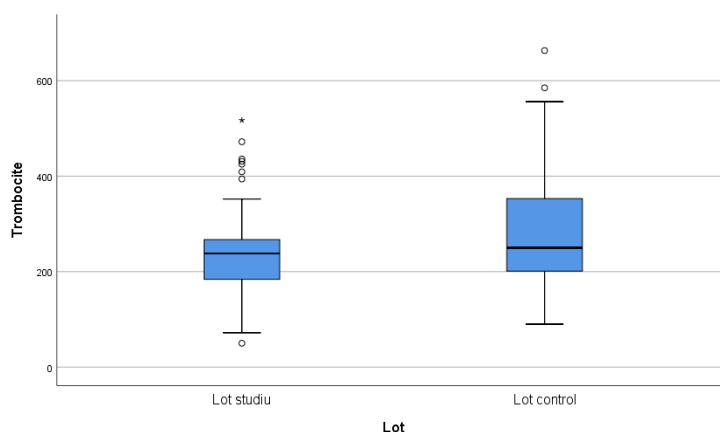
Cele mai frecvente modificări depistate în cadrul examenului ECG au fost dereglări de ritm cardiac determinate la pacienții din lotul 1: fibrilație atrială – 54 (51,4%; ÎI 95% [39,0-62,0]) pacienți, extrasistolie ventriculară – 10 (9,5%; ÎI 95% [4,3-12,7]) pacienți. Unele tulburări de conducere au fost atestate doar la pacienții din lotul 1: blocul atrio-ventricular de gradul II – la un pacient (1,0%; ÎI 95% [0,0-3,0]), blocul atrio-ventricular de gradul III cu implantarea de pace-maker – la un pacient (1,0%; ÎI 95% [0,0-3,0]). Blocuri de ram drept sau stâng au fost prezente la 33 (31,4%; ÎI 95% [23,0-40,4]) pacienți din lotul 1 și la 31 (29,5%; ÎI 95% [21,2-38,2]) pacienți din lotul 2, ( $\chi^2=0,090$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,764$ ).

Ulterior, am comparat rezultatele investigațiilor de laborator (Tabelul 3.11.). Rezultatele analizei hemoleucogramei a relevat că numărul de leucocite, nu s-au deosebit statistic semnificativ între loturi, media acestora fiind de  $10,36 \pm 7,13 \times 10^9/L$  și  $10,52 \pm 5,58 \times 10^9/L$ , în ambele loturi, respectiv, iar valoarea Mn fiind în lotul 1 și lotul 2 după cum urmează: Mn=8,82; IIQ=5,13 comparativ cu Mn=8,98; IIQ=6,16.

**Tabelul 3.11. Parametrii hemoleucogramei la pacienții cu pneumonie comunitară cu/fără insuficiență cardiacă cronică**

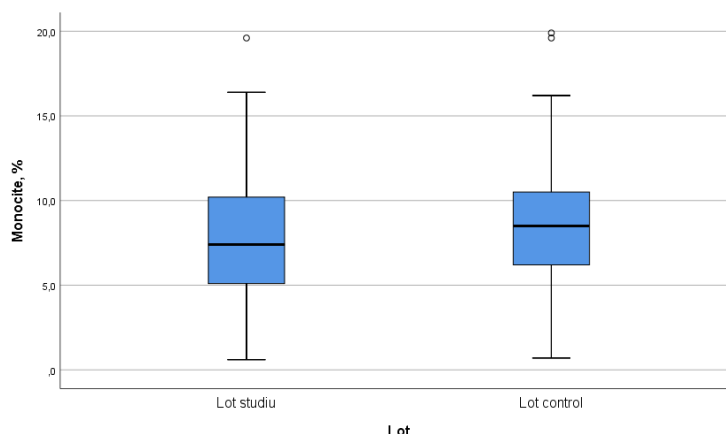
|                                             | Lot studiu (PC+ICC) |          | Lot control (PC) |          | F      | P      |
|---------------------------------------------|---------------------|----------|------------------|----------|--------|--------|
|                                             | Media               | DS $\pm$ | Media            | DS $\pm$ |        |        |
| Eritrocite ( $\times 10^{12}/L$ )           | 4,41                | 0,75     | 4,41             | 0,64     | 0,000  | 0,987  |
| Hemoglobina, g/L                            | 128,67              | 22,42    | 130,03           | 25,58    | 0,168  | 0,682  |
| Hematocrit, %                               | 39,06               | 6,37     | 39,34            | 6,77     | 0,093  | 0,761  |
| RDW-SD, fL                                  | 48,05               | 6,33     | 45,96            | 8,39     | 4,131  | 0,043  |
| Leucocite ( $\times 10^9/L$ )               | 10,36               | 7,13     | 10,52            | 5,58     | 0,033  | 0,856  |
| Neutrofile, %                               | 71,56               | 16,33    | 69,64            | 14,41    | 0,817  | 0,367  |
| Limfocite, %                                | 18,24               | 11,38    | 18,96            | 9,92     | 0,244  | 0,622  |
| Monocite, %                                 | 7,60                | 3,52     | 8,75             | 3,71     | 5,274  | 0,023  |
| Eozinofile, %                               | 1,07                | 0,35     | 1,55             | 0,48     | 3,047  | 0,082  |
| Bazofile, %                                 | 0,37                | 0,26     | 0,38             | 0,34     | 0,008  | 0,928  |
| Granulocite imature, %                      | 0,61                | 0,27     | 0,89             | 0,47     | 2,824  | 0,094  |
| Trombocite ( $\times 10^9/L$ )              | 236,95              | 81,74    | 284,46           | 113,67   | 12,087 | 0,001  |
| Viteza de sedimentare a eritrocitelor, mm/h | 29,89               | 19,47    | 21,17            | 15,98    | 12,561 | 0,0001 |

S-a atestat un număr mai mic al trombocitelor la pacienții din lotul 1 ( $236,95 \pm 81,74 \times 10^9/L$ ) comparativ cu lotul 2 ( $284,46 \pm 113,67 \times 10^9/L$ ), semnificativ statistic ( $F=12,087$ ;  $p=0,001$ ), iar valoarea fiind de Mn=250,00; IIQ=155,00 versus Mn=238,00; IIQ=85,00 (Figura 3.7.). Aceste date sugerează o distrugere crescută a trombocitelor pe fundalul inflamației sistemice cronice prezentă în ICC, precum și sub influența administrării terapiei antiplachetare (acid acetilsalicilic) și anticoagulante (trombocitopenia relativă indusă de heparină).



**Figura 3.7. Nivelul trombocitelor la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică,  $\times 10^9/L$**

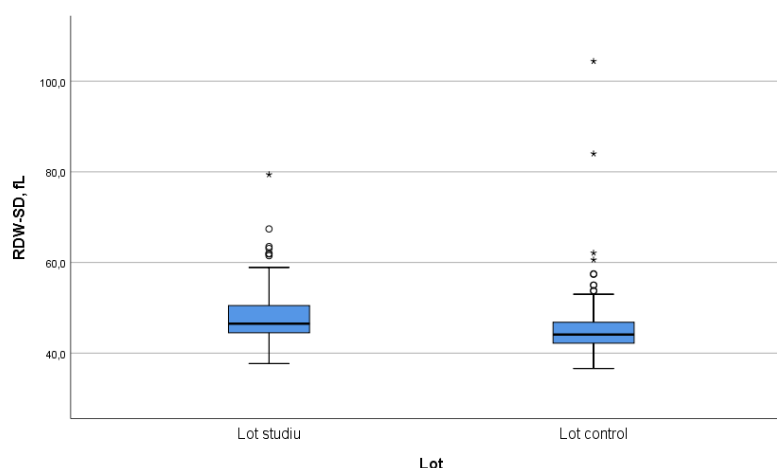
Valoarea neutrofilelor nu a fost semnificativ mai mare în lotul 1, comparativ cu lotul 2:  $71,56 \pm 16,33$  % și  $69,64 \pm 14,41$  %, iar valoarea medianei:  $Mn=72,9$ ;  $IIQ=22,0$  și  $Mn=71,7$ ;  $IIQ=22,1$ , respectiv. Valoarea medie a limfocitelor în lotul 1 a fost de  $18,24 \pm 11,38$  %, fără diferență între loturi, iar monocitele au fost semnificativ mai mici în lotul 1 comparativ cu lotul 2:  $7,60 \pm 3,52$  % și  $8,75 \pm 3,71$  %,  $Mn=7,40$ ;  $IIQ=5,30$  și  $Mn=8,50$ ;  $IIQ=4,50$ , respectiv, ( $F=5,274$ ;  $p=0,023$ ), (Figura 3.8.).



**Figura 3.8. Nivelul monocitelor la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, %**

Raportul neutrofile/limfocite mai mare sau egal cu 3 s-a întâlnit la 69 (65,7%;  $I\hat{I}$  95% [56,3-74,5]) pacienți în lotul 1 și la 66 (62,9%;  $I\hat{I}$  95% [53,4-71,2]) pacienți în lotul 2, nesemnificativ statistic, ( $\chi^2=0,187$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,666$ ). Acest fapt îl explicăm prin reacția leucocitară neutrofilică diminuată la pacienții noștri, care se datorează, cel mai probabil imunosenscenței, explicată prin vârsta medie mai mare de 65 de ani în ambele loturi. Lățimea distribuției eritrocitare (RDW-SD) a fost semnificativ mai mare în lotul cu PC și ICC ( $48,05 \pm 6,33$  fL), comparativ cu cei fără ICC ( $45,96 \pm 8,39$  fL), ( $F=4,131$ ;  $p=0,043$ ). Valorile medianei au fost mai mari în lotul 1 comparativ cu lotul 2:  $Mn=46,5$ ;  $IIQ=5,2$  versus  $Mn=44,1$ ;  $IIQ=4,8$ , respectiv (Figura 3.9.). Creșterea RDW-SD

în insuficiența cardiacă cronică poate fi rezultatul unor factori precum inflamația cronică, stresul oxidativ exprimat, eritropoieza inefficientă și mobilizarea redusă a fierului [133].



**Figura 3.9. Nivelul RDW-SD la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, fL**

Valoarea medie a VSH a fost semnificativ mai mare în lotul 1 comparativ cu lotul 2:  $29,89 \pm 19,47$  mm/h și  $21,17 \pm 15,98$  mm/h ( $F=12,561$ ;  $p<0,0001$ ), valorile medianei fiind după cum urmează:  $Mn=26,0$ ;  $IIQ=29,0$  comparativ cu  $Mn=17,0$ ;  $IIQ=20,0$ , respectiv. Sedimentarea mai rapidă a eritrocitelor la pacienții cu PC și ICC se datorează creșterii producției de citokine inflamatorii, cum ar fi interleukina-6. Aceste citokine nu doar că exacerbează simptomele ICC, dar și contribuie la creșterea fibrinogenului, care la rândul său, este un factor important în elevarea valorilor VSH [265].

Ulterior, am analizat valorile parametrilor biochimici la pacienții incluși în studiu (Tabelul 3.12.). Afectarea funcției hepatice în lotul pacienților cu PC și ICC, a fost manifestată prin valori crescute ale bilirubinei. Astfel, bilirubina totală a fost în medie de  $15,07 \pm 11,19$  mmol/L, semnificativ mai mare față de lotul 2 ( $10,86 \pm 7,60$  mmol/L), ( $F=10,182$ ;  $p=0,002$ ). De asemenea, bilirubina conjugată a fost semnificativ crescută în lotul 1 comparativ cu lotul 2:  $5,47 \pm 4,63$  mmol/L și  $3,86 \pm 2,18$  mmol/L, respectiv, ( $F=8,632$ ;  $p=0,004$ ).

Valorile proteinei C-reactive nu s-au deosebit statistic semnificativ, fiind de  $35,98 \pm 28,10$  mg/L în lotul 1 versus  $47,30 \pm 30,04$  mg/L în lotul 2 ( $F=1,625$ ;  $p=0,204$ ). Aceste date sugerează o rată mai mare a bolii ficatului metabolic asociată și o posibilă scădere a sintezei hepatice de proteină C-reactivă.

Valorile medii ale glucozei serice nu s-au deosebit semnificativ în loturile cercetate, totuși, în lotul 1 aceasta a avut valori mai mari comparativ cu lotul 2:  $7,25 \pm 3,65$  mmol/L și  $6,50 \pm 3,16$  mmol/L, respectiv. Astfel, aceste date se suprapun cu rata mai mare a diabetului zaharat de tip 2,

întâlnit mai frecvent la pacienții cu PC și ICC, comparativ cu cei fără ICC: 39,0% și 23,8%, respectiv.

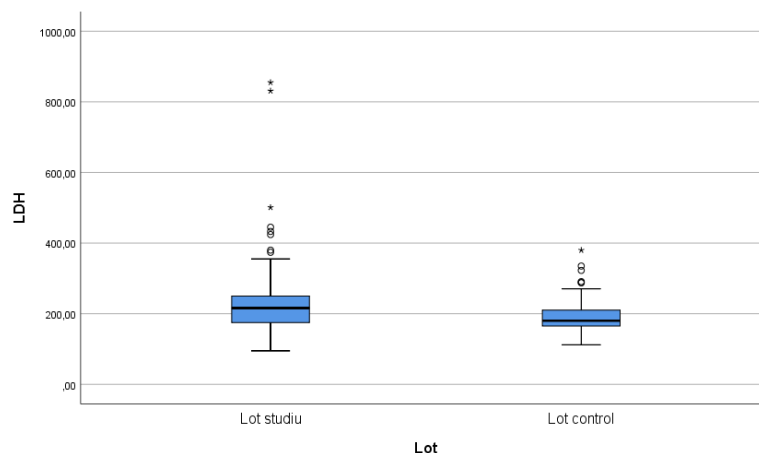
**Tabelul 3.12. Parametrii biochimici la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, ziua 1**

| Parametrii biochimici                                                                                                                                                                   | Lot studiu (PC+ICC) |        | Lot control (PC) |       | F      | P       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------|------------------|-------|--------|---------|
|                                                                                                                                                                                         | Media               | DS±    | Media            | DS±   |        |         |
| NT-proBNP, pg/ml                                                                                                                                                                        | 1371,88             | 498,91 | 58,19            | 48,22 | 721,54 | <0,0001 |
| Lactatdehidrogenaza, u/L                                                                                                                                                                | 232,65              | 109,80 | 192,40           | 44,98 | 12,076 | 0,001   |
| Proteina C-reactivă, mg/L                                                                                                                                                               | 35,98               | 28,10  | 47,30            | 30,04 | 1,625  | 0,204   |
| Creatinfosfokinaza-MB, u/L                                                                                                                                                              | 32,77               | 12,48  | 32,58            | 13,69 | 0,011  | 0,917   |
| Ureea, mmol/L                                                                                                                                                                           | 8,37                | 2,42   | 7,96             | 2,13  | 1,738  | 0,189   |
| Creatinina, mmol/L                                                                                                                                                                      | 141,00              | 42,53  | 109,30           | 48,63 | 0,133  | 0,716   |
| Acid uric, mmol/L                                                                                                                                                                       | 350,60              | 76,14  | 352,55           | 49,53 | 0,048  | 0,826   |
| Bilirubina totală, mmol/L                                                                                                                                                               | 15,07               | 11,19  | 10,86            | 7,60  | 10,182 | 0,002   |
| Bilirubina directă, mmol/L                                                                                                                                                              | 5,47                | 4,63   | 3,86             | 2,18  | 8,632  | 0,004   |
| Glucoza, mmol/L                                                                                                                                                                         | 7,25                | 3,65   | 6,50             | 3,16  | 0,289  | 0,591   |
| ALAT, u/L                                                                                                                                                                               | 43,99               | 28,69  | 44,12            | 38,09 | 0,001  | 0,977   |
| ASAT, u/L                                                                                                                                                                               | 29,88               | 17,57  | 35,04            | 21,37 | 1,387  | 0,240   |
| Protrombina, %                                                                                                                                                                          | 77,35               | 22,65  | 93,96            | 22,52 | 28,396 | <0,0001 |
| Fibrinogen, g/L                                                                                                                                                                         | 5,24                | 1,78   | 4,51             | 1,60  | 9,692  | 0,002   |
| INR                                                                                                                                                                                     | 1,21                | 0,45   | 1,05             | 0,22  | 10,510 | 0,001   |
| <i>NT-proBNP – fragmentul N-terminal al prohormonului natriuretic cerebral; ALAT – Alaninaminotransferaza; ASAT – Aspartataminotransferaza; INR - Raportul Internațional Normalizat</i> |                     |        |                  |       |        |         |

Valorile medii ale NT-proBNP la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică au fost de 1371,88±498,91 pg/ml, comparativ cu lotul fără ICC: 58,19±48,22 pg/ml, (F=721,54; p<0,0001). Ulterior, prin aplicarea metodei convenționale de determinare a valorilor prag, respectiv utilizarea limitei inferioare a intervalului de încredere al mediei pentru valorile NT-proBNP, a fost identificată o valoare prag de 1665,73 pg/ml. Această valoare este asociată cu predicția unei evoluții severe a pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

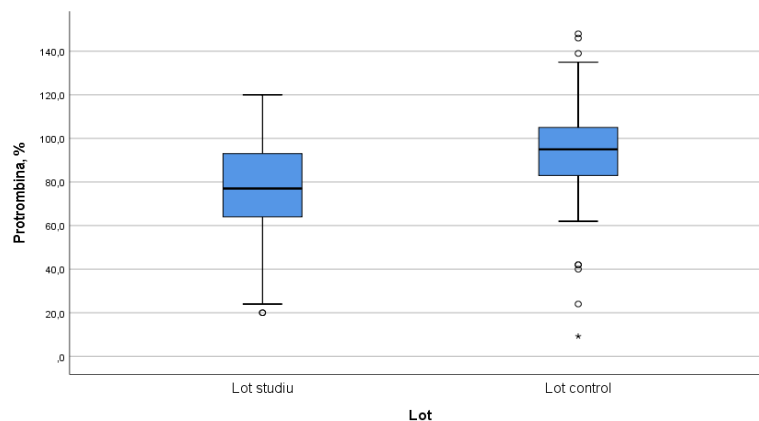
Analizând valorile lactatdehidrogenazei serice în ambele loturi, am constatat că acestea au fost semnificativ mai mari în lotul pacienților cu PC și ICC comparativ cu lotul fără ICC: 232,65±109,80 u/L și 192,40±44,98 u/L, respectiv, (F=12,076; p=0,001). Valorile medianei au fost după cum urmează: Mn=216,0; IIQ=76,0 și Mn=180,0; IIQ=46,0, respectiv (Figura 3.10.). O activitate mai exprimată a LDH la pacienții cu PC și ICC se datorează hipoxiei tisulare și activării

metabolismului anaerob din insuficiența cardiacă, cauzate de un debit cardiac redus. În consecință, are loc o creștere a producției de lactat, urmată de creșterea activității LDH (enzima care convertește lactatul în piruvat și invers).



**Figura 3.10. Nivelul lactatdehidrogenazei la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, u/L**

Valorile medii ale protrombinei au fost semnificativ mai scăzute în lotul 1 comparativ cu lotul 2:  $77,35 \pm 22,65$  % și  $93,96 \pm 22,52$  %, respectiv,  $F=28,396$ ;  $p<0,0001$  (Figura 3.11.). Aceste date reflectă o afectare a sintezei protrombinei la nivel hepatic la pacienții cu ICC preexistentă, precum și o utilizare mai frecventă a medicamentelor din grupa anticoagulantelor.



**Figura 3.11. Nivelul protrombinei la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, %**

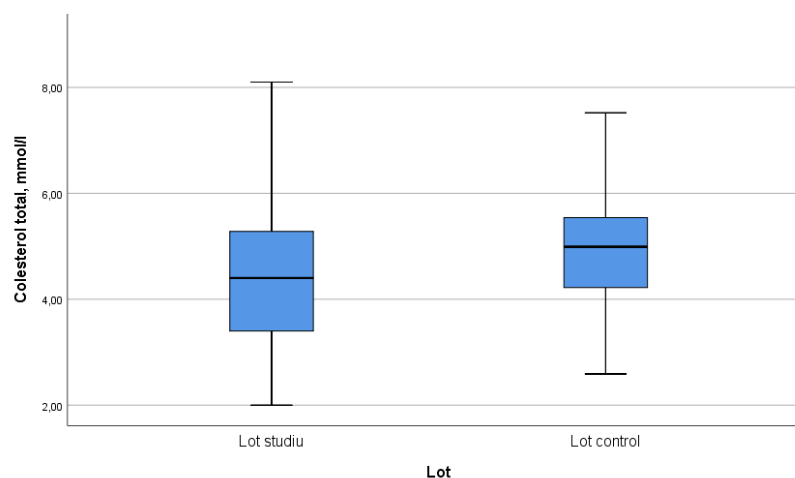
Valorile medii ale fibrinogenului au fost mai mari în lotul 1 ( $5,24 \pm 1,78$  g/L), comparativ cu lotul 2 ( $4,51 \pm 1,60$  g/L), semnificativ statistic ( $F=9,692$ ;  $p=0,002$ ), iar valoarea medianei fiind după cum urmează:  $Mn=4,80$ ;  $IIQ=2,90$  și  $Mn=4,20$ ;  $IIQ=2,25$  respectiv. INR-ul a avut valori mai mari la pacienții cu PC și ICC ( $1,21 \pm 0,45$ ), comparativ cu cei fără ICC ( $1,05 \pm 0,22$ ), semnificativ statistic ( $F=10,510$ ;  $p=0,001$ ). Creșterea nivelului de fibrinogen la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică poate fi explicată prin activarea răspunsului inflamator

acut și cronic, prin stimularea sistemului de coagulare și activarea citokinelor inflamatorii la pacienții cu PC și ICC preexistentă.

**Tabelul 3.13. Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform valorilor lipidogramei**

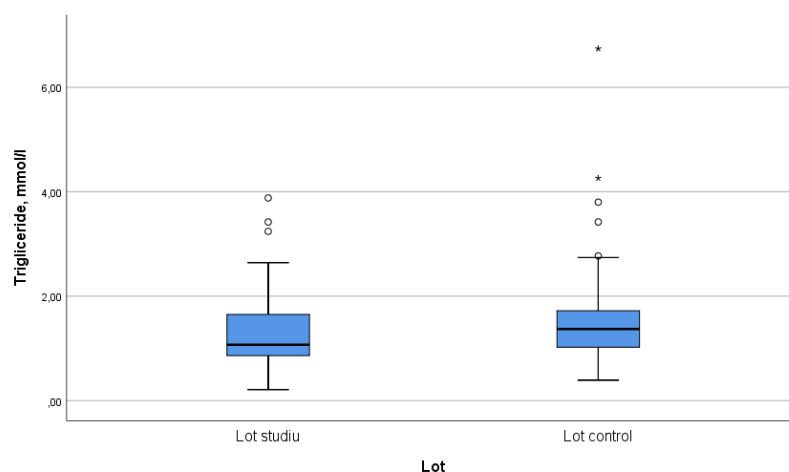
| Valorile lipidogramei                                                                | Lot studiu (PC+ICC) |      | Lot control (PC) |      | F      | P     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------|------------------|------|--------|-------|
|                                                                                      | Media               | DS±  | Media            | DS±  |        |       |
| Colesterol total, mmol/l                                                             | 4,37                | 1,23 | 4,91             | 1,07 | 11,493 | 0,001 |
| Trigliceride, mmol/l                                                                 | 1,26                | 0,64 | 1,51             | 0,84 | 5,653  | 0,018 |
| HDL-colesterol, mmol/l                                                               | 1,31                | 1,10 | 0,92             | 0,30 | 11,927 | 0,001 |
| LDL-colesterol, mmol/l                                                               | 2,43                | 0,72 | 2,44             | 0,70 | 0,004  | 0,952 |
| <i>HDL – Lipoproteine cu densitate înaltă; LDL – Lipoproteine cu densitate joasă</i> |                     |      |                  |      |        |       |

Utilizarea mai frecventă a statinelor, precum și afectarea sintezei hepatice de lipoproteine, au determinat o valoare medie a colesterolului total mai mică la pacienții cu PC și ICC, comparativ cu cei fără ICC:  $4,37 \pm 1,23$  mmol/l versus  $4,91 \pm 1,07$  mmol/l, (Tabelul 3.13.), iar mediana fiind de:  $Mn=4,40$ ;  $IIQ=1,90$  și  $Mn=4,99$ ;  $IIQ=1,34$ , respectiv (Figura 3.12.), semnificativ statistic ( $F=11,493$ ;  $p=0,001$ ).



**Figura 3.12. Nivelul colesterolului total la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, mmol/l**

Valorile HDL-colesterolului au fost semnificativ mai mari în lotul de studiu comparativ cu lotul de control:  $1,31 \pm 1,10$  mmol/l versus  $0,92 \pm 0,30$  mmol/l,  $Mn=1,02$ ;  $IIQ=0,40$  și  $Mn=0,93$ ;  $IIQ=0,37$ , respectiv, ( $F=11,927$ ;  $p=0,001$ ). În același timp, valorile medii ale LDL-colesterolului au fost asemănătoare în lotul 1 și lotul 2, respectiv:  $2,43 \pm 0,42$  mmol/l versus  $2,44 \pm 0,40$  mmol/l, ( $F=0,004$ ;  $p=0,952$ ). Valoarea medie a trigliceridelor a fost mai mare în lotul 1 ( $1,26 \pm 0,64$  mmol/l) comparativ cu lotul 2 ( $1,51 \pm 0,84$  mmol/l),  $Mn=1,07$ ;  $IIQ=0,81$  și  $Mn=1,37$ ;  $IIQ=0,75$ , respectiv, ( $F=5,653$ ;  $p=0,018$ ), (Figura 3.13.).



**Figura 3.13. Nivelul trigliceridelor la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, mmol/l**

Pentru stabilirea etiologiei pneumoniilor comunitare, a fost colectat materialul biologic (sputa) înainte de inițierea antibioticoterapiei empirice. Examenul bacteriologic al sputei a fost efectuat la 37 (35,2%; ÎÎ 95% [25,7-44,6]) pacienți din lotul 1 și la 56 (53,3%; ÎÎ 95% [43,7-62,5]) pacienți în lotul 2 ( $\chi^2=6,967$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,008$ ). Determinarea etiologiei virale prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) a fost efectuată la 10 (9,5%; ÎÎ 95% [4,3-15,9]) pacienți din lotul 1 și 11 (10,5%; ÎÎ 95% [5,3-16,5]) pacienți – lotul 2 ( $\chi^2=0,053$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,495$ ).

Cei mai frecvenți agenți cauzali ai pneumoniilor comunitare, atât în lotul 1, cât și în lotul 2, au fost streptococii (*Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* și *Streptococcus pyogenes*) – 24 (64,8%; ÎÎ 95% [45,2-85,9]) cazuri și 32 (57,0%; ÎÎ 95% [38,1-69,4]) cazuri, respectiv. *Streptococcus viridans* a fost determinat la 12 (32,4%; ÎÎ 95% [27,6-37,8]) pacienți din lotul 1 și la 22 (39,2%; ÎÎ 95% [33,7-45,2]) pacienți din lotul 2, ( $\chi^2=1,405$ ;  $gl=2$ ;  $p=0,818$ ) (Tabelul 3.14.).

**Tabelul 3.14. Agenții etiologici ai pneumoniilor comunitare la pacienții cu/fără insuficiență cardiacă cronică**

| Agent etiologic                 | Lot studiu<br>(PC+ICC)<br>n=37 |      | Lot control (PC)<br>n=56 |      | P                                         |
|---------------------------------|--------------------------------|------|--------------------------|------|-------------------------------------------|
|                                 | Abs.                           | %    | Abs.                     | %    |                                           |
| <i>Streptococcus viridans</i>   | 12                             | 32,4 | 22                       | 39,2 | $\chi^2=1,405$ ;<br>$gl=8$ ;<br>$p=0,818$ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 1                              | 2,7  | 0                        | 0    |                                           |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>   | 11                             | 29,7 | 10                       | 17,8 |                                           |
| <i>Staphylococcus aureus</i>    | 7                              | 18,9 | 8                        | 14,2 |                                           |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>    | 0                              | 0    | 1                        | 1,7  |                                           |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>    | 2                              | 5,4  | 1                        | 1,7  |                                           |
| Virus Gripal A (H1N1)           | 1                              | 2,7  | 0                        | 0    |                                           |
| Infecție mixtă                  | 0                              | 0    | 1                        | 1,7  |                                           |

*Staphylococcus aureus* s-a determinat la 7 (18,9%; Î 95% [10,9-21,9]) pacienți cu ICC și la 8 (14,2%; Î 95% [5,2-15,9]) pacienți fără ICC, respectiv. La 2 (5,4%; Î 95% [2,2-8,4]) pacienți din lotul cu PC și ICC s-a depistat *Klebsiella pneumoniae* în cadrul sputoculturii, și doar la un singur pacient (1,7%; Î 95% [0,0-3,1]) din lotul fără ICC. Virusul gripal A (H1N1) a fost identificat la un singur pacient din lotul de studiu. În același timp, *Moraxella catarrhalis* și infecția mixtă (virusul gripal A (H1N1) și *Streptococcus viridans*) au fost depistate într-un singur caz la pacienții din lotul 2.

Ulterior, am continuat cu compararea valorilor parametrilor ecocardiografici la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (Tabelul 3.15.). Astfel, diametrul atriului stâng a fost comparabil în ambele loturi, fiind mai mari la pacienții din lotul 1, comparativ cu lotul 2: 45,81±16,02 mm versus 30,6±7,59 mm, semnificativ statistic (F=77,267; p<0,0001). Atriul drept la fel a avut diametrul mai mare în lotul 1 comparativ cu lotul 2: 41,27±13,37 mm și 29,7±6,39 mm, semnificativ statistic (F=63,960; p<0,0001). Diametrul ventriculului drept a fost mai mare la pacienții din lotul 1 (41,27±13,37 mm) comparativ cu lotul 2 (23,91±3,90 mm), (F=65,284; p<0,0001).

**Tabelul 3.15. Distribuția pacienților conform parametrilor ecocardiografici**

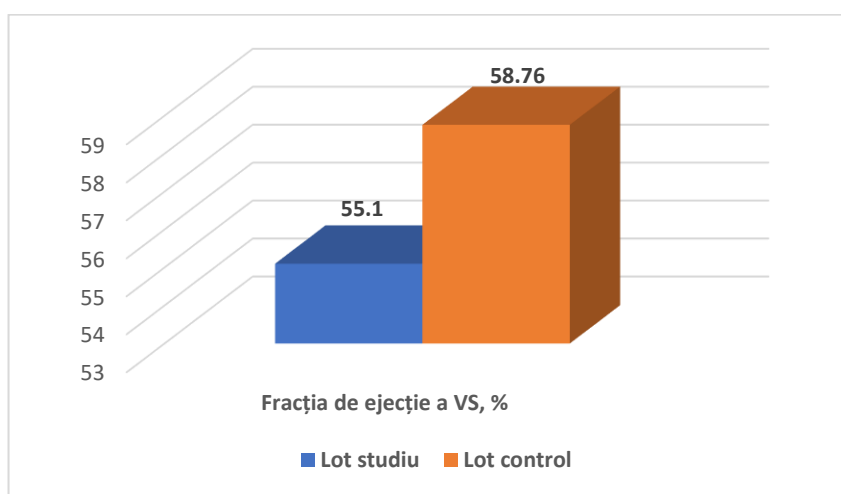
| Parametrii ecocardiografici                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Lot studiu (PC+ICC) |       | Lot control (PC) |       | F      | P       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------|------------------|-------|--------|---------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Media               | DS±   | Media            | DS±   |        |         |
| Atriul stâng, mm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 45,81               | 16,02 | 30,60            | 7,59  | 77,267 | <0,0001 |
| Atriul drept, mm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 41,27               | 13,37 | 29,70            | 6,39  | 63,960 | <0,0001 |
| Ventriculul drept, mm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 32,84               | 10,62 | 23,91            | 3,90  | 65,284 | <0,0001 |
| PA VD, mm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4,89                | 0,66  | 4,87             | 0,48  | 0,057  | 0,812   |
| DTDVS, mm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 48,84               | 7,57  | 41,30            | 6,67  | 58,473 | <0,0001 |
| DTSVS, mm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 36,36               | 6,52  | 32,51            | 3,54  | 28,181 | <0,0001 |
| SIV, mm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 12,64               | 1,81  | 11,37            | 0,89  | 41,393 | <0,0001 |
| PPVS, mm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 12,12               | 1,69  | 11,21            | 0,76  | 25,263 | <0,0001 |
| VTD, ml                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 125,00              | 49,71 | 86,86            | 20,87 | 52,539 | <0,0001 |
| VTs, ml                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 59,40               | 28,93 | 41,53            | 8,82  | 36,625 | <0,0001 |
| FE, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 55,10               | 6,40  | 58,76            | 3,18  | 27,459 | <0,0001 |
| E/A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1,01                | 0,33  | 0,99             | 0,15  | 0,378  | 0,539   |
| PSAP, mmHg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 39,90               | 14,10 | 27,81            | 4,91  | 68,868 | <0,0001 |
| PA VD – Peretele anterior al ventriculului drept; DTDVS – Diametrul telediastolic ale ventriculului stâng; DTSVS – Diametrul telesistolic ale ventriculului stâng; SIV – Septul interventricular; PPVS – Peretele posterior al ventriculului stâng; VTD – Volumul telediastolic; VTs – Volumul telesistolic; FE – Frația de ejeție; E/A – Raportul între viteza unde E și a unde A; PSAP – Presiunea sistolică în artera pulmonară |                     |       |                  |       |        |         |

Grosimea peretelui anterior al ventriculului drept a fost similară, atât în lotul 1, cât și în lotul 2: 4,89±0,66 mm și 4,87±0,48 mm, fără diferențe semnificative între loturi (F=0,057; p=0,812). Diametrul telediastolic al ventriculului stâng a avut valori comparabil mai mari la pacienții din lotul 1 comparativ cu cei din lotul 2: 48,84±7,57 mm versus 41,30±6,672 mm, diferența fiind semnificativă statistic (F=58,473; p<0,0001). Diametrul telesistolic al ventriculului stâng a fost

mai mare în lotul 1 comparativ cu lotul 2:  $36,36 \pm 6,52$  mm versus  $32,51 \pm 3,54$  mm, ( $F=28,181$ ;  $p<0,0001$ ). Raportul E/A (raportul dintre viteza undei E și undei A, care indică funcția diastolică a ventriculului stâng) în lotul 1 a fost de  $1,01 \pm 0,33$ , fără diferențe semnificative între loturi ( $F=0,378$ ;  $p=0,539$ ).

Comparând grosimea septului interventricular în cadrul ecocardiografiei, am determinat hipertrofia septului interventricular (SIV) la pacienții din lotul 1, grosimea medie a acestuia fiind de  $12,64 \pm 1,81$  mm, semnificativ mai mare comparativ cu lotul 2:  $11,37 \pm 0,89$  mm, ( $F=41,393$ ;  $p<0,0001$ ). Grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng a fost de  $12,12 \pm 1,69$  mm la pacienții din lotul 1, mai mare, decât în lotul 2:  $11,21 \pm 0,76$  mm, semnificativ statistic ( $F=25,263$ ;  $p<0,0001$ ).

Fracția de ejeție a ventriculului stâng a fost mai mică în lotul 1 comparativ cu lotul 2:  $55,10 \pm 6,40$  % versus  $58,76 \pm 3,18$  %, semnificativ statistic, ( $F=27,459$ ;  $p<0,0001$ ) (Figura 3.14.).



**Figura 3.14. Media fracției de ejeție a ventriculului stâng la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, mmol/l**

Ulterior am comparat valorile volumului telediastolic al ventriculului stâng. Valori mai mari s-au determinat în lotul 1, comparativ cu lotul 2:  $125,0 \pm 9,719$  ml versus  $86,86 \pm 20,87$  ml, ( $F=52,539$ ;  $p<0,0001$ ). Valorile medii ale volumului telesistolic al ventriculului stâng au fost de  $59,40 \pm 28,93$  ml în lotul 1, semnificativ mai mari decât în lotul 2:  $41,53 \pm 8,82$  ml, ( $F=36,625$ ;  $p<0,0001$ ).

Diferențe statistic semnificative au existat în ceea ce privește valorile medii ale presiunii sistolice în artera pulmonară, acestea fiind mai mari la pacienții din lotul 1 comparativ cu lotul 2:  $39,90 \pm 14,10$  mmHg versus  $27,8 \pm 4,91$  mmHg, ( $F=68,868$ ;  $p<0,0001$ ). Astfel, conform Tabelului 3.16. putem observa că hipertensiune pulmonară (HTP) ușoară au prezentat 20 (19,0%; ÎI 95% [12,0-26,3]) pacienți din lotul 1, comparativ cu doar 13 (12,4%; ÎI 95% [6,1-19,2]) pacienți din lotul 2.

**Tabelul 3.16. Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform gradului hipertensiunii pulmonare**

| Gradul de hipertensiune pulmonară | Lot studiu (PC+ICC)<br>n=105 |      | Lot control (PC)<br>n=105 |      | P<br>gl=1                    |
|-----------------------------------|------------------------------|------|---------------------------|------|------------------------------|
|                                   | Abs.                         | %    | Abs.                      | %    |                              |
| Grad ușor                         | 20                           | 19,0 | 13                        | 12,4 | $\chi^2=42,312$ ; $p<0,0001$ |
| Grad moderat                      | 41                           | 39,0 | 4                         | 3,8  | $\chi^2=59,715$ ; $p<0,0001$ |
| Grad sever                        | 7                            | 6,7  | 0                         | 0    | $\chi^2=24,824$ ; $p<0,0001$ |

HTP moderată la fel a fost mai frecventă la examenul ecocardiografic la pacienții din lotul 1 comparativ cu lotul 2: 41 (39,0%; ÎI 95% [12,0-26,3]) pacienți versus 4 (3,8%; ÎI 95% [0,9-7,8]) pacienți. HTP severă a fost prezentă doar la pacienții cu ICC: 7 (6,7%; ÎI 95% [2,7-11,9]) pacienți și a lipsit la pacienții fără ICC. Hipertensiunea pulmonară prezentă la pacienții din lotul 2 ar putea fi explicată prin eliberarea de citokine proinflamatorii, cauzată de inflamația sistemică din cadrul pneumoniei, care favorizează apariția disfuncției endoteliale, vasoconstricției și creșterii presiunii în artera pulmonară [290].

Ulterior, am evaluat modificările ecocardiografice la nivelul apartului valvular. Astfel, conform Tabelului 3.17., insuficiența valvei mitrale de gradul I a fost determinată la 15 (14,3%; ÎI 95% [7,7-21,0]) pacienți din lotul 1 și la 20 (19,0%; ÎI 95% [11,8-26,7]) pacienți din lotul 2. Insuficiență de gradul II a valvei mitrale a fost determinată cu o frecvență mai mare la pacienții din lotul 1 comparativ cu cei din lotul 2: 46 (43,8%; ÎI 95% [33,7-53,8]) pacienți versus 11 (10,5%; ÎI 95% [3,7-15,1]) pacienți. La fel și insuficiența valvei mitrale de gradul III a fost mai frecventă în rândul pacienților cu ICC: 20 (19,0%; ÎI 95% [12,0-26,9]), comparativ cu cei fără ICC, unde aceasta nu a fost determinată la nici un pacient, ( $\chi^2=66,558$ ;  $gl=3$ ;  $p<0,0001$ ).

**Tabelul 3.17. Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform gradului insuficienței valvei mitrale**

|                            | Lot studiu<br>(PC+ICC), n=105 |      | Lot control (PC)<br>n=105 |      | P<br>gl=1                    |
|----------------------------|-------------------------------|------|---------------------------|------|------------------------------|
|                            | Abs.                          | %    | Abs.                      | %    |                              |
| Insuficiența de gradul I   | 15                            | 14,3 | 20                        | 19,0 | $\chi^2=43,815$ ; $p<0,0001$ |
| Insuficiența de gradul II  | 46                            | 43,8 | 11                        | 10,5 | $\chi^2=66,558$ ; $p<0,0001$ |
| Insuficiența de gradul III | 20                            | 19,0 | 0                         | 0    | $\chi^2=28,387$ ; $p<0,0001$ |

Conform Tabelului 3.18., observăm că insuficiența valvei aortale a avut o frecvență mai mare la pacienții din lotul 1. Insuficiența de gradul I a fost observată la 31 (29,5%; ÎI 95% [21,2-38,0]) pacienți din lotul 1 comparativ cu 5 (4,8%; ÎI 95% [1,0-9,4]) pacienți din lotul 2.

La 11 (10,6%; ÎI 95% [3,7-14,0]) pacienți din lotul 1 a fost determinată insuficiența aortală de gradul II, în același timp, în lotul 2 s-au atestat doar 4 (3,9%; ÎI 95% [0,0-6,4]) pacienți. Gradul

III al insuficienței aortale a fost prezent la 3 (2,8%; ÎI 95% [1,0-9,5]) pacienți din lotul 1 și nu s-a întâlnit la nici un pacient din lotul 2.

**Tabelul 3.18. Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform gradului insuficienței valvei aortale**

|                            | Lot studiu (PC+ICC), n=105 |      | Lot control (PC) n=105 |     | P<br>gl=1                    |
|----------------------------|----------------------------|------|------------------------|-----|------------------------------|
|                            | Abs.                       | %    | Abs.                   | %   |                              |
| Insuficiența de gradul I   | 31                         | 29,5 | 5                      | 4,8 | $\chi^2=32,752$ ; $p<0,0001$ |
| Insuficiența de gradul II  | 11                         | 10,6 | 4                      | 3,9 | $\chi^2=18,520$ ; $p<0,0001$ |
| Insuficiența de gradul III | 3                          | 2,8  | 0                      | 0   | $\chi^2=11,322$ ; $p<0,0001$ |

Diferențe semnificative au fost determinate în raport cu insuficiența valvei tricuspide la pacienții cu PC și ICC (Tabelul 3.19.). Astfel, insuficiența de gradul I a fost prezentă la 15 (14,3%; ÎI 95% [7,6-21,2]) pacienți din lotul 1 și la 16 (15,2%; ÎI 95% [8,5-22,2]) pacienți din lotul 2.

**Tabelul 3.19. Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform gradului insuficienței valvei tricuspide**

|                            | Lot studiu (PC+ICC), n=105 |      | Lot control (PC), n=105 |      | P<br>gl=1                    |
|----------------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|------------------------------|
|                            | Abs.                       | %    | Abs.                    | %    |                              |
| Insuficiența de gradul I   | 15                         | 14,3 | 16                      | 15,2 | $\chi^2=14,234$ ; $p=0,412$  |
| Insuficiența de gradul II  | 39                         | 37,1 | 14                      | 13,3 | $\chi^2=54,750$ ; $p<0,0001$ |
| Insuficiența de gradul III | 27                         | 25,7 | 0                       | 0    | $\chi^2=65,097$ ; $p<0,0001$ |

Insuficiența de gradul II a valvei tricuspide s-a întâlnit mai frecvent în lotul 1 comparativ cu lotul 2: 39 (37,1%; ÎI 95% [27,6-46,5]) pacienți versus 14 (13,3%; ÎI 95% [7,1-20,2]) pacienți. Gradul III al insuficienței valvei tricuspide s-a atestat la 27 (25,7%; ÎI 95% [27,6-46,5]) pacienți din lotul 1, în același timp, în lotul 2 aceasta a lipsit. Insuficiența valvei pulmonare a fost mai frecventă în lotul 1 comparativ cu lotul 2 (Tabelul 3.20.): 59 (56,2%; ÎI 95% [27,6-46,5]) pacienți versus 19 (18,1%; ÎI 95% [10,8-25,5]) pacienți.

**Tabelul 3.20. Distribuția pacienților cu insuficiență cardiacă cronică conform gradului insuficienței valvei pulmonare**

|                            | Lot studiu (PC+ICC), n=105 |      | Lot control (PC) n=105 |      | P<br>gl=1                    |
|----------------------------|----------------------------|------|------------------------|------|------------------------------|
|                            | Abs.                       | %    | Abs.                   | %    |                              |
| Insuficiența de gradul I   | 59                         | 56,2 | 19                     | 18,1 | $\chi^2=43,369$ ; $p<0,0001$ |
| Insuficiența de gradul II  | 8                          | 7,6  | 2                      | 1,9  | $\chi^2=22,711$ ; $p<0,0001$ |
| Insuficiența de gradul III | 1                          | 1,0  | 0                      | 0    | $\chi^2=6,825$ ; $p=0,541$   |

Insuficiența de gradul II a valvei pulmonare s-a întâlnit la 8 (7,6%; ÎI 95% [3,4-13,3]) pacienți în lotul 1 comparativ cu 2 (1,9%; ÎI 95% [0,0-4,9]) pacienți în lotul 2. Insuficiența valvei pulmonare de gradul III a avut doar 1 (1,0%; ÎI 95% [0,0-3,2]) pacient din lotul 1 și nici un pacient din lotul 2.

Ulterior, am continuat să analizăm prezența dilatării cavităților cordului (Tabelul 3.21.). Astfel, dilatarea atriului drept s-a determinat în cadrul examenului ecocardiografic la 43 (41,0%; ÎI 95% [35,0-54,6]) pacienți în lotul 1, pe când în lotul 2 – doar 2 (1,9%; ÎI 95% [0,0-4,8]) pacienți.

**Tabelul 3.21. Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică conform prezenței dilatării cavităților cordului**

| Dilatarea cavităților cordului | Lot studiu (PC+ICC)<br>n=105 |      | Lot control (PC)<br>n=105 |     | P                                |
|--------------------------------|------------------------------|------|---------------------------|-----|----------------------------------|
|                                | Abs.                         | %    | Abs.                      | %   |                                  |
| Dilatarea atriului drept       | 43                           | 41,0 | 2                         | 1,9 | $\chi^2=53,904$ ; gl=1; p<0,0001 |
| Dilatarea atriului stâng       | 53                           | 50,5 | 3                         | 2,8 | $\chi^2=54,882$ ; gl=1; p<0,0001 |
| Dilatarea ventriculului drept  | 43                           | 41,0 | 1                         | 1,0 | $\chi^2=50,717$ ; gl=1; p<0,0001 |
| Dilatarea ventriculului stâng  | 14                           | 13,3 | 0                         | 0   | $\chi^2=15,000$ ; gl=1; p<0,0001 |
| Dilatate tetracamerale         | 12                           | 11,4 | 0                         | 0   | $\chi^2=12,727$ ; gl=1; p<0,0001 |

Dilatarea atriului stâng s-a atestat la 53 (50,5%; ÎI 95% [40,5-60,2]) pacienți în lotul 1 și la 3 (2,8%; ÎI 95% [1,0-9,3]) pacienți – lotul 2. Dilatarea ventriculului drept la fel s-a întâlnit mai frecvent la pacienții din lotul 1 comparativ cu lotul 2: 43 (41,0%; ÎI 95% [31,8-50,5]) pacienți versus 1 (1,0%; ÎI 95% [0,0-3,0]) pacient. În lotul 1, ventriculul stâng a fost dilatat la examenul ecocardiografic la 14 (13,3%; ÎI 95% [7,0-20,0]) pacienți, în același timp, în lotul 2, toți pacienții au prezentat dimensiuni normale ale acestuia. Dilatarea tetracamerală s-a atestat doar la 12 (11,4%; ÎI 95% [5,9-18,2]) pacienți din lotul 1, ( $\chi^2=12,727$ ; gl=1; p<0,0001).

În cadrul evaluării ecocardiografice, este necesar de menționat că stenoza valvei aortale s-a atestat la 7 (6,7%; ÎI 95% [2,7-12,0]) pacienți din lotul 1, comparativ cu lotul 2, unde nu s-a determinat la niciun pacient (Tabelul 3.22.). Hipertrofia ventriculului stâng s-a determinat mai frecvent în lotul 1 comparativ cu lotul 2: 92 (87,6%; ÎI 95% [80,7-93,5]) pacienți versus 32 (30,5%; ÎI 95% [21,8-39,3]) pacienți. Prezența zonelor de hipo/akinezie s-a atestat la 13 (12,4%; ÎI 95% [6,5-18,9]) pacienți în lotul 1, ( $\chi^2=13,858$ ; gl=1; p<0,0001). În cadrul lotului 2, niciun pacient nu a prezentat la examenul ecocardiografic schimbări ale contractilității miocardului.

**Tabelul 3.22. Parametrii ecocardiografici importanți la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

| Parametrii ecocardiografici     | Lot studiu (PC+ICC)<br>n=105 |      | Lot control (PC)<br>n=105 |      | P<br>gl=1                    |
|---------------------------------|------------------------------|------|---------------------------|------|------------------------------|
|                                 | Abs.                         | %    | Abs.                      | %    |                              |
| Stenoza valvei aortale          | 7                            | 6,7  | 0                         | 0    | $\chi^2=7,241$ ; $p=0,007$   |
| Hipertrofia ventriculului stâng | 92                           | 87,6 | 32                        | 30,5 | $\chi^2=70,893$ ; $p<0,0001$ |
| Zone de hipo/akinezie           | 13                           | 12,4 | 0                         | 0    | $\chi^2=13,858$ ; $p<0,0001$ |
| Epanșament pericardic           | 16                           | 15,2 | 1                         | 1,0  | $\chi^2=14,401$ ; $p<0,0001$ |

Epanșamentul pericardic s-a întâlnit cu o frecvență mai mare la pacienții cu PC și IC cronică, comparativ cu cei fără IC cronică: 16 (15,2%; ÎI 95% [8,8-22,4]) pacienți versus 1 (1,0%; ÎI 95% [0,0-3,0]) pacient, ( $\chi^2=14,401$ ;  $gl=1$ ;  $p<0,0001$ ). Rata crescută a epanșamentului pericardic la pacienții cu PC și ICC poate fi explicată atât prin creșterea permeabilității vasculare în cadrul răspunsului inflamator sistemic generat de pneumonie, cât și prin disfuncția ventriculului stâng, care duce la creșterea presiunii în circulația pulmonară, cu afectarea secundară a funcției ventriculului drept și apariția congestiei venoase sistemice. Congestia sistemică favorizează extravazarea lichidului în spațiile seroase, inclusiv în spațiul pericardic, ducând la apariția epanșamentului pericardic [153].

Am continuat analiza rezultatelor prin compararea tratamentului etiologic administrat în cele două loturi de studiu. Antibioticele utilizate în regim de monoterapie sunt prezentate în Tabelul 3.23.

**Tabelul 3.23. Preparatele antibacteriene utilizate în monoterapie la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

| Denumirea antibioticului    | Lot studiu (PC+ICC)<br>n=105 |      | Lot control (PC)<br>n=105 |     | P                                          |
|-----------------------------|------------------------------|------|---------------------------|-----|--------------------------------------------|
|                             | Abs.                         | %    | Abs.                      | %   |                                            |
| Amoxicilină/Acid clavulanic | 0                            | 0    | 4                         | 3,8 | $\chi^2=11,833$ ;<br>$gl=7$ ;<br>$p=0,106$ |
| Cefuroxim                   | 5                            | 4,8  | 2                         | 1,9 |                                            |
| Ceftriaxon                  | 13                           | 12,4 | 8                         | 7,6 |                                            |
| Cefoperazonă                | 2                            | 1,9  | 1                         | 1,0 |                                            |
| Ciprofloxacina              | 0                            | 0    | 3                         | 2,9 |                                            |
| Moxifloxacina               | 1                            | 1,0  | 0                         | 0   |                                            |
| Levofloxacina               | 0                            | 0    | 1                         | 1,0 |                                            |

Astfel, ceftriaxonul (cefalosporină de generația III) a fost cel mai frecvent indicat la pacienții cu PC și ICC concomitentă: 13 (12,4%; ÎI 95% [6,4-19,4]) pacienți, comparativ cu lotul fără ICC, unde a fost indicat la 8 (7,6%; ÎI 95% [3,0-13,2]) pacienți. Utilizarea cefalosporinei de generația

II, cefuroxim, s-a determinat în 5 (4,8%; ÎÎ 95% [1,0-9,6]) cazuri în lotul 1 și în 2 (1,9%; ÎÎ 95% [0,0-4,7]) cazuri în lotul 2. Cefoperazonă au primit 2 (1,9%; ÎÎ 95% [0,0-5,1]) pacienți din lotul 1, iar Moxifloxacină – 1 (1,0%; ÎÎ 95% [0,0-3,1]) pacient.

Combinarea beta-lactamelor și a fluorchinolonelor a fost cel mai frecvent indicată la pacienții cu PC și ICC: 55 (52,4%; ÎÎ 95% [42,4-62,4]) pacienți, urmată de combinarea beta-lactamelor și aminoglicozidelor: 18 (17,1%; ÎÎ 95% [10,1-24,8]) pacienți, (Tabelul 3.24.). Beta-lactame în combinație cu macrolide au fost administrate la 7 (6,7%; ÎÎ 95% [2,5-11,2]) pacienți, iar în combinație cu metronidazol – 1 (1,0%; ÎÎ 95% [0,0-3,1]) pacient.

**Tabelul 3.24. Antibioticoterapia combinată la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

| Combinăția grupelor de antibiotice | Lot studiu<br>(PC+ICC)<br>n=105 |      | Lot control<br>(PC)<br>n=105 |      | P<br>gl=1                |
|------------------------------------|---------------------------------|------|------------------------------|------|--------------------------|
|                                    | Abs.                            | %    | Abs.                         | %    |                          |
| Beta-lactame+Macrolide             | 7                               | 6,7  | 19                           | 18,1 | $\chi^2=6,321$ ; p=0,012 |
| Beta-lactame+Fluorchinolone        | 55                              | 52,4 | 53                           | 50,5 | $\chi^2=0,076$ ; p=0,878 |
| Beta-lactame+Aminoglicozide        | 18                              | 17,1 | 9                            | 8,6  | $\chi^2=3,443$ ; p=0,064 |
| Beta-lactame+Metronidazol          | 1                               | 1,0  | 1                            | 1,0  | $\chi^2=0,000$ ; p=1,000 |
| Carbapeneme+Fluorchinolone         | 2                               | 1,9  | 1                            | 1,0  | $\chi^2=0,338$ ; p=0,561 |
| Vancomicina+Aminoglicozide         | 1                               | 1,0  | 2                            | 1,9  | $\chi^2=0,338$ ; p=0,561 |

Carbapenemele în combinație cu un antibiotic din grupa fluorchinolonelor au fost indicate la 2 (1,9%; ÎÎ 95% [0,0-5,0]) pacienți. Combinația dintre vancomicină și aminoglicozide a fost indicată la 1 (1,0%; ÎÎ 95% [0,0-3,1]) pacient. Este necesar de a menționa faptul că, combinațiile de antibiotice (în special, combinațiile cu aminoglicozide și metronidazol), care nu sunt reflectate în Protocolul Clinic Național, privind tratamentul PC [20], au fost conform rezultatelor antibiogramelor.

Expectorantele au fost utilizate la 64 (61,0%; ÎÎ 95% [51,5-70,6]) pacienți din lotul 1, mai rar comparativ cu lotul 2, unde acestea au fost administrate la 93 (88,6%; ÎÎ 95% [82,0-94,1]) pacienți, ( $\chi^2=21,225$ ; gl=1; p<0,0001). Bronhodilatatoarele au fost utilizate mai rar la pacienții din lotul 1, comparativ cu lotul 2: 19 (18,1%; ÎÎ 95% [11,0-25,8]) pacienți versus 27 (25,7%; ÎÎ 95% [17,4-35,1]) pacienți, ( $\chi^2=1,782$ ; gl=1; p=0,182) (Tabelul 3.25.). Antiinflamatoarele nesteroidiene au fost administrate la 21 (20,0%; ÎÎ 95% [12,5-27,9]) pacienți din lotul 1 versus 26 (24,8%; ÎÎ 95% [16,7-33,0]) pacienți din lotul 2, ( $\chi^2=0,685$ ; gl=1; p=0,408). Administrarea corticosteroizilor sistemici s-a determinat la 57 (54,3%; ÎÎ 95% [44,9-63,5]) pacienți în lotul 1, mai puțini comparativ cu lotul 2: 76 (72,4%; ÎÎ 95% [63,4-80,8]) pacienți, ( $\chi^2=7,403$ ; gl=1; p=0,007).

Utilizarea beta-blocantelor a fost înregistrată mai frecvent la pacienții cu PC și ICC, comparativ cu cei fără ICC: 94 (89,5%; Î 95% [83,3-95,3]) pacienți versus 53 (50,5%; Î 95% [41,1-60,0]) pacienți, ( $\chi^2=38,118$ ; gl=1;  $p<0,0001$ ). În raport cu administrarea antiagregantelor, nu au existat diferențe semnificative între loturi: 37 (35,2%; Î 95% [26,0-44,1]) pacienți din lotul 1 versus 34 (32,4%; Î 95% [23,4-41,7]) pacienți din lotul 2, ( $\chi^2=0,192$ ; gl=1;  $p=0,662$ ).

**Tabelul 3.25. Tratamentul patogenetic utilizat la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

| Grupele de medicamente utilizate                  | Lot studiu (PC+ICC)<br>n=105 |      | Lot control (PC)<br>n=105 |      | P<br>gl=1                    |
|---------------------------------------------------|------------------------------|------|---------------------------|------|------------------------------|
|                                                   | Abs.                         | %    | Abs.                      | %    |                              |
| Bronhodilatatoare                                 | 19                           | 18,1 | 27                        | 25,7 | $\chi^2=1,782$ ; $p=0,182$   |
| Antiinflamatoare nesteroidiene                    | 21                           | 20,0 | 26                        | 24,8 | $\chi^2=0,685$ ; $p=0,408$   |
| Corticosteroizi sistemici                         | 57                           | 54,3 | 76                        | 72,4 | $\chi^2=7,403$ ; $p=0,007$   |
| Dopamină                                          | 2                            | 1,9  | 0                         | 0    | $\chi^2=0,338$ ; $p=0,561$   |
| Beta-blocante                                     | 94                           | 89,5 | 53                        | 50,5 | $\chi^2=38,118$ ; $p<0,0001$ |
| Antiagregante                                     | 37                           | 35,2 | 34                        | 32,4 | $\chi^2=0,192$ ; $p=0,662$   |
| Anticoagulante                                    | 83                           | 79,0 | 49                        | 46,7 | $\chi^2=23,578$ ; $p<0,0001$ |
| Antiaritmice                                      | 5                            | 4,8  | 1                         | 1,0  | $\chi^2=2,745$ ; $p=0,098$   |
| Diuretice                                         | 66                           | 62,8 | 64                        | 60,9 | $\chi^2=7,245$ ; $p=0,201$   |
| Sartani                                           | 28                           | 26,7 | 23                        | 21,9 | $\chi^2=0,647$ ; $p=0,421$   |
| Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotenzinei | 42                           | 40,0 | 41                        | 39,0 | $\chi^2=0,020$ ; $p=0,888$   |
| Antagoniștii canalelor ionilor de calciu          | 29                           | 27,6 | 15                        | 14,3 | $\chi^2=7,746$ ; $p=0,021$   |
| Nitrați                                           | 66                           | 62,9 | 0                         | 0    | $\chi^2=92,250$ ; $p<0,0001$ |
| Digitalice                                        | 22                           | 21,0 | 0                         | 0    | $\chi^2=24,574$ ; $p<0,0001$ |

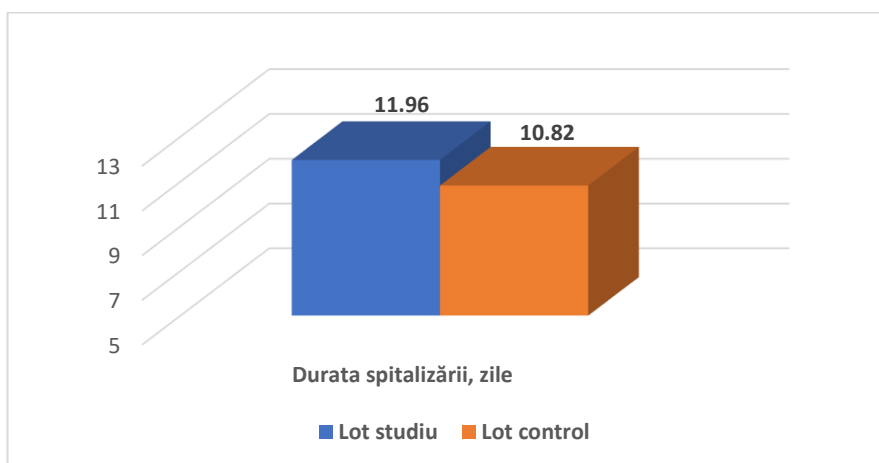
Administrarea anticoagulantelor a fost determinată mai frecvent la pacienții cu PC și ICC comparativ cu cei fără ICC: 83 (79,0%; Î 95% [66,0-98,1]) pacienți versus 49 (46,7%; Î 95% [23,0-74,1]) pacienți, ( $\chi^2=23,578$ ; gl=1;  $p<0,0001$ ). Antiaritmicele (amiodaronă), au fost indicate la 5 (4,8%; Î 95% [1,0-9,1]) pacienți din lotul 1, comparativ cu 1 (1,0%; Î 95% [0,0-3,1]) pacient din lotul 2 ( $\chi^2=2,745$ ; gl=1;  $p=0,098$ ).

Corijarea hipertensiunii arteriale cu ajutorul sartanilor a fost înregistrată la 28 (26,7%; Î 95% [18,8-36,2]) pacienți cu PC și ICC și la 23 (21,9%; Î 95% [14,0-30,0]) pacienți cu PC și fără ICC, ( $\chi^2=0,647$ ; gl=1;  $p=0,421$ ). Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotenzinei au fost administrați la 42 (40,0%; Î 95% [30,5-49,6]) pacienți din lotul 1 și la 41 (39,0%; Î 95% [29,3-48,8]) pacienți din lotul 2, ( $\chi^2=0,020$ ; gl=1;  $p=0,888$ ). Diferențe semnificative între loturi au fost

determinate în raport cu administrarea antagoniştilor canalelor ionilor de calciu: 29 (27,6%; ÎI 95% [18,2-36,5]) pacienţi cu PC şi ICC versus 15 (14,3%; ÎI 95% [7,7-21,2]) pacienţi cu PC fără ICC, ( $\chi^2=7,746$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,021$ ). În acelaşi timp, preparatele din grupul digitalicelor şi a nitraţilor au fost utilizate doar la pacienţii cu PC şi ICC: 22 (21,0%; ÎI 95% [13,6-29,5]) şi 66 (62,9%; ÎI 95% [53,7-72,1]).

### 3.2. Particularităţile evolutive la pacienţii cu pneumonie comunitară şi insuficienţă cardiacă cronică

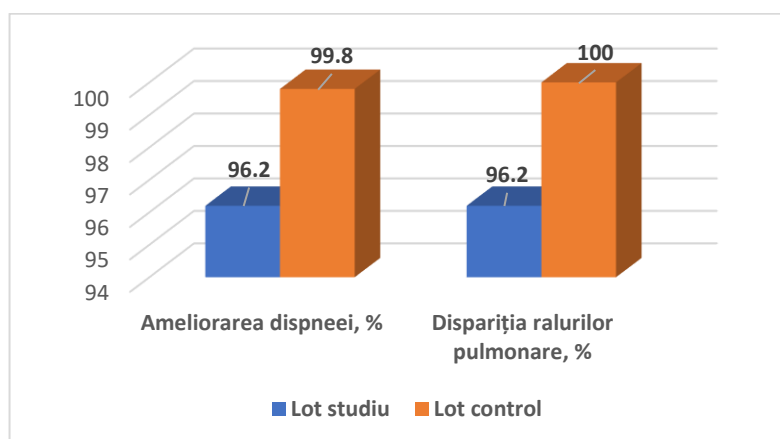
Evoluţia pneumoniilor comunitare a fost evaluată la finalul tratamentului, prin determinarea duratei spitalizării, parametrilor clinici, de laborator şi radiologici. Astfel, pacienţii cu pneumonie comunitară şi insuficienţă cardiacă cronică preexistentă au fost spitalizaţi mai multe zile, comparativ cu cei fără IC cronică:  $11,96 \pm 0,36$  versus  $10,82 \pm 0,28$  zile, semnificativ statistic ( $F=6,020$ ;  $p=0,012$ ) (Figura 3.15.). Durata mai mare a spitalizării la pacienţii cu PC şi ICC ar putea fi explicată prin evoluţia mai severă a pneumoniei, rata mai înaltă a complicaţiilor, precum şi decompensarea patologiilor concomitente, inclusiv a insuficienţei cardiace cronice, pe fundalul unui proces inflamator acut.



**Figura 3.15. Durata medie de spitalizare a pacienţilor din loturile cercetate, zile**

Dinamică clinică pozitivă la ziua a 10-a de spitalizare, manifestată prin ameliorarea dispneei au prezentat 95 (96,2%; ÎI 95% [92,0-99,5]) pacienţi din lotul 1 comparativ cu 104 (99,8%; ÎI 95% [100,0]) pacienţi din lotul 2, ( $\chi^2=4,078$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,143$ ). Saturaţia periferică cu oxigen mai mare sau egală cu 92%, măsurată prin pulsoximetrie, s-a determinat la ziua a 10-a la 98 (93,3%; ÎI 95% [87,9-97,9]) pacienţi din lotul 1, într-un număr semnificativ mai mic comparativ cu lotul 2 – 104 (99,0%; ÎI 95% [96,6-100,0]) pacienţi, ( $\chi^2=4,678$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,131$ ). Revenirea temperaturii corporale la valorile normale s-a înregistrat la 26 (86,6%; ÎI 95% [82,0-95,1]) pacienţi din lotul 1 versus 56 (100%; ÎI 95% [100,0]) pacienţi din lotul 2, ( $\chi^2=4,078$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,043$ ). Dispariţia ralurilor pulmonare, la fel a avut loc într-o rată mai mică la pacienţii cu PC şi ICC versus cei fără

ICC: 101 (96,2%; Î 95% [92,3-99,1]) pacienți și 105 (100%; Î 95% [100,0]) pacienți, respectiv, ( $\chi^2=2,294$ ; gl=1; p=0,129) (Figura 3.16.).



**Figura 3.16. Evoluția dispneei și a ralurilor pulmonare la ziua a 10-a de tratament a pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

Ulterior, am analizat evoluția parametrilor de laborator la pacienții cu PC și ICC, la ziua a 10-a de tratament. Astfel, valori ale leucocitelor mai mici sau egale cu  $9 \times 10^9/L$  s-au determinat la 82 (78,1%; Î 95% [70,6-86,5]) pacienți din lotul 1, valori ale VSH mai mici sau egale cu 10 mm/oră – 71 (67,6%; Î 95% [58,5-76,8]) pacienți și raportul neutrofile/limfocite mai mare sau egal cu 3 au prezentat 42 (40,0%; Î 95% [56,3-74,5]) pacienți din lotul 1, fără diferențe semnificative între loturi (Tabelul 3.26).

**Tabelul 3.26. Evoluția datelor de laborator la ziua a 10-a de tratament la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

|                                                                                        | Lot studiu<br>(PC+ICC),<br>n=105 |      | Lot control<br>(PC), n=105 |      | p,<br>gl=1               |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------|----------------------------|------|--------------------------|
|                                                                                        | Abs.                             | %    | Abs.                       | %    |                          |
| Leucocite $\leq 9 \times 10^9/L$                                                       | 82                               | 78,1 | 86                         | 81,9 | $\chi^2=0,476$ ; p=0,490 |
| VSH $\leq 10$ mm/oră                                                                   | 71                               | 67,6 | 62                         | 59,0 | $\chi^2=1,661$ ; p=0,197 |
| Raportul N/L $\geq 3$                                                                  | 42                               | 40,0 | 37                         | 35,2 | $\chi^2=0,507$ ; p=0,476 |
| VSH – Viteza de sedimentare a hematiilor; Raportul N/L – Raportul neutrofile/limfocite |                                  |      |                            |      |                          |

La a 10-a zi de tratament, tablou radiologic manifestat prin reabsorbția totală a infiltratului pulmonar a fost determinat la 88 (83,8%; Î 95% [74,7-90,6]) pacienți din lotul 1 și la 76 (72,3%; Î 95% [62,1-80,8]) pacienți din lotul 2 (Tabelul 3.27.). Evoluție finală radiologică caracterizată prin reabsorbția parțială a infiltratului pulmonar s-a întâlnit la 13 (12,3%; Î 95% [4,4-15,9]) pacienți din lotul 1 versus 29 (27,6%; Î 95% [17,8-30,3]) pacienți din lotul 2. Progresarea pneumoniei a survenit la 4 (3,8%; Î 95% [0,0-6,5]) pacienți din lotul 1 și nu s-a determinat la nici un pacient din lotul 2. Toate cazurile de progresare a pneumoniei la examenul radiologic au fost asociate cu evoluție severă și cu sfârșit nefast.

**Tabelul 3.27. Evoluția tabloului radiologic la ziua a 10-a de tratament la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

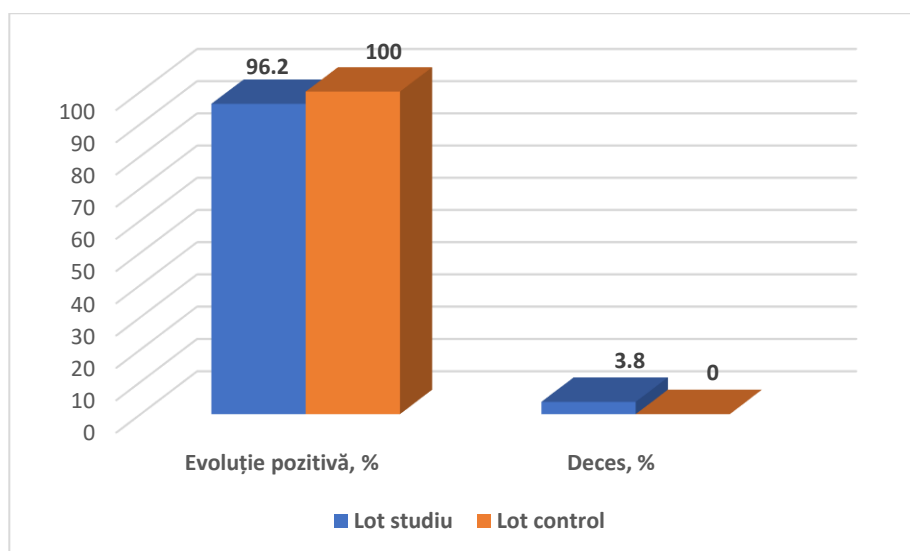
|                        | Lot studiu<br>(PC+ICC)<br>n=105 |      | Lot control<br>(PC)<br>n=105 |      | P<br>gl=1;                |
|------------------------|---------------------------------|------|------------------------------|------|---------------------------|
|                        | Abs.                            | %    | Abs.                         | %    |                           |
| Reabsorbție totală     | 88                              | 83,8 | 76                           | 72,3 | $\chi^2=10,236$ ; p=0,115 |
| Reabsorbție parțială   | 13                              | 12,3 | 29                           | 27,6 | $\chi^2=5,201$ ; p=0,245  |
| Progresarea pneumoniei | 4                               | 3,8  | 0                            | 0    | $\chi^2=1,414$ ; p=0,085  |

Ulterior, am evaluat necesitatea suportului cu oxigen la pacienții cu PC și ICC. Ventilație non-invazivă cu presiune pozitivă au necesitat semnificativ mai frecvent pacienții din lotul 1 - 23 (21,9%; ÎI 95% [18,5-29,1]), comparativ cu lotul 2, unde au fost 19 (9,5%; ÎI 95% [8,9-11,2]) pacienți. În același timp, oxigenoterapie prin mască/canulă nazală a fost necesară la 41 (39,0%; ÎI 95% [29,3-46,5]) pacienți din lotul 1 și la 32 (30,5%; ÎI 95% [27,9-35,9]) pacienți din lotul 2 (Tabelul 3.28.).

**Tabelul 3.28. Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică care au necesitat suport cu oxigen**

|                                              | Lot studiu<br>(PC+ICC)<br>n=105 |      | Lot control<br>(PC)<br>n=105 |      | p<br>gl=1                |
|----------------------------------------------|---------------------------------|------|------------------------------|------|--------------------------|
|                                              | Abs.                            | %    | Abs.                         | %    |                          |
| Ventilație non-invazivă cu presiune pozitivă | 23                              | 21,9 | 10                           | 9,5  | $\chi^2=5,177$ ; p=0,023 |
| Oxigenoterapie prin mască/canulă nazală      | 41                              | 39,0 | 32                           | 30,5 | $\chi^2=1,344$ ; p=0,246 |

Evoluție finală pozitivă la ziua a 10-a de tratament manifestată prin ameliorarea simptomelor clinice și paraclinice, au prezentat 101 (96,2%; ÎI 95% [92,3-99,1]) pacienți din lotul 1, iar la 4 (3,8%; ÎI 95% [0,9-7,7]) pacienți a survenit decesul. În același timp, în lotul 2, evoluție pozitivă au prezentat toți pacienții ( $\chi^2=4,078$ ; gl=1; p=0,043) (Figura 3.17.).



**Figura 3.17. Evoluția finală a bolii la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

Complicațiile pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică reprezintă principalele cauze de mortalitate atât intraspitalicească, cât și după externare din spital [196]. Evaluarea ratei comorbidităților la această categorie de pacienți, a fost unul dintre obiectivele acestui studiu. Astfel, insuficiența respiratorie acută a survenit semnificativ mai frecvent la pacienții din lotul 1 – 64 (60,9%; ÎI 95% [52,5-71,5]), cât și la cei din lotul 2 – 42 (40,0%; ÎI 95% [30,0-49,1]) pacienți, ( $\chi^2=0,840$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,004$ ), (Tabelul 3.29.).

**Tabelul 3.29. Distribuția pacienților în funcție de complicațiile pneumoniei comunitare**

| Complicațiile PC                                  | Lot studiu (PC+ICC)<br>n=105 |      | Lot control (PC)<br>n=105 |      | P<br>gl=1;                   |
|---------------------------------------------------|------------------------------|------|---------------------------|------|------------------------------|
|                                                   | Abs.                         | %    | Abs.                      | %    |                              |
| Insuficiență respiratorie acută                   | 64                           | 60,9 | 42                        | 40,0 | $\chi^2=0,840$ ; $p=0,004$   |
| Sindrom de detresă respiratorie acută             | 1                            | 1,0  | 0                         | 0    | $\chi^2=1,005$ ; $p=0,316$   |
| Edem pulmonar cardiogen                           | 5                            | 4,8  | 0                         | 0    | $\chi^2=5,122$ ; $p=0,024$   |
| Pneumomediastin                                   | 1                            | 1,0  | 0                         | 0    | $\chi^2=1,005$ ; $p=0,316$   |
| Revărsat pleural                                  | 41                           | 39,0 | 14                        | 13,3 | $\chi^2=17,958$ ; $p<0,0001$ |
| Șoc cardiogen                                     | 2                            | 1,9  | 0                         | 0    | $\chi^2=2,019$ ; $p=0,155$   |
| Epanșament pericardic                             | 16                           | 15,2 | 1                         | 1,0  | $\chi^2=14,401$ ; $p<0,0001$ |
| Edem cerebral                                     | 1                            | 1,0  | 0                         | 0    | $\chi^2=1,005$ ; $p=0,316$   |
| Sindrom de disfuncție multiplă de organe (MODS)   | 8                            | 7,6  | 0                         | 0    | $\chi^2=6,368$ ; $p=0,012$   |
| Colită asociată antibioticoterapiei               | 2                            | 1,9  | 4                         | 3,8  | $\chi^2=0,686$ ; $p=0,407$   |
| Trombembolia arterelor pulmonare                  | 2                            | 1,9  | 0                         | 0    | $\chi^2=2,019$ ; $p=0,155$   |
| Paroxisme de tahiaritmii atriale sau ventriculare | 5                            | 4,8  | 1                         | 1,0  | $\chi^2=2,745$ ; $p=0,098$   |

Prezența revărsatului pleural a avut o rată semnificativ mai mare la pacienții din lotul 1 versus lotul 2: 41 (39,0%; ÎI 95% [30,0-48,9]) și 14 (13,3%; ÎI 95% [7,1-20,7]), respectiv, semnificativ statistic ( $\chi^2=17,958$ ;  $gl=1$ ;  $p<0,0001$ ). Afectarea pericardului s-a atestat la 16 (15,2%; ÎI 95% [8,8-22,4]) pacienți, mai frecvent în lotul 1, comparativ cu lotul 2, unde aceasta s-a întâlnit la un singur pacient (1,0%; ÎI 95% [0,0-3,0]), ( $\chi^2=14,401$ ;  $gl=1$ ;  $p<0,0001$ ). Rata dezvoltării edemului pulmonar cardiogen a fost mai frecventă la pacienții cu PC și ICC – 5 (4,8%; ÎI 95% [1,1-9,2]) pacienți versus cei fără ICC, unde nu s-a atestat nici un caz ( $\chi^2=5,122$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,024$ ).

Aritmiile cardiace (fibrilația atrială paroxistică, tahicardia supraventriculară sau ventriculară paroxistică) au survenit nesemnificativ mai frecvent la pacienții din lotul 1 versus lotul 2: 5 (4,8%; ÎI 95% [1,0-9,6]) pacienți și 1 (1,0%; ÎI 95% [0,0-3,4]) pacient, respectiv, ( $\chi^2=2,745$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,098$ ). Colita asociată antibioticoterapiei s-a determinat la 2 (1,9%; ÎI 95% [0,0-4,6]) pacienți în lotul 1 și la 4 (3,8%; ÎI 95% [0,9-7,5]) pacienți în lotul 2, nesemnificativ statistic ( $\chi^2=0,686$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,407$ ).

La câte un pacient (1,0%) din lotul cu PC și ICC s-au întâlnit următoarele complicații: sindrom de detresă respiratorie acută, pneumomediastin și edem cerebral. Șocul cardiogen și tromboembolismul arterelor pulmonare au avut o frecvență mai mare în lotul 1 – câte 2 (1,9%; ÎI 95% [0,0-5,1]) pacienți, comparativ cu lotul 2, unde aceste complicații nu s-au atestat. Sindromul de disfuncție multiplă de organe (MODS) a fost diagnosticat exclusiv în lotul cu PC și ICC - 8 (7,6%) dintre cazuri.

### **3.3. Markerii stresului oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

În cadrul studiului, 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, superoxiddismutaza, catalaza) (Tabelul 3.30.).

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:  $236,60 \pm 64,35 \mu\text{M/L}$  și  $229,77 \pm 57,23 \mu\text{M/L}$ , respectiv, ( $F=0,660$ ;  $p=0,045$ ). 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, Anexa 1). Creșterea nivelului de AIM la pacienții cu PC și ICC

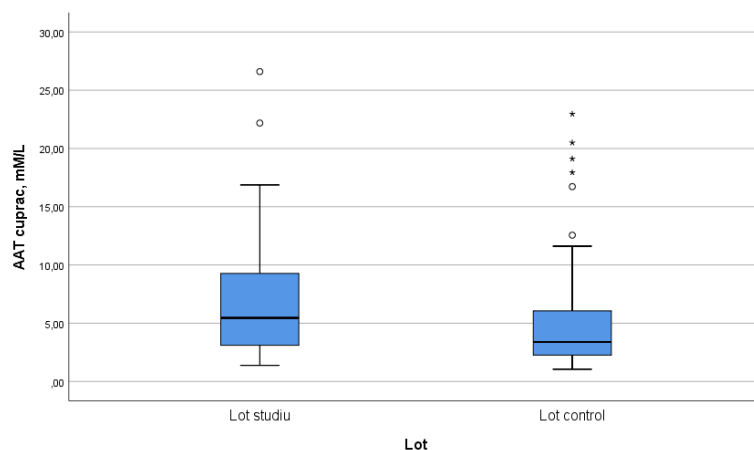
poate fi explicată prin interacțiunea complexă dintre stresul oxidativ crescut, hipoxia cronică și răspunsul inflamator persistent caracteristic pacienților cu insuficiență cardiacă cronică.

**Tabelul 3.30. Markerii stresului oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

| Parametrii stresului oxidativ                                                                                                                                                                                                      | Lot studiu (PC+ICC) |        | Lot control (PC) |        | F      | P     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------|------------------|--------|--------|-------|
|                                                                                                                                                                                                                                    | Media               | DS±    | Media            | DS±    |        |       |
| 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> |                     |        |                  |        |        |       |

Dialdehida malonică a avut o valoare medie mai mare în lotul 1 versus lotul 2:  $17,46 \pm 6,94 \mu\text{M/L}$  și  $16,07 \pm 4,72 \mu\text{M/L}$ , respectiv, ( $F=2,869$ ;  $p=0,092$ ). Valorile AGE-pentosidin-like la fel au fost mai mari la pacienții din lotul 1 ( $598,79 \pm 251,68 \mu\text{M/L}$ ) versus lotul 2 ( $544,55 \pm 197,20 \mu\text{M/L}$ ), ( $F=3,021$ ;  $p=0,084$ ). AGE-vesperlisin-like a fost la fel mai mare în lotul 1 comparativ cu lotul 2:  $449,14 \pm 169,38 \mu\text{M/L}$  versus  $455,24 \pm 160,66 \mu\text{M/L}$ , fără diferențe semnificative între loturi ( $F=0,072$ ;  $p=0,789$ ). Producții proteice de oxidare avansată au fost mai puțin exprimați la pacienții PC și ICC ( $95,21 \pm 63,05 \mu\text{M/L}$ ) comparativ cu cei fără ICC ( $105,95 \pm 55,21 \mu\text{M/L}$ ) ( $F=1,726$ ;  $p=0,190$ ).

Activarea compensatorie a statutului antioxidant la pacienții cu PC și ICC a fost manifestată prin creșterea activității antioxidante totale prin metoda CUPRAC, care a avut valori mai mari la pacienții din lotul 1 ( $6,70 \pm 4,62 \mu\text{M/L}$ ), comparativ cu cei din lotul 2 ( $4,99 \pm 2,29 \mu\text{M/L}$ ), mediana fiind de:  $Mn=5,45$ ;  $IIQ=6,19$  și  $Mn=3,38$ ;  $IIQ=4,01$ , respectiv, ( $F=7,647$ ;  $p=0,006$ ) (Figura 3.18.).



**Figura 3.18. Activitatea antioxidantă totală cu CUPRAC la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică,  $\mu\text{M/L}$**

Prin calcularea limitei inferioare a intervalului de încredere al mediei activității antioxidante totale pentru pacienții cu ICC și PC severă, a fost determinată o valoare prag a activității antioxidante totale prin metoda CUPRAC de  $4,90 \mu\text{M/L}$ .

Activitatea antioxidantă totală cu ABTS la fel a fost mai mare la pacienții cu PC și ICC:  $132,22 \pm 21,48 \mu\text{M/L}$ , comparativ cu cei fără ICC:  $128,23 \pm 22,21 \mu\text{M/L}$ , fără semnificație statistică. Valorile superoxidismutazei nu au fost cu diferențe semnificative între lotul 1 și lotul 2:  $62,72 \pm 13,37 \text{ u/c}$  și  $62,33 \pm 16,47 \text{ u/c}$ , respectiv. Valorile mediei s-au înregistrat după cum urmează:  $Mn=65,05$ ;  $IIQ=13,86$  și  $Mn=65,96$ ;  $IIQ=18,62$ , respectiv. În același timp, catalaza s-a determinat în valori mai mici la pacienții din lotul 1 ( $21,88 \pm 10,01 \mu\text{M/L}$ ), comparativ cu lotul 2 ( $23,16 \pm 11,54 \mu\text{M/L}$ ), nesemnificativ statistic.

Raportul MDA/AAT cu CUPRAC exprimă raportul prooxidantului (dialdehida malonică) la antioxidant (activitatea antioxidantă totală cu CUPRAC), în cazul în care acest raport este mai mare decât 1, semnaleză 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  $3,79 \pm 2,48$  ( $F=10,575$ ;  $p=0,001$ ).

### **3.4. Corelarea indicilor inflamatori și ai stresului oxidativ cu datele clinico-paraclinice, la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

Pentru confirmarea datelor obținute în cadrul studiului, am efectuat analiza corelațională a indicilor inflamatori și ai stresului oxidativ cu datele clinico-paraclinice. Astfel, fost determinată

o corelație pozitivă semnificativă a valorii medii a LDH cu prezența tusei productive ( $r_s=0,203$ ;  $p=0,038$ ), cu extinderea radiologică a infiltratului pulmonar ( $r_s=0,394$ ;  $p=0,025$ ), cu fracția de ejeție a ventriculului stâng ( $r_s=0,193$ ;  $p=0,048$ ) (Tabelul 3.31.). O corelație pozitivă semnificativă a existat între valorile LDH și valorile albuminei ischemic modificate ( $r_s=0,420$ ;  $p=0,010$ ), ceea ce reflectă o activare sistemică intensă a proceselor inflamatorii și oxidative la pacienții cu PC și ICC.

**Tabelul 3.31. Corelația valorilor lactatdehidrogenazei serice cu parametrii clinico-paraclinici la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

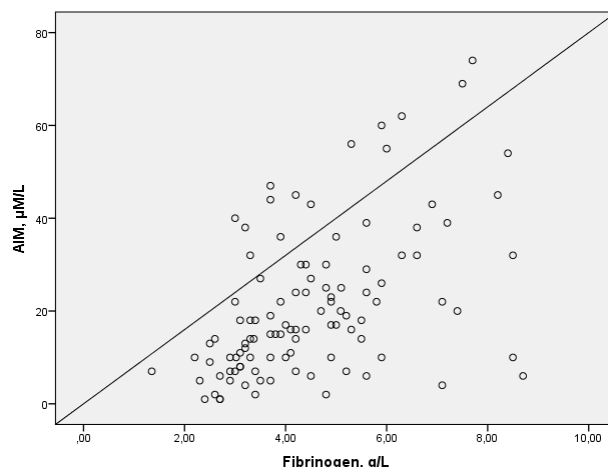
|                                               | Coeficientul de corelație Spearman, $r_s$ | P     |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|-------|
| Tuse productivă                               | 0,203                                     | 0,038 |
| Extinderea infiltratului pulmonar             | 0,394                                     | 0,025 |
| Albumina ischemic modificată, $\mu\text{M/L}$ | 0,420                                     | 0,010 |
| Fracția de ejeție a VS, %                     | 0,193                                     | 0,048 |

Ulterior, am determinat gradul de corelație între valorile fibrinogenului și parametrii clinico-paraclinici. Astfel, s-a atestat o corelație pozitivă cu albumina ischemic modificată ( $r_s=0,487$ ;  $p=0,045$ ) și cu viteza de sedimentare a eritrocitelor ( $r_s=0,522$ ;  $p<0,0001$ ) (Figura 3.19.). Aceste asocieri întăresc validitatea fibrinogenului ca marker inflamator activ și sugerează că procesele inflamatorii și oxidative la pacienții cu PC și ICC evoluează simultan (Tabelul 3.32.).

**Tabelul 3.32. Corelația fibrinogenului cu parametrii clinico-paraclinici la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

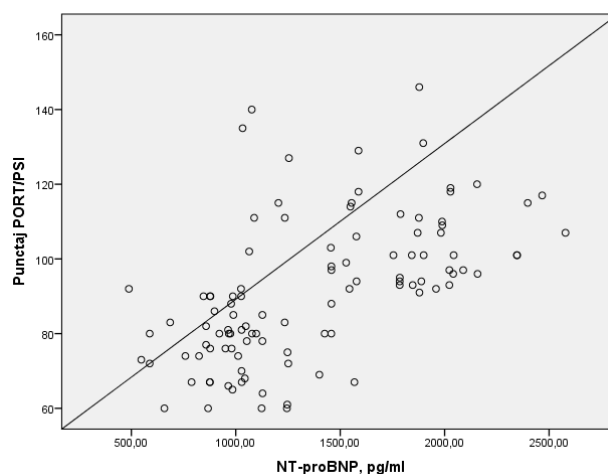
|                                                        | Coeficientul de corelație Spearman, $r_s$ | P         |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------|
| Leucocite, $\times 10^9/\text{L}$                      | 0,266                                     | $<0,0001$ |
| Produșii proteici de oxidare avansată, $\mu\text{M/L}$ | 0,212                                     | 0,030     |
| Albumina ischemic modificată, $\mu\text{M/L}$          | 0,487                                     | 0,045     |
| Viteza de sedimentare a eritrocitelor, mm/h            | 0,522                                     | $<0,0001$ |

În același context, fibrinogenul este unul dintre principalii factori care influențează VSH, astfel încât această relație este așteptată și validă din punct de vedere fiziopatologic. Ambele sunt utilizate pe scară largă ca markeri nespecfici ai inflamației, iar această asocieră întărește consistența datelor obținute în cadrul studiului nostru.



**Figura 3.19. Reprezentarea grafică a corelației fibrinogenului cu albumina ischemic modificată**

Utilitatea NT-proBNP în prezicerea severității pneumoniei comunitare, a fost confirmată prin determinarea unei corelații pozitive semnificative cu scorurile de severitate a pneumoniei. Astfel, cu scorul PORT/PSI s-a determinat cea mai bună corelație ( $r_s=0,650$ ;  $p<0,0001$ ), urmată de scorul DS-CRB-65 ( $r_s=0,326$ ;  $p=0,001$ ) și scorul CURB-65 ( $r_s=0,299$ ;  $p=0,002$ ) (Figura 3.20.).



**Figura 3.20. Reprezentarea grafică a corelației NT-proBNP cu scorul PORT/PSI**

Nivelurile de NT-proBNP au avut, de asemenea, o corelație pozitivă cu revărsatul pleural la radiografia toracelui ( $r_s=0,340$ ;  $p=0,040$ ) și cu necesitatea oxigenoterapiei ( $r_s=0,475$ ;  $p=0,005$ ) (Tabelul 3.33.). Rezultatele confirmă că NT-proBNP este un marker valoros pentru estimarea severității pneumoniei comunitare, în special atunci când este utilizat împreună cu scorurile validate (PORT/PSI, DS-CRB-65, CURB-65). Valoarea sa crește odată cu agravarea parametrilor clinici și hemodinamici, iar utilizarea acestuia poate ajuta în stratificarea riscului, decizia de internare la în secțiile de terapie intensivă și monitorizarea răspunsului la tratament.

**Tabelul 3.33. Corelația NT-proBNP cu parametrii clinico-paraclinici la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

|                             | Coeficientul de corelație Spearman, rs | P        |
|-----------------------------|----------------------------------------|----------|
| Revărsat pleural            | 0,340                                  | 0,040    |
| Necesitatea oxigenoterapiei | 0,475                                  | 0,005    |
| Punctajul conform PORT/PSI  | 0,650                                  | p<0,0001 |
| Punctajul conform CURB-65   | 0,299                                  | 0,002    |
| Punctajul conform DS-CRB-65 | 0,326                                  | 0,001    |

Utilitatea albuminei ischemic modificate în stratificarea severității și prognosticului PC la pacienții cu ICC a fost demonstrată prin corelația pozitivă cu valoarea serică a fibrinogenului ( $rs=0,487$ ;  $p=0,045$ ), cu valoarea RDW-SD ( $rs=0,314$ ;  $p=0,025$ ) și cu scorul PORT/PSI ( $rs=0,450$ ;  $p=0,025$ ). În același context, legătura strânsă dintre stresul oxidativ, inflamația sistemică și severitatea clinică în cadrul pneumoniei comunitare la pacienții cu ICC este reflectată de următoarele corelații: produșii proteici de oxidare avansată cu durata totală a spitalizării ( $rs=0,341$ ;  $p=0,041$ ), dialdehida malonică cu nivelul leucocitelor ( $rs=0,388$ ;  $p=0,050$ ), produșii finali ai glicării avansate pentosidin-like cu prezența revărsatului pleural la radiografia toracelui ( $rs=0,334$ ;  $p=0,001$ ).

Activitatea antioxidantă totală determinată prin metoda CUPRAC a avut o corelație pozitivă cu prezența epanșamentului pericardic ( $rs=0,357$ ,  $p=0,023$ ), cu grosimea septului interventricular ( $rs=0,392$ ,  $p=0,005$ ) și cu valorile creatinkinazei fracția MB ( $rs=0,351$ ,  $p=0,029$ ). O corelație semnificativă negativă a fost determinată cu valoarea medie a vitezei de sedimentare a eritrocitelor ( $rs=-0,454$ ,  $p=0,026$ ) (Tabelul 3.34.).

**Tabelul 3.34. Corelația valorilor activității antioxidante totale cu CUPRAC la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

|                                             | Coeficientul de corelație Spearman, rs | P     |
|---------------------------------------------|----------------------------------------|-------|
| Creatinkinaza fracția MB, $\mu\text{mol/L}$ | 0,351                                  | 0,029 |
| VSH, mm/h                                   | -0,454                                 | 0,026 |
| Epanșament pericardic                       | 0,357                                  | 0,023 |
| Grosimea septului interventricular, mm      | 0,392                                  | 0,005 |

Prin urmare, aceste rezultate indică faptul că activitatea antioxidantă totală este crescută în mod compensator în contextul comorbidităților cardiovasculare și al agravării simptomelor respiratorii, ca răspuns adaptativ al organismului la stresul oxidativ sistemic. În același timp, corelațiile negative cu parametrii de afectare cardiacă și cu valorile VSH sugerează un posibil rol dual al activității antioxidante totale: atât ca marker compensator al injuriei oxidative, cât și ca indicator al unor mecanisme de reglare antiinflamatoare în anumite contexte clinice (infecții respiratorii).

### Sinteza la capitolul 3

Pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică prezintă un profil clinic și paraclinic particular, determinat de interacțiunea complexă dintre cele două patologii. Cele mai frecvente comorbidități întâlnite în această categorie de pacienți includ hipertensiunea arterială, fibrilația atrială, diabetul zaharat, boala cronică renală și afecțiunile cerebrovasculare.

Manifestările clinice la debutul pneumoniei sunt frecvent atipice, răspunsul febril diminuat și agravarea dispneei preexistente reprezentând simptome frecvent întâlnite la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică preexistentă. Din punct de vedere auscultativ, tabloul clinic este dominat de murmur vezicular diminuat și de prezența ralurilor crepitante bilaterale. Pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică au prezentat o evoluție mai severă, extindere mai frecvent bilaterală a infiltratului pneumonic, durată mai mare a spitalizării, precum și o rată mai înaltă a mortalității intraspitalicești. Complicațiile care au survenit semnificativ mai frecvent la acești pacienți au fost: insuficiența respiratorie acută (cu necesitatea mai frecventă a ventilației non-invazive), revărsatul pleural, epanșamentul pericardic și sindrom al insuficienței multiple de organe.

Investigațiile imagistice au relevat predominarea patternului alveolar și prezența mai frecventă a revărsatului pleural la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică. Sindromul de răspuns inflamator sistemic a fost mai pronunțat la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, reflectat prin creșteri ale valorilor lactatdehidrogenazei serice, vitezei de sedimentare a eritrocitelor și a fibrinogenului. Lățimea distribuției eritrocitare (RDW-SD) a fost mai exprimată la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică. Creșterea RDW-SD în pneumonia comunitară pe fundal de insuficiență cardiacă reflectă eritropoeza inefficientă și mobilizarea redusă a fierului, influențată de inflamație și statut prooxidant. Astfel, nu doar anemia evidentă, exprimată prin scăderea valorilor hemoglobinei și a eritrocitelor, are impact asupra progresării insuficienței cardiace, dar și deficite minore ale substanțelor implicate în eritropoeză. Spectrul etiologic al pneumoniilor comunitare în această populație este variat, cu o predominanță a infecțiilor determinate de streptococi.

Stresul oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică se caracterizează prin predominarea proceselor prooxidative, ce vizează oxidarea proteinelor, manifestată prin creșterea mai pronunțată a valorilor albuminei ischemic modificate, iar activarea compensatorie a mecanismelor antioxidante a fost manifestată prin creșterea valorilor activității antioxidante totale. Totuși, echilibrul prooxidare/antioxidare la acești pacienți este dereglat, predominând reacțiile prooxidative, exprimat prin valori semnificativ mai mari ale Indicelui de stres oxidativ (raportul dialdehida malonică/activitatea antioxidantă totală).

Valorile NT-proBNP și ale prooxidantului (albumina ischemic modificată) au corelat cu severitatea pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Astfel, pentru identificarea pacienților cu risc crescut de evoluție severă a pneumoniilor comunitare, au fost determinate valorile prag ale NT-proBNP – 1665,73 pg/ml și ale albuminei ischemic modificate – 218,98  $\mu$ M/L. Aceste date contribuie la o mai bună stratificare a riscului și permit intervenții terapeutice timpurii, orientate spre prevenirea complicațiilor severe.

#### 4. APRECIEREA PARTICULARITĂȚILOR CLINICO-PARACLINICE ÎN FUNCTIE DE GRADUL INSUFICIENȚEI CARDIACE ȘI A SEVERITĂȚII PNEUMONIILOR COMUNITARE

##### 4.1. Evoluția pneumoniilor comunitare în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng

Fracția de ejeție a ventriculului stâng reflectă funcția sistolică a VS, calculată în conformitate cu datele ecocardiografice și reprezintă procentul de sânge expulzat de ventriculul stâng în sistolă, raportat la volumul său telediastolic [84]. În dependență de fracția de ejeție a ventriculului stâng, lotul pacienților cu PC și ICC a fost împărțit în 2 subloturi: sublotul 1 ( $FE \geq 50\%$ ) -  $n=90$  (fenotipul restrictiv al ICC) și sublotul 2 ( $FE \leq 49\%$ ) -  $n=15$  (fenotipul dilativ al ICC). Astfel, observăm că la pacienții noștri cu pneumonie dezvoltată pe fundal de insuficiență cardiacă cronică a prevalat disfuncția diastolică ceea ce se încadrează în fenotipul restrictiv al ICC [76, 78]. Au fost comparate criteriile clinice și paraclinice ale acestor două subloturi.

Dispneea la debutul bolii s-a determinat la 85 (94,4%; Î 95% [90,2-98,3]) pacienți din sublotul 1 și 13 (86,6%; Î 95% [81,1-92,0]) pacienți din sublotul 2, nesemnificativ statistic ( $\chi^2=2,808$ ;  $gl=2$ ;  $p=0,246$ ). Tabloul radiologic manifestat prin prezența infiltratului alveolar au prezentat 31 (34,4%; Î 95% [31,2-39,1]) pacienți din sublotul 1 și 7 (46,6%; Î 95% [42,4-50,2]) din sublotul 2, ( $\chi^2=0,858$ ;  $gl=2$ ;  $p=0,651$ ). Epanșamentul pleural la radiografia toracelui a fost prezent la 32 (35,5%; Î 95% [32,8-40,2]) pacienți din sublotul 1 și la 9 (60,0%; Î 95% [58,4-62,2]) pacienți din sublotul 2, nesemnificativ statistic ( $\chi^2=3,744$ ;  $gl=2$ ;  $p=0,154$ ).

Ulterior, am determinat răspunsul inflamator sistemic la acești pacienți (Tabelul 4.1.). Astfel, valorile medii ale leucocitelor în sublotul 1 au fost de  $10,55 \pm 7,57 \times 10^9/L$ , iar în sublotul 2 au fost  $9,21 \pm 3,48 \times 10^9/L$ , nesemnificativ statistic ( $F=0,454$ ;  $p=0,502$ ). Valorile RDW-SD au fost nesemnificativ mai mici la pacienții din sublotul 1 ( $47,56 \pm 5,84$  fL) comparativ cu cei din sublotul 2 ( $50,97 \pm 8,40$  fL), ( $F=3,821$ ;  $p=0,053$ ).

**Tabelul 4.1. Distribuția pacienților în funcție de valorile markerilor inflamației**

| Valorile markerilor inflamatori                                                                                                    | Sublot 1 ( $FE \geq 50\%$ )<br>$n=90$ |          | Sublot 2 ( $FE \leq 49\%$ )<br>$n=15$ |          | F     | P     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------|---------------------------------------|----------|-------|-------|
|                                                                                                                                    | Media                                 | DS $\pm$ | Media                                 | DS $\pm$ |       |       |
| Leucocite, ( $\times 10^9/L$ )                                                                                                     | 10,55                                 | 7,57     | 9,21                                  | 3,48     | 0,454 | 0,502 |
| RDW-SD, fL                                                                                                                         | 47,56                                 | 5,84     | 50,97                                 | 8,40     | 3,821 | 0,053 |
| VSH, mm/h                                                                                                                          | 22,21                                 | 16,18    | 14,23                                 | 13,63    | 2,707 | 0,103 |
| LDH, u/L                                                                                                                           | 226,58                                | 110,36   | 269,03                                | 102,34   | 1,939 | 0,167 |
| Fibrinogen, u/L                                                                                                                    | 4,56                                  | 1,64     | 4,21                                  | 1,38     | 0,607 | 0,438 |
| <i>RDW-SD – lățimea distribuției volumului eritrocitar; VSH – viteza de sedimentare a eritrocitelor; LDH - Lactatdehidrogenaza</i> |                                       |          |                                       |          |       |       |

Ulterior, am continuat prin compararea valorilor markerilor stresului oxidativ (Tabelul 4.2.). Astfel, albumina ischemic modificată a avut valori mai mici la pacienții din sublotul 1 comparativ cu sublotul 2: 228,49±58,96  $\mu\text{M/L}$  și 237,46±46,52  $\mu\text{M/L}$ , respectiv, fără semnificație statistică. Valorile AGE-pentosidin-like, AGE-vesperlisin-like, produșii proteici de oxidare avansată, dialdehida malonică nu au avut diferențe statistic semnificative între subloturile comparate.

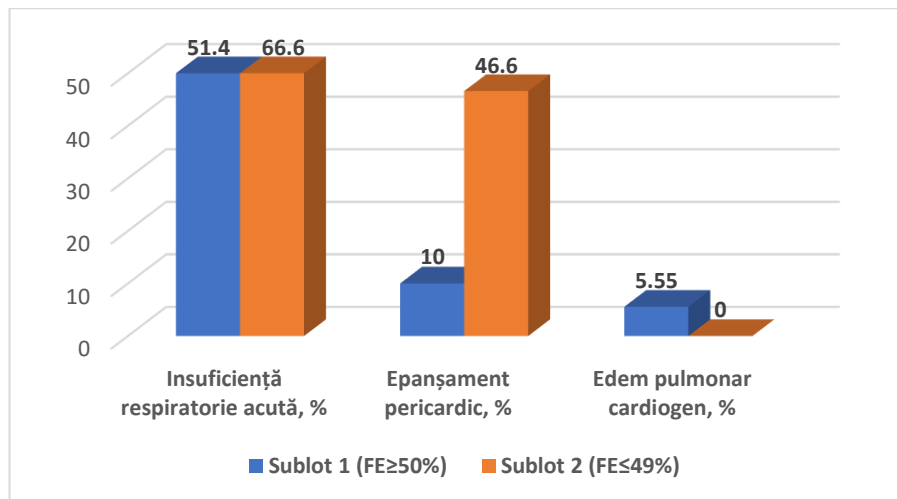
**Tabelul 4.2. Distribuția pacienților în funcție de valorile markerilor stresului oxidativ**

| Parametrii stresului oxidative                                                                                                                                                                                                   | Sublot 1 (FE $\geq$ 50%)<br>n=90 |                   | Sublot 2 (FE $\leq$ 49%)<br>n=15 |                   | F     | P     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|-------|-------|
|                                                                                                                                                                                                                                  | Media                            | Deviația standard | Media                            | Deviația standard |       |       |
| AIM, $\mu\text{M/L}$                                                                                                                                                                                                             | 228,49                           | 58,96             | 237,46                           | 46,52             | 0,314 | 0,577 |
| AGE-pentosidin -like, $\mu\text{M/L}$                                                                                                                                                                                            | 592,08                           | 250,70            | 639,05                           | 262,58            | 0,446 | 0,506 |
| AGE-vesperlisin-like, $\mu\text{M/L}$                                                                                                                                                                                            | 442,79                           | 174,24            | 487,29                           | 135,24            | 0,887 | 0,349 |
| PPOA, $\mu\text{M/L}$                                                                                                                                                                                                            | 94,58                            | 60,0              | 99,0                             | 81,37             | 0,063 | 0,803 |
| DAM, $\mu\text{M/L}$                                                                                                                                                                                                             | 17,73                            | 7,36              | 15,84                            | 3,16              | 0,951 | 0,332 |
| Catalaza, $\mu\text{M/L}$                                                                                                                                                                                                        | 22,10                            | 10,13             | 20,53                            | 9,42              | 0,317 | 0,575 |
| AAT cu CUPRAC, $\mu\text{M/L}$                                                                                                                                                                                                   | 6,58                             | 4,79              | 7,42                             | 3,45              | 0,428 | 0,514 |
| AAT cu ABTS, $\mu\text{M/L}$                                                                                                                                                                                                     | 132,55                           | 21,65             | 130,21                           | 21,07             | 0,152 | 0,698 |
| SOD, u/l                                                                                                                                                                                                                         | 32,81                            | 13,13             | 62,18                            | 15,22             | 0,028 | 0,868 |
| <i>AIM – Albumina ischemic modificată; AGE – Produșii finali ai glicării avansate; PPOA – Produșii proteici ai oxidării avansate; DAM – Dialdehida malonică; AAT – Activitatea antioxidantă totală; SOD – Superoxiddismutaza</i> |                                  |                   |                                  |                   |       |       |

Activitatea antioxidantă totală cu CUPRAC, activitatea antioxidantă totală cu ABTS, valorile superoxiddismutazei și ale nu s-au deosebit semnificativ între subloturile comparate.

Valorile medii ale NT-proBNP au fost semnificativ mai înalte în sublotul cu fracția de ejeecție a ventriculului stâng mai mică de 49%: 1142,54±362,30 pg/ml versus 1365,62±402,25 pg/ml, respectiv, (F=183,342; p<0,0001). De asemenea, s-a determinat o corelație slabă negativă între NT-proBNP și fracția de ejeecție a ventriculului stâng (rs=-0,314; p=0,027).

Analizând prezența complicațiilor pneumoniilor la acești pacienți, am constatat faptul că insuficiența respiratorie acută a fost cea mai frecventă complicație întâlnită în ambele loturi: 54 (51,4%; ÎI 95% [47,2-59,5]) pacienți din sublotul 1 și 10 (66,6%; ÎI 95% [59,8-75,5]) pacienți – sublotul 2, ( $\chi^2=0,042$ ; gl=1; p=0,838) (Figura 4.2.).

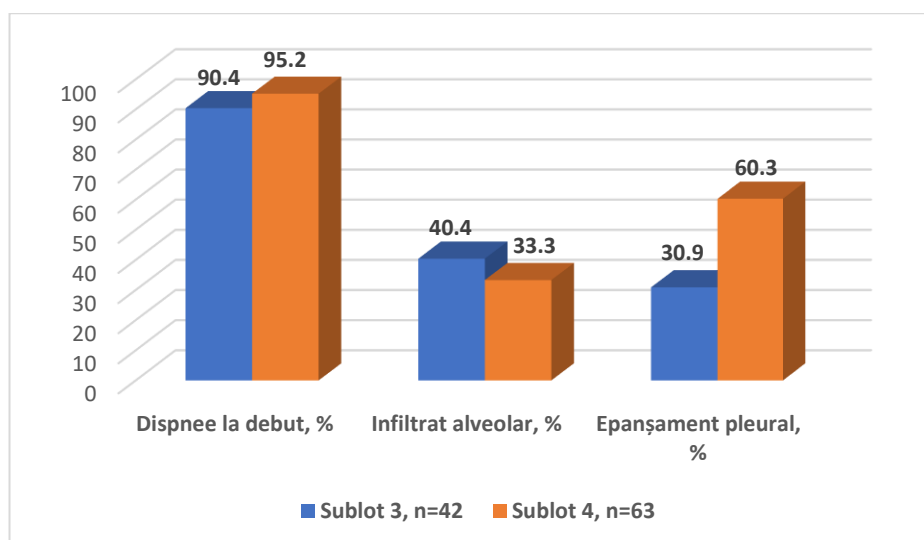


**Figura 4.2. Complicațiile pneumoniilor la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică în funcție de valorile fracției de ejeție a ventriculului stâng**

IRA a fost urmată de epanșamentul pericardic, care s-a întâlnit la 9 (10,0%; ÎI 95% [8,4-12,7]) pacienți din sublotul 1 și la 7 (46,6%; ÎI 95% [41,5-50,2]) pacienți din sublotul 2, semnificativ statistic ( $\chi^2=15,366$ ;  $gl=2$ ;  $p<0,0001$ ). Complicațiile care au fost prezente doar la pacienții din sublotul 1 au fost: edemul pulmonar cardiogen – 5 (5,55%; ÎI 95% [4,4-8,7]) pacienți, MODS – 8 (8,9%; ÎI 95% [8,4-9,7]) pacienți, trombembolia arterelor pulmonare – 2 (2,22%; ÎI 95% [1,4-4,7]) pacienți și edemul cerebral – 1 pacient (1,11%; ÎI 95% [0,9-2,7]). Decesul a survenit la 4 (4,44%; ÎI 95% [3,4-5,7]) pacienți din sublotul 1, comparativ cu sublotul 2, unde nu s-a întâlnit niciun deces în rândul pacienților.

#### **4.2. Evoluția pneumoniilor comunitare în dependență de clasa NYHA a insuficienței cardiace cronice**

În dependență de clasa NYHA a insuficienței cardiace cronice [82], lotul pacienților cu PC și ICC a fost împărțit în 2 subloturi: sublotul 3 (clasa NYHA II) -  $n=42$  pacienți și sublotul 4 (clasa NYHA III) -  $n=63$ . Am analizat datele clinico-paraclinice și de laborator ale acestor două subloturi. Astfel, dispnee la debutul bolii au prezentat 38 (90,4%) pacienți din sublotul 3 și 60 (95,2%) pacienți din sublotul 4, semnificativ statistic ( $\chi^2=20,058$ ;  $gl=2$ ;  $p=0,0001$ ). Prezența infiltratului alveolar la examenul radiologic au prezentat 17 (40,4%) pacienți din sublotul 3 și 21 (33,3%) pacienți din sublotul 4, ( $\chi^2=0,574$ ;  $gl=2$ ;  $p=0,750$ ). Epanșament pleural la radiografia toracelui s-a determinat la 13 (30,9%) pacienți din sublotul 3 și la 38 (60,3%) pacienți din sublotul 4, semnificativ statistic ( $\chi^2=20,331$ ;  $gl=2$ ;  $p=0,0001$ ), (Figura 4.3.).



**Figura 4.3. Datele clinico-paraclinice a pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, în dependență de clasa NYHA a insuficienței cardiace**

Ulterior, am evaluat valorilor markerilor stresului oxidativ (Tabelul 4.3.). Accentuarea stresului oxidativ pe măsura progresării insuficienței cardiace cronice este reflectată prin valori mai mari ale prooxidantului AGE-pentosidin-like la pacienții din sublotul 4 ( $648,12 \pm 268,95 \mu\text{M/L}$ ), comparativ cu sublotul 3 ( $524,78 \pm 204,78 \mu\text{M/L}$ ), ( $F=5,431$ ;  $p=0,005$ ).

**Tabelul 4.3. Nivelul valorilor markerilor stresului oxidativ în dependență de clasa NYHA a insuficienței cardiace cronice**

|                                                                                                                                                                                                                                    | Sublot 3 –<br>ICC II NYHA<br>n=42 |        | Sublot 4 –<br>ICC III NYHA<br>n=63 |        | F     | P     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------|------------------------------------|--------|-------|-------|
|                                                                                                                                                                                                                                    | Media                             | DS±    | Media                              | DS±    |       |       |
| AGE-pentosidin-like,<br>$\mu\text{M/L}$                                                                                                                                                                                            | 524,78                            | 204,78 | 648,12                             | 268,95 | 5,431 | 0,005 |
| AGE-vesperlisin-like,<br>$\mu\text{M/L}$                                                                                                                                                                                           | 401,81                            | 133,88 | 480,70                             | 183,69 | 2,981 | 0,053 |
| PPOA, $\mu\text{M/L}$                                                                                                                                                                                                              | 80,18                             | 45,35  | 105,23                             | 71,08  | 3,168 | 0,044 |
| DAM, $\mu\text{M/L}$                                                                                                                                                                                                               | 17,57                             | 8,86   | 17,39                              | 5,37   | 1,439 | 0,240 |
| AIM, $\mu\text{M/L}$                                                                                                                                                                                                               | 218,04                            | 57,91  | 237,59                             | 55,88  | 1,641 | 0,196 |
| Catalaza, $\mu\text{M/L}$                                                                                                                                                                                                          | 21,59                             | 11,53  | 22,07                              | 8,94   | 0,393 | 0,675 |
| AAT cu CUPRAC, $\mu\text{M/L}$                                                                                                                                                                                                     | 6,06                              | 4,05   | 7,12                               | 4,95   | 4,547 | 0,012 |
| AAT cu ABTS, $\mu\text{M/L}$                                                                                                                                                                                                       | 129,91                            | 21,86  | 133,76                             | 21,65  | 1,262 | 0,285 |
| SOD, u/L                                                                                                                                                                                                                           | 62,44                             | 15,45  | 62,90                              | 11,92  | 0,029 | 0,972 |
| <i>AIM – Albumina ischemic modificată; AGE – Producții finali ai glicării avansate; PPOA – Producții proteici ai oxidării avansate; DAM – Dialdehida malonică; AAT – Activitatea antioxidantă totală; SOD – Superoxiddismutaza</i> |                                   |        |                                    |        |       |       |

AGE-vesperlisin-like a avut următoarele valori: sublotul 3 -  $401,81 \pm 133,88 \mu\text{M/L}$  și în sublotul 4 -  $480,70 \pm 183,69 \mu\text{M/L}$ , nesemnificativ statistic ( $F=2,981$ ;  $p=0,053$ ). Producții proteici de oxidare avansată au avut valori mai mici la pacienții din sublotul 3 ( $80,18 \pm 45,35 \mu\text{M/L}$ ) versus sublotul 4 ( $105,23 \pm 71,08 \mu\text{M/L}$ ), diferențele au fost statistic semnificative ( $F=3,168$ ;  $p=0,044$ ).

Este de menționat faptul că, pe măsura progresării insuficienței cardiace cronice, activarea sistemului prooxidant (AGE-pentosidin-like) este contrabalansată de creșterea activității sistemului antioxidant. Astfel, activitatea antioxidantă totală prin metoda CUPRAC a avut valori mai mici la pacienții din subplotul 3 ( $6,06 \pm 4,05 \mu\text{M/L}$ ), comparativ cu cei din subplotul 4 ( $7,12 \pm 4,95 \mu\text{M/L}$ ), ( $F=4,547$ ;  $p=0,012$ ).

În aceeași ordine de idei, unii parametri ai răspunsului inflamator au fost mai exprimați la pacienții cu PC și ICC clasa III NYHA, comparativ cu PC și ICC clasa II NYHA (Tabelul 4.4.). Astfel, viteza de sedimentare a eritrocitelor a fost mai mare la pacienții din subplotul 4 comparativ cu cei din subplotul 3:  $22,95 \pm 7,98 \text{ mm/h}$  versus  $19,98 \pm 4,53 \text{ mm/h}$ , semnificativ statistic ( $F=6,621$ ;  $p=0,002$ ). Valorile lactatdehidrogenazei serice, la fel, s-au deosebit între subploturi:  $239,43 \pm 111,40 \text{ u/L}$  în subplotul 4 și  $228,13 \pm 109,38 \text{ u/L}$  în subplotul 3, respectiv,  $F=6,250$ ;  $p=0,002$ .

Valorile medii ale NT-proBNP au fost cu diferențe semnificative în subplotul 3 și subplotul 4, în dependență de clasa funcțională a ICC:  $1232,74 \pm 461,30 \text{ pg/ml}$  versus  $1464,64 \pm 504,75 \text{ pg/ml}$ , ( $F=384,352$ ;  $p<0,0001$ ). De asemenea, s-a determinat o corelație pozitivă între NT-proBNP și clasa NYHA a insuficienței cardiace ( $rs=0,413$ ;  $p=0,014$ ).

**Tabelul 4.4. Nivelul valorilor markerilor inflamatori în dependență de clasa NYHA a insuficienței cardiace cronice**

| Valorile markerilor inflamatori   | Sublot 3 –<br>ICC II NYHA<br>n=42 |        | Sublot 4 –<br>ICC III NYHA<br>n=63 |        | F     | P     |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--------|------------------------------------|--------|-------|-------|
|                                   | Media                             | DS±    | Media                              | DS±    |       |       |
| Leucocite, $\times 10^9/\text{l}$ | 9,13                              | 4,14   | 11,18                              | 8,50   | 1,313 | 0,271 |
| Neutrofile, %                     | 71,77                             | 16,28  | 71,42                              | 16,49  | 0,413 | 0,662 |
| VSH, mm/h                         | 19,98                             | 4,53   | 22,95                              | 7,98   | 6,621 | 0,002 |
| LDH, u/L                          | 228,13                            | 109,38 | 239,43                             | 111,40 | 6,250 | 0,002 |
| Proteina C-reactivă, u/L          | 33,34                             | 45,30  | 37,74                              | 65,55  | 0,868 | 0,421 |

Analizând severitatea pneumoniei comunitare la pacienții cu ICC în dependență de clasa funcțională NYHA, am determinat că conform punctajului mediu al scorului PORT/PSI, pneumonia a evoluat mai sever la pacienții cu PC și ICC III NYHA comparativ cu cei din subplotul cu PC și ICC clasa II NYHA:  $92,32 \pm 18,91$  versus  $89,69 \pm 20,58$  ( $F=51,720$ ;  $p<0,001$ ). Conform punctajului scorurilor CURB-65 și DS-CRB-65, nu am observat diferențe semnificative între subploturi. Rezultatele obținute indică că o evoluție mai severă a pneumoniei comunitare (conform scorului PORT/PSI) corelează cu avansarea clasei NYHA a insuficienței cardiace cronice. În contrast, scorurile CURB-65 și DS-CRB-65, care se bazează pe un set restrâns de parametri (nivelul de conștiență, ureea serică, frecvența respiratorie, tensiunea arterială și vârsta), nu au evidențiat diferențe semnificative între subploturi. Această observație reflectă limitările acestor scoruri simplificate în captarea impactului comorbidităților cronice asupra severității pneumoniei.

### 4.3. Analiza acurateții diagnostice a scorurilor de severitate a pneumoniilor comunitare (PSI/PORT, CURB-65, DS-CRB-65) în insuficiența cardiacă cronică

În conformitate cu obiectivul cinci al cercetării noastre, am determinat severitatea PC la pacienții cu IC cronică, în baza Protocolului Clinic Național „Pneumonia comunitară la adult” [20] și a următoarelor scoruri de severitate: CURB-65 [201], DS-CRB-65 [211], PSI/PORT [210]. Conform Protocolului Clinic Național „Pneumonia comunitară la adult”, referitor la clasificarea clinico-evolutivă a PC, în lotul 1 au fost 48 (45,7%) pacienți cu evoluție severă și 57 (54,3%) pacienți cu evoluție de gravitate medie. În lotul 2 au fost 23 (21,9%) pacienți cu pneumonii severe și 82 (78,1%) pacienți cu pneumonii de gravitate medie ( $\chi^2=12,257$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,0005$ ).

Conform scorului PORT/PSI, niciun pacient din lotul 1 nu s-a încadrat în clasa I de severitate, comparativ cu lotul 2, unde în clasa I au fost incluși 2 (1,9%; ÎI 95% [0,0-4,8]) pacienți ( $\chi^2=7,514$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,512$ ) (Tabelul 4.5.).

**Tabelul 4.5. Distribuția pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică în funcție de severitatea scorului PSI/PORT**

| Scorul PORT/PSI    | Lot studiu (PC+ICC)<br>n=105 |      | Lot control (PC)<br>n=105 |      | P<br>$gl=1$                  |
|--------------------|------------------------------|------|---------------------------|------|------------------------------|
|                    | Abs.                         | %    | Abs.                      | %    |                              |
| I (<51 puncte)     | 0                            | 0    | 2                         | 1,9  | $\chi^2=7,514$ ; $p=0,512$   |
| II (51-70 puncte)  | 16                           | 15,2 | 58                        | 55,2 | $\chi^2=58,414$ ; $p<0,0001$ |
| III (71-90 puncte) | 38                           | 36,2 | 42                        | 40,0 | $\chi^2=34,420$ ; $p=0,002$  |
| IV (91-130 puncte) | 47                           | 44,8 | 3                         | 2,9  | $\chi^2=68,758$ ; $p<0,0001$ |
| V (>131 puncte)    | 4                            | 3,8  | 0                         | 0    | $\chi^2=11,201$ ; $p=0,405$  |

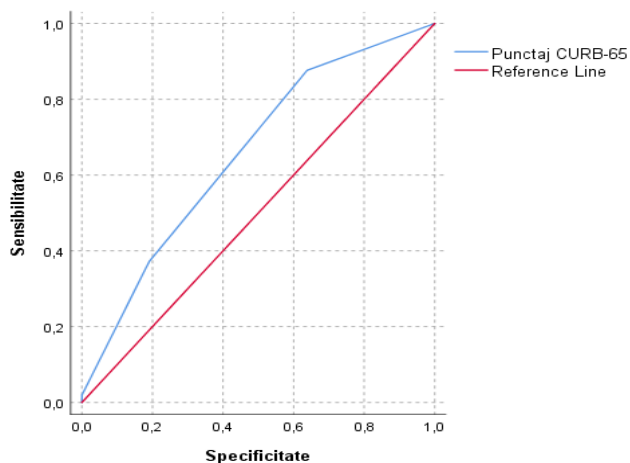
În Tabelul 4.6. poate fi observată o evoluție mai severă a pneumoniilor comunitare la pacienții cu ICC preexistentă (lotul 1), comparativ cu cei fără ICC (lotul 2), în dependență de media punctajului scorurilor de severitate ale PC. Astfel, conform mediei scorului PORT/PSI, pneumoniile comunitare au decurs mai grav la pacienții din lotul 1 comparativ cu lotul 2:  $91,27 \pm 19,18$  și  $67,89 \pm 13,75$ , respectiv, ( $F=103,004$ ;  $p<0,0001$ ).

**Tabelul 4.6. Scorurile de apreciere a severității pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică**

| Caracteristicile lotului | Lot studiu (PC+ICC) |          | Lot control (PC) |          | F       | P       |
|--------------------------|---------------------|----------|------------------|----------|---------|---------|
|                          | Media               | DS $\pm$ | Media            | DS $\pm$ |         |         |
| Punctaj PSI (PORT)       | 91,27               | 19,18    | 67,89            | 13,75    | 103,004 | <0,0001 |
| Punctaj CURB-65          | 1,27                | 0,69     | 0,83             | 0,72     | 19,876  | <0,0001 |
| Punctaj DS-CRB-65        | 2,30                | 0,82     | 0,90             | 0,77     | 160,570 | <0,0001 |

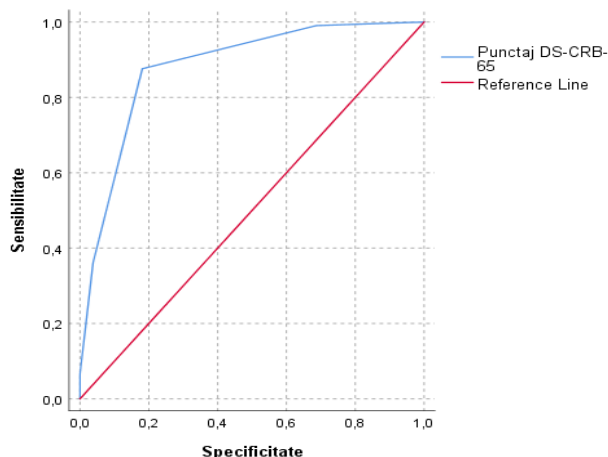
Conform punctajului CURB-65, la fel s-a observat o tendință spre evoluția mai severă a PC în lotul 1 comparativ cu lotul 2:  $1,27 \pm 0,69$  și  $0,83 \pm 0,72$ , respectiv, diferența fiind statistic semnificativă ( $F=19,876$ ;  $p<0,0001$ ). Punctajul DS-CRB-65 la fel a înregistrat o valoare medie mai mare la pacienții din lotul 1 ( $2,30 \pm 0,82$ ) comparativ cu lotul 2 ( $0,90 \pm 0,77$ ), respectiv, ( $F=160,570$ ;  $p<0,0001$ ).

La pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, care au avut o evoluție severă a pneumoniei și au necesitat spitalizare în secția de terapie intensivă, scorul CURB-65 a avut 47,12% sensibilitate și 87,96% specificitate, aria de sub curba ROC – 0,65 (Figura 4.4.).



**Figura 4.4. Sensibilitatea și specificitatea scorului CURB-65 la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

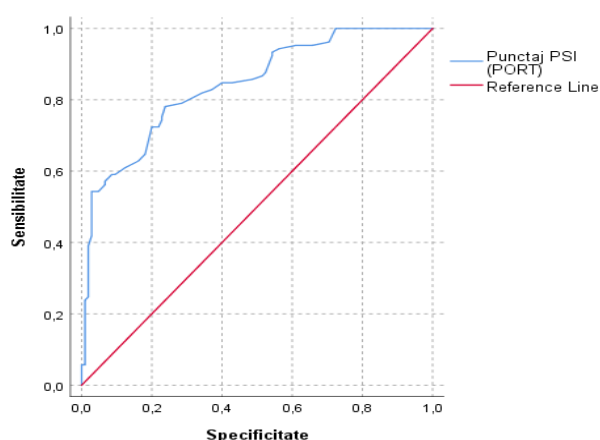
În același timp, scorul DS-CRB-65 a demonstrat o sensibilitate de 92,51% și specificitate de 88,74%, iar aria de sub curba ROC a fost de 0,88, (Figura 4.5.).



**Figura 4.5. Sensibilitatea și specificitatea scorului DS-CRB-65 la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

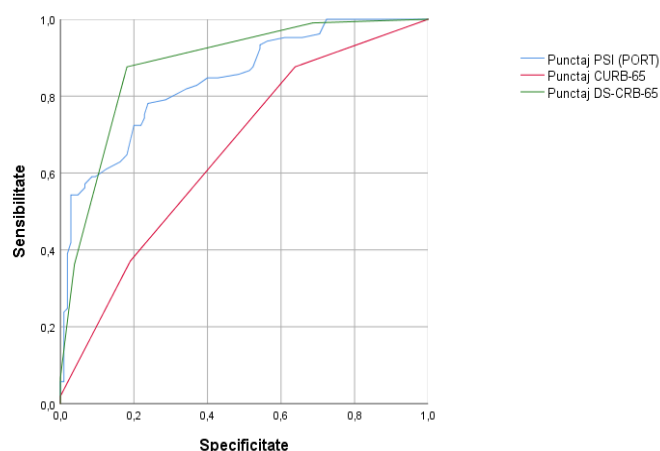
Scorul PORT/PSI este un instrument complex care integrează factori demografici, comorbidități, parametri clinici și paraclinici, iar scorul CURB-65 include factori simpli precum confuzia, ureea, frecvența respirației, tensiunea arterială și vârsta.

În același timp, scorul DS-CRB-65 este o versiune modificată și extinsă a scorului CRB-65, care include suplimentar parametri legați de decompensarea statusului funcțional (de exemplu, agravarea bolilor cronice, inclusiv insuficiența cardiacă), oferind astfel o evaluare mai nuanțată a severității pneumoniei comunitare, în special la pacienții cu multiple comorbidități. Valorile mai mari ale acestor scoruri în rândul pacienților cu PC și ICC sugerează o vulnerabilitate crescută a acestora în fața infecțiilor pulmonare, probabil printr-un cumul de factori: rezerva funcțională cardiopulmonară redusă, risc crescut de congestie pulmonară. Evaluând acuratețea diagnostică a scorului PORT/PSI, am observat că acesta a avut o sensibilitate de 59,45% și specificitate de 29,99% pentru pacienții cu evoluție severă a PC, care au necesitat spitalizare în secția de terapie intensivă, iar aria de sub curba ROC a fost de 0,84 (Figura 4.6.).



**Figura 4.6. Sensibilitatea și specificitatea scorului PORT/PSI la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică**

Prin urmare, scorul DS-CRB-65 este superior comparativ cu alte scoruri în stratificarea riscului severității pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, oferind o sensibilitate și specificitate mai bună (Figura 4.7.).



**Figura 4.7. Sensibilitatea și specificitatea scorurilor de severitate a pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică**

Evaluarea severității pneumoniei prin scorurile clasice a demonstrat unele limitări în estimarea prognosticului nefavorabil la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Dintre acestea, doar scorul DS-CRB-65 a prezentat o acuratețe diagnostică superioară, evidențiind o sensibilitate de 88,74% și o specificitate de 92,51%, cu o arie sub curba ROC de 0,88. Aceste rezultate sugerează că DS-CRB-65 este un instrument util pentru aprecierea severității pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă preexistentă.

#### 4.4. Elaborarea „Metodei de apreciere a prognosticului evoluției severe a pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică”

Identificarea pacienților cu insuficiență cardiacă cronică și risc crescut de evoluție severă a pneumoniei comunitare, rămâne a fi o provocare în practica clinică. La momentul actual, sunt cunoscute și aplicate în practica clinică mai multe scoruri de prezicere a severității pneumoniilor comunitare. Totuși, atât în protocoalele clinice naționale, cât și în ghidurile internaționale, nu există un scor de prognostic nefavorabil al pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. 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 (Tabelul 4.7.), 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, Anexa 1).

**Tabelul 4.7. Parametrii clinico-paraclinici incluși în analiza de regresie logistică**

| Variabila                                        | Coeficientul ( $\beta$ ) | ES    | Criteriul Wald ( $\chi^2$ ) | P     |
|--------------------------------------------------|--------------------------|-------|-----------------------------|-------|
| 1. Frecvența respirației pe minut                | 0,283                    | 0,151 | 3,096                       | 0,078 |
| 2. Frația de ejeție a ventriculului stâng, %     | -0,039                   | 0,036 | 1,205                       | 0,272 |
| 3. Albumina ischemic modificată, $\mu\text{M/L}$ | -0,042                   | 0,051 | 0,694                       | 0,405 |
| 4. Trombocite $\times 10^9/\text{L}$             | -,0003                   | 0,003 | 1,300                       | 0,254 |
| 5. Saturația cu oxigen a sângelui periferic, %   | -0,087                   | 0,032 | 7,369                       | 0,007 |
| 6. Prezența revărsatului pleural                 | 1,406                    | 0,433 | 10,559                      | 0,001 |
| 7. NT-proBNP, pg/ml                              | 3,096                    | 0,677 | 20,932                      | 0,000 |
| Constanta calculată                              | -2,511                   | 3,692 | 0,463                       | 0,496 |

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 4.8.).

**Tabelul 4.8. Formula de calcul pentru determinarea prognosticului evoluției severe a pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică**

| Variabila                                         | Coeficientul ( $\beta$ ) | ES    | Criteriul Wald ( $\chi^2$ ) | P     |
|---------------------------------------------------|--------------------------|-------|-----------------------------|-------|
| Revărsat pleural                                  | 1,406                    | 0,433 | 10,559                      | 0,001 |
| NT-proBNP $\geq 125$ 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  $\beta$  referitor la revărsatul pleural egal cu 1,406;

$k_2$  – coeficientul  $\beta$  referitor la NT-proBNP egal cu 3,096;

$k_3$  – coeficientul  $\beta$  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  $\geq 125$  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

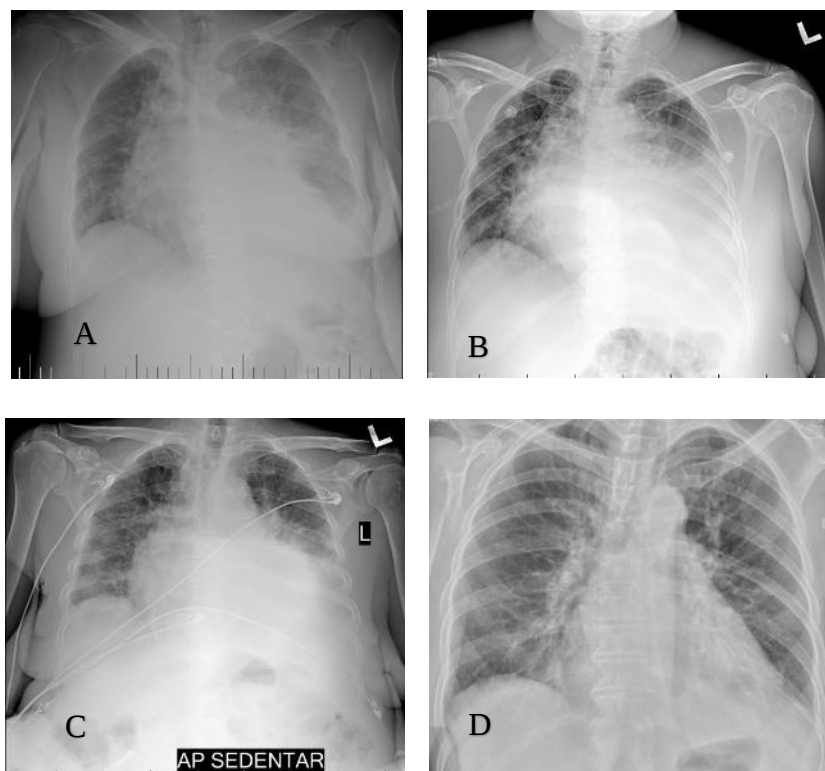
terapeutic precoce, cu scop de spitalizare timpurie în secția de terapie intensivă, corectarea posibilelor complicații și evitarea evoluției nefavorabile.

### **Caz clinic de evoluție severă a pneumoniei comunitare pe fundal de insuficiență cardiacă cronică.**

Drept exemplu de evoluție severă a pneumoniei comunitare la un pacient cu insuficiență cardiacă cronică, prezentăm un caz clinic. Pacienta B., 73 ani, internat în mod urgent cu trimitere de la medicul de familie, cu următoarele acuze: 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. La examenul obiectiv s-a determinat paliditatea tegumentelor, edeme moderate la nivelul gambelor bilateral. Auscultativ în plămâni: murmur vezicular diminuat bazal bilateral, raluri crepitante fine în ariile pulmonare inferioare bilateral, frecvența mișcărilor respiratorii – 22 respirații/minut, SpO<sub>2</sub> – 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 bătăi/minut, pulsul – 87 bătăi/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 (interpretată de către noi ca hepatomegalie congestivă).

În cadrul evaluării istoricului bolii, s-a determinat că pacienta suferă de insuficiență cardiacă cronică de 13 ani, hipertensiune arterială esențială de 20 ani, boala varicoasă a membrelor inferioare, anemie feriprivă gradul 2. În cadrul investigațiilor, la radiografia toracelui au fost determinate semne radiologice sugestive pentru pneumonie bilaterală, epanșament pleural pe stânga, congestie venoasă pulmonară pronunțată, cardiomegalie (Figura 4.8.A).

Pacienta a fost spitalizată în secția Terapie generală, cu diagnosticul: Pneumonie comunitară bilaterală polisegmentară, evoluție severă. 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, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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.



**Figura 4.8. Tabloul radiologic al pneumoniei comunitare la pacientă cu insuficiență cardiacă cronică. A. Examen radiologic în ziua 1 – infiltrație pulmonară în câmpurile pulmonare bilateral, lichid pleural pe stânga, congestie venoasă, cardiomegalie. B. Examen radiologic în ziua 3 – lichid pleural masiv pe stânga, infiltrație peribronhovasculară a țesutului pulmonar. C. Ziua 10 - se menține lichidul pleural pe stânga și infiltrație pulmonară. D. Tablou radiologic la sfârșitul tratamentului, ziua 24 – dinamică pozitivă, rezorbția procesului inflamator bilateral, se menține revărsat pleural minimal pe stânga.**

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  $\geq 125$  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.

A fost inițiată antibioticoterapia cu 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). De asemenea, pacientei i-au fost administrate: soluție Dopamină 10 mcg/kg/minut în infuziomet (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).

Modificările relevante din cadrul investigațiilor de laborator au fost următoarele:

Hemoleucograma: leucocite –  $3,64 \times 10^9/L$ , eritrocite –  $2,13 \times 10^{12}/L$ , hemoglobina – 78 g/L, hematocrit – 31,0%, MCH – 28,0 pg, MCV – 88,7 fL, trombocite –  $251 \times 10^9/L$ , neutrofile – 90,8%, VSH – 20 mm/h. Astfel, se determină un sindrom inflamator manifestat prin neutrofilie, VSH crescut și sindrom anemic (anemia bolii cronice).

Examenul biochimic al sângelui: 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  $\mu M/L$ , creatinina - 134,88  $\mu M/L$ , NT-proBNP – 2532,94 pg/ml. Aceste rezultate relevă retenție azotată slab exprimată (probabil pe fundalul hipotensiunii arteriale relative) și confirmă prezența insuficienței cardiace cronice.

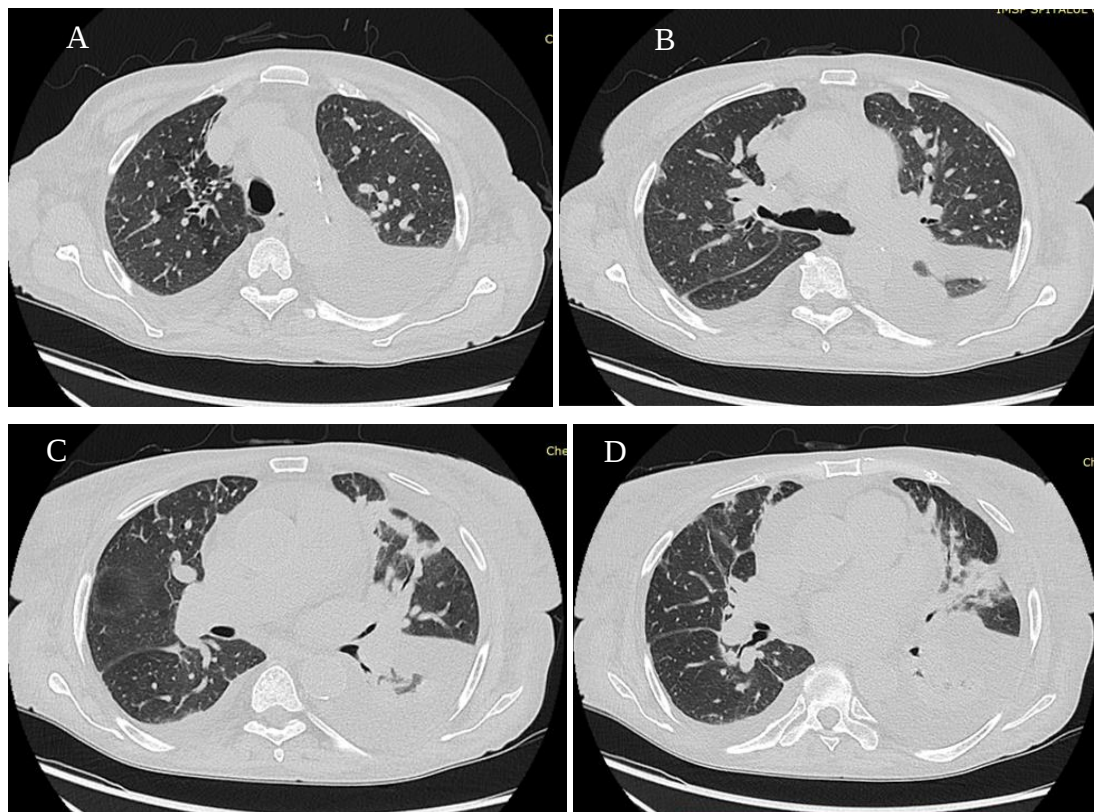
Au fost analizați și markerii stresului oxidativ: producții finali ai glicării avansate - pentosidin-like – 400,72  $\mu M/L$ , producții finali ai glicării avansate – vesperlin-like - 242,69  $\mu M/L$ , albumina ischemică modificată - 332,71  $\mu M/L$ , producții proteice ai oxidării avansate - 332,71  $\mu M/L$ , activitatea antioxidantă totală cu ABTS - 332,71  $\mu M/L$ , catalaza - 127,87  $\mu M/L$ , dialdehida malonică - 158,40  $\mu M/L$ , activitatea antioxidantă totală cu CUPRAC - 16,97 mM/L, superoxid dismutaza - 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.

La a treia zi de spitalizare, pacienta a relatat o agravare a dispneei, persistența sindromului febril, accentuarea junghiului toracic și o progresare a sindromului inflamator, manifestată prin leucocitoză (leucocite –  $15,9 \times 10^9/L$ ), creșterea valorilor VSH – 115 mm/h și a proteinei C-reactive – 164,7  $\mu M/L$ . La radiografia repetată a toracelui s-au determinat semne radiologice caracteristice pentru epanșament pleural masiv pe stânga. Modificări pneumopleurofibrotice și congestie venoasă, asociată cu infiltrație peribronhovasculară a țesutului pulmonar (Figura 4.8.B).

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.

Luând în considerație rezultatul sputoculturii, în cadrul căreia a fost determinat *Streptococcus viridans*  $10^6$  UFC, rezistent la mai mult de trei grupe de antibiotice, sensibil la

următoarele preparate: Doxiciclină, Linezolid, Cloramfenicol și Vancomicină. Astfel, tratamentul inițial a fost modificat cu Vancomicină 1 g la fiecare 12 ore, intravenos. De asemenea, au fost majorate dozele de diuretice și vasodilatatoare. La a 10-a zi de tratament, starea generală a pacientei s-a ameliorat, prin diminuarea dispneei și dispariția sindromului de impregnare infecțioasă, TA – 110/65 mmHg, SpO<sub>2</sub> – 92%.



**Figura 4.9. Tomografia computerizată a toracelui în ziua a 10-a de tratament – Semne CT pentru revărsat pleural bilateral, cu accent pe stânga. Modificări pneumopleurofibrotice medio-bazal bilateral asociate cu infiltrație peri-bronhovasculară. Congestie venoasă pulmonară. Cardiomegalie. Epanșament pericardic. Hipertensiune pulmonară. Limfostaza țesuturilor moi la nivelul investigat. A, B - Secțiune la nivelul traheei și bronhiilor principale, C, D - Secțiune la nivelul hililor pulmonari și lobilor inferior.**

Radiografia pulmonară la ziua a 10-a a fost cu dinamică ușor pozitivă, cu rezorbția parțială a modificărilor inflamatorii, persistența epanșamentului pleural bilateral (Figura 4.8.C). Pentru precizarea diagnosticului, s-a indicat efectuarea tomografiei computerizate a toracelui (Figura 4.9.), unde s-a determinat revărsat pleural bilateral, cu accent pe stânga, modificări pneumopleurofibrotice medio-bazale bilaterale asociate cu infiltrație peribronhovasculară, congestie venoasă pulmonară. Pacienta a fost transferată în secția de Terapie generală, pentru continuarea tratamentului. La ziua a 20-a de tratament, dinamica clinico-radiologică a fost cu ameliorarea dispneei, dispariția revărsatului pleural bilateral și rezorbția infiltrației pneumonice, pacienta fiind externată la domiciliu (Figura 4.8.D).

Particularitățile acestui caz clinic au fost următoarele: pacienta de 73 ani, cu comorbidități multiple, inclusiv insuficiență cardiacă cronică, internată cu tabloul clinic sugestiv pentru pneumonie comunitară, confirmată la radiografia toracelui. Agravarea stării generale a survenit la a patra zi de spitalizare, necesitând investigații suplimentare pentru precizarea diagnosticului. Astfel, radiografia pulmonară și ecocardiografia au confirmat apariția revărsatului pulmonar bilateral minimal și a epanșamentului pericardic. Managementul terapeutic ulterior al pacientei a inclus modificarea antibioticoterapiei conform antibioticogramei, adăugarea la tratament a dozelor necesare de diuretice, anticoagulante și vasodilatatoare, ceea ce a condus la o evoluție pozitivă, atât a pneumoniei comunitare, cât și a insuficienței cardiace.

**Concluzii:** Cazul clinic prezentat de noi, 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. De asemenea, în acest caz clinic a fost demonstrată aplicarea în practica clinică a Metodei de apreciere a prognosticului evoluției severe a pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, care a permis internarea timpurie în secția de terapie intensivă și evitarea unui prognostic nefavorabil.

#### **Sinteza la capitolul 4**

Evoluția pneumoniei comunitare în contextul insuficienței cardiace cronice, în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng, a evidențiat influența reciprocă a ambelor patologii. Progresia insuficienței cardiace cronice este asociată cu prezența efuziunii pleurale la radiografia toracelui, un statut prooxidant mai pronunțat (creșterea produșilor finali de glicare avansată și a produșilor proteici de oxidare avansată) și valori mai crescute ale markerilor statutului antioxidant (activitatea antioxidantă totală evaluată prin metoda CUPRAC). NT-proBNP a corelat atât cu gradul insuficienței cardiace, cât și cu severitatea pneumoniei comunitare.

Pacienții cu insuficiență cardiacă cronică mai frecvent au dezvoltat evoluție severă a pneumoniei comunitare (apreciată conform Protocolului Clinic Național „Pneumonia comunitară la adult”). Scorurile utilizate pentru evaluarea severității pneumoniei (CURB-65, PORT/PSI) s-au dovedit a avea o valoare predictivă limitată în estimarea prognosticului nefavorabil la pacienții cu

insuficiență cardiacă cronică. Doar scorul DS-CRB-65 a demonstrat o acuratețe superioară, cu o specificitate de 92,51% și o sensibilitate de 88,74%, având o arie sub curba ROC de 0,88.

Deoarece nici unul din scorurile existente nu interpretează separat pacienții cu pneumonie comunitară dezvoltată pe fundal de insuficiență cardiacă cronică, am încercat să obținem o formulă proprie de calcul a severității pneumoniilor la pacienții cu ICC. Reieșind din faptul că în cadrul studiului am obținut corelații ale NT-proBNP, prooxidanților (albumina ischemic modificată) cu severitatea PC, am întreprins regresia logistică, în baza căreia a fost elaborat un „Model propriu de estimare a riscului de evoluție severă a pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică”, care permite identificarea timpurie a pacienților cu risc crescut de evoluție nefavorabilă. Acest instrument de evaluare include următorii parametri: valoarea NT-proBNP, revărsat pleural evidențiat radiologic și saturația cu oxigen a sângelui periferic <92%. Modelul permite identificarea precoce, în 87,0% din cazuri, a pacienților cu risc crescut de evoluție severă, facilitând intervențiile terapeutice adecvate, reducerea riscului de complicații și prognostic nefavorabil.

## SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

Pneumonia comunitară continuă să fie una dintre cele mai importante patologii infecțioase ale adultului, fiind asociată cu o rată ridicată a mortalității și cheltuieli considerabile pentru sistemele de sănătate. Incidența pneumoniilor comunitare rămâne a fi constant crescută (5-12 cazuri la 1000 populație), atingând 25-40% la persoanele cu vârsta mai mare de 65 ani. Pneumonia comunitară reprezintă în continuare principala cauză de mortalitate prin boli infecțioase, iar numărul spitalizărilor asociate acesteia a crescut cu aproximativ 50% în ultimii 15 ani. Evoluția clinică a PC este influențată în mod semnificativ de prezența comorbidităților, insuficiența cardiacă cronică având un impact deosebit asupra severității și prognosticului bolii. La nivel global, prevalența insuficienței cardiace cronice se menține ridicată, fiind estimată la 1–2% în populația generală și ajungând la 10–20% în rândul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 70 și 80 de ani. Cu toate acestea, doar un număr limitat de studii au abordat problema pneumoniei comunitare în populația cu insuficiență cardiacă cronică, evidențiind astfel necesitatea unui studiu în acest sens [22, 74].

Stabilirea diagnosticului de pneumonie comunitară la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, rămâne a fi o provocare în practica clinică, atât a medicilor interniști, cât și în cea a pneumologilor, cardiologilor, medicilor de familie, medicilor ATI, medicilor urgențiști. Manifestările clinice similare ale acestor două entități nozologice, precum și tabloul clinic șters al pneumoniilor comunitare la pacienții vârstnici, fac dificilă abordarea unui singur concept clinic și amână inițierea managementului terapeutic corect. Ghidurile naționale și internaționale recomandă evaluarea gravității PC la prezentarea inițială. Mai multe scoruri de prognostic, cum ar fi CURB-65, DS-CRB-65 sau scorul PORT/PSI, au fost dezvoltate pentru a ajuta la stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului. Totuși, până la momentul actual, nu a fost elaborat un scor de prezicere a severității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică preexistentă [225, 226, 227].

În lucrarea noastră, ne-am propus o cercetare complexă a particularităților clinico-paraclinice, evolutive și de tratament a pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, precum și studierea impactului insuficienței cardiace asupra prognosticului și evoluției pneumoniilor. În acest sens, a fost realizat un studiu de cohortă prospectiv, în cadrul căruia au fost examinați și supuși tratamentului complex 210 pacienți, dintre care 105 – cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică (lot studiu), 105 – cu pneumonie comunitară și fără insuficiență cardiacă cronică (lot control).

Diagnosticul de pneumonie comunitară a fost stabilit conform criteriilor clinice și paraclinice stipulate în protocolul clinic național: prezența sindromului de impregnare infecțioasă, semne ale insuficienței respiratorii și confirmarea radiologică a infiltratului pulmonar [20]. Diagnosticul de insuficiență cardiacă cronică a fost presupus în baza simptomelor și semnelor tipice pentru

insuficiența cardiacă cronică: dispnee, fatigabilitate, tahipnoe, edeme gambiene, raluri pulmonare subcrepitante, revărsat pleural [82]. Confirmarea diagnosticului a fost posibilă la pacienții la care a fost determinată majorarea peptidelor natriuretice în ser și la care au fost prezente dovezi de alterare structurală sau funcțională a cordului la examenul ecocardiografic [20, 32, 84, 228].

Vârsta pacienților din lotul cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică a fost cuprinsă între 50 și 92 ani și a constituit în medie  $70,6 \pm 8,89$  ani. Conform unui studiu efectuat de către Conrad N. et al., unde a fost cercetată incidența și prevalența insuficienței cardiace la pacienții din Marea Britanie, între anii 2002-2014, vârsta medie a acestora a fost similară cu cea din cadrul studiului de față –  $76,7 \pm 12,6$  ani [229]. În studiile recente, prevalența ICC este mai mare la vârstnici, fiind peste 10% la cei cu vârsta egală sau mai mare de 70 de ani [230, 231].

Datele relatate în Ghidului Societății Europene de Cardiologie (2021) privind insuficiența cardiacă cronică, demonstrează că femeile sunt mai predispuse decât bărbații de a dezvolta ICC – în mai mult de 50% dintre cazuri [89]. Rezultate diferite au fost obținute în cadrul studiului nostru, unde ponderea femeilor cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică nu a fost semnificativ mai mare decât cea a bărbaților: 54,3% și 45,7%, respectiv. În registrul Swede-HF, femeile au constituit 55% dintre pacienții diagnosticați cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată, comparativ cu doar 29% dintre cei cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă. Alte studii observaționale au confirmat în mod constant o prevalență mai ridicată a femeilor în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată, susținând ipoteza conform căreia sexul feminin ar putea fi asociat cu o susceptibilitate crescută la dezvoltarea acestui fenotip de insuficiență cardiacă [232, 233]. Deși în studiul nostru ponderea femeilor nu s-a deosebit semnificativ de cea a bărbaților, în lotul PC și ICC au predominat pacienții cu fracția de ejeție păstrată (fenotipul restrictiv).

Conform etiologiei, insuficiența cardiacă cronică la pacienții noștri a fost de genезă diferită: ischemică – 15,2%, valvulară – 1,0% și mixtă (hipertensivă, aritmogenă, ischemică, valvulară) – 83,8%. Date similare au fost obținute de către Bragazzi N. et al., care au efectuat o analiză sistematică a cauzelor care duc la apariția insuficienței cardiace. Au fost analizate datele din 195 de țări, între anii 1990 și 2017. Astfel, cauzele principale ale IC în 2017 au fost: cardiopatia ischemică în 26,5% dintre cazuri, hipertensiunea arterială – 26,2% cazuri, alte cardiomiopatii – 6,5% și etiologia valvulară – 2,7% cazuri [234].

Analizând prezența și rolul comorbidităților la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, am ajuns la concluzia că hipertensiunea arterială a fost cea mai frecventă patologie concomitentă – 98,0% cazuri. Diabetul zaharat de tip 2 a fost înregistrat la fel cu o frecvență mai mare la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă comparativ cu lotul de control – 39,0%, urmat de boala cerebrovasculară – 44,8%, bronșita cronică simplă –

27,6%, boala cronică renală – 20,0%, fibrilația atrială – 51,4%, anemia cronică – 21,9%, dislipidemie – 19,0%, afecțiune hepatică cronică – 12,4%, hipotioridie – 7,6%. Date similare au fost obținute și de către Smeets M. et al., în cadrul unui studiu în care au cercetat comorbiditățile asociate insuficienței cardiace. Hipertensiunea arterială s-a aflat, de asemenea, pe primul loc – în 48% cazuri, fiind urmată de cardiopatia ischemică – în 31% cazuri și fibrilația atrială – în 29% cazuri [235].

Impactul comorbidităților la pacienții spitalizați pentru pneumonie comunitară a fost evaluat și de către Hespanhol V. et al., în cadrul unui studiu retrospectiv, care a inclus 36366 pacienți. Au fost analizate datele demografice și clinice ale tuturor pacienților cu vârsta de 18 ani și peste, internați pentru pneumonie comunitară, incluși în registrul național de sănătate al Portugaliei în cursul anului 2015. Astfel, diabetul zaharat s-a întâlnit la 5892 (16,3%) pacienți, bronșita cronică - la 4337 (12%) pacienți, boala cronică renală - la 4106 (11,4%) pacienți, boala cerebrovasculară - la 2388 (6,6%) pacienți [40].

Ulterior, am analizat simptomele de debut ale pneumoniei la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică. Am constatat că dispneea a fost prezentă la debutul bolii la majoritatea pacienților: 98 (93,3%), urmată de tuse seacă - 41 (39,0%) pacienți și tuse productivă - 26 (24,8%) pacienți. Am observat și tendința de tuse mucopurulentă mai frecventă în lotul pacienților cu pneumonie comunitară fără insuficiență cardiacă cronică, comparativ cu cei cu insuficiență cardiacă: 34 (32,4%) pacienți și 21 (20,0%) pacienți, respectiv,  $p=0,050$ . Junghiul toracic la debut au prezentat doar 8 (7,6%) pacienți. Date asemănătoare au fost obținute și în cadrul unui studiu efectuat de către Young Sung Cha et al., care a avut scopul de a determina datele clinice și de laborator la pacienții internați cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică. Simptomele de debut cel mai frecvent înregistrate au fost: dispneea (90,5%), disconfortul retrosternal (44,2%) și tusea (38,8%) [236].

În studiul nostru, lipsa sindromului febril s-a determinat la majoritatea pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică – 71,4%. Atât imunosensescența (dereglarea imunității celulare și umorale datorată vârstei), cât și insuficiența cardiacă cronică, ar putea duce la alterarea răspunsului febril în infecții acute. De exemplu, Ahkee et al. [237] au demonstrat că absența febrei și a leucocitozei (ambele trăsături ale unui răspuns imun adecvat) se asociază cu o mortalitate crescută în cazurile de pneumonie comunitară la pacienții vârstnici. Peste 60% dintre persoanele vârstnice cu pneumonie comunitară nu dezvoltă febră, chiar și în cazul infecțiilor severe. S-a demonstrat că o reacție febrilă diminuată este corelată cu un risc crescut de deces la această categorie de pacienți [238].

În același timp, în insuficiența cardiacă cronică are loc o tulburare a termoreglării fizice și chimice, afectarea termogenezei, iar în consecință – un răspuns febril deficitar. Scăderea nivelului

de excitabilitate a neuronilor termosensibili ai centrului de reglare al diencefalului, la fel, este caracteristică pentru insuficiența cardiacă. În cadrul studiului de față, un răspuns febril atenuat ar putea fi explicat atât prin prezența modificărilor la nivelul centrului de termoreglare, care apar în cursul patologiei cardiovasculare, cât și din cauza administrării mai frecvente la acești pacienți a medicamentelor, cum ar fi: beta-blocantele, vasodilatatoarele sau inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei, care, la rândul lor, inhibă receptorii de angiotenzină și duc la creșterea pierderii de căldură [239].

Analizând prezentarea clinică a pneumoniei în loturile de cercetare, am observat că la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică murmurul vezicular diminuat local și ralurile crepitante bilaterale s-au detectat la auscultație semnificativ mai frecvent, comparativ cu lotul de control. Murmurul vezicular diminuat îl explicăm atât prin umplerea parțială a alveolelor cu exsudat inflamator, cât și prin prezența revărsatului pleural și obezitatea, în unele cazuri. Ralurile crepitante bilaterale (expresia sindromului de condensare pulmonară) s-au întâlnit mai frecvent la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică: 39,0% versus 19,0%. Acestea se deosebesc de ralurile subcrepitante, care semnifică sindromul bronșic și se datorează hipersecreției bronșice (cauzate de infecție, stază) și tulburărilor permeabilității bronșice (din inflamația mucoasei și stază). Înregistrarea mai frecventă a ralurilor crepitante bilaterale în lotul de studiu (39,0%), este în acord cu extinderea bilaterală a opacităților pulmonare la radiografia toracelui (60,0%) [33].

Totodată, menționăm că ralurile sibilante (reflecția clinică a obstrucției bronșice, determinată de edem al mucoasei, spasm al mușchilor bronșici) au fost detectate semnificativ mai frecvent la auscultația pacienților cu pneumonie comunitară fără insuficiență cardiacă – 14,3% versus 5,7%. Ralurile sibilante la pacienții noștri le interpretăm ca o bronhoconstricție tranzitorie, datorată: infecției (la unii pacienți posibil cu SARS-CoV-2 cu test negativ), obstrucției locale a bronhiei de drenaj cu spută vâscoasă, iar pentru pacienții cu insuficiență cardiacă, este valabil și fenomenul de stază. Congestia la nivelul mucoasei bronșice se datorează vascularizării puternice (rețelele vasculare peribronșice, rețelele vasculare în submucoasa fiecărei bronhiole). Din aceste două rețele, plexul vascular al submucoasei este situat relativ mai aproape de suprafața epitelială a căilor respiratorii, unde se presupune că capilarele se localizează în limita a 100 micrometri de lumen, astfel, chiar și congestia minimală în acest pat vascular poate provoca îngustarea bronșică [240].

Modificările radiologice la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, în cadrul studiului nostru, au fost manifestate prin apariția infiltratului de tip alveolar în 67,6% cazuri, infiltrat de tip interstițial – 15,2% cazuri și opacități de tip mixt – 17,1% cazuri. Extinderea bilaterală a infiltratului s-a întâlnit cel mai frecvent – 60,0% cazuri, urmată de

extinderea polisegmentară a infiltratului – 25,7% cazuri, segmentară (1-2 segmente) – 9,5% cazuri și lobară – 4,8% cazuri. În susținerea datelor obținute de către noi, autorii Bobylev et al., au determinat caracteristicile clinice și evolutive ale pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și au determinat prezența infiltratului de tip alveolar la 60% dintre pacienți, iar infiltratul de tip interstițial – la 32% pacienți. În același studiu, afectarea multilobară s-a întâlnit în 52% dintre cazuri, iar afectarea unui singur lob – 48% cazuri, ceea ce este în contradicție cu rezultatele obținute de noi [60]. În încercarea de a oferi o explicație a patternului interstițial (sticlă mată, reticulație) la pacienții noștri, ne-am raportat la faptul că o parte din pacienți au fost colectați în perioada pandemiei COVID-19. Deși, testele de diagnostic a infecției SARS-CoV-2 au fost negative, nu putem exclude situații de infecție COVID-19 prezentă, dar cu test negativ.

Prezența epanșamentului pleural la examenul radiologic, la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă preexistentă, a fost semnificativă - 39,0% versus 13,3%. Localizarea bilaterală a revărsatului pleural s-a întâlnit mai frecvent în lotul 1 comparativ cu lotul 2: 23,8% și 7,6%, respectiv, iar localizarea unilaterală: 15,2% și 5,7%, respectiv. Aceste date pot fi explicate atât prin revărsat pleural parapneumonic, cât și prin creșterea presiunii hidrostatice la nivelul circulației pulmonare cauzată de insuficiența ventriculară stângă din insuficiența cardiacă cronică. Datele noastre sunt susținute de un studiu de cohortă prospectiv, condus de către Bartoli A. et al., care au analizat prezența revărsatului pleural la pacienții internați cu insuficiență cardiacă cronică decompensată: 67,5% dintre pacienți au prezentat revărsat pleural la examenul radiologic, dintre care 53,6% - localizare bilaterală, și doar 15,6% - localizare unilaterală [241].

Dean et al. [242] au evaluat rata epanșamentului pleural la pacienții cu pneumonie comunitară internați în departamentul de urgență, aceasta fiind determinată la 14,5% dintre pacienți. Prezența epanșamentului pleural a corelat semnificativ cu vârsta pacienților și cu valorile peptidelor natriuretice ( $p < 0,05$ ). Pacienții cu revărsat pleural au avut rate mai mari de internare (77% versus 57%), durata de spitalizare mai lungă (2,8 versus 1,3 zile) și un risc crescut de deces la 30 de zile (95% ÎÎ; 2,0–3,5;  $p < 0,001$ ). Aceste date sunt asemănătoare cu cele obținute în cadrul studiului nostru și confirmă asocierea mai frecventă a revărsatului pleural cu prezența insuficienței cardiace concomitente, precum și cu o evoluție mai severă a pneumoniei comunitare [243].

Ulterior, am evaluat răspunsul inflamator sistemic la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică concomitentă. Dintre componentele clinice ale acestui sindrom, am observat frecvența mișcărilor respiratorii semnificativ mai mare la pacienții din lotul de studiu, ceea ce este confirmat prin înregistrarea mai frecventă a dispneei inspiratorii și de tip mixt în acest lot de pacienți. În ceea ce privește datele de laborator, am determinat valori mai crescute ale vitezei de sedimentare a eritrocitelor, fibrinogenului și lactatdehidrogenazei serice. Astfel, valoarea medie

a VSH, deși nu foarte ridicată, a fost semnificativ mai mare la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică -  $29,89 \pm 19,47$  mm/h. Datele noastre sunt susținute de alte studii, în care a fost cercetat rolul VSH la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Astfel, Cesari et al., Vasan et al., au evidențiat că, la pacienții cu ICC, valorile crescute ale VSH sunt asociate cu forme mai severe ale bolii și un prognostic mai nefavorabil [244, 245]. Ca și posibile mecanisme ale creșterii vitezei de sedimentare a eritrocitelor la această categorie de pacienți sunt: inflamația cronică persistentă din insuficiența cardiacă cronică, urmată de eliberarea de citokine proinflamatorii, care, la rândul lor, stimulează producția hepatică de proteine de fază acută, în special de fibrinogen. La rândul său, fibrinogenul interacționează cu suprafața eritrocitelor și favorizează agregarea acestora [246].

Totuși, contrar așteptărilor noastre, valoarea medie a vitezei de sedimentare a hematiilor, nu a fost mult crescută. Considerăm că aceasta rezultă din proprietățile reologice ale corpurilor sferice aflate într-un tub de lichid. Astfel că, viteza sedimentării spontane a corpurilor sferice (hematiilor) este potențată de proteine proinflamatorii (fibrinogenul), de scăderea vâscozității sângelui. Pe de altă parte, activitatea de prosedimentare a fibrinogenului, poate fi diminuată de alte proteine, de exemplu, de albumina ischemic modificată (care a fost semnificativ mai crescută la pacienții din lotul de studiu). De asemenea, concentrația crescută de pigmenti biliari în sânge (în cazul nostru, bilirubina totală și cea directă) și variațiile pronunțate ale lățimii eritrocitare (RDW-SD semnificativ crescut în lotul de studiu) sunt factori recunoscuți ce diminuează viteza de sedimentare a hematiilor [247].

Un alt parametru al hemoleucogramei - lățimea distribuției eritrocitare (RDW-SD) - în studiul nostru a fost semnificativ mai mare în lotul cu pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică. RDW-SD reflectă direct variabilitatea volumului eritrocitar, care este influențată de echilibrul între producția, maturarea și distrugerea eritrocitelor. Asocierea dintre valoarea RDW-SD și decompensarea insuficienței cardiace cronice a fost demonstrată într-o meta-analiză realizată de Shao și colab. [248], unde s-a evidențiat că fiecare creștere cu 1% a valorii distribuției volumului eritrocitar se asociază cu un risc crescut cu 19% de apariție a evenimentelor cardiovasculare adverse majore (95% ÎÎ; 1,08–1,30), cu un risc de mortalitate cu 12% mai mare (95% ÎÎ; 1,08–1,16).

În prezent, RDW-SD rămâne un parametru important pentru evaluarea sindromului anemic și a diagnosticului precoce al deficitului de fier, de vitamina B12, deficit de acid folic la pacienții cu volum mediu eritrocitar normal, ceea ce explică ipoteza că RDW-SD este direct proporțional cu severitatea insuficienței cardiace, cu valoarea peptidelor natriuretice și cu afectarea structurală a ventriculului stâng [249, 250]. Totodată, Qiang Ren et al. au demonstrat o corelație pozitivă între valoarea RDW-SD și severitatea pneumoniei comunitare și cu markerii proinflamatori [134].

Creșterea RDW-SD în pneumonia comunitară pe fundal de insuficiență cardiacă reflectă eritropoeza inefficientă și mobilizarea redusă a fierului, influențată de inflamație și statut prooxidant. Astfel, nu doar anemia evidentă, exprimată prin scăderea valorilor hemoglobinei și a eritrocitelor, are impact asupra progresării insuficienței cardiace, dar și deficite minore ale substanțelor implicate în eritropoeză [251, 252].

În studiul nostru, fibrinogenul (reactant al fazei acute) a fost semnificativ mai crescut la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, comparativ cu cei fără insuficiență cardiacă. Considerăm că această creștere se datorează nu doar sindromului de răspuns inflamator în cadrul pneumoniilor, dar și inflamației cronice preexistente din insuficiența cardiacă. În susținerea acestei idei, vine și reacția monocitară mai exprimată la pacienții din lotul de studiu, or, monocitele din sângele periferic (precursori ai macrofagelor tisulare) reflectă un proces inflamator cronic prezent în insuficiența cardiacă cronică. Participarea monocitelor în această inflamație de grad mic este multilaterală: fagocitoza proceselor de degradare celulară, eliberarea substanțelor biologice active (inclusiv a produșilor stresului oxidativ, a prostaglandinelor), interacțiunea cu sistemul de coagulare/fibrinoliză, eliminarea inhibitorilor inflamației și a antioxidanților (catalaza din macrofagele tisulare) [177].

În contextul inflamației cronice din insuficiența cardiacă cronică, există dovezi care susțin faptul că fibrinogenul reprezintă un factor de prognostic nefavorabil în bolile cardiovasculare. Rolul său în creșterea riscului cardiovascular este atribuit capacității de a favoriza agregarea plachetară, creșterea vâscozității plasmatice și formarea fibrinei [253]. Într-un studiu realizat de Stec et al. [254], în care au fost analizate nivelurile de fibrinogen la 2.632 de subiecți, folosind o metodă modernă de imunoprecipitare, s-a observat o corelație directă între valorile fibrinogenului și factorii de risc cardiovasculari.

De asemenea, cercetarea efectuată de Kotbi et al. [255] a evidențiat o corelație între nivelul de fibrinogen și severitatea bolii coronariene, respectiv riscul cardiovascular, în rândul pacienților marocani. O meta-analiză extinsă a confirmat existența unei corelații moderat puternice între concentrațiile plasmatice de fibrinogen și riscul de boală coronariană [256]. În plus, Song et al. [257] au demonstrat că fibrinogenul constituie un factor independent de predicție pentru reinfarct după intervenția coronariană percutană la pacienții cu sindrom coronarian acut.

Într-un studiu retrospectiv, condus de către Meng Z. et al., s-a investigat valoarea prognostică a fibrinogenului în predicția mortalității la 90 de zile în rândul pacienților critici internați cu decompensarea insuficienței cardiace cronice. Au fost incluși 554 de pacienți, care au fost împărțiți în două grupuri în funcție de valoarea prag a fibrinogenului stabilită prin analiza curbei ROC: <284 mg/dl (nivel scăzut) și ≥284 mg/dl (nivel crescut). Pacienții cu niveluri crescute de fibrinogen au prezentat un risc de deces la 90 de zile de 3,33 ori mai mare (95%; ÎI 2,15–5,15) comparativ cu

cei cu niveluri scăzute. Aceste rezultate susțin ipoteza că nivelurile crescute de fibrinogen reprezintă un predictor independent al mortalității în insuficiența cardiacă cronică [258].

În cercetarea noastră, valorile lactatdehidrogenazei și a neutrofilelor au fost semnificativ mai mari în lotul pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, comparativ cu lotul de control. Într-un studiu asemănător, condus de către Hendy M. et al, a fost cercetat rolul lactatdehidrogenazei și neutrofilelor în prezicerea prognosticului pneumoniei comunitare. Astfel, valorile LDH au variat de la 266 la 1424 U/l, cu o medie de  $598,1 \pm 286,79$  U/l. Neutrofilele au variat între 49,4 și 84,5%, cu o valoare medie de  $63,23 \pm 15,99\%$ . A fost determinată o corelație semnificativă directă între valoarea neutrofilelor, lactatdehidrogenazei cu scorul CURB-65 [259]. Creșterea valorilor LDH la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică poate fi explicată prin hipoperfuzie tisulară și activarea metabolismului anaerob, ceea ce duce la producția crescută de lactat, urmată de creșterea activității LDH, atât la nivelul miocardului, plămânilor, dar și altor organe, în cazul dezvoltării sindromului de insuficiență multiplă de organe [260, 261].

În contrast cu statutul proinflamator mai exprimat, manifestat prin creșterea fibrinogenului, lactatdehidrogenazei, VSH, nu am relevat un nivel mai crescut al proteinei C-reactive la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă preexistentă, deși valorile medii ale proteinei C-reactive în ambele loturi au pledat în favoarea inflamației sistemice - 35,98 mg/L și 47,30 mg/L. Acest fapt ar putea fi explicat prin variabilitatea individuală a răspunsului inflamator, care poate fi influențată de factori genetici, comorbidități, severitatea bolii și medicamentele administrate. În particular, utilizarea statinelor sau inhibitorilor enzimei de conversie a angiotenzinei la pacienții cu ICC, reduc nivelul proteinei C-reactive, care este sintetizată în principal de hepatocite ca răspuns la semnalizarea interleukinei-6. Or, patternul inflamator dominant în ICC este reprezentat de concentrații crescute ale interleukinei-1. Statinele posedă efecte antiinflamatorii și reduc concentrațiile medii ale proteinei C-reactive cu 15-30%, prin: inducerea sintezei endoteliale a oxidului nitric; inhibarea expresiei moleculelor de adeziune, cum ar fi molecula de adeziune celulară vasculară și molecula de adeziune intercelulară; atenuarea expresiei citokinelor proinflamatorii și chemokinelor [262].

În al doilea rând, numărul de zile de la îmbolnăvire până la spitalizare, în ambele loturi a fost în medie de 7 zile, ceea ce se încadrează în dinamica nivelurilor proteinei C-reactive, care începe a se micșora între ziua a 6-a-10-a de la debutul bolii, în special fiind influențată de administrarea preparatelor antiinflamatorii nonsteroidiene la etapa de prespital. În al treilea rând, obezitatea de gradul II și obezitatea morbidă au fost înregistrate semnificativ mai frecvent la pacienții din lotul cu pneumonie și insuficiență cardiacă cronică. Acest fapt, suprapus cu valori ridicate ale bilirubinei serice în lotul de studiu, sugerează o rată mai mare de boală a ficatului

metabolic asociată și cu o posibilă scădere a sintezei hepatice de proteină C-reactivă [263, 264]. Rezultatele noastre contravin cu datele raportate de către Flanders et al., care au menționat că valorile proteinei C-reactive sunt utile pentru prezicerea severității pneumoniei comunitare. La 173 de pacienți adulți cu tuse acută, dacă nivelul limită al proteinei C-reactive a fost mai mare sau egal cu 40 mg/L, sensibilitatea și specificitatea acesteia au fost de 70% și 90%, respectiv [34].

Un alt aspect observat de noi în cadrul studiului a fost reacția leucocitară deficitară în sângele periferic, atât la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, cât și la cei fără insuficiență cardiacă. O parte din explicațiile oferite pentru valorile proteinei C-reactive sunt valabile și în cazul leucocitozei deficitare (spitalizarea la a 7-a zi de la debutul simptomelor pneumoniei, administrarea de preparate antiinflamatoare nesteroidiene la etapa de prespital). Totodată, în literatura de specialitate există noțiunea de hemopoieză clonală cu potențial nedeterminat, descrisă în mai multe contexte clinice, inclusiv în insuficiență cardiacă cronică, în imunosenescență, în hipertensiune pulmonară, în dislipidemie. Această hemopoieză clonală este diferită de sindroamele mielodisplastice și presupune variații ale răspunsului inflamator, de exemplu creșterea numărului de celule mieloid mutante (cu leucocitoză deficitară ca răspuns la infecție) și accentuarea reacției monocitar/macrofagale. Considerăm că reacția leucocitară tisulară locală, de asemenea, se încadrează în hemopoieza clonală cu potențial nedeterminat [265]. Aceasta a fost evidențiată la pacienții în lotul de studiu prin frecvență mai mică a sputei mucopurulente, culoarea galbenă-verzuie a expectorațiilor fiind determinată de prezența mieloperoxidazei leucocitelor.

Măsurarea raportului neutrofile/limfocite (raportul între răspunsul imunitar înăscut datorat în principal neutrofilelor și imunitatea adaptivă susținută de limfocite) s-a dovedit a fi un marker util și accesibil în cadrul diagnosticului infecțiilor bacteriene, în particular al pneumoniilor, infecției COVID-19, sepsisului. Recent, acest indice a fost propus ca criteriu suplimentar scorului PORT/PSI, pentru prezicerea severității bolii [266]. Cataudella E et al. au demonstrat că raportul N/L este util în prezicerea mortalității în primele 30 de zile ( $p < 0,001$ ) și a avut rezultate mai bune decât scorul PORT/PSI ( $p < 0,05$ ), scorul CURB-65, proteina C-reactivă și numărul de leucocite ( $p < 0,001$ ) [267]. În contrast, în cadrul studiului efectuat de către noi, raportul N/L mai mare sau egal cu 3 s-a întâlnit în proporții similare în loturile cercetate (65,7% și 62,9%, respectiv), acest fapt îl explicăm prin reacția leucocitară neutrofilică diminuată la pacienții noștri, inclusiv datorită imunosenescenței, or, vârsta medie în loturile de cercetare a fost de  $70,6 \pm 8,89$  ani și  $68,7 \pm 7,56$  ani, respectiv.

În ceea ce privește numărul de trombocite în sângele periferic, trombocitoza este o reacție previzibilă în cadrul inflamației sistemice [265]. Conform rezultatelor noastre, valorile medii ale trombocitelor în ambele loturi de cercetare s-au încadrat în limitele de referință, dar au fost

semnificativ mai mici la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică. În opinia noastră, aceasta se datorează administrării de medicație antiplachetară (acid acetilsalicilic) și anticoagulantă (trombocitopenia relativă indusă de heparină).

În studiul nostru, s-au observat că valorile bilirubinei au fost semnificativ mai mari (deși încadrate în limita valorilor de referință) în lotul pacienților cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică concomitentă, apărute pe fundalul infecției pulmonare și bolii ficatului metabolic asociate. Referitor la valori scăzute ale protrombinei și colesterolului seric total, acestea mai probabil sunt atribuite medicației anticoagulante și hipolipemiante administrate la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, ceea ce corelează cu datele literaturii de specialitate [268, 269].

Nivelurile de NT-proBNP, în cadrul studiului de față, au fost semnificativ mai mari la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, comparativ cu lotul de control:  $1371,88 \pm 498,91$  pg/ml versus  $58,19 \pm 48,22$  pg/ml,  $p < 0,0001$ . Utilizând metoda convențională (determinarea limitei inferioare a ÎÎ 95% a mediei NT-proBNP), a fost calculată valoarea prag a NT-proBNP pentru evoluția severă a pneumoniei comunitare la pacienții cu ICC de  $1665,73$  pg/ml. Date similare au fost obținute în cadrul unui studiu efectuat de către Yang S. et al., care au avut scopul de a evalua acuratețea diagnostică diferențială a nivelurilor serice de NT-proBNP la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă și pneumonie comunitară. Studiul a fost conceput ca o investigație prospectivă și a inclus 69 de pacienți cu ICC, 51 de pacienți cu ICC asociată pneumoniei comunitare și 38 de pacienți cu pneumonie comunitară izolată. În rezultat, valorile mediane ale NT-proBNP au fost semnificativ mai ridicate la pacienții cu ICC asociată pneumoniei [ $7.039$  ( $1.008-24.672$ ) pg/ml], comparativ cu cei cu ICC izolată [ $3.147$  ( $616-24.062$ ) pg/ml] și pneumonie comunitară izolată [ $911$  ( $98-3.812$ ) pg/ml],  $p < 0,0001$ . Aria de sub curba ROC pentru diferențierea pacienților cu ICC față de cei cu pneumonie comunitară a fost de  $0,808$ , indicând o performanță diagnostică bună. Pragul optim identificat pentru NT-proBNP a fost de  $4.691$  pg/ml, corespunzător unei sensibilități de  $74,5\%$  și unei specificități de  $81,8\%$  [270].

Astfel, determinarea nivelurilor serice de NT-proBNP poate fi un instrument util în prezicerea severității pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică [271]. Aceste rezultate sunt susținute și de corelațiile pozitive obținute în cadrul studiului nostru, între valorile NT-proBNP și scorurile de severitate a pneumoniilor: cu scorul PORT/PSI s-a determinat cea mai puternică corelație ( $rs=0,650$ ;  $p < 0,0001$ ), urmată de scorul DS-CRB-65 ( $rs=0,326$ ;  $p=0,001$ ) și scorul CURB-65 ( $rs=0,299$ ;  $p=0,002$ ).

Spectrul etiologic al pneumoniilor comunitare este destul de vast și diferite studii raportează o variație a agenților patogeni. Diferența rezultatelor microbiologice, poate fi explicată prin caracteristicile geografice și sezoniere, precum și prin metodele utilizate pentru identificarea

agentului patogen [272, 273]. În același timp, la pacienții vârstnici, cu insuficiență cardiacă cronică preexistentă, absența tusei expectorante și antibioticoterapia precoce, pot limita depistarea etiologică a pneumoniilor comunitare [274, 275].

În cercetarea noastră, datele obținute referitor la spectrul etiologic al pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică sunt caracterizate de predominanța microorganismelor gram pozitive, în special a streptococilor (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*), diagnosticate în 64,8% cazuri. *Staphylococcus aureus* s-a determinat la 18,9% dintre pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică. Totuși, conform studiilor care au inclus pacienți vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică preexistentă, *Streptococcus pneumoniae* este cel mai frecvent agent patogen identificat (36-49%), urmat de *Haemophilus influenzae* (5-13%) [276, 277]. Rezultatele noastre sunt diferite și ar putea fi condiționate de următoarele particularități: în unele cazuri, prelevarea dificilă a sputei la pacienții vârstnici, tuse uscată sau greu expectorabilă, dificultăți de colectare a materialului biologic pe perioada pandemiei COVID-19 [278, 279].

Atât infecția pulmonară (pneumonia comunitară), cât și insuficiența cardiacă cronică, au stresul oxidativ ca parte componentă a patogenezei ambelor afecțiuni. Astfel, ne-am propus să determinăm valorile markerilor prooxidanți (albumina ischemic modificată, produșii finali de glicare avansată, produșii proteici de oxidare avansată, dialdehida malonică) și antioxidanți (activitatea antioxidantă totală, superoxiddismutaza, catalaza). În studiul nostru, activitatea prooxidantă a fost manifestată prin valori mai crescute ale albuminei ischemic modificate la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică.

Albumina ischemic modificată a fost anterior recunoscută ca și marker al ischemiei în cadrul sindromului coronarian acut și accidentului cerebrovascular [280, 281, 282]. Analizând valorile albuminei ischemic modificate în studiul de față, s-au observat valori mai crescute ale acesteia la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică (în absența evenimentelor cardiovasculare și cerebrovasculare acute), ceea ce reflectă procesul de oxidare a proteinelor mai exprimat. Utilitatea albuminei ischemice modificate a fost cercetată de către Bolatkale M. et al. pe un lot de pacienți cu PC și comparată cu lotul de control – subiecți sănătoși. Nivelurile medii ale AIM au fost de  $0,532 \pm 0,117$  UI/ml în grupul de studiu și  $0,345 \pm 0,082$  UI/ml în grupul de control. Valoarea prag a AIM de 0,442 UI/ml a avut o sensibilitate de 75,3% și specificitate de 91,3% în prezicerea evoluției severe a pneumoniei și a corelat pozitiv cu nivelurile proteinei C-reactive ( $r=0,506$ ;  $p<0,05$ ) [171].

În studiul nostru, valorile albuminei ischemic modificate au corelat cu severitatea pneumoniei comunitare. De aceea, am propus valorile prag (limita inferioară a IÎ 95% a mediei AIM) ale albuminei ischemic modificate la pacienții cu insuficiență cardiacă și evoluție severă a

pneumoniei comunitare egale cu 218,98  $\mu\text{M/L}$ . Valorile crescute ale AIM la pacienții cu pneumonie comunitară, au fost, de asemenea, raportate într-un studiu efectuat de către Yagdiran M. et al., ce a evaluat relația acesteia cu severitatea PC. Au fost evaluați 75 de pacienți cu PC tratați ambulator și 75 pacienți cu PC spitalizați în secție de terapie intensivă. Cel mai scăzut nivel al albuminei ischemic modificate a fost observat în grupul de pacienți tratați ambulator  $78,58 \pm 6,01$  comparativ cu cei tratați în secția terapie intensivă:  $80,60 \pm 5,97$ , ( $p=0,001$ ) [174]. Datele din literatura de specialitate și rezultatele noastre, încă odată confirmă că albumina ischemic modificată ar putea fi utilă în prezicerea severității pneumoniilor comunitare.

Utilitatea albuminei ischemic modificate în evaluarea severității și prognosticului pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică a fost evidențiată de noi printr-o corelație pozitivă semnificativă cu nivelul seric al fibrinogenului ( $r_s=0,487$ ;  $p=0,045$ ), ceea ce confirmă importanța determinării nivelurilor AIM la pacienții cu PC și ICC. În contrast cu datele noastre, Saglam E. et al., au evaluat utilitatea albuminei ischemic modificate în contextul pneumoniei comunitare și nu au identificat corelații semnificative între AIM și markerii de coagulare sau inflamație [294].

În ceea ce privește alți markeri prooxidativi (produșii finali ai glicării avansate, produșii proteici de oxidare avansată, dialdehida malonică), nu am observat diferențe semnificative statistice între loturile cercetate. Rezultate opuse au fost obținute de Kamo T. et al., în cadrul unui studiu, în care s-a determinat nivelul receptorilor pentru AGE-uri din lichidul de lavaj bronhoalveolar, colectat de la pacienții cu diferite afecțiuni pulmonare (pneumonie comunitară, sindrom de detresă respiratorie acută, sarcoidoză pulmonară), și care a demonstrat o corelație semnificativă cu afectarea oxigenării pulmonare și AGE [289].

Valoarea produșilor finali ai oxidării avansate cresc în condiții de stres oxidativ și inflamație, prezentând proprietăți proinflamatorii ce provoacă disfuncție endotelială [283, 284]. În cadrul studiului nostru, valorile PPOA nu au înregistrat diferențe statistice semnificative. Rezultate diferite de ale noastre, au fost obținute de către Muravlyova L. et al., care au demonstrat o creștere semnificativă a produșilor proteici de oxidare avansată (de 2 ori,  $p<0,010$ ) și ale dialdehidei malonice (de 3,7 ori,  $p<0,010$ ) în serul sangvin la pacienții cu PC [180].

Activarea mecanismelor antioxidante, în cadrul studiului nostru, a fost manifestată prin creșterea activității antioxidante totale cu CUPRAC, care a avut valori mai mari la pacienții din lotul 1 ( $6,70 \pm 4,62$ ), comparativ cu cei din lotul 2 ( $4,99 \pm 2,29$ ),  $p=0,006$ . Creșterea activității statutului antioxidant la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică ar putea fi explicată ca o reacție adaptivă (contrabalansarea excesului de specii reactive de oxigen prin creșterea nivelurilor unor compuși antioxidanți). Acest răspuns poate fi interpretat ca un mecanism de apărare celulară pentru a preveni deteriorarea celulară suplimentară. În contrast cu

datele noastre, unele studii au evidențiat concentrații mai mari de compuși tiolici liberi în serul pacienților cu ICC, care acționează ca un mecanism tampon în fața stresului oxidativ și pot indica un statut antioxidant mai pronunțat [285, 286, 287].

În încercarea de a explica de ce la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică nu s-au activat enzimele antioxidante precum catalaza și superoxiddismutaza, am apelat la datele literaturii de specialitate, în care se menționează că, pe lângă creșterea componentelor prooxidative, insuficiența cardiacă cronică se caracterizează și printr-o epuizare a mecanismului de apărare antioxidant înăscut. În cardiomiocite, ca și în majoritatea tipurilor de celule, componentele endogene majore ale mecanismului de apărare antioxidantă responsabile de inactivarea ROS sunt superoxiddismutaza și catalaza [288, 289]. De asemenea, mai multe studii au observat o scădere semnificativă a activității SOD și catalazei la modelele animale cu insuficiență cardiacă [291, 292]. Date diferite de cele ale studiului nostru au fost raportate de către Khapner et al., ce au avut scopul de a determina nivelurile activității antioxidante totale pe modele de animale cu pneumonie, unde valoarea AAT, înainte de tratament, a fost semnificativ mai mică la bovinele cu pneumonie, comparativ cu cele sănătoase ( $p < 0,01$ ) [293].

În studiul nostru, raportul prooxidant/antioxant (dialdehida malonică/activitatea antioxidantă totală determinată prin metoda CUPRAC) a fost mai mare de 1 în ambele loturi cercetate, indicând o predominanță a proceselor prooxidative, atât la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, cât și la cei fără insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, valoarea medie a raportului a fost semnificativ mai ridicată la pacienții cu pneumonie comunitară asociată cu insuficiență cardiacă cronică, comparativ cu cei fără ICC:  $5,09 \pm 3,24$  față de  $3,79 \pm 2,48$ . Aceste rezultate reflectă predominarea proceselor prooxidante asupra celor antioxidante la pacienții din lotul de studiu, ceea ce rezonază cu fapte cunoscute: stresul oxidativ corelează direct cu inflamația, activează receptorii pentru mineralocorticoizi și inhibă receptorii pentru glucocorticoizi ai macrofagelor [290].

Totodată, evaluând markerii stresului oxidativ în funcție de clasa NYHA a insuficienței cardiace, am observat că valorile medii ale AGE-pentosidin-like (produșii de oxidare a glucidelor) și produșilor proteici de oxidare avansată sunt semnificativ mai crescute la pacienții cu clasa NYHA III comparativ cu clasa NYHA II. Paralel cu aceasta, activitatea antioxidantă totală determinată prin metoda CUPRAC este mai înaltă la pacienții cu clasa NYHA III versus clasa NYHA II, deși nu am observat diferențe ale acestor markeri în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng. Aceasta semnifică că gradul insuficienței cardiace corelează direct cu stresul oxidativ: pe măsura progresării insuficienței cardiace, se activează atât componenta prooxidantă a stresului oxidativ, cât și cea antioxidantă. Aceste date sunt susținute și de corelațiile obținute în cadrul studiului nostru, și anume: activitatea antioxidantă totală determinată prin metoda CUPRAC

a avut o corelație pozitivă cu prezența epanșamentului pericardic ( $rs=0,357$ ,  $p=0,023$ ), cu grosimea septului interventricular ( $rs=0,392$ ,  $p=0,005$ ) și cu valorile CK-MB ( $rs=0,351$ ,  $p=0,029$ ), iar o corelație semnificativă negativă a fost determinată cu valoarea medie a VSH ( $rs=-0,454$ ,  $p=0,026$ ).

Analizând severitatea pneumoniei și frecvența complicațiilor la pacienții din studiul nostru, am determinat că evoluția severă a pneumoniei a fost apreciată semnificativ mai frecvent în lotul PC și ICC, unde mai frecvent a survenit insuficiența respiratorie acută - 60,9% cazuri în lotul de studiu versus 40,0% în lotul de control, iar suportul ventilator non-invaziv a fost necesar semnificativ mai frecvent la pacienții din lotul de studiu. De asemenea, diferențe statistic veridice au fost înregistrate pentru: revărsatul pleural înregistrat în 39,0% versus 13,3%, epanșament pericardic - în 15,2% versus 1,0% și sindrom al insuficienței multiple de organe exclusiv în lotul de studiu - 7,6%. Datele din literatură sugerează că apariția revărsatului pleural la pacienții cu pneumonie comunitară se înregistrează în 20-40% dintre cazuri, rata mortalității la acești pacienți fiind mai mare. În alt studiu, riscul mortalității a fost de 6,5 ori mai mare dacă pleurezia a fost bilaterală, iar dacă aceasta era unilaterală - 3,7 ori [295]. Apariția efuziunii pericardice ca o complicație a pneumoniei comunitare a fost cercetată în cadrul unui studiu, ce a inclus 154 pacienți internați cu PC. Epanșamentul pericardic a avut o rată de 15,6%, rezultate asemănătoare cu cele din studiul nostru. Analiza multivariată a arătat că efuziunea pericardică este un factor de prognostic independent al evoluției severe a pneumoniilor comunitare [296, 297].

Date diferite de ale noastre au fost obținute în cadrul unui studiu multicentric condus de către Ghia C. et al., ce a analizat rata complicațiilor cardiovasculare la 1182 pacienți spitalizați pentru pneumonie comunitară, raportând următoarele complicații: 380 (32,2%) de pacienți au prezentat evenimente cardiovasculare intraspitalicești, inclusiv 281 (23,8%) pacienți - edem pulmonar, 109 (9,2%) pacienți au prezentat paroxisme de fibrilație atrială, 89 (8%) pacienți - infarct miocardic acut, 11 (0,9%) pacienți - accident vascular cerebral ischemic și 1 (0,1%) pacient a prezentat tromboză venoasă profundă; 28 (2,4%) pacienți au decedat din cauze cardiovasculare [298].

Pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică au necesitat o perioadă de spitalizare semnificativ mai lungă comparativ cu cei fără insuficiență cardiacă:  $11,96 \pm 0,36$  zile față de  $10,82 \pm 0,28$  zile. Această durată mai mare a spitalizării ar putea fi explicată prin evoluția mai severă a pneumoniei, o incidență crescută a complicațiilor, precum și decompensarea bolilor asociate, inclusiv a insuficienței cardiace cronice, în contextul unui proces inflamator acut. Vârsta pacienților mai mare de 65 de ani, comorbiditățile preexistente, inclusiv insuficiența cardiacă cronică, presupun o activitate fagocitară dereglată atât a macrofagelor alveolare rezidente, cât și a celor recrutate din monocitele sangvine, or, macrofagele alveolare sunt responsabile, în mare parte, de rezorbția infiltratului pneumonic [299].

În cercetarea noastră, la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, evoluție pozitivă la finele tratamentului, manifestată prin ameliorarea simptomelor clinice și rezoluție radiologică, au prezentat 101 (96,2%) pacienți, iar la 4 (3,8%) pacienți a survenit decesul. Cauzele decesului în studiul nostru au fost următoarele: șocul cardiogen a survenit în două cazuri, iar tromboembolia arterelor pulmonare și sindromul de detresă respiratorie acută au fost determinate la câte un singur pacient. Date asemănătoare au fost obținute și în cadrul unui studiu efectuat de către Dutt T. et al, care au urmărit evoluția pneumoniilor comunitare la 7449 pacienți spitalizați. Evoluție finală pozitivă au avut 5732 (77%) pacienți, iar la 6% dintre pacienți a survenit decesul [300].

Determinarea severității pneumoniei comunitare reprezintă unul din obiectivele cheie ale managementului acestei patologii. Astfel, sunt utilizate mai multe scoruri de severitate, cum ar fi: scorul PORT/PSI, CURB-65, DS-CRB-65 și altele. Aceste scoruri atribuie o importanță majoră vârstei, care este un factor important în prezicerea mortalității la 30 de zile a pacienților cu pneumonie comunitară. Utilitatea scorului PORT/PSI la pacienții vârstnici cu comorbidități multiple, în diferite studii are rezultate controversate [301, 302, 303]. În studiul nostru, conform mediei scorului PORT/PSI, pneumoniile comunitare au avut o evoluție mai severă la pacienții cu PC și ICC comparativ cu cei fără ICC:  $91,27 \pm 19,18$  și  $67,89 \pm 13,75$ , respectiv,  $p < 0,0001$ . În același timp, scorul PORT/PSI a avut o sensibilitate de 59,45% și specificitate de 29,99%, în prezicerea severității PC la pacienții cu ICC, iar aria de sub curba ROC a fost de 0,84. Scorul CURB-65 a avut 47,12% sensibilitate și 87,96% specificitate, aria de sub curba ROC – 0,65. Scorul DS-CRB-65 a avut o sensibilitate de 92,51% și specificitate de 88,74%, iar aria de sub curba ROC a fost de 0,88.

Similar rezultatelor noastre, Tralhao A et al., într-un studiu prospectiv, ce a inclus 144 pacienți cu pneumonie comunitară, cu vârsta mai mare de 80 ani, a demonstrat că scorul PORT/PSI nu a fost un predictor bun pentru prezicerea evoluției severe a pneumoniei (100% - sensibilitate, 15% - specificitate) [304]. Un studiu spaniol a raportat date asemănătoare, unde scorul CURB-65 nu a arătat o performanță atât de bună, având o sensibilitate de 60%, iar specificitatea - 80% [305].

Actualmente nu există un scor separat pentru pacienții cu pneumonie comunitară dezvoltată pe fundal de insuficiență cardiacă cronică. În acest sens, ne-am propus să elaborăm o metodă (formulă de calcul) pentru prezicerea evoluției severe a pneumoniilor comunitare în insuficiența cardiacă cronică. Pentru regresia logistică am inclus următoarele date: frecvența respirației pe minut, saturația cu oxigen a sângelui periferic (%), fracția de ejeție a ventriculului stâng (%), albumina ischemic modificată ( $\mu\text{M/L}$ ), trombocitele ( $\times 10^9/\text{L}$ ), prezența revărsatului pleural, valoarea NT-proBNP (pg/ml). Formula finală a inclus parametrii cu semnificație statistică: prezența revărsatului pleural, valori ale NT-proBNP mai mari sau egale cu 125 pg/ml, saturația cu

oxigen a sângelui periferic mai mică de 92%. Această metodă permite depistarea precoce în 87,0% cazuri a bolnavilor cu risc crescut de evoluție severă a pneumonie comunitare. Totodată, metoda propusă de noi are și unele limitări: lipsa specificității NT-proBNP, care poate avea valori crescute și în alte condiții (vârsta înaintată, embolie pulmonară, sepsis).

În virtutea celor expuse, considerăm că studiul efectuat de noi este unul complex, cu un aport teoretic și practic important. În cadrul cercetării noastre, au fost elucidate aspectele clinico-paraclinice, evolutive, statutul inflamator, parametrii stresului oxidativ în cadrul pneumoniilor comunitare pe fundal de insuficiență cardiacă cronică. Rezultatele obținute de noi, ne-au permis să propunem valorile prag ale NT-proBNP și ale albuminei ischemic modificate (drept markeri ai evoluției severe a pneumoniei), precum și să elaborăm o metodă (formulă de calcul) de apreciere a prognosticului evoluției severe a pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

## CONCLUZII GENERALE

1. Pneumonia comunitară la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică s-a manifestat prin evoluție mai severă, prin extinderea clinico-radiologică mai frecvent bilaterală a infiltratului pneumonic și reacția inflamatorie sistemică dominată de creșterea valorilor fibrinogenului, vitezei de sedimentare a eritrocitelor, a lactatdehidrogenazei serice și lățimii distribuției eritrocitare; iar complicațiile survenite au cuprins revărsat pleural, epanșament pericardic, insuficiență respiratorie acută și sindrom al insuficienței multiple de organe, necesitând suport ventilator non-invaziv și durată mai prelungită de spitalizare.
2. Coexistența pneumoniei comunitare și a insuficienței cardiace cronice a rezultat într-o acumulare excesivă a produșilor reacțiilor de oxidare a proteinelor, manifestată prin valori mai mari ale albuminei ischemic modificate, contrabalansată prin creșterea activității antioxidante totale, apreciată prin metoda CUPRAC, iar indicele de stres oxidativ a confirmat predominarea proceselor de oxidare.
3. În cadrul pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, markerii proinflamatori au corelat cu markerii prooxidativi și cu datele clinico-radiologice: lactatdehidrogenaza a corelat cu extinderea infiltratului pneumonic și cu albumina ischemic modificată; fibrinogenul – cu viteza de sedimentare a eritrocitelor și cu albumina ischemic modificată; nivelul albuminei ischemic modificate – cu severitatea pneumoniei comunitare și cu valorile lățimii distribuției eritrocitare; produșii proteici de oxidare avansată – cu durata spitalizării; iar produșii finali ai glicării avansate – cu prezența revărsatului pleural. Fragmentul amino-terminal al prohormonului natriuretic cerebral nu reprezintă doar un biomarker de diagnostic al insuficienței cardiace, ci corelează cu severitatea pneumoniei comunitare și cu necesitatea oxigenoterapiei la acești pacienți.
4. Studiarea evoluției pneumoniilor comunitare pe fundal de insuficiență cardiacă cronică, în funcție de gradul insuficienței cardiace, a pus în evidență influența reciprocă a ambelor patologii: progresarea insuficienței cardiace cronice este asociată cu evoluția severă a pneumoniei, statut prooxidant mai exprimat (produșii finali ai glicării avansate, produșii proteici de oxidare avansată), valori mai exprimate ale markerilor statutului antioxidant: activitatea antioxidantă totală apreciată prin metoda CUPRAC. Fragmentul amino-terminal al prohormonului natriuretic cerebral a corelat atât cu gradul insuficienței cardiace, cât și cu severitatea pneumoniei comunitare.
5. Dintre scorurile de severitate a pneumoniilor comunitare evaluate de noi (CURB-65, DS-CRB-65, PORT/PSI), doar scorul DS-CRB-65 a demonstrat o specificitate și sensibilitate înaltă (92,51% și 88,74%), cu aria de sub curba ROC – 0,88, ceea ce îl face util în prezicerea severității pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

6. A fost elaborat un model propriu de evaluare a prognosticului evoluției severe a pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, care permite identificarea precoce, în 87,0% dintre cazuri, a pacienților cu risc crescut de evoluție nefavorabilă, fiind un instrument util în orientarea deciziei clinice privind spitalizarea timpurie în secția de terapie intensivă și prevenirea progresiei pneumoniilor comunitare.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. La nivel de asistență medicală prespitalicească, scorul DS-CRB-65 se recomandă ca un instrument de lucru util, pentru prezicerea evoluției pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică preexistentă.
2. La nivel de asistență medicală spitalicească, recomandăm utilizarea valorilor prag ale NT-proBNP – 1665,73 pg/ml, pentru aprecierea evoluției severe a pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.
3. La nivel de asistență medicală spitalicească, propunem utilizarea valorilor prag ale albuminei ischemic modificate – 218,98  $\mu$ M/L pentru aprecierea evoluției severe a pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.
4. La nivel de asistență medicală spitalicească, pentru determinarea riscului evoluției nefavorabile a pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, se recomandă utilizarea în practică a „Metodei de apreciere a prognosticului evoluției severe a pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică”.

## REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Liu Y-X, Luo J-Y, Liu R-B, et al. Timeline of the pandemic: epidemiology, global spread, variants and waves. Chalmers JD, Cilloniz C, Cao B, eds. COVID-19: An Update (ERS Monograph). *European Respiratory Society*. 2024; 16–25 DOI: 10.1183/2312508X.10018823.
2. 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.
3. Cavallazzi R, Furmanek S, Arnold FW, Beavin LA, Wunderink RG, Niederman 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.
4. 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.
5. Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective. *Circulation research*. 2021; 128(10): 1421-1434. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
6. 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.
7. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, et al. Community-Acquired Pneumonia in Catalan Countries (PACAP) Study Group. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J*. 2008 Jun; 31(6): 1274-84. DOI: 10.1183/09031936.00095807.
8. Anil M, Reimar WT, Sinna PU, et al. Chronic heart failure and risk for hospitalization with pneumonia: A population-based study. *European Journal of Internal Medicine*. 2013; 24: 349-353. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.02.013.
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. Kibel A, Lukinac AM, Dambic V, Juric I, Selthofer-Relatic K. Oxidative Stress in Ischemic Heart Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020; 6627144. DOI: 10.1155/2020/6627144.
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. Basuray A, French B, Ky B, Vorovich E, Olt C, Sweitzer NK, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation*. 2014; 129(23): 2380-7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006855.
19. Bobilev A. et al. Community acquired pneumonia in patients with heart failure: particularities of diagnosis and treatment. *Medical Consilium*. 2014; 17: 23-27.
20. Botnaru V, Rusu D. Pneumonia comunitară la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2020.
21. Botnaru V, Rusu D, Brocovschii V, Chesov D, Toma C. Pneumoniile comunitare – aspecte de management între ghiduri și realitate. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2011; 3(12): 297-302. ISSN 1857-1719.
22. Botnaru V. Pneumoniile. *Pneumologie*. Chișinău. 2009; 187-207.
23. Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology*. 2011; 120(2): 103-10. DOI: 10.1159/000334441.
24. Huang SS, Johnson KM, Ray GT, et al. Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States. *Vaccine*. 2011; 29: 3398–412. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.02.088;
25. Reyes S, Martinez R, Vallés JM, et al. Determinants of hospital costs in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2008; 31: 1061–7. DOI: 10.1183/09031936.00083107;
26. Rozenbaum MH, Mangan 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;
27. Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine*. 2010; 28: 7063–9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.08.010;
28. 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.
29. Nair GB, Niederman MS. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU. *Pharmacology and therapeutics*. 2021; 217: 107663. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107663.
30. Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs. *Adv Ther*. 2020; 37: 1302–1318. DOI: 10.1007/s12325-020-01248-7.
31. Martin-Loeches I, Torres A. New guidelines for severe community-acquired pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2021; 27(3): 210-215. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000760.

32. Welte T, Köhnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009; 30(2): 127–35. DOI: 10.1055/s-0029-1202941.
33. Matthew EL, Rama KM, Jeffrey CH. Pathogenesis of pneumonia and acute lung injury. *Clin Sci (Lond)*. 2022; 136(10): 747–769. DOI: 10.1042/CS20210879.
34. Flanders SA, Vaughn VM, Dickson RP, Horowitz JK. Community-Acquired Pneumonia: A Review. *JAMA*. 2024; 332(15): 1282–1295. DOI:10.1001/jama.2024.14796.
35. Cilloniz C, Torres A, Niederman MS. Management of pneumonia in critically ill patients *BMJ*. 2021; 375: e065871. DOI:10.1136/bmj-2021-065871.
36. Chuchalin A, Arutyunov G, Sinopalnikov A, Avdeev S, Zyryanov S, Arutyunov A, et al. Expert consensus on treatment of pneumonia in patients with circulatory decompensation. *Russian Heart Failure Journal*. 2016; 17 (3): 212–228. DOI:10.18087/rhfj.2016.3.2202.
37. Pereira JM, Paiva JA, Froes F, Baptista JP, Gonçalves-Pereira J. Outcome of severe community-acquired pneumonia: the impact of comorbidities. *Crit Care*. 2013; 17(2): 41. DOI: 10.1186/cc11979.
38. Modi AR, Kovacs CS. Community-acquired pneumonia: strategies for triage and treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020; 87(3): 145–151. DOI:10.3949/ccjm.87a.19067.
39. Cillóniz C, Polverino E, Ewig S, Aliberti S, Gabarrús A, Menéndez R, et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2013; 144(3): 999–1007. DOI: 10.1378/chest.13-0062.
40. Hespanhol V, Bárbara C. Pneumonia mortality, comorbidities matter? *Pulmonology*. 2020; 26(3): 123–129. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.10.003.
41. Luna CM, Palma I, Niederman MS, Membriani E, Giovini V, Wiemken TL. The Impact of Age and Comorbidities on the Mortality of Patients of Different Age Groups Admitted with Community-acquired Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(9): 1519–26. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-848OC.
42. Botnaru V, Rusu D, Brocovschii V, Toma C, Chesov D. Pneumoniile comunitare – aspecte de management între ghiduri și realitate. *Anale științifice. Probleme actuale în Medicina internă*. 2011; 3: 297–302.
43. Alon D, Stein GY, Korenfeld R, Fuchs S. Predictors and outcomes of infection-related hospital admissions of heart failure patients. *PLoS One*. 2013; 8: e72476. DOI: 10.1371/journal.pone.0072476
44. Eurich DT, Marrie TJ, Minhas-Sandhu JK, Majumdar SR. Risk of heart failure after community acquired pneumonia: prospective controlled study with 10 years of follow-up. *BMJ*. 2017; 356: j413. DOI:10.1136/bmj.j413.
45. Herrera Paz JJ, Curcio DJ, Gonzalez LC, Sandoval C, Sero B, Zareba N, et al. Admissions due to community-acquired pneumonia among patients with heart failure: an observational study. *Eur Heart J*. 2017; 38: 596. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx501.
46. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(2): 158–65. DOI: 10.1086/518849.
47. Corrales-Medina VF, Taljaard M, Yende S, Kronmal R, Dwivedi G, Newman AB, et al. Intermediate and long-term risk of new-onset heart failure after hospitalization for

- pneumonia in elderly adults. *Am Heart J.* 2015; 170(2): 306-12. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.04.028.
48. Marrie TJ, Carriere KC, Jin Y, Johnson DH. Factors associated with death among adults <55 years of age hospitalized for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(4): 413-21. DOI: 10.1086/346037.
  49. Wesemann T, Nüllmann H, Pflug MA et al. Pneumonia severity, comorbidity and 1-year mortality in predominantly older adults with community-acquired pneumonia: a cohort study. *BMC Infect Dis.* 2015; 15(2). DOI: 10.1186/s12879-014-0730-x.
  50. Dai S, Walsh P, Wielgosz A, Gurevich Y, Bancej C, Morrison H. Comorbidities and mortality associated with hospitalized heart failure in Canada. *Can J Cardiol.* 2012; 28(1): 74-9. DOI: 10.1016/j.cjca.2011.05.002.
  51. Dwivedi S, Madaan R, Pokharel S, Bhattarai B, Sinha Ray A, Ghosh M. Effect of Chronic Illnesses on Length of Stay and Mortality of Community Acquired Pneumonia in a Community Hospital. *Am J Hosp Med.* 2020; 4(1): 2020.001. DOI: 10.24150/ajhm/2020.001
  52. Mancini D, Gibson G. Impact of Pneumonia in Heart Failure Patients. *JACC.* 2021; 77(16): 1974–1976. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.010.
  53. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis WA, Gheorghiade M, Greenberg B, et al. Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J.* 2004; 148(1): 43-51. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.03.004.
  54. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors Identified as Precipitating Hospital Admissions for Heart Failure and Clinical Outcomes: Findings From OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med.* 2008; 168(8): 847–854. DOI:10.1001/archinte.168.8.847.
  55. El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163(3,1): 645–651. DOI: 10.1164/ajrccm.163.3.2005075.
  56. Peyrani P, Arnold FW, Bordon J, Furmanek S, Luna CM, Cavallazzi R, et al. Incidence and Mortality of Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia According to Clinical Course. *Chest.* 2020; 157(1): 34-41. DOI: 10.1016/j.chest.2019.09.022.
  57. Rachina S, Zakharenkov I, Dekhnich N, Kozlov R, Sinopalnikov A, Ivanchik N, et al. Aetiology of severe community-acquired pneumonia and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in adults in Russia. *J Antimicrob Chemother.* 2021; 76(5): 1368-1370. DOI: 10.1093/jac/dkab014.
  58. Hao Y, Zhang H, Yan Y, Zhu Y, Zhang F. A Model to Predict In-hospital Mortality in Elderly Patients with Community-acquired Pneumonia: a Retrospective Study. *MedRxiv.* 2022; DOI: 10.1101/2022.04.18.22273956.
  59. Haessler S, Guo N, Deshpande A, Zilberberg M, Lagu T, Lindenauer P, et al. Etiology, Treatments, and Outcomes of Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia in a Large U.S. Sample. *Critical Care Medicine.* 2022; 50(7): 1063-1071. DOI: 10.1097/CCM.00000000000005498
  60. Bobylev A, Rachina S, Avdeev S, Kozlov R, Sukhorukova M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure. *Pulmonologiya.* 2019; 29(3). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-293-301.

61. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, Reed C, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015; 373(5): 415-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1500245.
62. Zakharenkov IA, Rachina SA, Dekhnich NN, Kozlov RS, Sinopalnikov AI, Ivanchik NV, et al. Etiology of severe community-acquired pneumonia in adults: results of the first Russian multicenter study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020; 92(1): 36-42. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000491.
63. Talmaci C, Matcovschi S. Unele particularități clinice și etiologice ale pneumoniei comunitare la diabetici. *Arta Medica*. 2006. 18(3): p. 18-21.
64. Simonetti AF, Viasus D, Garcia-Vidal C, Carratalà J. Management of community-acquired pneumonia in older adults. *Ther Adv Infect Dis*. 2014; 2(1): 3-16. DOI: 10.1177/2049936113518041.
65. Donowitz GR, Cox HL. Bacterial community-acquired pneumonia in older patients. *Clin Geriatr Med*. 2007; 23(3): 515-34. DOI: 10.1016/j.cger.2007.03.006.
66. Palmu AA, Saukkoriipi A, Snellman M, Jokinen J, Torkko P, Ziegler T, et al. Incidence and etiology of community-acquired pneumonia in the elderly in a prospective population-based study. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2014; 46(4): 250–259. DOI: 10.3109/00365548.2013.876509.
67. Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia*. 2020;12: 11. DOI: 10.1186/s41479-020-00074-3.
68. Osman M, Manosuthi W, Kaewkungwal J, Silachamroon U, Mansanguan C, Kamolratanakul S, et al. Etiology, Clinical Course, and Outcomes of Pneumonia in the Elderly: A Retrospective and Prospective Cohort Study in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;104(6): 2009-2016. DOI: 10.4269/ajtmh.20-1393.
69. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir Med*. 2009; 103(2): 309-16. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.08.006.
70. Woods GL, Isaacs RD, McCarroll KA, Friedland IR. Ertapenem therapy for community-acquired pneumonia in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2003; 51(11): 1526–1532. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2003.51507.x.
71. Bivol E, Grib L. Prevalența și impactul obezității în insuficiența cardiacă: riscuri și monitorizare timp de șase luni. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2018; 4(17): 42-50.
72. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22: 1342-1356. DOI: 10.1002/ejhf.1858.
73. Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective. *Circulation research*. 2021; 128(10): 1421-1434. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
74. Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, Maggioni AP, Timmis A, Milinković I, et al. Heart Failure Epidemiology and Management Statistics. *Eur J Heart Fail*. 2019; 23: 906-914. DOI: 10.1002/ejhf.2143.
75. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, Baker WL, Bosak K, Brethett K, et al. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2023; 29(10): 1412-1451. DOI: 10.1016/j.cardfail.2023.07.006.

76. Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, von Haehling S, Coats AJS, Metra M. Heart failure in the last year: progress and perspective. *ESC Heart Failure*. 2020; 7: 3505–3530. DOI: 10.1002/ehf2.13124.
77. Castiglione V, Aimò A, Vergaro G. et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022; 27: 625–643. DOI: 10.1007/s10741-021-10105-w.
78. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015; 350: h910. DOI: 10.1136/bmj.h910.
79. Pan D, Pellicori P, Dobbs K, Bulemfu J, Sokoreli I, Urbinati A, et al. Prognostic value of the chest X-ray in patients hospitalised for heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2021; 110(11): 1743-1756. DOI: 10.1007/s00392-021-01836-9.
80. 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.
81. Finocchiaro G, Merlo M, Sheikh N, De Angelis G, Papadakis M, Olivotto I, et al. The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22: 1097-1107. DOI: 10.1002/ehf.1815.
82. Insuficiența cardiacă acută și cronică la adult. Protocol Clinic Național. Chișinău, 2023.
83. 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*. 2016;37(27): 2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
84. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
85. 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.
86. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006; 355(3): 260-9. DOI: 10.1056/NEJMoa051530.
87. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2014; 10(3): 377-88. DOI: 10.1016/j.hfc.2014.04.003.
88. Fisher JD. New York Heart Association Classification. *Arch Intern Med*. 1972; 129(5): 836. DOI:10.1001/archinte.1972.00320050160023.
89. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2021; 23: 352–380. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.

90. Violi F, Cangemi R, Falcone M, Taliani G, Pieralli F, Vannucchi V, et al. Cardiovascular Complications and Short-term Mortality Risk in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(11): 1486-1493. DOI: 10.1093/cid/cix164.
91. Matcovschi S, Dumitraș T, Caproș N, Guțu-Bahov C, Cotov T, Surugiu O. Pneumoniile comunitare: impactul asupra sistemului cardiovascular. *Archives of the Balkan Medical Union Supliment*. 2016; 51(1): 176-180. ISSN 0041-6940.
92. Feldman C, Normark S, Henriques-Normark B, Anderson R. Pathogenesis and prevention of risk of cardiovascular events in patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2019; 285(6): 635-652. DOI: 10.1111/joim.12875.
93. Allen TG, Timothy LW, Forest W. Risk factors for cardiovascular events in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013; 17(12): e1125-e1129. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.07.005.
94. Fetco-Mereuta D, Dumitraș T, Grib L, Matcovschi S, Terna E, Cascaval V. Clinical and paraclinical approach to community-acquired pneumonia in obese individuals. *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2024; 11(2): 3-7. ISSN 2345-1467.
95. Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundback B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the New European Lung White Book. *Eur Respir*. 2013; 42: 559-563. DOI: 10.1183/09031936.00105513.
96. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac Complications in Patients with Community-Acquired Pneumonia Incidence, Timing, Risk Factors, and Association With Short-Term Mortality. *Circulation*. 2012; 125: 773-781. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766.
97. Triana AJ, Molinares JL, Del Rio-Pertuz G, et al. Clinical practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia: A critical appraisal using the AGREE II instrument. *Int J Clin Pract*. 2020; 74: e13478. DOI: 10.1111/ijcp.13478.
98. Dumitraș T, Matcovschi S, Vataman V, Dumitraș G. Pneumoniile comunitare cu evoluție nefavorabilă: aspecte clinico-morfologice. *Curierul Medical*. 2009; 5(311): 66-71. ISSN 1875-0666.
99. 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.
100. Stephan van E, Jonathon L, Paul M, Don D. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 11-16. DOI: 10.1164/rccm.201203-0455PP.
101. 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.
102. Matcovschi S, Dumitraș T, Cesac I, Ursu A, Covalschi M, Ciobanu D. Preparatele antibacteriene noi în tratamentul pneumoniilor. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2016; 1(50): 342-345.
103. Matcovschi S, Dumitraș T, Terna E, Draguța N, Găleanu C, Hapun D, et al. Antibioticorezistența în infecțiile respiratorii: noi alternative de combatere. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. 2016; 2(66): 32-35. ISSN 1729-8687.

104. Calancea V, Matcovschi S, Sirbu I, Chicu N, Chihai V, Cascaval V, et al. 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.
105. Bornheimer R, Shea KM, Sato R, Weycker D, Pelton SI. Risk of exacerbation following pneumonia in adults with heart failure or chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0184877. DOI: 10.1371/journal.pone.0184877.
106. Thomsen RW, Kasatpibal N, Riis A, Nørgaard M, Sørensen HT. The impact of pre-existing heart failure on pneumonia prognosis: population-based cohort study. *J Gen Intern Med*. 2008; 23(9): 1407-13. DOI: 10.1007/s11606-008-0672-3.
107. Restrepo MI, Reyes LF. Pneumonia as a cardiovascular disease. *Respirology*. 2018; 23(3): 250-259. DOI: 10.1111/resp.13233.
108. Rudolf AB, Lori BD, Alan SM, et al. State of the Art: New biomarkers in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2015; 17: 559-569. DOI: 10.1002/ehf.273.
109. Riquelme R, Torres A, el-Ebiary M, Mensa J, Estruch R, Ruiz M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156(6): 1908-14. DOI: 10.1164/ajrccm.156.6.9702005.
110. 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.
111. Shibata R, Ouchi N, Murohara T. What can body temperature say about cardiovascular disease? *Circ J*. 2013; 77(7): 1691-2. DOI: 10.1253/circj.cj-13-0619.
112. Balmain BN, Jay O, Sabapathy S, Royston D, Stewart GM, Jayasinghe R, et al. Altered thermoregulatory responses in heart failure patients exercising in the heat. *Physiol Rep*. 2016; 4(21): e13022. DOI: 10.14814/phy2.13022.
113. Karakioulaki M, Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(8): 2004. DOI: 10.3390/ijms20082004.
114. Stucker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and Infection in Elderly Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005; 53: 1392-1395. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53421.x.
115. Thiem U, Niklaus D, Sehlhoff B, Stückerle C, Heppner HJ, Endres HG, Pientka L. C-reactive protein, severity of pneumonia and mortality in elderly, hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Age Ageing*. 2009; 38(6): 693-397. DOI: 10.1093/ageing/afp164.
116. Rachina S, Bobylev A, Lazarev P, Mladov V, Carrouel F, Avdeev S, et al. Biomarker Value in the Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia with Concomitant Chronic Heart Failure. *J Clin Med*. 2021; 10(19): 4570. DOI: 10.3390/jcm10194570.
117. Curbelo J, Luquero Bueno S, Galván-Román JM, Ortega-Gómez M, Rajas O, Fernández-Jiménez G, et al. Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: Importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio. *PLoS ONE*. 2017; 12(3): e0173947. DOI: 10.1371/journal.pone.0173947.
118. Rusu D, Arapan I, Gâncu Z. Pneumonia comunitară: rolul markerilor biologici comuni în conduita medicală. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017; 3(73): 189.

119. Lee H, Kim I, Kang BH, Um SJ. Prognostic value of serial neutrophil-to-lymphocyte ratio measurements in hospitalized community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2021; 16(4): e0250067. DOI: 10.1371/journal.pone.0250067.
120. Yoon NB, Son C, Um SJ. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia. *Ann Lab Med*. 2013; 33(2): 105-10. DOI: 10.3343/alm.2013.33.2.105.
121. Ahn JM, Hwang SO, Moon JS, Lee SJ, Cha YS. Predictive Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for the Diagnosis of Pneumonia in Normothermic Dyspneic Patients with Chronic Heart Failure in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2020; 58(6): 892-901. DOI: 10.1016/j.jemermed.2020.01.001.
122. Ramírez P, Ferrer M, Martí V, Reyes S, Martínez R, Menéndez R, et al. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. *Critical Care Medicine*. 2011; 39(10): 2211-2217. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182257445.
123. Nouvenne A, Ticinesi A, Folesani G, et al. The association of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein with pneumonia in elderly multimorbid patients with respiratory symptoms: retrospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2016; 16: 16. DOI: 10.1186/s12877-016-0192-7
124. Bircan A, Suetcue R, Goekirmak M, Hicyilmaz H, Akkaya A, Oeztuerk O. Total antioxidant capacity and C-reactive protein levels in patients with community-acquired pneumonia. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2008; 38(6): 537-544.
125. 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.
126. Ho KM, Lipman J. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth Intensive Care*. 2009; 37(2): 234-41. DOI: 10.1177/0310057X0903700217.
127. Póvoa P. Serum markers in community-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2008; 21: 157-162. DOI: 10.1097/QCO.0b013e3282f47c32.
128. Delgado AF, Okay TS, Leone C, Nichols B, Del Negro GM, Vaz FA. Hospital malnutrition and inflammatory response in critically ill children and adolescents admitted to a tertiary intensive care unit. *Clinics*. 2008; 63: 357-362. DOI: 10.1590/s1807-59322008000300012.
129. 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.
130. Matsumoto H, Kasai T, Sato A, Ishiwata S, Yatsu S, Shitara J, et al. Association between C-reactive protein levels at hospital admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels*. 2019; 34(12): 1961-1968. DOI: 10.1007/s00380-019-01435-9.
131. 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.

132. 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.
133. 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.
134. Ren Q, Liu H, Wang Y, Dai D, Tian Z, Jiao G, Liu X. The Role of Red Blood Cell Distribution Width in the Severity and Prognosis of Community-Acquired Pneumonia. *Can Respir J*. 2021; 8024024. DOI: 10.1155/2021/8024024.
135. Yang MN, Ma HFu, et al. Hematocrit Level Could Reflect Inflammatory Response and Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Laboratory*. 2015; 61(7): 801–807.
136. Thomer L, Schneewind O, Missiakas D. Pathogenesis of Staphylococcus aureus Bloodstream Infections. *Annu Rev Pathol*. 2016; 11: 343-64. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012615-044351.
137. Chen SH, Chen L. Recommended Hematocrit in Patients With Sepsis: An Observational Study. *Health Science Reports*. 2025; 8: e71022. DOI: 10.1002/hsr2.71022.
138. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F, Mazza JJ, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ*. 2016;115(6): 317-21. PMID: 29094869.
139. Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, Kester AD, Rinkens PE, Dinant GJ. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract*. 2003; 53(490): 358-364. DOI: 10.1080/00365540500388826.
140. Lagerström F, Engfeldt P, Holmberg H. C-reactive protein in diagnosis of community-acquired pneumonia in adult patients in primary care. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2006; 38(11–12): 964–969. DOI: 10.1080/00365540500388826.
141. Salini V, Saggini A, Maccauro G, Caraffa A, Shaik-Dasthagirisahab YB, Conti P. Inflammatory Markers: Serum Amyloid A, Fibrinogen and C-Reactive Protein — A Revisited Study. *European Journal of Inflammation*. 2011; 9(2): 95-102. DOI: 10.1177/1721727X1100900202.
142. Gil M, Zarebiński M, Adamus J. Plasma fibrinogen and troponin I in acute coronary syndrome and stable angina. *Int J Cardiol*. 2002; 83: 43-46.
143. Hendy RM, Elawady MA, EL Kareem HMA. Role of lactate dehydrogenase and other biomarkers in predicting prognosis of community-acquired pneumonia. *Egypt J Bronchol*. 2019; 13: 539–544. DOI: 10.4103/ejb.ejb\_22\_19.
144. 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.
145. Hoffman RM, Rogers RM. Serum and lavage lactate dehydrogenase isoenzymes in pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143: 42–46. DOI: 10.1164/ajrccm/143.1.42.
146. Schultze AE, Gunaga KP, Wagner JG, Hoorn CM, Moorehead WR, Roth RA. Lactate dehydrogenase activity and isoenzyme patterns in tissues and bronchoalveolar lavage fluid

- from rats treated with monocrotaline pyrrole. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1994; 126: 301–310. DOI: 10.1006/taap.1994.1120.
147. Vandrakova D, Malek F, Kruger A, et al. New biomarkers and heart failure. *Cor et Vasa.* 2013; 55: 345-354. DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.04.003.
  148. Usuda D, Sangen R, Hashimoto Y, et al. Validation of a B-type natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia patients: a prospective cohort study. *BMJ Open.* 2016; 6: e010440. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010440.
  149. Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, Heloire F, Vuilleumard C, Weber S, Dusser D. Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest.* 2001; 120(6): 2047-50. DOI: 10.1378/chest.120.6.2047.
  150. Koniari I, Artopoulou E, Velissaris D, Ainslie M, Mplani V, Karavasili G, et al. Biomarkers in the clinical management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *J Geriatr Cardiol.* 2021; 18(11): 908-951. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.11.010.
  151. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997; 47(3): 287-96. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1997.2361058.x.
  152. Chang CL, Mills GD, Karalus NC, Jennings LC, Laing R, et al. Biomarkers of Cardiac Dysfunction and Mortality from Community-Acquired Pneumonia in Adults. *PLOS ONE.* 2013; 8(5): e62612. DOI: 10.1371/journal.pone.0062612.
  153. Ibadova O, Ergashova M, Gulandom Z. Community-acquired pneumonia and chronic heart failure. *Open Access Repository.* 2003; 4(2), 744–754. DOI: 10.17605/OSF.IO/ZUYGW.
  154. Caproş N, Barbacar N, Istrati V, Branişte T. Aspects of the molecular-genetic profile in patients with ischemic heart disease. *Revista Medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi.* 2013; 117(1): 78-82.
  155. Dumitras T, Fetco-Mereuta D, Matcovschi S, Grib L, Andronache L, Cascaval V, et al. Antioxidative stress markers in obese patients with community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal.* 2022; 60(66): 1469. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.1469.
  156. 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. *Materials of 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering.* Chisinau. 2023; 384-391.
  157. Seet RC, Lee CYJ, Loke WM, Huang SH, Huang H, Looi WF, et al. Biomarkers of oxidative damage in cigarette smokers: which biomarkers might reflect acute versus chronic oxidative stress? *Free Radical Biology and Medicine.* 2011; 50(12): 1787-1793. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.019.
  158. Mandell LA, Wunderink RG. Pneumonia. *Harrison's Internal Medicine. 18th edition.* New York: Mac Graw Hill; 2011. 2130–2141.
  159. Carr AC, Spencer E, Dixon L, Chambers ST. Patients with Community Acquired Pneumonia Exhibit Depleted Vitamin C Status and Elevated Oxidative Stress. *Nutrients.* 2020; 12(5): 1318. DOI: 10.3390/nu12051318.
  160. 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/S0716-97602013000200001.
161. Radovanovic S, Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Djukic T, Suvakov S, et al. Markers of Oxidative Damage and Antioxidant Enzyme. Activities as Predictors of Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2012; 18(6): 493-501. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.04.003.
  162. Tagadiuc O, Sardari V, Pantea V, Andronache L, Shvets I, Garbuz O, et al. Influence of new bioactive compounds on the intensity of the oxidative stress in animals in the blood serum under physiological conditions. *French-Romanian Colloquium on Medicinal Chemistry, 4 Edition*. 2017; 82.
  163. Durai S, Parisa Z, Misagh R, Mahdi T, Pankaj K. Advanced glycation end products (AGEs) and its receptor, RAGE, modulate age-dependent COVID-19 morbidity and mortality. A review and hypothesis. *International Immunopharmacology*. 2021; 98: 107806. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107806.
  164. Twarda-Clapa A, Olczak A, Białkowska A.M, Koziołkiewicz M. Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. *Cells*. 2022; 11: 1312. DOI: 10.3390/cells11081312.
  165. 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.
  166. Hegab Z, Gibbons S, Neyses L, Mamas MA. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2012; 4(4): 90-102. DOI: 10.4330/wjc.v4.i4.90.
  167. 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.
  168. Simm A, Wagner J, Gursinsky T, Nass N, Friedrich I, Schinzel R, et al. Advanced glycation endproducts: a biomarker for age as an outcome predictor after cardiac surgery? *Exp Gerontol*. 2007; 42(7): 668-75. DOI: 10.1016/j.exger.2007.03.006.
  169. Shirasawa M, Fujiwara N, Hirabayashi S, Ohno H, Iida J, Makita K, Hata Y. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I lung alveolar cells. *Genes Cells*. 2004; 9(2): 165-74. DOI: 10.1111/j.1356-9597.2004.00712.x.
  170. 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.
  171. 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.
  172. Pavlovschi E, Pantea V, Borovic D, Tagadiuc O. Study of ischemia modified albumin (IMA) as a biomarker in hypertensive retinopathy. *Medicine and Pharmacy Reports*. 2021; 94: 185-190. DOI: 10.15386/mpr-1815.
  173. 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.

174. Yağdırın M, Sengul Parlak E, Canan Hasanoglu H. Prognostic Significance of Ischemia-Modified Albumin Levels in Community-Acquired Pneumonia Cases. *TechRxiv*. 2021. DOI: 10.22541/au.162220780.04110365/v1.
175. Lee JH, Kim J, Kim K, Jo YH, Rhee J, Kim TY, Na SH, Hwang SS. Albumin and C-reactive protein have prognostic significance in patients with community-acquired pneumonia. *J Crit Care*. 2011; 26(3): 287-94. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.10.007.
176. Zhang P. Y, Xu X, Li X. C. Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2014; 18(20): 3091-3096. PMID: 25392110.
177. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation research*. 2017; 120(4): 713-735. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.
178. Cook-Mills J. M, Marchese M. E, Abdala-Valencia H. Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation by reactive oxygen species and antioxidants. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011; 15(6): 1607–1638. DOI: 10.1089/ars.2010.3522.
179. Trefler S, Rodríguez A, Martín-Loeches I, Sanchez V, Marín J, Llauradó M, Giralt M. Oxidative stress in immunocompetent patients with severe community-acquired pneumonia. A pilot study. *Medicina intensiva*. 2014; 38(2): 73-82. DOI: 10.1016/j.medin.2013.01.004.
180. Muravlyova L, Molotov-Luchankiy V, Bakirova R, Klyuyev D, Demidchik L, Lee V. Characteristic of the Oxidative Stress in Blood of Patients in Dependence of Community-Acquired Pneumonia Severity. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016; 4(1): 122-7. DOI: 10.3889/oamjms.2016.040.
181. Mongirdienė A, Liuizė A, Karčiauskaitė D, Mazgelytė E, Liekis A, Sadauskienė I. Relationship between Oxidative Stress and Left Ventricle Markers in Patients with Chronic Heart Failure. *Cells*. 2023; 12(5): 803. DOI: 10.3390/cells12050803.
182. Andronache L, Pantea V, Ceban E, Gulea A, Graur V, Țapcov V, Matcovschii V, Gudumac V. Method for Increasing the Production or Activity of Catalase in the Body. *Materials of 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*. 2023. DOI: 10.1007/978-3-031-42782-4\_34.
183. Pantea V, Popa V, Tagadiuc O, Andronache L, Gudumac V. Changes of oxidative stress indices and antioxidant system in the liver tissue on the administration of some coordination compound of copper, derivatives of thiosemicarbazide. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022; 3(29): 7-12. DOI: 10.52645/MJHS.2022.3.02.
184. Chen D, Liang M, Jin C, Sun Y, Xu D, Lin Y. Expression of inflammatory factors and oxidative stress markers in serum of patients with coronary heart disease and correlation with coronary artery calcium score. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020; 20(3): 2127-2133. DOI: 10.3892/etm.2020.8958.
185. Saric S, Tatjana C, Dejan S, Mitić V, Stojanović S, Stoiljković V, Deljanin Ilic M. Correlation between oxidative stress parameters and left ventricular geometry in patients with chronic heart failure. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2020; 37: 241-251. DOI: 10.5937/afmnai2003241S.

186. Nozik-Grayck E, Suliman HB, Claude AP. Extracellular superoxide dismutase. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2005; 37(12): 2466-2471. DOI: 10.1016/j.biocel.2005.06.012.
187. Münzel T, Camici G, Maack C, et al. Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature: Part 2 of a 3-Part Series. *JACC*. 2017; 70(2): 212–229. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.035.
188. Chen Y, Luo G, Yuan J, Wang Y, Yang X, Wang X, Zhong N. Vitamin C mitigates oxidative stress and tumor necrosis factor-alpha in severe community-acquired pneumonia and LPS-induced macrophages. *Mediators of inflammation*. 2014; 1: 426740. DOI: 10.1155/2014/426740.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. Ziberna L, Martelanc M, Franko M, et al. Bilirubin is an Endogenous Antioxidant in Human Vascular Endothelial Cells. *Sci Rep*. 2016; 6: 2924. DOI: 10.1038/srep29240.
193. Yuichi S, Atsushi T, Koichi N, Yoshio K. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *Journal of Cardiology*. 2021; 78(1): 51-57. DOI: 10.1016/j.jjcc.2020.12.013.
194. Wada T, Hosoya T, Honda D, et al. Uric acid-lowering and renoprotective effects of topiroxostat, a selective xanthine oxidoreductase inhibitor, in patients with diabetic nephropathy and hyperuricemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (UPWARD study). *Clin Exp Nephrol*. 2018; 22: 860–870. DOI: 10.1007/s10157-018-1530-1.
195. Tanaka A, Taguchi I, Teragawa H, Ishizaka N, Kanzaki Y, et al. Febuxostat does not delay progression of carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hyperuricemia: A randomized, controlled trial. *PLOS Medicine*. 2020; 17(4): e1003095. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003095.
196. Xiao K, Su LX, Han BC, Yan P, Yuan N, Deng J, Li J, Xie LX. Analysis of the severity and prognosis assessment of aged patients with community-acquired pneumonia: a retrospective study. *J Thorac Dis*. 2013; 5(5): 626-33. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.09.10.
197. Brocovschii V, Botnaru V, Rusu D. Raționamentul internării pacienților cu pneumonii comunitare cu risc scăzut (scor CURB-65 0-1 puncte). *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017; 3(73): 69-71.
198. Karmakar G, Wilsher M. Use of the ‘CURB 65’ score in hospital practice. *Internal Medicine Journal*. 2010; 40: 828-832. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2009.02062.x
199. Fernandes L, Arora AS, Mesquita AM. Role of Semi-quantitative Serum Procalcitonin in Assessing Prognosis of Community Acquired Bacterial Pneumonia Compared to PORT

- PSI, CURB-65 and CRB-65. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(7): OC01-4. DOI: 10.7860/JCDR/2015/12468.6147.
200. Keramat F, Ghasemi Basir H, Abdoli E, Shafiei Aghdam, Poorolajal J. Association of serum procalcitonin and C-reactive protein levels with CURB-65 criteria among patients with community-acquired pneumonia. *International Journal of General Medicine.* 2018; 11: 217–223. DOI: 10.2147/IJGM.S165190.
  201. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003; 58(5): 377-82. DOI: 10.1136/thorax.58.5.377.
  202. 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.
  203. 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.
  204. Dwyer R, Hedlund J, Henriques-Normark B, Kalin M. Improvement of CRB-65 as a prognostic tool in adult patients with community-acquired pneumonia. *BMJ Open Respiratory Research.* 2014; 1(1): e000038. DOI: 10.1136/bmjresp-2014-000038.
  205. Dela Cruz CS, Wunderink RG, Christiani DC, Cormier SA, Crothers K, et al. Future Research Directions in Pneumonia. NHLBI Working Group Report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198: 256–263. DOI: 10.1164/rccm.201801-0139WS.
  206. Kim MA, Park JS, Lee CW, Choi WI. Pneumonia severity index in viral community acquired pneumonia in adults. *PLoS ONE.* 2019; 14(3): e0210102. DOI: 10.1371/journal.pone.0210102.
  207. Noguchi S, Katsurada M, Yatera K, et al. Utility of pneumonia severity assessment tools for mortality prediction in healthcare-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2024; 14: 12964. DOI: 10.1038/s41598-024-63618-3.
  208. Bartlett B, Ludewick HP, Lee S, Dwivedi G. Cardiovascular complications following pneumonia: focus on pneumococcus and heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2019; 34(2): 233-239. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000604.
  209. Hoogewerf M, Oosterheert J, Hak E, Hoepelman I, Bonten M. Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection.* 2006; 12(11): 1097-1104. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01535.x.
  210. 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
  211. McNally M, Curtain J, O'Brien KK, Dimitrov BD, Fahey T. Validity of British Thoracic Society guidance (the CRB-65 rule) for predicting the severity of pneumonia in general practice: systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2010; 60(579): e423-33. DOI: 10.3399/bjgp10X532422.
  212. Prevenția bolilor cardiovasculare. Protocol Clinic Național (ediția I). Chișinău, 2023.
  213. Burduniuc O, Bălan G, Spînu C, Sofronie O, Bivol M. *Diagnosticul microbiologic al infecțiilor tractului respirator.* Ghid. Chișinău. 2021; 15.

214. Capeillère-Blandin C, Gausson V, Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Biochemical and spectrophotometric significance of advanced oxidized protein products. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1689(2): 91-102. DOI: 10.1016/j.bbadis.2004.02.008.
215. Gudumac V, Tagadiuc O, Andronache L, Știrba O, Sardari V. Procedeu de dozare a produșilor proteici de oxidare avansată. *Certificat de inovator* nr. 5164 din 14.12.2012.
216. Галактионова ЛП, Молчанов АВ, Ельчанинова СА, Варшавский БЯ. Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Лаб. Дело*. 1998; 6: 10-14.
217. Gudumac V, Tagadiuc O, Andronache L, Știrba O, Pantea V. Procedeu de dozare a dialdehidei malonice în materialul biologic. *Certificat de inovator* nr. 5157 din 14.12.2012.
218. Матюшин БН, Логинов АС, Ткачев ВД. Определение супероксиддисмутазной активности в материале пункционной биопсии печени при ее хроническом поражении. *Лаб. дело*. 1991; 10: 30-35.
219. Дубинина ЕЕ, Сальникова ЛА, Ефимова ЛФ. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови. *Лаб. дело*. 1983; 10: 30-33.
220. Tagadiuc O, Gudumac V, Pantea V. Procedeu de dozare a activității superoxid dismutazei. *Certificat de inovator* nr. 4891 din 15.07.2010.
221. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. *Лаб. Дело*. 1988; 1: 16-19.
222. Baciú E, Nastas I. Procedeu de determinare a activității catalazei. *Certificat de inovator* nr. 3122 din 09.11.1996.
223. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med*. 1999; 26(9-10): 1231-7. DOI: 10.1016/s0891-5849(98)00315-3.
224. Gudumac V, Rîvneac V, Tagadiuc O, et al. Metode de cercetare a metabolismului hepatic. *Elaborare metodică*. USMF „Nicolae Testemițanu”. Tipografia „Tehnica-Info”. Chișinău, 2012; 162.
225. Dumitraș T, Fetco-Mereuță D, Cașcaval V, Grib L, Bivol E, Romaniuc D, et al. Measurement of Arterial Blood Gases in Elderly Patients with COVID-19 Pneumonia and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *IFMBE Proceedings: 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*. 2023; 92: 480-488. ISSN 16800737.
226. Polverino E, Torres Marti A. Community-acquired pneumonia. *Minerva Anestesiologica*. 2011; 77(2): 196-211. PMID: 21242952.
227. Brocovschii V, Botnaru V, Rusu D, Toma C, Gavriluc A. Pneumoniile comunitare în practica medicului de familie. *Curierul Medical*. 2012; 3(327): 69-71.
228. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012; 67: 71-79. DOI: 10.1136/thx.2009.129502.
229. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018; 391(10120): 572-580. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
230. Kahn M, Grayson AD, Chaggar PS, Ng Kam Chuen MJ, Scott A, Hughes C, et al. Primary care heart failure service identifies a missed cohort of heart failure patients with reduced ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022; 43: 405–412. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab629.

231. Crea F. Epidemiology and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2023; 44(5): 329–332. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad022.
232. Stolfo D, Uijl A, Vedin O, Strömberg A, Faxén UL, Rosano GM, et al. Sex-based differences in heart failure across the ejection fraction spectrum: phenotyping, and prognostic and therapeutic implications. *JACC Heart Fail*. 2019; 7: 505–515. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.03.011.
233. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22: 1342-1356. DOI: 10.1002/ehf.1858.
234. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 28(15): 1682-1690. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa147.
235. Smeets M, Vaes B, Mamouris P, Van Den Akker M, Van Pottelbergh G, Goderis G, et al. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open*. 2019; 9(1): e022972. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022972.
236. Cha YS, Lee KH, Lee JW, Kwon W, Lee SJ, Kang KS, et al. The Usefulness of the Delta Neutrophil Index for Predicting Superimposed Pneumonia in Patients with Acute Decompensated Heart Failure in the Emergency Department. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0163461. DOI: 10.1371/journal.pone.0163461.
237. Ahkee S, Srinath L, Ramirez J. Community-acquired pneumonia in the elderly: association of mortality with lack of fever and leukocytosis. *South Med J*. 1997; 90(3): 296-8. DOI: 10.1097/00007611-199703000-00006.
238. Kurisu K, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Neuropharmacology*. 2018; 134(B): 302-309. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.025.
239. Zhao Y, Boulant JA. Temperature effects on neuronal membrane potentials and inward currents in rat hypothalamic tissue slices. *J Physiol*. 2005; 564(1): 245-57. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.075473.
240. Ceridon ML, Morris NR, Hulsebus ML, Olson TP, Lalande S, Johnson BD. Influence of bronchial blood flow and conductance on pulmonary function in stable systolic heart failure. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011; 177(3): 256-64. doi: 10.1016/j.resp.2011.04.020.
241. Bartoli A, Donadoni M, Ceriani E, Cogliati C, et al. Phenotyping pleural effusion in patients hospitalized in Internal Medicine wards with decompensated heart failure. *Eur J Intern Med*. 2024; 120: 131-133. DOI: 10.1016/j.ejim.2023.11.008.
242. Dean NC, Griffith PP, Sorensen JS, McCauley L, Jones BE, Lee YC. Pleural Effusions at First ED Encounter Predict Worse Clinical Outcomes in Patients With Pneumonia. *Chest*. 2016; 149(6): 1509-15. DOI: 10.1016/j.chest.2015.12.027.
243. Marinkovic SP, Topuzovska IK, Stevanovic M, Anastasovska A. Features of Parapneumonic Effusions. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2018; 39(1): 131-141. doi: 10.2478/prilozi-2018-0033. PMID: 30110264.
244. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003; 108: 2317–22. DOI: 10.1161/01.CIR.0000097109.90783.FC.
245. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107: 1486 –91. DOI: 10.1161/01.cir.0000057810.48709.f6.

246. Sharma R, Rauchhaus M, Ponikowski PP, et al. The relationship of the erythrocyte sedimentation rate to inflammatory cytokines and survival in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 523–8. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00745-2.
247. Ingelsson E, Arnlöv J, Sundström J, Lind L. Inflammation, as measured by the erythrocyte sedimentation rate, is an independent predictor for the development of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(11): 1802-6. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.066.
248. Shao Q, Li L, Li G, Liu T. Prognostic value of red blood cell distribution width in heart failure patients: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015; 179: 495–499. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.042.
249. Makhoul BF, Khourieh A, Kaplan M, Bahouth F, Aronson D, Azzam ZS. Relation between changes in red cell distribution width and clinical outcomes in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2013; 167: 1412–1416. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.04.065.
250. Kanagala P, Squire I, Ng Leong, Mccann Gerry. Novel plasma and imaging biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *IJC Heart Vasculture*. 2015; 355. DOI: 10.1016/j.ijcha.2015.07.004.
251. Dumitraș T, Guțu-Bahov C, Matcovschi S, Țernă E, Dumitraș G. Aspecte clinice și histopatologice ale sindromului de detresă respiratorie acută în cadrul infecției cu virusul gripal A (H1N1). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016; 1(50): 99-101. ISSN 1857-0011.
252. Hou H, Sun T, Li C, Li Y, Guo Z, Wang W, Li D. An overall and dose-response meta-analysis of red blood cell distribution width and CVD outcomes. *Sci Rep*. 2017; 7: 43420. DOI: 10.1038/srep43420.
253. Jiang P, Gao Z, Zhao W, et al. Relationship between fibrinogen levels and cardiovascular events in patients receiving percutaneous coronary intervention: a large single-center study. *Chinese Medical Journal*. 2019; 132(8): 914–921. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000181.
254. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation*. 2000; 102(14): 1634–1638. DOI: 10.1161/01.CIR.102.14.1634.
255. Kotbi S, Mjabber A, Chadli A, et al. Relation entre taux plasmatiques de fibrinogène et sévérité de l'atteinte coronarienne chez les patients diabétiques de type 2. Prospective study. *Ann Endocrinol-Paris*. 2016; 77(5): 606–614. DOI: 10.1016/j.ando.2015.02.004.
256. Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality - an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005; 294(14): 1799–1809. DOI: 10.1001/jama.294.14.1799.
257. Song J, Yu TT, Sun ZJ, Li ZC, He DX, Sun ZQ. Comparison of prognostic significance between serum fibrinogen and Global Registry of Acute Coronary Events score for prognosis of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Coronary Artery Disease*. 2020; 31(2): 124–129. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000789.

258. Meng Z, Zhao Y, He Y. Fibrinogen Level Predicts Outcomes in Critically Ill Patients with Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure. *Dis Markers*. 2021; 2021: 6639393. DOI: 10.1155/2021/6639393.
259. Hendy RM, Elawady MA, EL Kareem HMA. Role of lactate dehydrogenase and other biomarkers in predicting prognosis of community-acquired pneumonia. *Egypt J Bronchol*. 2019; 13: 539–544. DOI: 10.4103/ejb.ejb\_22\_19.
260. Matcovschi S, Dumitraş T, Popa A. et al. Markerii biologici ai inflamației în pneumoniile comunitare. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2015; 1(46): 193-196. ISSN: 1857-0011.
261. Zhang H, Kang K, Chen S, Su Q, Zhang W, Zeng L, et al. High serum lactate dehydrogenase as a predictor of cardiac insufficiency at follow-up in elderly patients with acute myocardial infarction. *Arch Gerontol Geriatr*. 2024; 117: 105253. DOI: 10.1016/j.archger.2023.105253.
262. Boulet J, Sridhar VS, Bouabdallaoui N, Tardif JC, White M. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies. *Inflamm Res*. 2024; 73(5): 709-723. DOI: 10.1007/s00011-023-01845-6.
263. Habibi D, Daneshpour MS, Asgarian S, et al. Effect of C-reactive protein on the risk of Heart failure: a mendelian randomization study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023; 112. DOI: 10.1186/s12872-023-03149-3.
264. Xanthopoulos A, Starling R, Kitai T, et al. Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019; 7(2) 87–97. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.10.007.
265. Lyasnikova EA, Ivanchenko L, Kozlova SN, Sitnikova M, Kostareva AA, Shlyakhto EV. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29(11S): 6016. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6016.
266. Benites-Zapata VA, Hernandez AV, Nagarajan V, Cauthen CA, Starling RC, Tang WH. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2015; 115(1): 57-61. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.10.008.
267. Cataudella E, Giraffa CM, Di Marca S, Pulvirenti A, Alaimo S, Pisano M, et al. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker Predicting Prognosis in Elderly Adults with Community-Acquired Pneumonia. *J Am Geriatr Soc*. 2017; 65: 1796-1801. DOI: 10.1111/jgs.14894.
268. Anjum F, Gilani M, Latif M, et al. The Role of Coagulation in Heart Failure: A Literature Review. *Curr Heart Fail Rep*. 2024; 21: 277–291. DOI: 10.1007/s11897-024-00671-z.
269. Nicholas W, Alan SM. Biomarkers for heart failure: An update for practitioners of Internal Medicine. *The American Journal of Medicine*. 2016; 129: 560-567. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.01.013.
270. Yang S, Li L, Cao J, Yu H, Xu H. The Differential Diagnostic Value of Serum NT-proBNP in Hospitalized Patients of Heart Failure With Pneumonia. *J. Clin. Lab. Anal*. 2015; 29: 37-42. DOI: 10.1002/jcla.21724.
271. Pfister R, Diedrichs H, Schiedermaier A, Rosenkranz S, Hellmich M, Erdmann E, et al. Prognostic impact of NT-proBNP and renal function in comparison to contemporary multi-marker risk scores in heart failure patients. *European Journal of Heart Failure*. 2008; 10: 315-320. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.01.009.

272. Рачина СА, Иванчик НВ, Козлов РС. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых. *Практическая пульмонология*. 2016; 4: 40-47.
273. Cillóniz C, Menéndez R, García-Vidal C, Péricas JM, Torres A. Defining Community-Acquired Pneumonia as a Public Health Threat: Arguments in Favor from Spanish Investigators. *Med. Sci.* 2020; 8(1): 6. DOI: 10.3390/medsci8010006.
274. Чучалин АГ, Синопальников АИ, Козлов РС, и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2010; 12(3): 186-226.
275. Capelastegui A, Espana PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: Link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infect Dis.* 2012; 12: 134. DOI: 10.1186/1471-2334-12-134.
276. Kochanek KD, Murphy SL, Anderson RN, Scott C. Deaths: final data for 2002. *Natl Vital Stat Rep.* 2004; 53(5):1-115. PMID: 15587328.
277. Teramoto S, Yoshida K, Hizawa N. Update on the pathogenesis and management of pneumonia in the elderly-roles of aspiration pneumonia. *Respir Investig.* 2015; 53: 178–184. DOI: 10.1016/j.resinv.2015.01.003.
278. Cilloniz C, Ewig S, Ferrer M, Polverino E, Gabarrus A, Puig de la BJ, et al. Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: Aetiology and prognosis. *Crit Care.* 2011; 15: R209. DOI: 10.1186/cc10444.
279. Brocovschii V, Botnaru V, Rusu D, Badan V, Toma C. Factorii care influențează managementul pneumoniilor comunitare - revista literaturii. *Sănătate Publică Economie și Management în Medicină*. 2015; 2(59): 86-91.
280. File TM Jr, Ramirez JA. Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med.* 2023; 389(7): 632-641. DOI: 10.1056/NEJMcp2303286.
281. Altintas E, Sabirli R, Yuksekkaya E, Kurt O, Koseler A. Evaluation of Serum Ischemia Modified Albumin in Patients With COVID-19 Pneumonia: A Case-Control Study. *Cureus.* 2022; 14(8): e28334. DOI: 10.7759/cureus.28334.
282. Kozakiewicz M, Kornatowski M, Krzywińska O, Kędziora-Kornatowska K. Changes in the blood antioxidant defense of advanced age people. *Clin Interv Aging.* 2019; 14: 763-771. DOI: 10.2147/CIA.S201250.
283. Perrotta I, Aquila S. The role of oxidative stress and autophagy in atherosclerosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2015; 130315. DOI: 10.1155/2015/130315.
284. Codd V, Nelson C, Albrecht E. et al. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat Genet.* 2013; 45: 422–427. DOI: 10.1038/ng.2528.
285. Huerta JM, González S, Fernández S, Patterson ÁM, Lasheras C. Lipid peroxidation, antioxidant status and survival in institutionalised elderly: A five-year longitudinal study. *Free Radical Research.* 2006; 40(6): 571–578. DOI: 10.1080/10715760600580470.
286. Solomon S, McMurray J, Anand I, Phil D, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine.* 2019; 381(17): 1609-1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.
287. Mancini D, Gibson GT. Impact of Pneumonia in Heart Failure Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77(16): 1974-1976. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.010.

288. Shah AK, Bhullar SK, Elimban V, Dhalla NS. Oxidative Stress as A Mechanism for Functional Alterations in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(6): 931. DOI: 10.3390/antiox10060931.
289. Kamo T, Tasaka S, Tokuda Y, Suzuki S, Asakura T, Yagi K, et al. Levels of Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products in Bronchoalveolar Lavage Fluid in Patients with Various Inflammatory Lung Diseases. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2016; 9(1): 147-54. DOI: 10.4137/CCRPM.S23326.
290. Amara M, Stoler O, Birati EY. The Role of Inflammation in the Pathophysiology of Heart Failure. *Cells*. 2025; 14(14): 1117. DOI: 10.3390/cells14141117.
291. 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.
292. Van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(4): 425-435. DOI: 10.1002/ejhf.1320.
293. Khaper N, Kaur K, Li T, Farahmand F, Singal PK. Antioxidant enzyme gene expression in congestive heart failure following myocardial infarction. *Mol Cell Biochem*. 2003; 251(1-2): 9-15. PMID: 14575298.
294. Saglam E, Sener G, Bayrak T, Bayrak A, Gorgulu N. Analysis of Ischemia-Modified Albumin (IMA) and Coagulation Parameters in Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(13): 4304. DOI: 10.3390/jcm12134304.
295. Elgwairi E, Abdalla A, Elkheshen A, Elharabi Z, Nugent K. Pleural Effusions in Patients With Congestive Heart Failure: Frequency, Pathogenesis, Diagnosis, and Implications. *Cardiology in Review*. 2024; 32(2): 91-96. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000469.
296. Biteker FS, Biteker M, Başaran Ö, Doğan V, Özlek B, Yıldırım B, et al. A small pericardial effusion is a marker of complicated hospitalization in patients with community-acquired pneumonia. *Journal of Critical Care*. 2018; 44: 294-299. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.11.030.
297. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(4): 277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
298. Ghia CJ, Rambhad GS. Systematic review and meta-analysis of comorbidities and associated risk factors in Indian patients of community-acquired pneumonia. *SAGE Open Medicine*. 2022; 10. DOI:10.1177/20503121221095485.
299. Feehan KT, Bridgewater HE, Stenkiewicz-Witeska J, et al. Post-resolution macrophages shape long-term tissue immunity and integrity in a mouse model of pneumococcal pneumonia. *Nat Commun*. 2024; 15: 4326. DOI: 10.1038/s41467-024-48138-y.
300. Dutt TS, Tousheed SZ, Mohan BV. Community acquired pneumonia and cardiac diseases: a fatal association. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2014; 56(3): 153-6. PMID: 25823109.
301. Dwyer R, Hedlund J, Henriques-Normark B, Kalin M. Improvement of CRB-65 as a prognostic tool in adult patients with community-acquired pneumonia. *BMJ Open Respir Res*. 2014; 1(1): e000038. DOI: 10.1136/bmjresp-2014-000038.

302. Kim MA, Park JS, Lee CW, Choi WI. Pneumonia severity index in viral community acquired pneumonia in adults. *PLoS One*. 2019; 14(3): e0210102. DOI: 10.1371/journal.pone.0210102.
303. Cascaval V. Biomarkerii inflamației la pacienții vârstnici cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă preexistentă. *Sănătate publică, Economie și Management în Medicină*. 2020; 4(86): 59-65. ISSN 2587-3873.
304. Tralhão A, Póvoa P. Cardiovascular Events After Community-Acquired Pneumonia: A Global Perspective with Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med*. 2020; 9(2): 414. DOI: 10.3390/jcm9020414.
305. Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Rodríguez Blanco T. Usefulness of the CRB-65 scale for prognosis assessment of patients 65 years or older with community-acquired pneumonia. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135(3): 97-102. DOI: 10.1016/j.medcli.2009.09.049.

**Anexa 1. INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII  
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE  
la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor la teza de doctor în științe medicale cu  
tema „Pneumonia comunitară la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică”,  
a dnei **Cașcaval Virginia**, realizată în cadrul  
Departamentului Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova**

**LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE**

• **Articole în reviste științifice peste hotare:**

✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale**

1. **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. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2024; 59(4): pp. 336-342. ISSN 1584-9244. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2024.59.4.02>.
2. **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. In: *Pneumologia*. 2024; 73: pp. 1-7. <https://doi.org/10.2478/pneum-2025-0001>.

• **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

✓ **articole în reviste de categoria B**

3. **Cașcaval V.** Biomarkerii inflamației la pacienții vârstnici cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă preexistentă (sinteza literaturii). În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2020; 4(86): pp. 59-65. ISSN 1729-8687. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/14941>.
4. **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. In: *Moldovan Journal of Health Sciences /Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2025; 3(12): pp. 53-59. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2025.3.08>.
5. Fetco-Mereuta D., Dumitras T., Grib L., Matcovschi S., Terna E., **Cascaval V.** Clinical and paraclinical approach to community-acquired pneumonia in obese individuals. In: *Moldovan Journal of Health Sciences /Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2024; 11(2): pp. 3-7. ISSN 2345-1467. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2024.2.01>.
6. Fetco-Mereuță D., Dumitraș T., **Cașcaval V.**, Matcovschi S., Grib L., Bivol E. Corelațiile clinico-evolutive cu parametrii stresului oxidativ în pneumonia comunitară la pacienții cu obezitate. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2025; 2(82): pp. 80-85. ISSN 1857-0011. <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.10>.

• **Articole în lucrările conferințelor științifice:**

✓ **internaționale desfășurate în Republica Moldova**

7. 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. In: *IFMBE Proceedings: Nanotechnologies and Biomedical Engineering*, Ed. 6, 2023, Chisinau, pp. 384-391. ISSN 1433-9277. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4\\_41](https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4_41).

8. **Cascaval V.**, Dumitras T., Grib L., Fetco-Mereuta D., Matcovschi S., Cealan A., and Dumitras M. Assessment of Oxidative Stress Related to Clinical and Imagistic Peculiarities in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia and Chronic Heart Failure. In: *IFMBE Proceedings: Nanotechnologies and Biomedical Engineering*, Ed. 7, 2025, Chisinau, pp. 56-65. ISSN 1433-9277. [https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4_6).
- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
9. 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. In: *European Respiratory Journal*. 2021; 58(65): p.291. ISSN 0903-1936. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA291.
10. 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. In: *European Respiratory Journal*. 2022; 60(66): p. 1469. ISSN 0903-1936. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.1469.
11. Chihai V., **Cașcaval V.** Community-acquired viral pneumonias: etiological peculiarities. În: *Materialele Congresului Internațional al VIII-lea pentru Studenți și Tineri Cercetători MedEspera*. Chișinău. 2020, pp. 165-166. ISBN 978-9975-151-11-5. [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/165-166\\_14.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/165-166_14.pdf).
12. **Zagornii V.** Pneumonia comunitară la pacienții cu insuficiență cardiacă: dileme de diagnostic. În: *Materialele Congresului în cadrul Zilelor USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău; 2019, p. 214. ISBN 978-9975-82-148-3. [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/214\\_1.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/214_1.pdf).
13. **Cașcaval V.**, Calancea V., Fetco-Mereuță D., Grib L., Caproș N., Talmaci C., Antonova N., Matcovschi S., Dumitraș T. Aspecte de hiperdiagnostic ale pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă preexistentă. În: *Materialele Congresului Societății Române de Pneumologie, ediția XXVI*, 2020, pp. 376-377. ISBN 978-9975-82-198-8.
14. **Cașcaval V.** Heart failure in SARS-CoV-2 pneumonia. În: *Materialele Congresului Internațional pentru studenți și tineri cercetători: BIMCO, ediția a VIII-a*. Cernăuți, Ucraina. 2021, p. 203. ISSN 2616-5392.
15. Dumitraș T., **Cașcaval V.**, Talmaci C., Șișianu D., Lupu R. Clinical and paraclinical considerations of slowly resolving community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2 virus. În: *Materialele Congresului în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău. 2021, p. 133. ISBN 978-9975-82-223-7. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/19130>
16. **Cașcaval V.**, Fetco-Mereuță D., Grib L., Pantea V., Andronache L., Dumitraș G. Comparația parametrilor stresului oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară în dependență de severitatea insuficienței cardiace În: *Culegeri de rezumate în cadrul Conferinței Științifice Anuale, USMF „Nicolae Testemițanu”*. 19-21 octombrie, 2022, p. 171. ISSN 2345-1467.
17. **Cașcaval V.**, Fetco-Mereuță D., Pantea V. Oxidative stress markers in patients with heart failure and community-aquired pneumonia. În: *Materialele Congresului Internațional al IX-lea pentru Studenți și Tineri Cercetători MedEspera*. Chișinău, 12-14 mai 2022, p. 189. ISBN 978-9975-3544-2-4.
18. **Cașcaval V.**, Dumitraș T., Grib L., Matcovschi S., Fetco-Mereuță D., Caproș N., Talmaci C. Markerii activității oxidative la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență

- cardiacă preexistentă. În: *Materialele Congresului Societății Române de Pneumologie*. Sinaia, 2022, p.20. ISBN 978-9975-82-198-8.
19. **Cașcaval V.**, Dumitraș T., Grib L., Matcovschi S., Tagadiuc O., Fetco-Mereuță D. Considerații clinico-paraclinice la pacienții cu pneumonii comunitare și insuficiență cardiacă. În: *Materialele Congresului de Medicină Internă din Republica Moldova cu participare internațională, ediția IV*. Chișinău, 13-14 septembrie 2024, p.5. ISSN 23451467. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/28171>.
  20. **Cașcaval V.**, Dumitraș T., Fetco-Mereuță D., Matcovschi S., Grib L., Talmaci C. Particularități clinico-radiologice și stresul oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă. În: *Materialele celui de-al 28-lea Congres Național al Societății Române de Pneumologie*. România, Sinaia, 2024, p.224. ISSN 3061-4554.
  21. **Cașcaval V.**, Calancea V., Calancea E., Matcovschi S., Dumitras M., Fetco-Mereuta D., Dumitras T. Oxidative and antioxidative stress markers in community-acquired pneumonia associated with chronic heart failure. In: *European Respiratory Journal*. 2025; 66(69): p.3486. ISSN 0903-1936. DOI: 10.1183/13993003.congress-2025.PA3486.
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
    22. **Cașcaval V.**, Dumitraș T., Grib L., Matcovschi S., Fetco-Mereuță D. *Metodă de apreciere a evoluției severe a pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă*. Act de implimentare a inovației, Nr. 6263, din 25 iulie 2024.
    23. **Cașcaval V.**, Dumitraș T., Grib L., Matcovschi S., Talmaci C., Fetco-Mereuță D. *Albumina ischemic modificată – valorile prag pentru prezicerea severității pneumoniei comunitare în insuficiența cardiacă cronică*. Act de implimentare a inovației, Nr. 6382, din 28 iulie 2025.
  - **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**
    - ✓ **naționale**
      24. **Cașcaval V.** Biomarkerii inflamației la pacienții vârstnici cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă. *Primul Congres Național de Geriatrie și Gerontologie*. Chișinău, 23-24 septembrie 2021.
      25. **Zagornii V.** Pneumonia comunitară la pacienții cu insuficiență cardiacă: dileme de diagnostic. *Conferință științifică anuală în cadrul Zilelor USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 17 octombrie 2019.
    - ✓ **naționale cu paticipare internațională**
      26. **Cașcaval V.** Oxidative stress markers in patients with heart failure and community-acquired pneumonia. *The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău, 12-14 mai, 2022.
      27. **Cașcaval V.** Considerații clinico-paraclinice la pacienții cu pneumonii comunitare și insuficiență cardiacă. *Congresul de Medicină Internă din Republica Moldova cu participare internațională, ediția IV*. Chișinău, 13-14 septembrie 2024.
    - ✓ **internaționale**
      28. **Cașcaval V.** Aspecte de hiperdiagnostic ale pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă preexistentă. *Al XXVI-lea Congres Național al Societății Române de Pneumologie*, desfășurat online, 5-8 noiembrie 2020.
      29. **Cașcaval V.** Markerii activității oxidative la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă preexistentă. *Al XXVII-lea Congres Național al Societății Române de Pneumologie*. Sinaia, 03-06 noiembrie 2022.

30. **Cașcaval V.**, Dumitraș T., Fetco-Mereuță D., Matcovschi S., Grib L., Talmaci C. Particularități clinico-radiologice și stresul oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă. *Al 28-lea Congres Național al Societății Române de Pneumologie*. România, Sinaia, 13-16 noiembrie 2024.
31. Calancea V., **Cascaval V.**, Calancea E., Matcovschi S., Dumitras M., Fetco-Mereuta D., Dumitras T. Oxidative and antioxidative stress markers in community-acquired pneumonia associated with chronic heart failure. *European Respiratory Society Congress*. Netherlands, Amsterdam, 27 September – 01 October, 2025.
32. 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. *6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, ICNBME-2023*. Chisinau. September 20–23, 2023.
33. **Cașcaval V.** Assessment of Oxidative Stress Related to Clinical and Imagistic Peculiarities in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia and Chronic Heart Failure. *7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, ICNBME-2025*. Chisinau. October 7-10, 2025.

Anexa 2. Certificate de inovator

  
Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

**CERTIFICAT DE INOVATOR**

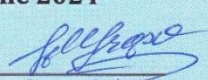
Nr. **6263**

Pentru inovația cu titlul  
**METODĂ DE APRECIERE A  
PROGNOSTICULUI EVOLUȚIEI SEVERE A  
PNEUMONIEI COMUNITARE LA  
PACIENTII CU INSUFICIENTĂ CARDIACĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)  
**CAȘCAVAL Virginia, DUMITRAȘ Tatiana,  
GRIB Livi, MATCOVSCHI Sergiu,  
FETCO-MEREUȚĂ Diana**

Data eliberării **25 Iunie 2024**

  
  
(Semnătura autorizată)



Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6382**

Pentru inovația cu titlul  
**ALBUMINA ISCHEMIC MODIFICATĂ - VALORILE  
PRAG PENTRU PREZICEREA SEVERITĂȚII  
PNEUMONIEI COMUNITARE ÎN INSUFICIENȚA  
CARDIACĂ CRONICĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**CAȘCAVAL Virginia, DUMITRAȘ Tatiana,  
GRIB Livi, MATCOVSCHI Sergiu, TALMACI Cornelia,  
FETCO-MEREUȚĂ Diana**



Data eliberării

28 Iulie 2025

  
(Semnătura autorizată)

### Anexa 3. Acte de implementare a inovației

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p style="text-align: center;"><b>INSTITUȚIA PUBLICĂ</b><br/><b>UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE</b><br/><b>"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</b></p> | <p>Pag. 1 / 1</p> |
| <div style="text-align: right; margin-bottom: 20px;"><p><b>APROB</b><br/>Prorector pentru activitate de cercetare,<br/>USMF "Nicolae Testemițanu" din RM<br/>Academician al ASM,<br/>prof. univ. dr. hab. șt. med.<br/><br/><b>Stanislav GROPPA</b><br/>2024</p></div> <div style="text-align: center;"><p><b>ACTUL nr.104</b><br/><b>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b><br/>(în procesul științifico-practic)</p></div> <ol style="list-style-type: none"><li><b>Denumirea ofertei pentru implementare:</b> „METODĂ DE APRECIERE A PROGNOSTICULUI EVOLUȚIEI SEVERE A PNEUMONIEI COMUNITARE LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ”<br/><b>Autori:</b> CAȘCAVAL Virginia, medic internist, doctorand, DUMITRAȘ Tatiana, dr. șt. med., conf. univ., GRIB Livi, dr. hab. șt. med., prof. univ., MATCOVSCHI Sergiu, dr. hab. șt. med., prof. univ., FETCO-MEREUȚĂ Diana, medic internist, doctorand</li><li><b>Numărul inovației:</b> Nr. 6263 din 25 iulie 2024</li><li><b>Unde și când a fost implementată:</b> IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, mun. Chișinău, în perioada anilor 2020 - 2024</li><li><b>Eficacitatea implementării:</b> Avantajul constă în obiectivizarea prognosticului nefavorabil a pneumoniilor comunitare în insuficiența cardiacă. Această metodă permite depistarea precoce în 87,0% cazuri a bolnavilor cu risc crescut de deces. Metoda se recomandă în special medicilor interniști și cardiologi, care activează la toate nivelele sistemului de sănătate, care se ocupă de diagnosticul și tratamentul pneumoniilor comunitare și insuficienței cardiace cronice.</li><li><b>Rezultatele:</b> Implementarea acestei metode permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc de deces prin pneumonii comunitare și evoluție nefavorabilă și instituirea precoce a unui management terapeutic eficient, pentru corectarea posibilelor complicații și evitarea evoluției nefavorabile.</li></ol> <p style="text-align: center;"><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 20px;"><div><p>Departament Cercetare, Șef Departament,<br/>dr. hab. șt. med., conf. univ.</p><p>Director IMSP SCM „Sfânta Treime”,<br/>dr. șt. med., conf. univ.</p></div><div style="text-align: right;"><p><br/><b>Elena RAEVSCHI</b></p><p><br/><b>Oleg CRUDU</b></p></div></div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"></div> <div style="text-align: left; margin-top: 20px;"></div> |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |



INSTITUȚIA PUBLICĂ  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 1 / 1

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare  
și inovare,  
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM  
conf. univ., dr. hab. șt. med.

Jana CHIHAI

19 septembrie 2025

ACTUL nr. 67

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „ALBUMINA ISCHEMIC MODIFICATĂ – VALORILE PRAG PENTRU PREZICEREA SEVERITĂȚII PNEUMONIEI COMUNITARE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ CRONICĂ”

Autori: CAȘCAVAL Virginia, medic internist, doctorand, DUMITRAȘ Tatiana, dr. șt. med., conf. univ., GRIB Livi, dr. hab. șt. med., prof. univ., MATCOVSCHI Sergiu, dr. hab. șt. med., prof. univ., TALMACI Cornelia, dr. șt. med., conf. univ., FETCO-MEREUȚĂ Diana, medic internist, doctorand.

2. Numărul inovației: Nr. 6382 din 28 iulie 2025.

3. Unde și când a fost implementată: IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, mun. Chișinău, în perioada anilor 2020-2024.

4. Eficacitatea implementării: Avantajul constă în validarea rolului clinic al albuminei ischemic modificate ca marker predictiv pentru complicațiile respiratorii și cardiovasculare, precum și elaborarea unei metode de evaluare integrată a riscului, care combină determinarea AIM cu scorurile clinice deja utilizate pentru determinarea severității pneumoniilor comunitare, pentru o stratificare mai precisă a riscului la pacienții cu insuficiență cardiacă preexistentă.

5. Rezultatele: Demonstrarea utilității clinice a albuminei ischemic modificate la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă cronică, prin crearea unei metodologii de evaluare integrată care să includă acest biomarker alături de scorurile clinice existente (ex: DS-CRB-65, CURB-65, PORT/PSI). Aceasta va permite facilitarea intervențiilor precocice la pacienții cu risc înalt, ceea ce poate reduce morbiditatea și mortalitatea prin pneumonii comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.*

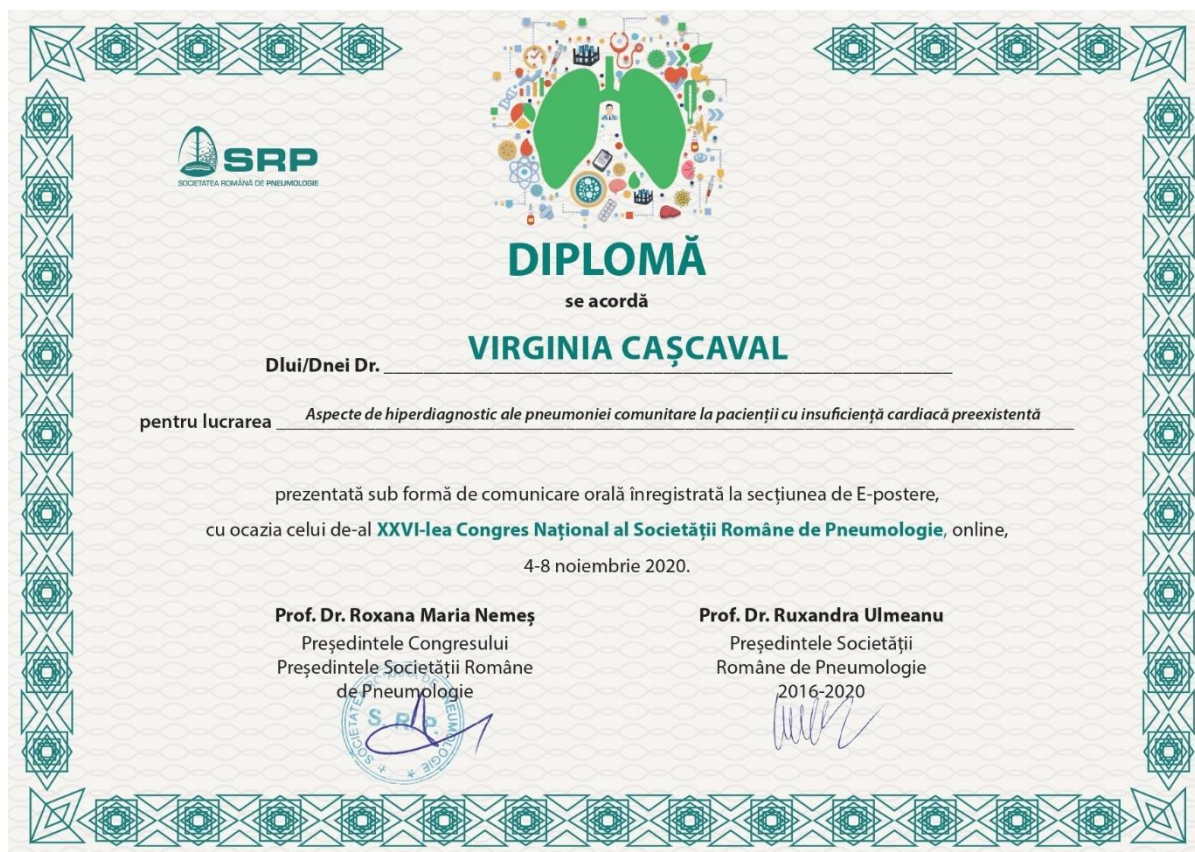
Departament Cercetare, Șef Departament,  
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Director IMSP SCM „Sfânta Treime”  
dr. șt. med., conf. univ.

Oleg CRUDU

#### Anexa 4. Certificate de participare la Conferințe Naționale și Internaționale





# CERTIFICAT DE PARTICIPARE

se acordă

DLUI/DNEI DR. **VIRGINIA CAȘCAVAL**

pentru participarea la congresul național  
**AL XXVII-LEA CONGRES NAȚIONAL**  
**al SOCIETĂȚII ROMÂNE DE PNEUMOLOGIE**  
organizat la Sinaia în perioada 03-06.11.2022.

CMR acordă pentru acest congres național **21 credite EMC** (conform deciziei cu nr. 8542/27.10.2022).

Prof. Dr. ROXANA MARIA NEMEȘ  
PREȘEDINTELE CONGRESULUI,  
PREȘEDINTELE SOCIETĂȚII ROMÂNE DE PNEUMOLOGIE



Nr. 2236 din 06.11.2022



12-14 MAY 2022  
The 9<sup>th</sup> International Medical Congress  
For Students and Young Doctors

## CERTIFICATE OF ATTENDANCE

IS PRESENTED TO

Cașcaval Virginia

has attended the 9<sup>th</sup> edition of MedEspera International Congress for  
Students and Young Doctors, held on May 12-14, 2022, Chisinau, Republic of Moldova,  
AS AN ACTIVE PARTICIPANT, WITH SCIENTIFIC PAPER:

**OXIDATIVE STRESS MARKERS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AND  
COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA**

STANISLAV GROPPA  
Vice-Rector for Scientific Activity  
MD, PhD, Professor Academician

CĂTĂLINA GUTUL  
Head of Organizing Committee

GHEORGHE BURUIANĂ  
President of MSRA

POWERED BY



seria MMX, cod XXII, 0879, 25 credits





Technical University of Moldova



Moldovan Biomedical Engineering Society



Academy of Sciences of Moldova



International Federation for Medical & Biological Engineering



European Alliance for Medical and Biological Engineering & Science



Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

Technical University of Moldova

Moldovan Biomedical Engineering Society

Academy of Sciences of Moldova



ICNBME - 2025  
7th INTERNATIONAL CONFERENCE  
on Nanotechnologies and  
Biomedical Engineering

## CERTIFICATE

We hereby certify that

**Virginia CASCAVAL**

**has participated at the 7<sup>th</sup> INTERNATIONAL  
CONFERENCE ON NANOTECHNOLOGIES AND BIOMEDICAL  
ENGINEERING - ICNBME-2025**

**Chisinau, Republic of Moldova, on October 7-10<sup>th</sup>, 2025**

Virginia Cascaval presented the paper **Assessment of Oxidative Stress Related to Clinical and Imagistic Peculiarities in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia and Chronic Heart Failure** by Virginia Cascaval, Tatiana Dumitras, Livi Grib, Diana Fetco-Mereuta, Sergiu Matcovschi, Andrei Cealan, Mariana Dumitras, at the 7<sup>th</sup> International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering.

Prof. Victor SONTEA  
Co-chair of ICNBME-2025



Acad., Prof. Ion TIGINYANU  
Co-chair of ICNBME-2025



**CV AL AUTORULUI  
CAȘCAVAL VIRGINIA**



**INFORMAȚII PERSONALE**

Bd. Dacia 65/1, mun. Chișinău, Republica Moldova

+373 69413092

virginia.cascaval@usmf.md

Data nașterii: 24 aprilie 1992

Cetățenie: Republica Moldova

**EXPERIENȚA PROFESIONALĂ**

2024- prezent, asistent universitar, Departamentul Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

2021-2024, medic internist, IMSP SCM „Sfânta Treime”, str. Alecu Russo 11, mun. Chișinău, Republica Moldova.

**EDUCAȚIE ȘI FORMARE**

2011-2017 Diplomă de medic, specialitatea Medicină generală, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

2017-2021 Diplomă de medic specialist Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

2018- 2025 Studii post-universitare prin doctorat, Disciplina sinteze clinice, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

**COMPETENȚE PERSONALE**

Limba maternă: Română

Limbi străine cunoscute: Rusă, Engleză

**LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE ȘI ȘTIINȚIFICO-METODICE PUBLICATE**

Autor și coautor a peste 32 de lucrări științifice publicate în importante publicații medicale naționale și internaționale.

**PARTICIPĂRI LA FORURI ȘTIINȚIFICE (NAȚIONALE ȘI INTERNAȚIONALE)**

Speaker la peste 15 conferințe internaționale și naționale.

## DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

### Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnata, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Cașcaval Virginia

Semnătura *V. Cașcaval*

Data 22.12.2025

### Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Cașcaval Virginia

Signature *V. Cașcaval*

Date 22.12.2025

### Déclaration sur la responsabilité

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

Cașcaval Virginia

Signature *V. Cașcaval*

Date 22.12.2025