

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris
CZU:616.24-002:616-056.52(043.2)

FETCO-MEREUȚĂ Diana

**CONSIDERAȚII CLINICO-EVOLUTIVE ȘI DIAGNOSTICE
ALE PNEUMONIEI COMUNITARE LA PACIENȚII OBEZI**

321.01 Boli interne (Pulmonologie)

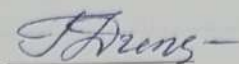
Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2026

Teza a fost elaborată la Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă, a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

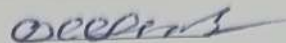
Conducător:

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



Conducător prin cotutelă:

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

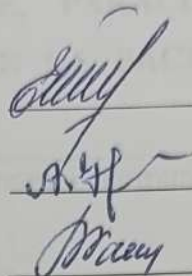


Membrii comisiei de îndrumare:

Țerna Eudochia,
dr. șt. med., conf. univ.

Negară Anatolie,
dr. șt. med., conf. univ.

Porcoreanu Natalia,
dr. șt. med.

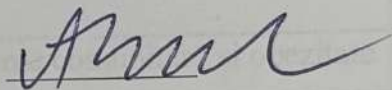


Susținerea va avea loc la data de 11 martie 2026, ora 14:00, în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 04.07.2025 (proces verbal nr. 67).

Componenta 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.

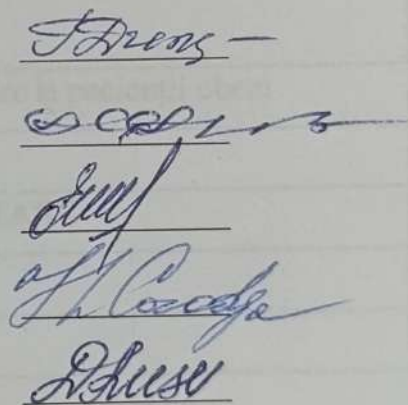
Grib Livi,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Țerna Eudochia,
dr. șt. med., conf. univ.

Caradja Gheorghe,
dr. șt. med., conf. univ.

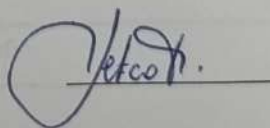
Rusu Doina,
dr. șt. med., conf. univ.

Todoriko Lilia,
dr. hab. șt. med., prof. univ.



Autor:

Fetco-Mereuță Diana



© Fetco-Mereuță, Diana, 2026

CUPRINS

ADNOTARE/ SUMMARY/ АННОТАЦИЯ	5
LISTA ABREVIERILOR	8
LISTA TABELELOR	10
LISTA FIGURILOR	11
INTRODUCERE	12
Capitolul 1. PARTICULARITĂȚILE CLINICE, PARACLINICE ȘI EVOLUTIVE ALE PNEUMONIEI COMUNITARE LA PACIENȚII CU OBEZITATE	18
1.1. Datele generale și epidemiologice ale pneumoniei comunitare și ale obezității	18
1.2. Activitatea țesutului adipos, impactul acestuia în dezvoltarea pneumoniei și paradoxul obezității	22
1.3. Particularitățile clinico-evolutive ale pneumoniei comunitare la pacienții cu obezitate	25
1.4. Markerii proinflamatori în cadrul pneumoniilor comunitare la pacienții cu obezitate	29
1.5. Markerii stresului oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate	33
1.6. Fenotipurie obezității, influența acestora asupra evoluției pneumoniei comunitare la obezi și riscul cardiometabolic	37
1.7. Scorurile de severitate în pneumoniile comunitare la pacienții obezi	41
1.8. Concluziile capitolului 1	44
Capitolul 2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	45
2.1. Caracteristica generală și design-ul studiului	45
2.1.1. Examenul clinic	49
2.1.2. Examinările paraclinice	51
2.1.3. Scorurile de evaluare a severității pneumoniei comunitare și a riscului cardiometabolic	55
2.2. Metodele de prelucrare statistică a rezultatelor	57
2.3. Respectarea principiilor de etică a studiului	59
2.4. Concluziile capitolului 2	59
Capitolul 3. REZULTATELE CERCETĂRII	60
3.1. Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu	60
3.2. Particularitățile clinico-paraclinice ale pneumoniei comunitare	62

la pacienții cu obezitate	
3.3. Particularitățile evolutive, comorbiditățile asociate și complicațiile pneumoniei comunitare la pacienții obezi	77
3.4. Markerii statutului prooxidant și antioxidant în cadrul pneumoniei comunitare la obezi	90
3.5. Particularitățile indicilor antropometrici ai obezității și riscul cardiometabolic în cadrul pneumoniei comunitare la pacienții cu obezitate	95
3.6. Evaluarea scorurilor de apreciere a severității pneumoniei comunitare în conformitate cu prezența obezității	101
3.7. Metoda de apreciere a riscului evoluției pneumoniei comunitare severe la pacienții obezi	106
3.8. Concluziile capitolului 3	108
Capitolul 4. SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE	110
LIMITĂRILE STUDIULUI	119
CONCLUZII GENERALE	120
RECOMANDĂRI PRACTICE	121
BIBLIOGRAFIE	122
INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII	137
ANEXE	142
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII PROPRII	159
CV-ul personal	160

ADNOTARE

Fetco-Mereuță Diana „Considerații clinico-evolutive și diagnostice ale pneumoniei comunitare la pacienții obezi”

Teză de doctor în științe medicale, 321.01 Boli interne (Pulmonologie), Chișinău, 2026

Structura tezei: teza este expusă pe 120 pagini text de bază ce include 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice, 277 surse bibliografice, 20 tabele, 21 figuri, 12 anexe, 2 certificate de inovator, 2 acte de implementare, informație privind valorificarea rezultatelor și declarația privind asumarea răspunderii. Rezultatele obținute au fost publicate în 26 lucrări științifice (11 articole, 15 rezumate în reviste naționale și internaționale), iar rezultatele au fost prezentate la 15 conferințe naționale și internaționale.

Cuvinte cheie: pneumonie comunitară, obezitate, stres oxidativ, evoluție clinică, comorbidități, scoruri de severitate.

Domeniul de studiu: Boli interne, Pulmonologie.

Scopul studiului: Evidențierea particularităților clinico-paraclinice, evolutive și ale stresului oxidativ în cadrul pneumoniei comunitare la pacienții obezi.

Obiectivele studiului: Determinarea particularităților clinico-paraclinice ale pneumoniei comunitare la pacienții cu obezitate; estimarea comorbidităților asociate, particularităților evolutive și complicațiilor pneumoniei comunitare la pacienții obezi; aprecierea markerilor statutului prooxidant și antioxidant în cadrul pneumoniei comunitare la obezi; corelarea particularităților antropometrice cu severitatea pneumoniilor comunitare și aprecierea riscului cardiometabolic la pacienții obezi; evaluarea scorurilor de apreciere a severității pneumoniei comunitare (CURB-65, PORT/PSI, DS-CRB-65, SIRS, CAP-PIRO) în conformitate cu prezența obezității și elaborarea metodei de apreciere a riscului evoluției severe a pneumoniei comunitare la obezi.

Noutatea și originalitatea științifică: S-a evaluat influența obezității asupra persistenței unor simptome și semne clinice ale pneumoniei, asupra duratei de spitalizare, necesității de transfer în secția de terapie intensivă și a ventilației mecanice. Au fost puse în evidență particularitățile stresului oxidativ în pneumonia comunitară la pacienții cu obezitate.

Problema științifică soluționată în teză: Rezultatele cercetării au permis elaborarea unei formule de calcul pentru aprecierea riscului dezvoltării formei severe de pneumonie comunitară la pacienții cu obezitate, care va contribui la diagnosticarea precoce a evoluției severe a pneumoniei și transfer în timp oportun în secția terapie intensivă pentru minimalizarea complicațiilor posibile.

Semnificația teoretică a cercetării: Pacienții cu pneumonie comunitară pe fundal de obezitate necesită o abordare terapeutică mai detaliată, reieșind din durata mai lungă de spitalizare, rata mai frecventă de instalare a insuficienței respiratorii acute, necesitatea mai frecventă de transfer în terapie intensivă și a ventilației mecanice. Se confirmă statutul proinflamator și prooxidativ mai avansat pe măsura creșterii indicelui masei corporale.

Valoarea aplicativă a temei. Comparativ cu alte scoruri existente de apreciere a severității pneumoniei comunitare, scorul DS-CRB-65 a demonstrat cea mai înaltă sensibilitate și specificitate. Au fost stabilite valorile prag ale markerilor prooxidanți ai stresului oxidativ pentru diagnosticarea evoluției severe a pneumoniei comunitare.

Implementarea rezultatelor științifice: Recomandările metodice au fost utilizate în secțiile Pneumologie, Terapie generală și Terapie Intensivă ale Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” și în procesul didactic de pregătire a cadrelor medicale la Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

SUMMARY

Fetco-Mereuță Diana „Clinical, evolutive and diagnostical considerations of community-acquired pneumonia in obese patients”

PhD thesis in medical sciences, 321.01 Internal Medicine (Pulmonology), Chisinau, 2026

Thesis structure: the thesis is presented on 120 pages of basic text, including 4 chapters, general conclusions, practical recommendations, 277 bibliographic sources, 20 tables, 21 figures, 12 annexes, 2 innovator's certificates, 2 implementation acts, information of results publication and a statement on assuming responsibility. The results obtained were published in 26 scientific papers (11 articles and 15 abstracts in national and international journals), and the results were presented at 15 national and international conferences.

Keywords: community-acquired pneumonia, obesity, oxidative stress, clinical course, comorbidities, severity scores.

Field of study: Internal Medicine, Pulmonology.

Aim of the study: Highlighting the clinical and paraclinical course and oxidative stress characteristics of community-acquired pneumonia in obese patients.

Study objectives: determining clinical and paraclinical characteristics of community-acquired pneumonia in obese patients; estimation of the associated comorbidities, clinical course and complications of community-acquired pneumonia in obese patients; assessment of prooxidant and antioxidant status markers in community-acquired pneumonia in obese; correlation of anthropometric features with community-acquired pneumonia severity and cardiometabolic risk assessment in obese patients; community-acquired pneumonia severity assessment scores (CURB-65, PORT/PSI, DS-CRB-65, SIRS, CAP-PIRO) according to the presence of obesity and elaboration a method for assessing the risk of developing severe community-acquired pneumonia in obese patients.

Scientific novelty and originality of the research: The impact of obesity on the persistence of clinical symptoms and signs of pneumonia, on the duration of hospitalization, the need for transfer to the intensive care unit and the need for mechanical ventilation was evaluated. The particularities of oxidative stress in community-acquired pneumonia in obese patients were highlighted.

Scientific solved problem: The research results allowed the development of a calculation formula for assessing the risk of developing severe community-acquired pneumonia in obese patients, which will allow early diagnosis of severe pneumonia and timely transfer to the intensive care unit to minimize possible complications.

Theoretical significance: Patients with community-acquired pneumonia and obesity require a more detailed therapeutic approach, given the longer hospital stay, higher rate of acute respiratory failure, more frequent need for transfer to intensive care, and need for mechanical ventilation. The more advanced proinflammatory and prooxidative status is confirmed as the body mass index increases.

The applicative value of the thesis: Compared to other existing community-acquired pneumonia assessment severity scores, the DS-CRB-65 score demonstrated the highest sensitivity and specificity. Threshold values for prooxidative markers of oxidative stress were established for the diagnosis of severe community-acquired pneumonia.

Implementation of scientific results: The methodical recommendations were used in the Pulmonology Department, Internal Medicine Department and Intensive Care Department of the „Holy Trinity” Municipal Clinical Hospital, as well as in the didactic process at the Discipline of Clinical Synthesis, Department of Internal Medicine, „Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy.

АННОТАЦИЯ

Фетко-Мереуцэ Диана „ Клинические, эволюционные и диагностические аспекты внебольничной пневмонии у пациентов с ожирением”

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, специальности 321.01 Внутренние болезни (Пульмонология), Кишинэу, 2026

Структура диссертации: диссертация изложена на 120 страницах основного текста, включающей 4 главы, общие выводы, практические рекомендации, библиографический список из 277 источников, 20 таблиц, 21 рисунков, 12 приложений, 2 сертификата новатора, 2 акта о внедрении инновации, сведения о публикации результатов и декларация ответственности. Полученные результаты были опубликованы в 26 научных статьях (11 статей и 15 тезисов в национальных и международных научных журналах), а также представлены на 15 национальных и международных конференциях.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, ожирение, оксидативный стресс, клиническое течение, коморбидности, шкалы степени тяжести.

Область исследования: Внутренние болезни, Пульмонология.

Цель исследования: Выявление клинико-параклинических, особенностей течения и окислительного стресса при внебольничной пневмонии у пациентов с ожирением.

Задачи исследования: определение клинико-параклинических особенностей внебольничной пневмонии у больных ожирением; оценка сопутствующих заболеваний, особенностей течения и осложнений внебольничной пневмонии у пациентов с ожирением; оценка маркеров прооксидантного и антиоксидантного статуса при внебольничной пневмонии у лиц с ожирением; корреляция антропометрических характеристик с тяжестью внебольничной пневмонии и оценка кардиометаболического риска у больных ожирением; оценка шкал тяжести внебольничной пневмонии (CURB-65, PORT/PSI, DS-CRB-65, SIRS, CAP-PIRO) в зависимости от наличия ожирения и разработка метода для определения риска развития тяжелой внебольничной пневмонии у лиц с ожирением.

Научная новизна и оригинальность: Было оценено влияние ожирения на персистенцию некоторых симптомов и клинических признаков пневмонии, на продолжительность госпитализации, необходимость перевода в отделение интенсивной терапии и необходимость искусственной вентиляции легких. Были выявлены особенности окислительного стресса при внебольничной пневмонии у пациентов с ожирением.

Научная задача, решаемая в диссертации: Результаты исследования позволили разработать формулу расчета для оценки риска развития тяжелой формы внебольничной пневмонии у пациентов с ожирением, что позволит своевременно диагностировать тяжелое течение пневмонии и своевременно перевести пациента в отделение интенсивной терапии для минимизации возможных осложнений.

Теоретическая значимость исследования: Пациенты с внебольничной пневмонией на фоне ожирения требуют более тщательного терапевтического подхода, исходя из более длительной госпитализации, более частого развития острой дыхательной недостаточности, более частой необходимости перевода в отделение интенсивной терапии и необходимости искусственной вентиляции легких. Подтверждается более выраженный провоспалительный и прооксидативный статус, пропорциональный увеличению индекса массы тела.

Практическая значимость исследования: По сравнению с другими существующими шкалами оценки тяжести внебольничной пневмонией, шкала DS-CRB-65 продемонстрировала наибольшую чувствительность и специфичность. Были установлены пороговые значения прооксидантных маркеров окислительного стресса для диагностики тяжелого течения внебольничной пневмонии.

Внедрение научных результатов: Методические рекомендации были использованы в отделениях Пульмонология, Общей терапии и Интенсивной терапии, Муниципальной Клинической Больницы „Сфынта Треиме”, а также в процессе подготовки медицинских кадров по дисциплине Клинический синтез, Департамента Внутренней Медицины, Государственного Университета Медицины и Фармации имени „Николае Тестемицану”.

LISTA ABREVIERILOR

- AAT ABTS – activitatea antioxidantă totală (metoda ABTS)
- AAT Cuprac – activitatea antioxidantă totală (metoda Cuprac)
- AGE – advanced glycation end product (produși finali de glicare avansată)
- AHA – American Heart Association
- ATI – Anesteziologie și Terapie Intensivă
- AUC – area under ROC curve (aria sub curba ROC)
- AVC – accident vascular cerebral
- BCR – boala cronică renală
- BPOC – bronhopneumopatie obstructivă cronică
- COVID – 19 – infecția cu coronavirus 2019
- DAM – dialdehida malonică
- DS – deviația standard
- EAB – echilibrul acido-bazic
- FiO₂ – fracția oxigenului inspirat
- HbA1c – hemoglobina glicozilată sau glicată
- HDL-colesterol – high-density lipoprotein (lipoproteine cu densitate înaltă)
- IC – insuficiență cardiacă
- ICD – International Classification of Diseases (Clasificarea Internațională a maladiilor)
- IIQ – Intervalul Intercuantil
- IFN – interferon
- Il – interleukine
- INR – International Normalized Ratio (Raportul Internațional Normalizat)
- IRA – insuficiența respiratorie acută
- LDH – lactat dehidrogenaza
- N/L – raportul neutrofile/limfocite

NADPH – nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (nicotinamid adenin dinucleotid fosfat)

N – normoponderali

NO – oxid nitric

NO₂ – nitrit

NO₃ – nitrat

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

PC – pneumonie comunitară

PaCO₂ – presiunea parțială a dioxidului de carbon în sângele arterial

PaO₂ – presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial

pO₂ – presiunea parțială a oxigenului în sângele periferic

PPOA – produși proteici de glicare avansată

PSI – pneumonia severity index (indexul de severitate al pneumoniei)

RAA – renină angiotensină aldosteron

RȘ – raportul șanselor

SDRA – sindromul de detresă respiratorie acută

SH-grupe – sulfhydryl groups (grupe sulfhidrile)

SIRS – systemic inflammatory response syndrome (sindromul de răspuns inflamator sistemic)

SO – stres oxidativ

SRO – specii reactive de oxigen

TC – tomografie computerizată

TEAP – tromboembolia arterei pulmonare

TNF – tumor necrosis factor (factorul de necroză tumorală)

UPU – Unitatea Primiri Urgente

VM – ventilație mecanică

VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

LISTA TABELELOR

Tabelul 2.1. Aprecierea tipului constituțional în dependență de indicele de masă corporală	50
Tabelul 3.1. Apartenența socială a pacienților	61
Tabelul 3.2. Evaluarea statutului de fumător în loturile de studiu	61
Tabelul 3.3. Particularitățile clinice ale pneumoniei comunitare la debut	62
Tabelul 3.4. Datele examenului clinic la internare (ziua 1)	67
Tabelul 3.5. Indicii hemoleucogramei în conformitate cu loturile de cercetare	71
Tabelul 3.6. Modificările legate de leucocite, trombocite și raport neutrofile/limfocite	72
Tabelul 3.7. Evaluarea datelor gazometriei din analiza echilibrului acido-bazic	73
Tabelul 3.8. Valorile markerilor biochimici în conformitate cu loturile de cercetare	76
Tabelul 3.9. Distribuția comorbidităților între loturile de studiu	78
Tabelul 3.10. Complicațiile pneumoniei comunitare înregistrate în loturile de studiu	81
Tabelul 3.11. Cauza decesului pacienților cu PC pe parcursul spitalizării	84
Tabelul 3.12. Cauza decesului pacienților cu PC după externare (pe parcursul urmăririi a 30 de zile)	85
Tabelul 3.13. Markerii statutului prooxidant ai stresului oxidativ	91
Tabelul 3.14. Markerii statutului antioxidant ai stresului oxidativ	93
Tabelul 3.15. Valorile indicilor antropometrici	96
Tabelul 3.16. Valorile indicilor lipidogramei între loturile de studiu	99
Tabelul 3.17. Estimarea riscului de mortalitate cardiovasculară la pacienții cu obezitate în conformitate cu scorul SCORE2-OP	100
Tabelul 3.18. Scorurile de apreciere a severității și a răspunsului inflamator în PC	101
Tabelul 3.19. Variabilele formulei de calcul a riscului evoluției severe a PC	107

LISTA FIGURILOR

Figura 2.1. Design-ul studiului	52
Figura 3.1. Vârsta medie a pacienților incluși în studiu	60
Figura 3.2. Reprezentarea grafică a distribuției celor mai frecvente simptome respiratorii ale pneumoniei comunitare, la internare	64
Figura 3.3. Reprezentarea grafică a gradelor dispneei după scala MRC (la internare)	65
Figura 3.4. Datele radiografiei toracelui prezente la internare	69
Figura 3.5. Modificările radiologice prezente la externare	70
Figura 3.6. Valorile proteinei C reactive (mg/dL) în conformitate cu lotul de cercetare	74
Figura 3.7. Valorile lactat dehidrogenazei (U/L) în conformitate cu lotul de cercetare	74
Figura 3.8. Radiografia cutiei toracice, incidența postero-anterioară	87
Figura 3.9. Radiografia cutiei toracice, proiecția postero-anterioară (dinamica)	89
Figura 3.10. Valoarea medie a produșilor finali de glicare avansată similari cu pentosidină (AGE-pentosidine like, $\mu\text{M/L}$)	92
Figura 3.11. Valoarea medie a produșilor proteici de oxidare avansată la obezi și normoponderali cu PC	92
Figura 3.12. Valorile SH-grupe totale în conformitate cu lotul de cercetare	94
Figura 3.13. Raportul talie/șold, în conformitate cu loturile de studiu	97
Figura 3.14. Raportul talie/înălțime în conformitate cu loturile de studiu	98
Figura 3.15. Frecvența asocierii sindromului metabolic la lotul de pacienți obezi cu PC, comparativ cu cei normoponderali	99
Figura 3.16. Sensibilitatea și specificitatea scorului CURB-65 la pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate	102
Figura 3.17. Sensibilitatea și specificitatea scorului DS-CRB-65 la pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate	103
Figura 3.18. Sensibilitatea și specificitatea scorului SMART-COP la pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate	104
Figura 3.19. Sensibilitatea și specificitatea scorului (PSI) PORT la pacienții cu PC și obezitate	105
Figura 3.20. Sensibilitatea și specificitatea scorului SIRS la pacienții cu PC și obezitate	105

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Datorită creșterii incidenței și prevalenței la nivel mondial, pneumonia comunitară (PC) și obezitatea reprezintă două nozologii clinice ce prezintă interes de cercetare pentru studiile științifice [10, 16, 19, 23, 243]. PC este o entitate eterogenă cu manifestări clinice variabile și o gamă largă de agenți patogeni responsabili, fiind considerată printre cele mai frecvente cauze de deces de ordin infecțios și o cauză importantă de spitalizare care implică costuri semnificative de asistență medicală. Deoarece prezentarea pneumoniei variază de la o formă ușoară care poate fi gestionată ambulator la o formă cu evoluție severă care necesită tratament în secțiile de terapie intensivă, diagnosticarea precoce și determinarea managementului terapeutic este importantă pentru îmbunătățirea rezultatelor clinice [16, 25, 67, 243, 260].

Obezitatea este o entitate clinică, dar și un factor de risc pentru multiple comorbidități, precum diabetul zaharat, bolile cardiovasculare și metabolice, apneea obstructivă în somn și cancerul, iar mortalitatea din cauza acestor multimorbidități asociate obezității este direct proporțională cu indicele masei corporale (IMC) [20, 93, 96, 98]. În ultimii ani, prevalența obezității la nivel mondial a atins proporții îngrijorătoare, iar datele statistice estimează că prevalența obezității a crescut de la 30,5% în 1999-2002 la 41,9% în 2017- 2020. În același timp, prevalența obezității morbide ($\text{IMC} \geq 40,0 \text{ kg/m}^2$), la fel, este în creștere de la 4,7% la 9,2% [1, 51, 98, 236]. Rata obezității înregistrează o elevare semnificativă la toate vârstele și ambele sexe, indiferent de distribuția geografică, etnie sau statutul socioeconomic [51, 92, 94, 97, 101].

La nivelul sistemului respirator, obezitatea induce modificări ale funcției pulmonare, care includ modificări ale mecanicii pulmonare, ale rezistenței căilor respiratorii și perturbarea schimbului gazos [100, 102, 126]. Datorită activării cascadei proinflamatorii, care implică niveluri crescute de citokine și markeri proinflamatori, obezitatea reprezintă un substrat pentru dezvoltarea diverselor infecții, inclusiv a pneumoniilor [19, 108, 128].

Pe lângă faptul că țesutul adipos alb exercită funcție de stocare a lipidelor, acesta îndeplinește funcție endocrină (sinteza de adipokine), dar și funcție imună, având în componența sa și celule precum macrofagele (care constituie 40-50%), limfocitele T și B [41, 77, 102]. Odată cu creșterea masei adipoase are loc transformarea macrofagelor în macrofage proinflamatorii, care produc citokine inflamatorii și mențin un statut proinflamator cronic, persistent, numit metainflamație sau parainflamație [20, 108, 117]. Pe de altă parte, datorită faptului că adipocitele secretă și adiponectine, inclusiv leptina, care se găsește în concentrații serice crescute la obezi, este activată în mod constant cascada proinflamatorie [23, 28, 189, 257].

Paralel cu metainflamația în contextul obezității, se activează și mecanismele stresului oxidativ, deoarece extinderea țesutului adipos, pe măsura progresiei obezității, poate duce la

producerea în exces a speciilor de radicali liberi toxici care provoacă generarea stresului oxidativ (SO). Mecanismele implicate în acest proces vizează corelația între disbalanța vascularizației (număr relativ mic de vase raportat la număr relativ crescut de adipocite), hipoxemia tisulară și generarea stresului oxidativ prin specii reactive de oxigen (SRO) [61, 62, 104, 164]. În aceste condiții, stresul oxidativ este declanșat de inflamația persistentă la nivel de adipocite, fiind consecința unui dezechilibru între producția SRO și neutralizarea lor prin sinteza de compuși antioxidanți. Este de așteptat că, în condițiile unei infecții pulmonare, în special a pneumoniei, producerea SRO menită să neutralizeze agenții microbieni, va fi crescută [107, 147, 153, 181, 169].

Datele studiilor constată că obezitatea este un factor de risc pentru dezvoltarea PC, iar pacienții cu pneumonie pe fundal de obezitate prezintă o durată mai mare de spitalizare, inclusiv în secțiile de ATI, au complicații mai severe și necesită mai frecvent ventilație mecanică și conduită terapeutică complexă [79, 81, 84, 155, 156].

Datorită complexității și interconexiunii pneumoniei și obezității, a apărut necesitatea studierii evoluției PC, a statutului proinflamator și a markerilor stresului oxidativ la acest grup de pacienți. La momentul actual, în context național și internațional, ghidurile clinice, nu posedă date epidemiologice și de screening actualizate, precum și un algoritm de conduită clinică pentru pacienții cu PC și obezitate [119, 120].

Deși, numărul de pacienți cu PC și obezitate este în continuă creștere, nu există protocoale care ar prevedea gestionarea acestei categorii de pacienți, iar nici unul din scorurile frecvent aplicate de evaluare a severității pneumoniei (CURB-65, PORT/PSI, DS-CRB-65, CAP-PIRO) nu include IMC ca și criteriu [5, 70, 129, 149]. Mai mult decât atât, importanța aplicării în practică a unei metode de evaluare și de screening al PC la obezi ar contribui la prezicerea evoluției severe a PC și ar reduce rata mortalității la pacienții obezi.

În Republica Moldova, până în prezent nu există cercetări care să expună date referitoare la particularitățile pneumoniei comunitare la pacienții cu obezitate, din aceste considerente este argumentată ideea unui studiu de evaluare a manifestărilor clinice, evolutive, antropometrice, a riscului cardiometabolic, a statutului inflamator și markerilor stresului oxidativ la pacienții cu PC și obezitate pentru estimarea prognosticului și impactului obezității asupra PC.

Scopul studiului

Evidențierea particularităților clinico-paraclinice, evolutive și ale stresului oxidativ în cadrul pneumoniei comunitare la pacienții obezi.

Obiectivele studiului

1. Determinarea particularităților clinico-paraclinice ale pneumoniei comunitare la pacienții cu obezitate.

2. Estimarea comorbidităților asociate, particularităților evolutive și complicațiilor pneumoniei comunitare la pacienții obezi.
3. Aprecierea markerilor statutului prooxidant și antioxidant în cadrul pneumoniei comunitare la obezi.
4. Corelarea particularităților antropometrice cu severitatea pneumoniilor comunitare și aprecierea riscului cardiometabolic la pacienții obezi.
5. Evaluarea scorurilor de apreciere a severității pneumoniei (CURB-65, PORT/PSI, DS-CRB-65, SIRS, CAP-PIRO) în conformitate cu prezența obezității și elaborarea metodei de apreciere a riscului evoluției severe a pneumoniei comunitare la obezi.

Metodologia generală a cercetării

Pentru realizarea scopului și obiectivelor propuse a fost efectuat un studiu prospectiv, de cohortă, efectuat în perioada anilor 2017-2023, în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, baza clinică IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”. Eșantionul a inclus 210 pacienți cu pneumonii comunitare divizați în două loturi: lotul de cercetare (lotul 1) – 105 pacienți cu pneumonie comunitară și diferit grad de obezitate și lotul de control (lotul 2) – 105 pacienți normoponderali cu pneumonie comunitară. Pacienții au fost incluși în studiu în ordinea internării. Cercetarea a fost efectuată în baza semnării acordului informat, examenului clinic complex al pacienților, monitorizarea zilnică a parametrilor clinici, interpretarea datelor de laborator și a radiografiei toracice, măsurarea datelor antropometrice, evaluarea comorbidităților, complicațiilor și a scorurilor de severitate. Cercetarea a fost realizată conform principiilor *Declarației de la Helsinki* „Principii etice pentru cercetarea medicală care implică subiecți umani”. Studiul a fost aprobat de Comisia de etică a cercetării a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, cu emiterea avizului favorabil nr. 46 din 27 martie 2018.

Noutatea și originalitatea științifică

În cadrul acestui studiu amplu se abordează impactul pneumoniei comunitare la obezi, ținând cont de faptul că numărul pacienților cu obezitate este în continuă creștere. S-a evaluat impactul obezității asupra persistenței unor simptome și semne clinice ale pneumoniei, asupra duratei de spitalizare, necesității de transfer în secția de terapie intensivă și necesității ventilației mecanice. S-a determinat un statut proinflamator (proteina C reactivă, lactatdehidrogenaza) mai pronunțat în cadrul pneumoniilor la obezi. Au fost puse în evidență particularitățile stresului oxidativ în PC la pacienții cu obezitate.

Problema științifică soluționată în teză

Rezultatele cercetării au permis elaborarea unei formule de calcul pentru aprecierea riscului dezvoltării formei severe de pneumonie comunitară la pacienții cu obezitate, care va permite

diagnosticarea precoce a evoluției severe a pneumoniei și transfer în timp oportun în secția terapie intensivă pentru minimalizarea complicațiilor posibile. La pacienții obezi cu pneumonie comunitară, s-a atestat o creștere importantă a markerilor prooxidativi (PPOA, AGE-pentosidine like, DAM), contrabalansată de creșterea markerului antioxidant SH-grupe totale.

Semnificația teoretică a cercetării

Pacienții cu PC pe fundal de obezitate necesită o abordare terapeutică mai detaliată, reieșind din durata mai lungă de spitalizare, rata mai frecventă de instalare a insuficienței respiratorii acute, necesitatea mai frecventă de transfer în terapie intensivă și necesitatea ventilației mecanice. Se confirmă statutul proinflamator și prooxidativ mai avansat pe măsura creșterii indicelui masei corporale. A fost demonstrată corelația severității PC la obezi cu valorile indicilor antropometrici (raportul talie/înălțime, indicele masă corporală, circumferința brațului, circumferința abdomenului și raportul talie/șold).

Valoarea aplicativă a temei

Comparativ cu alte scoruri existente de apreciere a severității PC, scorul DS-CRB-65 a demonstrat cea mai înaltă sensibilitate și specificitate. Au fost stabilite valorile prag ale markerilor prooxidanți ai stresului oxidativ (PPOA și AGE-pentosidine like) pentru diagnosticarea evoluției severe a pneumoniei comunitare.

Implementarea rezultatelor științifice

Recomandările metodice au fost utilizate în secțiile Pneumologie, Terapie generală și Terapie Intensivă, Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime” și în procesul didactic de pregătire a cadrelor medicale la Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor

Publicații la tema tezei: rezultatele științifice obținute în această cercetare au fost publicate în 26 lucrări științifice (11 articole, 15 rezumate în reviste naționale și internaționale), iar rezultatele au fost prezentate la 15 conferințe naționale și internaționale:

Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 21-22 octombrie. 2020. Chișinău, Moldova.

The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera. September 25. 2020. Chisinau, Moldova .

I-ul Congres Național De Geriatrie Și Gerontologie Din Republica Moldova cu Participare Internațională. 23-24 septembrie, 2021. Chișinău, Moldova.

Conferința de pneumologie INSPiR. 08-11 iunie, 2021. Iași, România.

Al 32-lea Congres al Societății Europene de Respirologie, 4-6 septembrie, 2022. Spania, Barcelona.

Conferința Științifică Anuală, USMF „N. Testemițanu” „Cercetare în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță”. 19-21 octombrie, 2022. Chișinău, Moldova.

Conferința Științifică Anuală, USMF „N. Testemițanu” „Cercetare în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță”. 18-20 octombrie, 2023. Chișinău, Moldova.

The 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. 20-23 septembrie, 2023. Chișinău, Moldova.

Congresul de Medicină Internă din Republica Moldova cu participare internațională, ediția IV. 13-14 septembrie, 2024. Chișinău, Moldova.

Al 28-lea Congres Național al Societății Române de Pneumologie. 13-16 Noiembrie, 2024. Sinaia, România.

Primul Congres Național de Pneumologie din Moldova. 14-16 Noiembrie, 2025. Chișinău, Moldova.

The European Respiratory Society Congress. 27 September – 01 October, 2025. Netherlands, Amsterdam.

Expoziția EuroInvent. 8-10 Mai 2025. Iași, România.

Ediția a 4-a a Expoziției Internaționale de Inovație și Transfer Tehnologic EXCELLENT IDEA. 11-12 septembrie 2025. Chișinău, Moldova.

The 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. 7 – 10 october, 2025. Chișinău, Moldova.

Volumul și structura tezei

Teza este expusă pe 120 pagini text de bază ce include 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice, 277 de referințe bibliografice, 20 tabele, 21 figuri, 10 anexe, 2 certificate de inovator, 2 acte de implementare, informație privind valorificarea rezultatelor și declarația privind asumarea răspunderii.

În compartimentul **INTRODUCERE** este descrisă actualitatea și argumentarea abordării temei în domeniul Medicinii Interne, sunt formulate scopul și obiectivele, noutatea și originalitatea științifică, problema științifică soluționată în teză, semnificația teoretică și valoarea aplicativă a temei, implimentarea rezultatelor științifice și sumarul compartimentelor tezei.

Capitolul 1 conține sinteza literaturii de specialitate la tema abordată, date generale și epidemiologice referioate la PC și obezitate. În acest capitol se descriu particularitățile clinice și complicațiile pneumoniei comunitare la obezi comparativ cu normoponderali, necesitatea aplicării ventilației invazive și non-invazive la pacienții cu obezitate și PC. De asemenea, se evidențiază importanța markerilor proinflamatori și markerilor stresului oxidativ în evoluția PC la subiecții cu obezitate. Este abordată importanța aplicării scorurilor de severitate și de prognostic pentru PC la obezi. Este estimat riscul cardiometabolic și indicii antropometrici la pacienții cu obezitate și

influența acestora în evoluția ulterioară a PC. Totodată, în acest capitol se descrie nemijlocit rolul țesutului adipos în calitate de substrat inflamator în cadrul PC. Capitolul include datele studiilor clinice, care relatează inclusiv rolul țesutului adipos în inflamație și stresul oxidativ, precum și „paradoxul obezității”.

Capitolul 2 descrie materialele și metodele aplicate în studiu. A fost descris tipul studiului, perioada de desfășurare a studiului, modalitatea de înrolare a participanților în studiu și formula de calcul a lotului general. Este prezentat design-ul studiului și enumerate criteriile de includere și excludere din studiu. Este menționată modalitatea de examinare clinică, inclusiv măsurarea indicilor antropometrici și IMC. Ulterior, au fost specificate metodele și tehnicile de laborator pentru obținerea indicilor biochimici, proinflamatori și ai stresului oxidativ. Scorurile de severitate și prognostic pentru PC la fel au fost descrise cu minuțiozitate. În cele din urmă se precizează metodele de prelucrare statistică a datelor.

În **capitolul 3** se reflectă rezultatele proprii obținute în cadrul evaluării statistice a datelor pacienților cu PC și obezitate, comparativ cu cei normoponderali. În acest capitol se menționează caracteristica generală a loturilor de cercetare, precum datele demografice, grupul de vârstă și apartenența socială. De asemenea, este expusă analiza evoluției clinice și a particularităților paraclinice (imagistice și de laborator), comorbidităților și a complicațiilor asociate PC la obezi versus normoponderali. Este prezentată diferența dintre valorile markerilor proinflamatori și ai stresului oxidativ între loturile de cercetare. Un alt aspect expus este riscul cardiometabolic și impactul acestuia în evoluția PC, dar și corelațiile indicilor antropometrici cu riscul de dezvoltare a formelor severe ale PC. Este elaborată formula de prognostic a evoluției formei severe de pneumonie comunitară la pacienții cu obezitate.

Capitolul 4 cuprinde interpretarea, sinteza și compararea datelor obținute în studiu cu datele din literatura de specialitate.

În capitolul **concluzii generale** sunt expuse concluziile și constatările finale obținute în baza rezultatelor studiului propriu-zis și recomandările practice.

1. PARTICULARITĂȚILE CLINICE, PARACLINICE ȘI EVOLUTIVE ALE PNEUMONIEI COMUNITARE LA PACIENȚII CU OBEZITATE

1.1. Datele generale și epidemiologice ale pneumoniei comunitare și obezității

Pneumonia comunitară (PC) reprezintă alveolită exudativă de etiologie infecțioasă cu posibilă implicare a interstițiului pulmonar, dezvoltată în afara spitalului, caracterizată prin prezența unui nou infiltrat inflamator pulmonar, confirmat la radiografia cutiei toracice sau TC și asocierea a două sau mai multe dintre următoarele criterii: apariția sau agravarea tusei, producere de spută, dispnee, durere toracică pleuritică, febră sau hipotermie, hipoxie, confuzie mentală, leucocitoză sau leucopenie [12, 32, 34, 38, 228].

PC este o nosologie clinică frecventă, care și în prezent afectează anual peste 450 milioane de persoane la nivel mondial. Incidența PC și necesitatea spitalizării este în continuă creștere pe parcursul ultimilor decenii. Conform datelor statistice, incidența PC la nivel mondial este de 1,5-14 cazuri la 1000 persoane per an [243]. În Republica Moldova, incidența pneumoniilor variază de la 4,0-5,9 la 1000 populație [203]. Mai mult decât atât, incidența crește odată cu înaintarea în vârstă. PC este o cauză majoră de deces în rândul pacienților din toate grupele de vârstă. Conform datelor din literatura de specialitate, în 2010, s-au înregistrat 1,4 milioane de decese (7% din totalul anual), iar în 2016 este considerată a 4-a cauză de deces în lume, fiind soldată cu 3 milioane de decese [243]. Rata mortalității depășește 23% pentru pacienții spitalizați în secțiile ATI, datorită formelor severe ale PC [243]. Pentru pacienții cu PC, spitalizați în secții de profil, rata mortalității este estimată la 5-15% [66, 203]. Mortalitatea în primele 30 de zile este înregistrată între 10 și 12% [132], dar este important de menționat și rata mortalității pe termen lung, după recuperare, care constituie 5% per an [30].

Referindu-ne la severitatea PC și riscul de deces, conform studiilor disponibile, mortalitatea pacienților cu PC poate fi clasificată - mortalitate timpurie (primele 48 de ore -7 zile de la internare în staționar), mortalitatea la scurtă durată după internare (28-30 zile) și mortalitatea care apare după luni sau chiar ani de la externare (mortalitatea de lungă durată) [212]. Pneumonia comunitară conferă un risc de mortalitate atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. Unele date menționează cele mai comune cauze de deces pe termen lung fiind patologii cardiovasculare, metabolice și cele oncologice asociate PC [78, 212]. Particularitățile specifice gazdei, precum și etiologia microbiană, care poate cauza infecția într-o formă mono sau polimicrobiană au valoare în prognosticul și evoluția PC [2, 33].

Din punctul de vedere fiziopatologic, PC se caracterizează prin inflamația parenchimului pulmonar ca răspuns la o infecție bacteriană sau virală care implică eliberarea sistemică și locală a citokinelor proinflamatorii (IL-1, IL-6, IL-12, factorul de necroză tisulară) și recrutarea neutrofilelor. Producția excesivă de citokine provoacă un răspuns sistemic inflamator exagerat,

inclusiv prin creșterea permeabilității vaselor periferice, hipotensiune arterială, hipoperfuzie de organe (plămâni, cord, rinichi, creier și ficat), activarea sistemului de coagulare până la instalarea sindromului de coagulare intravasculară diseminată – toate contribuind la instalarea MODS (sindromul de disfuncție multiplă de organe) [66].

Deci, procesul infecțios care rezultă în urma invaziei microorganismelor patogene în parenchimul pulmonar asociat cu dereglarea mecanismelor locale de apărare, reprezintă una din cauzele de bază de declanșare a pneumoniei. Există un echilibru între factorii asociați cu agentul patogen (gradul de virulență) și factorii legați de gazdă (vârstă, sex, comorbidități) în dezvoltarea PC și gradul de severitate al acesteia [43, 54].

Pneumonia comunitară este o entitate eterogenă cu o prezentare clinică variabilă și o gamă largă de agenți patogeni responsabili, care diferă în funcție de vârstă, distribuție geografică și expuneri recente. Deși, unele studii demonstrează că, în pofida eforturilor de identificare a cauzei etiologice, în mai mult de 50% cazuri de pacienți spitalizați cu PC nu a fost posibilă diagnosticarea agentului patogen [90], în deliberările sale, comitetul responsabil de elaborare a *Ghidului Oficial de Practică Clinică din 2019 al Societății Americane Toracice și al Societății Americane de Boli Infecțioase*, atrage o deosebită atenție revizuirii cauzelor etiologice ale PC, care prezintă o preocupare atât la inițierea tratamentului empiric, cât și în direcția antibiorezistenței [174, 227].

Principalele motive pentru care nu poate fi diagnosticat agentul microbial al pneumoniei sunt: eșecul de a obține o probă de spută adecvată pentru cultură sau obținerea unei spute după ce au fost deja administrate preparatele antibacteriene, de exemplu, mai mult de 24 ore, rata de supraviețuire a pneumococilor fiind invers proporțională cu timpul de la colectarea sputei până la transferul acesteia la laboratorul microbiologic [14]. În cazul asocierii de patogeni în cultură, există posibilitatea relațiilor antagoniste între agenții microbieni, în rezultat, nu este identificat nici unul dintre patogeni. Hemoculturile sunt pozitive doar în aproximativ 25% din cazurile de pneumonie pneumococică, hemoculturi pozitive mai rar pot fi obținute în PC prin *Haemophilus influenzae* și aproape niciodată în cazul PC prin *Moraxella catarrhalis*, iar antigenul urinar ar putea fi identificat în 11-23% cazuri. Aceste observații sugerează că majoritatea cazurilor nediagnosticate de PC sunt de origine bacteriană [14, 266].

Shoar S. și colab., în urma unei meta-analize efectuate, au constatat că *Streptococcus pneumoniae* a fost cea mai frecventă cauză etiologică a PC pe toată perioada examinată, indiferent de tehnica microbiologică utilizată, fiind identificat în medie la 33–50% dintre toate cazurile în care s-a stabilit o etiologie. Proporția cazurilor datorate acestui microorganism părea să scadă în ultimii ani. *Haemophilus influenzae* a fost a doua cea mai frecventă cauză (7-16% din cazuri). *Staphylococcus aureus* și *Enterobacteriaceae*, inclusiv *Klebsiella*, au fost implicate cu o frecvență aproximativ egală (4-10%). *Pseudomonas aeruginosa* (0,8–4,5%) și *Moraxella catarrhalis* (1,2–

3,5%) au fost cauze mai puțin frecvente, iar toate celelalte bacterii au fost izolate mai rar. Dintre bacteriile atipice, *Mycoplasma pneumoniae* a cauzat aproximativ 4–11% de PC, *Legionella pneumophila* - 3–8%, *Chlamydia pneumoniae* - 2–7% și *Coxiella spp.* - sub 2% [95, 228].

Etiologia virală a PC se datorează, în mare parte, colonizării virale a nazofaringelui, aceasta fiind cauza principală care se asociază la patogenie sau cauza secundară unei infecții bacteriene. Cu toate acestea, unii dintre cei mai frecvenți agenți virali implicați în PC includ virusul gripal urmat de virusul sincițial respirator, virusul paragripal și adenovirusurile [217, 220]. Pe lângă acești agenți virali, putem menționa și rinovirus, virusul influenza tip A, B și C, metapneumovirusul uman, enterovirus, herpes virus, etc [96]. Din decembrie 2019 și până în prezent, cel mai frecvent agent etiologic viral al PC este virusul SARS-CoV2, care a atins proporții pandemice, fiind cauza a milioane de infectări asociate cu forme severe de pneumonie și decese la nivel mondial [99]. Factorii de risc pentru pneumoniile virale sunt vârsta înaintată, sarcina, statut imunocompromis și comorbiditățile cronice [96].

Dintre toate afecțiunile pulmonare infecțioase, pneumonia se remarcă în mod special prin frecvența, gravitatea, riscul de evoluție nefavorabilă și eterogenitate [203]. În prezent, s-a observat o creștere a proporției formelor severe și oligosimptomatice, a cazurilor cu evoluție lentă, a resorbției incomplete a infiltratelor pulmonare și a pneumofibrozei severe. Dezvoltarea PC este asociată cu o serie de factori de risc semnificativi, inclusiv vârsta înaintată (în special persoanele peste 65 de ani), prezența comorbidităților, cum ar fi patologii cardiovasculare, diabetul zaharat, obezitatea, bolile hepatice și renale [89, 207, 240].

Simptomatologia PC, de regulă, este manifestată prin febră și scurt istoric de simptome respiratorii (tuse, dispnee, tahipnee, hipersecreție de spută la nivelul căilor respiratorii, dureri toracice) [243], iar pentru vârstnici este caracteristică o simptomatologie mai redusă, în unele cazuri PC poate evolua cu confuzie sau alterare mentală [86, 119]. Din punct de vedere al examenului obiectiv, semnificația diagnostică o are prezența sindromului de condensare pulmonară (diminuarea amplitudinii mișcărilor respiratorii ale hemitoracelui afectat, accentuarea transmiterii vibrațiilor vocale, submatitate sau matitate la percuție, murmur vezicular diminuat sau prezența crepitațiilor la auscultație). Pentru confirmarea diagnosticului clinic sunt necesare, radiografia toracelui și tomografia computerizată a toracelui (prezența unui nou infiltrat), iar pentru identificarea agentului patogen - sputocultura, hemocultura, cultura din lichidul pleural, testele imunocromatografice rapide la antigeni virali și bacterieni, testele imunoserologice, reacțiile de polimerizare în lanț (aplicate masiv în timpul pandemiei COVID-19) [12, 32, 34, 163].

La rândul său, obezitatea, reprezintă o problemă actuală în domeniul sănătății publice, care afectează cu predilecție populația din țările cu venituri mici și mijlocii [1]. Obezitatea este o boală metabolică cronică (conform ICD-10) caracterizată prin creșterea depozitelor de grăsime

corporală. În prezent a devenit una dintre principalele cauze de invaliditate și deces nu doar în rândul adulților, dar și în rândul copiilor și adolescenților din întreaga lume. OMS a declarat obezitatea drept una din cele mai mari probleme globale de sănătate în rândul adulților, care se transformă tot mai mult într-o problemă mai gravă decât malnutriția [97].

Conform *Asociației Medicale a Obezității*, obezitatea este definită ca o boală neurocomportamentală multifactorială gravă, cronică, progresivă, recidivantă și tratabilă, în care creșterea adipozității contribuie la disfuncția țesutului adipos și forțele fizice anormale ale masei adipoose, rezultând consecințe metabolice, biomecanice și psihosociale. Măsurile aplicate pentru stabilirea diagnosticului de obezitate sunt: IMC (raportul dintre înălțimea la pătrat cu masa corporală) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, circumferința abdominală $\geq 102 \text{ cm}$ la bărbați și $\geq 88 \text{ cm}$ la femei și evaluarea compoziției corporale prin intermediul bioimpedanței (procentul de grăsime și distribuția țesutului adipos) [93].

Obezitatea este descrisă ca o boală complexă, în mare măsură prevenibilă, afectând, împreună cu supraponderalitatea (IMC 25,1-29,9 kg/m^2) peste o treime din populația lumii [139, 234]. Dacă tendința de adăugare în masă corporală va crește progresiv, atunci până în 2030, aproximativ 30% din populația adultă a lumii va suferi de supraponderalitate, iar 28% - va fi obeză [139].

Primele indicii, conform cărora obezitatea a luat proporții epidemice, apar în SUA și Europa. Astfel, în SUA prevalența excesului de greutate și obezitate a crescut esențial în ultimii 50 de ani [190]. În Europa, studiile longitudinale (din 1992-1998 până în 1998-2005), care au inclus participatii din cinci țări (Marea Britanie, Italia, Franța, Olanda și Danemarca) indică faptul că obezitatea a crescut de la 13% la 17% în perioada respectivă [126]. Obezitatea apare ca rezultat al unui dezechilibru energetic între calorii consumate și calorii cheltuite, creând un surplus de energie și o stare de echilibru energetic pozitiv, care duce la excesul de greutate corporală. Acest dezechilibru energetic, precum și dezvoltarea economică, disponibilitatea din ce în ce mai mare de alimente abundente, în special carbohidrați simpli și sedentarismul, influențează apariția și progresarea obezitității. Factorii cauzali implicați în obezitate sunt: factorii ereditari și genetici, istoricul familial, aspectele socioeconomice și socioculturale. Deci, în timp ce reglarea greutateii corporale este și trebuie privită ca o interacțiune complexă între factorii de mediu, socioeconomi și genetici, în final, deprinderile personale ca răspuns la aceste condiții continuă să joace un rol dominant în prevenirea obezitității [126]. Factorii comportamentali, dar și de mediu contribuie la apariția modificărilor în structura țesutului adipos (hipertrofie și hiperplazie a adipocitelor, constituind substrat al inflamației cronice). Interacțiunile complexe existente între factorii biologici, comportamentali, sociali și de mediu, au efect în reglarea echilibrului energetic și proceselor de stocarea a grăsimilor în organism [4].

Obezitatea crește esențial riscul de morbiditate a altor afecțiuni cronice, și anume a diabetului zaharat tip 2, sindromului metabolic, bolilor cardiovasculare, astmului bronșic rezistent la tratament și anumitor forme de cancer [128]. Astfel, la nivel mondial, obezitatea se asociază cu diabetul zaharat de tip 2 în 44% cazuri, cu sindroamele coronariene cronice - în 23% cazuri, și cu diferite forme de cancer în 7-14% cazuri. Acest lucru poate fi explicat prin instalarea rezistenței la insulină și hiperinsulinemie, cu efect anabolic (inclusiv lipogeneză) care, din punct de vedere fiziopatogenic, include inflamația țesutului adipos, secreția crescută de citokine proinflamatorii și acizi grași liberi, stresul oxidativ, în special la nivel de mitocondrii și reticulul endoplasmatic și disfuncții celulare precum lipotoxicitatea. Ca rezultat, are loc reducerea semnalizării insulinei, în principal în axa substratului receptorului de insulină (IRS)/fosfoinositidă-3-kinază (PI-3K)/proteină kinază B (PKB) [35, 168]. Totodată, dezvoltarea obezității, a insulinorezistenței, a sindromului metabolic, dar și a diabetului zaharat tip 2 se datorează hipercortizolemiei funcționale, definită ca activarea prin stresul cronic a axei hipotalamo-hipofizaro-suprarenale, diferită de cea din sindromul Cushing [100, 179, 259].

Pe de altă parte, datele unui studiu demonstrează prezența corelației pozitive între obezitate și riscul crescut de a contracta PC. În acest mod, s-a observat că prezența obezității crește cu 3% a riscului de dezvoltare a PC, în comparație cu persoanele cu un indice de masă corporală normal [29].

1.2. Activitatea țesutului adipos, impactul acestuia în dezvoltarea pneumoniei și paradoxul obezității

Corelația dintre obezitate și PC a devenit un interes aparte pentru cercetările științifice pe parcursul ultimilor ani. Mai multe date din literatura de specialitate afirmă că pacienții cu obezitate prezintă o evoluție clinică mai severă a PC datorită dereglării cascadei proinflamatorii, creșterii concentrației citokinelor, leptinei și a răspunsului inflamator micro și macrovascular exagerat [2, 10, 16, 85]. Printre aspectele fiziopatologice ale obezității implicate în patogenia PC se enumeră modificările imunologice: obezitatea este o stare proinflamatorie cronică, iar țesutul adipos secretă citokine inflamatorii (IL-1, IL-6, TNF- α) care influențează răspunsul imun. În acest mod, se atestă o disfuncție a limfocitelor T și a macrofagelor, ceea ce duce la o scădere a apărării imune împotriva agenților patogeni din căile respiratorii. Datorită acestor particularități, țesutul adipos este un factor de menținere a unui proces inflamator cronic de grad redus în organism, numit „parainflamație” sau „metainflamație” [77, 82, 250].

Totodată, obezitatea se caracterizează prin influența negativă asupra funcționalității sistemului respirator, cum ar fi modificări ale mecanicii respiratorii, manifestate prin scăderea forței și rezistenței mușchilor respiratori, modificări ale schimbului gazos pulmonar și limitări ale testelor funcționale pulmonare și ale capacității de efort. Aceste modificări ale funcției pulmonare

sunt cauzate, în mare parte, de efectul țesutului adipos exagerat de pe peretele toracic și abdomen, care comprimă carcasa toracică, diafragul și plămânii. Consecințele acestor modificări constau în reducerea mobilității diafragmei, scăderea complianței plămânilor și a peretelui toracic și creșterea reculului elastic, rezultând o scădere a volumelor pulmonare. Reducerea capacității reziduale funcționale este proporțională cu severitatea obezității, la subiecții cu obezitate morbidă și poate scădea până la 33% [85, 167]. Astfel, creșterea masei corporale contribuie nemijlocit la reducerea capacității vitale pulmonare, capacității pulmonare totale, volumului expirator maxim pe secundă, volumului rezidual și a capacității rezidual funcționale, reducerea ventilației pulmonare la nivelul segmentelor bazale, reducerea complianței și forței mușchilor respiratori [86, 165].

Afectarea barierei epiteliale respiratorii reprezintă un al mecanism patogenetic implicat în dezvoltarea PC la persoanele cu obezitate. Leziunile mecanice cauzate de presiunea abdominală crescută pot afecta clearance-ul mucociliar, favorizând pătrunderea agenților patogeni în tractul respirator inferior. În acest mod, indivizii obezi au un risc mai crescut de a contracta infecții ale căilor respiratorii inferioare, inclusiv dezvoltarea pneumoniei, comparativ cu subiecții normoponderali. Din aceste considerente, obezitatea a fost descrisă ca factor de risc pentru pneumonii [85, 241].

Datele unei meta-analize efectuate pe mai multe studii observaționale, sugerează că persoanele obeze prezintă un risc crescut de a dezvolta PC, inclusiv forme severe, din cauza comorbidităților asociate, cum ar fi, bolile coronariene, sindromului metabolic, dislipidemie și diabetului zaharat tip 2 [157]. Aceasta explică și rata mai înaltă de mortalitate la obezi [187].

Într-un studiu de cohortă, realizat în rândul populației daneze, cu vârsta cuprinsă între 50 și 64 de ani, s-a constatat că, obezitatea moderată a fost asociată cu un risc de 1,4 ori mai mare de spitalizare din cauza PC, în timp ce obezitatea morbidă a fost asociată cu un risc de 2,0 ori mai mare. Analiza acestui studiu sugerează că cea mai mare parte a riscului de pneumonie asociat obezității este determinat de prezența altor boli cronice preexistente. Obezitatea este un factor de risc în dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2, iar diabetul a fost asociat cu un risc cu 25-75% mai mare de episoade de pneumonie care a necesitat spitalizare [274]. O meta-analiză a șapte studii de cohortă a arătat că obezitatea și supraponderalitatea sunt asociate cu un risc de 1,5 ori mai mare de astm bronșic. Astmul bronșic, la rândul său, este un factor de risc pentru pneumonie. Obezitatea crește, de asemenea, riscul de dezvoltare a sindromului coronarian cronic și insuficienței cardiace cronice, care prezintă risc dublu de spitalizări legate de pneumonie. În cele din urmă, obezitatea este asociată frecvent cu boala renală cronică datorată hipertensiunii arteriale sau diabetului zaharat, iar pacienții cu insuficiență renală cronică și hemodializă prezintă afectarea sistemului imun, ceea ce îi face mai vulnerabili față de infecții, inclusiv pulmonare [145]. Mai mult decât atât,

pacienții obezi necesită mai frecvent ventilație mecanică, au complicații mai severe și necesită o tactică de conduită terapeutică complexă [54, 85, 88].

În ciuda ipotezei că pacienții obezi spitalizați cu PC ar avea rezultate clinice mai reduse, există dovezi contradictorii. Conform datelor unei cercetări, pacienții cu obezitate și PC au avut o durată mai scurtă a bolii, iar rata mortalității pe durata de 30 zile a fost mai mică comparativ cu pacienții normoponderali sau subponderali. Acest fenomen este cunoscut sub numele de „paradoxul de supraviețuire al obezității” sau „paradoxul obezității” și este explicat prin faptul că la obezi țesutul adipos are rol de stocare a rezervelor funcționale și energetice pentru organism. Unele dovezi arată rolul protector al țesutului adipos față de infecții, comparativ cu subiecții normoponderali [36, 58]. La fel, unele date din literatura de specialitate, relatează faptul că, pe parcursul unei monitorizări pe termen lung de 6 ani, s-a constatat că obezitatea este asociată cu o mortalitate mai mică cauzală la pacienții cu PC [36]. Date similare sunt expuse de altă cercetare, care demonstrează că obezitatea poate exercita un efect protector împotriva mortalității de 30 de zile din cauza PC de etiologie bacteriană [58].

Deși, datele clinice au arătat în mod repetat supraviețuirea mai bună la pacienții obezi, mecanismele fiziopatologice subiacente ale acestui fenomen rămân în mare parte neclare. Un argument adesea discutat pentru un avantaj de supraviețuire în obezitate este rezerva metabolică crescută. La subiecții normoponderali sau subponderali pierderea în greutate neintenționată este o constatare frecvent asociată cu boala acută și poate duce la malnutriție cu impact negativ asupra funcției imune. În acest context, rezervele de grăsime ale pacienților obezi îi pot face mai rezistenți la hepercatabolismul indus de pneumonie [136].

Aquilani și colab. au descoperit că pacienții cu obezitate au prezentat un catabolism proteic echilibrat, fiind știut faptul că dezechilibrul catabolismului proteic este asociat cu o capacitate imunologică redusă și dereglarea integrității tisulare [13].

Prin urmare, există mai multe aspecte fiziopatologice în sprijinul unui paradox al obezității: o rezervă metabolică crescută care asigură rezistența mai mare la starea catabolică în timpul bolilor infecțioase acute, obezitatea ca stare de inflamație cronică de grad scăzut poate crește răspunsul imun la o activare mai puternică a celulelor T helper de tip 1; țesutul adipos a peretelui toracic reduce afectarea pulmonară mediată de presiunea transpulmonară în contextul pneumoniei și/sau al ventilației mecanice; nivelul seric crescut al leptinei stimulează fagocitoza macrofagelor, chemotaxia neutrofilelor, precum și funcția celulelor B și T [31].

Într-un studiu de cohortă, *Alan M. și colab.*, a descris că un răspuns inflamator mai pronunțat, evidențiat de temperatura corporală elevată și creșterea nivelului proteinei C reactive influențează favorabil prognosticul pe termen lung al pacienților cu PC și obezitate. Explicația ar fi precum că, un răspuns inflamator și imun mai accelerat poate ajuta organismul să depășească un episod

infecțios cu efecte favorabile pe termen lung [6]. Un alt studiu, care a inclus 736 de participanți cu PC, concluzionează că pacienții obezi au avut rate mai mari de supraviețuire în comparație cu grupul de control de non-obezi, oferind din nou dovezi empirice în favoarea paradoxului obezității [36, 58]. Cu toate acestea, paradoxul obezității rămâne un subiect deschis.

1.3. Particularitățile clinico-evolutive ale pneumoniei comunitare la pacienții cu obezitate

Obezitatea influențează debutul și evoluția clinică a pneumoniei comunitare. Respectiv, la pacienții spitalizați cu PC și obezitate a fost semnalată o simptomatologie respiratorie mai pronunțată. Pacienții cu obezitate au raportat dispneea fiind un simptom cu o frecvență dublă, comparativ cu pacienții normoponderali, iar astfel de simptome ca tusea sau prezența expectorațiilor au persitat pe o perioadă mai îndelungată de timp [53, 88]. *Borisov N. și colab.*, în cadrul unei cercetări, care a inclus 773 de pacienți, a analizat manifestările evoluției clinice la pacienții cu obezitate și pneumonie comunitară versus pacienții normoponderali și subponderali, a observat că pacienții cu obezitate au necesitat o perioadă mai îndelungată (cu aproximativ 4,4 zile) de regresie a simptomelor pulmonare și extrapulmonare și de instalare a stabilității clinice. Aceeași cercetare subliniază că pacienții obezi, comparativ cu cei normoponderali, au fost spitalizați pe o perioadă mai îndelungată de timp și au necesitat tratament antibacterian mai prelungit cu aproximativ 2 zile față de cei normoponderali [31]. La fel, a fost observat că obezitatea a prezentat un factor de risc pentru transferul în secția de terapie intensivă, precum și durata de tratament în terapie intensivă mai îndelungată [86, 135]. Datele disponibile susțin asocierea formei grave, cu evoluție trenantă a simptomelor și o rată mai înaltă a mortalității la pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate [135].

Pe de altă parte, în pofida progreselor în medicină, administrarea de preparate antimicrobiene cu spectru larg de acțiune, precum și suportul respirator și cardiovascular performant, există încă pacienți, inclusiv obezi, cu PC care au un sfârșit letal din cauza complicațiilor acestora și comorbidităților. Obezitatea reduce speranța de viață, datorită faptului că este asociată cu o serie de boli cronice, cum ar fi diabetul zaharat tip 2, hipertensiunea arterială, sindroamele coronariene cronice și insuficiența cardiacă. O continuă evoluție a bolii poate implica mai multe organe dincolo de parenchimul pulmonar. Aceste complicații pulmonare și extrapulmonare sunt asociate nu numai cu eșecul clinic, spitalizarea prelungită și necesitatea îngrijirilor prelungite, dar și cu risc crescut de mortalitate [91]. În timp ce pentru majoritatea pacienților cu PC este caracteristică vindecarea cu un tratament antibacterian selectat, la unii pacienți, PC va progresa sau vor apărea complicații în ciuda terapiei adecvate (eșecul clinic), iar alții vor rămâne simptomatici pe o perioadă îndelungată de timp (pacienții ce nu răspund la tratament). Indicatorii de eșec clinic includ

progresia insuficienței respiratorii, sepsis și MODS, în pofida tratamentului antibacterian și a suportului respirator adecvat, iar indicatorii care se referă la severitatea și progresarea PC includ agravarea simptomelor subiective (tuse sau dispnee) de obicei în combinație cu criterii obiective (scăderea saturației periferice, febră persistentă, leucocitoză sau leucopenie, tulburări de conștiință, hipotensiune, progresarea infiltratului radiologic) [9].

Datorită avansării procesului infecțios pulmonar se înregistrează cazuri în rândul pacienților cu obezitate, care evoluează cu complicații și diferit grad de severitate a PC. Astfel, conform unor date, care concluzionează evoluția PC la 224 de pacienți, 51% dintre acestea au prezentat complicații timpurii ale PC, cum ar fi insuficiența respiratorie acută, colecție pleurală parapneumonică, abces pulmonar, empiem și sepsis. Acești pacienți prezentau date hemodinamice instabile la spitalizare, parametri de laborator modificați, prezența factorilor de risc și comorbiditățile asociate (precum ar fi boli cardiovasculare, obezitate sau sindromul metabolic) [16, 85].

PC se poate complica cu insuficiența respiratorie acută în 58–87% cazuri de forme severe ale PC. Deseori, pacienții cu PC și obezitate spitalizați în secțiile de profil sau secțiile de ATI, datorită progresării bolii, insuficiența respiratorie acută necesită suport respirator în dependență de gravitatea stării și complicațiile survenite. Insuficiența respiratorie acută poate fi gestionată clinic prin suportul ventilator mecanic, care, în funcție de caz, poate fi non-invaziv sau invaziv. Un studiu efectuat în Franța a descris utilizarea ventilației non-invazive ca terapie de primă linie pentru insuficiența respiratorie acută la pacienții cu PC și obezitate [223].

Alte complicații observate cu o incidență mai înaltă în rândul subiecților obezi au fost sindromul de detresă respiratorie acută și disfuncția multiplă de organe, ceea ce a contribuit la transfer și tratament în secția de terapie intensivă, dar și durată semnificativ mai mare de spitalizare [65].

Pepper și colab., în rezultatul unei metaanalize au constatat că, deși astfel de complicație, precum sepsisul a avut o incidență mai mare la pacienții cu PC și obezitate, totuși, rata mortalității nu a fost diferită comparativ cu grupul de pacienți subponderali sau normoponderali [195].

Obezitatea, fiind o stare inflamatorie cronică, influențează procesele de fibrinoliză, nivelul de fibrinogen, activitatea factorului VIII și a factorului von Willebrand, ceea ce constituie un substrat protrombotic și risc majorat de evenimente tromboembolice. Studiul observațional retrospectiv, cu o durată de 3 ani, pe un grup de 382 de pacienți, desfășurat în Cluj-Napoca, România, a constatat că obezitatea a fost identificată la 159 (41,68%) pacienți diagnosticați cu evenimente tromboembolice, inclusiv TEAP. Riscul de evenimente tromboembolice la pacienții cu obezitate a fost dublu, în special la cei cu vârsta mai mare de 50 ani și gradul II și III de obezitate. Interacțiunea obezității cu cel puțin unul din factorii de risc prezenți la acest lot de pacienți

(anamnestic de evenimente tromboembolice, fumatul, perioade îndelungate de imobilizare, boală varicoasă, AVC, BPOC, cancer sau IC) crește probabilitatea de TEAP cu 57% [72, 125]. Complicațiile PC la subiecții obezi survin în mare parte datorită procesului inflamator exagerat, care, la rândul său, constituie un substrat nu doar pentru complicațiile pulmonare, dar și cele cardiace, ținând cont de faptul că o parte de pacienți prezintă concomitent și comorbidități cardiovasculare. Acest lucru se datorează activității citokinelor proinflamatorii, care în cantități crescute generează inclusiv complicații cardiace. Datele cu referire la complicațiile PC, privind rezultatele clinice din studiul de cohortă PORT, au demonstrat următoarele: incidența complicațiilor cardiace și acutizarea stărilor cronice cardiace este caracteristică pentru o proporție substanțială a pacienților cu PC și obezitate, afectând mai mult de un sfert din acești pacienți. Marea majoritate a pacienților cu PC și comorbidități cardiovasculare, prezintă risc înalt de a dezvolta un eveniment cardiac acut în termen de 7 zile de la confirmarea diagnosticului de PC. Dezvoltarea complicațiilor cardiace se asociază independent cu o creștere de 60% a riscului de mortalitate pe termen scurt la pacienții cu PC și obezitate [46, 57, 59].

În acest mod, aderența la tratament, rezultatele clinice și complicațiile, depind nu doar de forma PC, dar și de asocierea patologiilor concomitente, inclusiv cele cardiovasculare. Cele mai frecvente evenimente cardiovasculare, care se manifestă în lista complicațiilor PC sunt aritmiile, infarctul miocardic acut, insuficiența cardiacă congestivă și AVC. Din punct de vedere patogenetic, răspunsul inflamator sistemic excesiv este responsabil pentru hipoperfuzie și activarea citokinelor cauzând disfuncții endoteliale, efecte procoagulante și instabilitatea plăcii aterosclerotice [69]. Infecțiile acute, cum este în cazul pneumoniei, pot stimula activitatea inflamatorie în interiorul plăcilor aterosclerotice coronariene și induce modificări protrombotice sangvine și în endoteliu, ceea ce duce la instabilitatea plăcii, facilitând tromboza coronariană [46, 56]. Mai multe mecanisme legate, în mare parte, de răspunsul sistemic la infecție, pot reprezenta dezvoltarea complicațiilor cardiace la pacienții cu PC. Spre exemplu, inflamația sistemică acută poate contribui la deprimarea directă a funcției miocardului și creșterea postsarcinii ventriculului stâng. Hipoxemia scade eliberarea de oxigen în miocard, crește presiunea arterială pulmonară și postsarcina ventriculară dreaptă [69, 160].

A fost demonstrat că, pacienții cu obezitate și pneumonie comunitară, din cauza modificărilor mecanicii pulmonare induse de obezitate, necesită aplicarea mai frecventă a ventilației mecanice. Mai mult decât atât, la fel și durata suportului ventilator este mai mare comparativ cu pacienții normoponderali. Ventilația non-invazivă este din ce în ce mai mult utilizată ca adjuvantă la terapia medicală standard pentru tratarea episoadelor de insuficiență respiratorie acută la obezi [48, 165, 171, 256]. Această tehnică este folosită ca și strategie de a facilita eliberarea timpurie de ventilația invazivă [71, 88, 172].

Alte date științifice subliniază în mod similar importanța ventilației non-invazive în cazul pacienților obezi cu PC și comorbidități cardiovasculare. Aplicarea ventilației non-invazive în acest caz va fi cu scop de evitare a unui episod de insuficiență respiratorie severă, evitând utilizarea ventilației mecanice invazive [183, 216, 219, 221]. Deși rezultatele sunt promițătoare și ventilația non-invazivă poate fi considerată o opțiune valoroasă pentru a trata insuficiența respiratorie severă în cadrul PC la obezi, este recomandabilă o abordare prudentă, limitând utilizarea de ventilație non-invazivă la pacienții cu grad redus de severitate. Monitorizarea și gestionarea pentru a detecta din timp lipsa rezultatului clinic al ventilației non-invazive și, astfel, a evita întârzierea intubării oro-traheale sunt alte două puncte cheie pentru succesul clinic [87, 186].

În formele severe ale PC leziunile țesutului pulmonar progresează și se poate dezvolta hipoxemie secundară schimbului de gaze afectat și sindromul de detresă respiratorie acută și avansarea complicațiilor extrapulmonare (MODS, SCID, sepsis și șoc). Aceste condiții necesită un management intens, inclusiv ventilație mecanică invazivă. În timp ce rata mortalității pacienților PC spitalizați este cuprinsă între 10 și 25%, rata mortalității PC severă variază între 22 și 54%, în special, este mai mare în rândul pacienților PC care necesită ventilație mecanică [167, 213]. Necesitatea de VM este unul dintre criteriile majore pentru identificarea severității PC și asocierii cu mortalitatea. Prin urmare, deși majoritatea scorurilor se concentrează pe predicția mortalității, este important de a fi prezisă și agravarea, cum ar fi necesitatea aplicării ventilației mecanice și abordarea clinică corespunzătoare într-un stadiu incipient [155, 205, 221].

Necesitatea aplicării VM invazive este dictată de prezența factorilor de risc, considerațiile privind comorbiditățile și determinarea riscului de mortalitate. Intubația oro-traheală nu este doar un risc banal pentru pacient, dar și un predictor pentru mortalitate. *Cilloniz și colab.* (2014) au constatat că dacă există indicații pentru intubare la pacienții cu pneumonie, mortalitatea constituie 33%, pe când pacienții care nu necesită niciun fel de suport ventilator aveau o mortalitate de 6%. Statisticile de mortalitate cauzată de PC care a necesitat intubare sunt aproximativ aceleași, în Turcia (24% -30%, conform *AlOtair și colab.*, 2015), în Australia (32%, conform *Wilson și Ferguson*, 2005) și Spania (33%) [54].

Cele mai utilizate instrumente de evaluare a riscurilor pentru a determina mortalitatea cauzată de PC și necesitatea aplicării ventilației invazive sunt scorurile de apreciere a severității. Când rezultatele clinice au eşuat ca urmare a aplicării ventilației non-invazive se decurge la VM invazivă. Pacientul care se prezintă cu PC complicată cu insuficiență respiratorie acută severă, șoc septic sau disfuncții de organe și comorbidități, necesită în mod obligator VM invazivă asistată. Pacienții aflați VM invazivă au prezentat mortalitate în primele 30 zile de la spitalizare într-o rată de 33% [80, 249]. Necesitatea VM invazive este un factor determinant major pentru admiterea pacienților cu PC în UPU. Între 37% și 60% pacienți cu PC în UPU necesită ventilație mecanică.

Deși, ventilația invazivă a fost asociată semnificativ cu mortalitatea crescută a pacienților, o analiză multivariată a constatat că, VM nu a fost un factor de prognostic independent în rândul acestor pacienți, fiind luați în considerație și alți factori, precum severitatea tabloului clinic, parametrii hemodinamici și paraclinici și comorbiditățile asociate [84, 172, 178].

1.4. Markerii proinflamatori în cadrul pneumoniilor comunitare la pacienții cu obezitate

Inflamația la pacienții cu pneumonie și obezitate se datorează atât procesului inflamator infecțios acut (determinat de pneumonie), cât și inflamației cronice de grad redus (determinat de obezitate). Obezitatea este strâns asociată cu creșterea nivelului markerilor inflamatori la nivelul țesutului hepatic, țesutului adipos, mușchilor scheletici, insulelor pancreatice și creierului [231]. Au fost propuse mai multe ipoteze care explică mecanismele fiziopatologice ale inflamației determinate de obezitate. O ipoteză ar fi: supraîncărcarea cu nutrienți a adipocitelor, care induce stresul intracelular, ceea ce contribuie la activarea cascadei inflamatorii [247]. A doua ipoteză sugerează că supraîncărcarea adipocitelor cu grăsime crește infiltrarea macrofagelor. Acest proces determină diferențierea și activarea ulterioară a limfocitelor T, care inițiază și propagă cascada inflamatorie [175, 227, 237, 241]. A treia ipoteză subliniază că, pe măsură ce țesutul adipos se hipertrofiază, acesta devine relativ hipoxic, iar hipoxia activează căile inflamatorii [23, 267].

Dacă anterior se subestima funcția țesutului adipos, în ultimele decenii acesta a fost identificat ca un organ endocrin dinamic, din punct de vedere metabolic și o sursă importantă de hormoni, citokine, chemokine și factori de creștere. Țesutul adipos produce și eliberează o varietate de adipokine și citokine (anti sau proinflamatorii), incluzând leptina, adiponectina, rezistina, visfatina, interleukinele, interferoni, TNF- α și altele [23, 98, 166]. Aceste substanțe joacă un rol central în homeostazia întregului corp, influențând o varietate de procese biologice și fiziologice. Ele sunt responsabile de controlul sațietății, echilibrul energetic, acțiunea insulinei, metabolismul lipidelor și glucozei, angiogeneză și remodelare vasculară, tensiune arterială și procesele de coagulare. Țesutul adipos a fost, de asemenea, recunoscut ca un țesut eterogen compus din mai multe tipuri de celule: adipocite mature, preadipocite, fibroblaste, celule endoteliale, mastocite, granulocite, limfocite și macrofage [41]. Când crește numărul (hiperplazia) și dimensiunile (hipertrofia) adipocitelor, acestea încep să producă diverse citokine care contribuie la dezvoltarea procesului inflamator din organism [242]. Moleculele proinflamatorii produse de țesutul adipos au fost implicate asemeni unor compuși activi în dezvoltarea bolilor metabolice, cum ar fi diabetul zaharat de tip 2, bolile cardiovasculare și cancerul [113].

Țesutul adipos este implicat nemijlocit în producerea diferitor hormoni, cum ar fi leptina, hormonul care reglează controlul sațietății, greutatea corporală și cheltuielile energetice. Leptina

este responsabilă de răspunsul inflamator, inclusiv răspunsul imun mediat de celulele T, proliferarea celulelor T-helper și producerea de citokine proinflamatorii, iar nivelul seric al acesteia crește în raport cu obezitatea [151]. Visfatina este o adipokină produsă și secretată în principal de țesutul adipos visceral. Visfatina exercită efecte insulino-mimetice prin legarea și activarea receptorilor insulinici. Obezitatea centrală combinată cu inactivitatea fizică, glucoza crescută și inflamația contribuie la creșterea visfatinei în ser [134]. Rezistina este o citokină proinflamatorie ce face parte din clase de proteine bogate în cisteină, denumite în mod colectiv molecule asemănătoare rezistinei. Rezistina este implicată în patogeneza rezistenței la insulină mediată de obezitate și a diabetului zaharat tip 2 [148].

Activitatea adipokinelor proinflamatorii este contrabalansată de adiponectină și adiposină. Adiponectina reprezintă adipokină produsă și secretată de țesutul adipos și recunoscută pe scară largă pentru efectele sale antidiabetice, antiinflamatorii, antiaterogene și cardioprotectoare. Expresia adiponectinei și nivelul seric al acesteia sunt scăzute la pacienții obezi, dar crește după reducerea masei corporale [66]. Adipsina este cunoscută prin funcția sa de a îmbunătăți stocarea grăsimilor în țesutul adipos prin stimularea transportului de glucoză și reesterificarea acidului gras, precum și prin inhibarea lipolizei [151].

Altă clasă de substanțe care stau la baza procesului inflamator atât în cadrul PC, cât și în obezitate, sunt factorul de necroză tumorală (TNF- α) și interleukinele (IL-1, IL-6, IL-12). IL-1 este un mediator timpuriu, iar IL-6 este un potențator al cascadei proinflamatorii. În contrast, IL-4 și IL-10 se deosebesc de restul interleukinelor prin efectul său antiinflamator, care constă în inhibarea activității citokinelor proinflamatorii și, respectiv, reduce procesul inflamator [151].

De cealaltă parte, agenții microbieni pătrunși în pulmoni generează reacții inflamatorii determinate de activarea macrofagelor alveolare, celulelor dentritice, celulelor epiteliale ale căilor respiratorii, care recunosc moleculele patogen asociate (PAMPs - Pathogen-Associated Molecular Patterns) prin receptori speciali, cum sunt TLR (Toll-like receptors – receptori de tip Toll). Odată activat, răspunsul imun activat implică eliberarea de citokine proinflamatorii, chemokine și creșterea moleculelor de adeziune. În asemenea mod, acest proces inflamator acut se suprapune procesului inflamator cronic preexistent [227]. Datele literaturii de specialitate susțin că țesutul adipos poate răspunde la stimulii proinflamatorii inițiați în plămâni prin eliberarea în circulația sistemică a adipocitokinelor și altor mediatori inflamatori. A fost demonstrat faptul că activitatea țesutul adipos se exprimă prin eliberarea în circulația sistemică a leptinei, IL-6 și alte adipocitokine modulate imun ca răspuns la inflamația pulmonară. În mod similar, s-a arătat că, creșterea concentrației sistemice a bacteriilor, contribuie la eliberarea IL-1 β și TNF- α și crește nivelul adipocitokinelor sistemice. Aceste mecanisme explică cercul vicios dintre obezitate și infecția pulmonară [131, 241].

La fel, obezitatea este implicată și în modificările hemoleucogramei. Leucocitoza asociată obezității stimulează creșterea numărului de limfocite TCD 4+ și TCD8+ care s-au dovedit a fi elevate la indivizii obezi comparativ cu cei normoponderali [123]. Astfel, s-a observat că reducerea masei corporale contribuie la normalizarea parametrilor leucocitari. Fenomenul este legat de concentrația leptinei, odată cu reducerea masei corporale scade nivelul seric al leptinei, care, în mod indirect, acționează asupra statutului inflamator și a numărului de leucocite sangvine [127, 201]. Mai mult decât atât, nivelul ridicat de leucocite corelează pozitiv cu valori crescute ale proteinei C reactive și a circumferinței abdominale. Studiul desfășurat în China, pe un lot de 4579 pacienți, descrie că, pacienții cu obezitate și sindrom metabolic, indiferent de gen, au prezentat valori modificate ale leucocitelor și parametrilor leucocitari cu excepția monocitelor [273].

Alte devieri înregistrate în cadrul hemoleucogramei subiecților cu obezitate au fost modificări ale lărgimii de distribuție eritrocitară (Red blood cell distribution width (RDW)). Datele mai multor meta-analize [78] au arătat că nivelul de RDW ridicat în serul pacienților a fost asociat cu sindromul metabolic, hipertensiune arterială sau obezitate. Nivelul de RDW elevat este corelat și cu statutul inflamator acut prezent în pneumonie [264].

Particularitățile trombocitelor la pacienții obezi cu pneumonie, de asemenea reflectă interacțiunea complexă dintre inflamația cronică asociată obezității și răspunsul acut inflamator și trombotic din pneumonie. Prin urmare, în obezitate, trombocitele sunt mai reactive și au capacitatea de agregare mai pronunțată, iar în contextul PC, are loc o activare suplimentară a acestora. Astfel, în pneumonie, endoteliul afectat exprimă molecule de adeziune, se eliberează citokine inflamatorii și chemokine, care recrutează și activează trombocitele, iar la obezi acest răspuns este exacerbat, prezentând risc de microtromboze, SDRA și SCID. În acest mod, numărul de trombocite la pacienții cu PC și obezitate poate fi în limitele normei sau poate fi crescut, în caz de trombocitoză reactivă sau scăzut (trombocitopenie de consum) [52, 55]. Conform datelor unor studii, numărul de trombocite are o corelație pozitivă cu obezitatea, în special, cea viscerală [246, 251].

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), fiind un marker nespecific al inflamației, din cadrul hemoleucogramei, înregistrează valori ușor crescute în obezitate. Un studiu observațional care a inclus 689 pacienți, desfășurat în 2020, a descris influența obezității asupra nivelului de VSH. Conform datelor expuse, pacienții cu obezitate au prezentat o corelație pozitivă cu nivelul crescut al VSH ($r=0,346$, $p=0,001$). Asocierea PC contribuie la creșterea semnificativă a valorilor VSH și corelează pozitiv cu severitatea infecției [7].

Statutul proinflamator caracteristic pentru obezitate se asociază cu un nivel crescut al proteinei C reactive. Proteina C reactivă este un marker sensibil al inflamației sistemice și un reactant nespecific de fază acută, utilizat pentru detectarea inflamației acute sau cronice [3, 35].

Conform recomandărilor AHA, nivelul redus al proteina C reactivă scade riscul inflamației cronice, dar și a bolilor metabolice. Nivelul proteinei C reactive ≥ 10 mg/l, care persistă mai mult de două săptămâni sugerează prezența unei inflamații cronice și contribuie la creșterea de 2 ori a riscului de comorbiditățile cardiovasculare și a riscului cardiometabolic [77, 199, 215]. S-a observat că, valorile proteinei C reactive înregistrează valori crescute la subiecții obezi, indiferent de etnie sau gen. Legătura dintre obezitate și nivelul seric crescut al proteinei C reactive poate fi explicată din punct de vedere fiziopatogenetic. Rolul central al inflamației este atribuit ficatului, care sintetizează triacilglicerolul circulant ce stimulează eliberarea de citokine (IL-6) de către țesutul adipos, care la rândul său declanșează expresia hepatocitelor și eliberarea proteinei C reactive [77, 199]. PC asociată obezității va determina valori serice semnificativ exprimate ale proteinei C reactive în ser datorită dezvoltării procesului inflamator acut care evoluează pe fundalul inflamației cronice preexistente [206].

Lactat dehidrogenaza este o enzimă citoplasmatică care se găsește în numeroase țesuturi, inclusiv țesutul pulmonar. S-a observat că, nivelul seric crescut al LDH a fost asociat cu boli inflamatorii și prezența sindromului metabolic, iar rata mortalității pacienților cu afecțiuni inflamatorii acute, inclusiv cele pulmonare (pneumonie) și LDH crescut a fost mai mare comparativ cu grupul de control. Datele unui studiu desfășurat în Statele Unite, pe un lot de 3872 participanți cu sindrom metabolic și 7516 participanți fără prezența sindromului metabolic, concluzionează că nivelul seric crescut al LDH a fost semnificativ mai mare la pacienții confirmați cu sindrom metabolic, precum și rata mortalității la acești pacienți a înregistrat un nivel crescut. Totodată, LDH este un marker nespecific care susține diagnosticul și severitatea PC. În obezitate, nivelul seric al lactat dehidrogenazei este cronic elevat, dar poate determina o creștere marcată în cazul dezvoltării PC [261].

Fibrinogenul este un reactant de fază acută sintetizat în ficat și reprezintă un component important a căii de coagulare și un determinant major al vâscozității plasmei [182]. Studiile clinice prezintă dovezi argumentate, precum că, nivelul de fibrinogen este crescut la persoanele obeze și supraponderale cu distribuție de grăsime preponderent abdominală. Astfel, există o corelație pozitivă între IMC, rezistența la insulină, sindromul metabolic și nivel crescut al fibrinogenului [3, 18, 182, 245]. Un studiu desfășurat în cadrul *Clinicii Obezității, Spitalul Universitar din Malaesia*, a inclus 28 pacienți cu $IMC \geq 30$ kg/m², care au fost încadrați într-un program de slăbire și cărora s-au prelevat o serie de parametri biochimici, inclusiv fibrinogenul. S-a observat, ca urmare a reducerii masei corporale, s-a redus și nivelul de fibrinogen. Valorile serice crescute ale fibrinogenului fiind corelate pozitiv ($p < 0,05$) cu IMC, raportul talie/șold și circumferința abdominală. Pe lângă faptul că valorile serice ale fibrinogenului sunt elevate în contextul inflamației cronice, în cazul leziunii pulmonare acute (pneumonie) se atestă o creștere

semnificativă a nivelului de fibrinogen, care este un marker de implicare clinică al severității PC, al inflamației, dar și al proceselor de hipercoagulare [18].

1.5. Markerii stresului oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate

Pe lângă susținerea unui răspuns proinflamator, extinderea țesutului adipos, condiționată de progresarea obezității, poate duce la producerea în exces a speciilor de radicali liberi toxici care provoacă generarea stresului oxidativ (SO). Sursele literaturii de specialitate descriu mecanismele implicate în acest proces drept complexe și invocă corelația între disbalanța vascularizației, hipoxemiei tisulare și generarea stresului oxidativ prin specii reactive de oxigen (SRO) [164]. Stresul oxidativ este declanșat de inflamația persistentă la nivel de adipocite, fiind consecința unui dezechilibru între producția SRO și incapacitatea organismului de a le înlătura. Astfel, stresul oxidativ este definit, în mod clasic, ca un eveniment rezultat din magnitudinea dezechilibrului dintre substanțele oxidante și antioxidante, generate în cadrul reacțiilor de oxidare-reducere. Deoarece generarea și acțiunea acestor substanțe depind de sistemul de reducere al oxidării, unele surse folosesc termenul „dezechilibru al sistemului redox” pentru a se referi la stresul oxidativ [107].

În cazul obezității, când masa țesutului adipos crește, vascularizația insuficientă duce la lipsa de oxigen și la necroza celulară. În consecință, se activează stresul oxidativ prin eliberarea de specii reactive de oxigen, iar, pe de altă parte, se activează procesul de fagocitoză pentru a elimina acești compuși. În condițiile inflamației acute, generate de leziunile tisulare pulmonare în cadrul pneumoniei, sistemul imun activează celule (neutrofile, macrofage alveolare), care produc specii reactive de oxigen și care contribuie la menținerea stresului oxidativ local. Efectele stresului oxidativ în plămâni induce leziuni ale pneumocitelor de tip I și II, contribuie la peroxidarea lipidelor și afectarea membranelor celulare, distrugerea moleculelor proteice și de ADN și activarea cascadei inflamatorii. În formele severe ale PC, stresul oxidativ induce creșterea permeabilității alveolo-capilare, apariția edemului pulmonar și insuficienței respiratorii [26, 73].

Termenul SRO cuprinde următoarele componente: radicalul hidroxil (OH), anionul superoxid (O_2^-), peroxid de hidrogen (H_2O_2), peroxizi lipidici și acidul hipocloros (HClO). Aceste specii reactive nu sunt neapărat o amenințare pentru organism în condiții fiziologice normale, dar atunci când organismul nu reușește să le elimine, SO stimulează formarea de plăci aterosclerotice, crește riscul de boală coronariană, diabetul zaharat tip 2, ateroscleroză și menținerea unui statut inflamator cronic [153].

Speciile reactive de oxigen, la rândul său, oxidează diverse macromolecule biologice, cum ar fi proteine, lipide și acizi nucleici, provocând modificări structurale și funcționale ale acestora. Oxidarea lipidelor generează hidroperoxizi, care ulterior suferă fragmentare pentru a produce o

gamă largă de intermediari reactivi, printre care și malondialdehida (MDA). Deoarece lipidele din membranele biologice și lipoproteinele sunt ținte majore de peroxidare, testele pentru peroxidarea lipidelor sunt utilizate în mod obișnuit pentru estimarea stării oxidative [73, 112]. Peroxidarea lipidelor este considerată o țintă utilă pentru evaluarea stresului oxidativ, deoarece radicalul hidroxil este cea mai reactivă formă de radicali oxidativi și poate iniția peroxidarea lipidelor prin atacarea acizilor grași polinesaturați [150].

Oxidantii includ specii reactive de oxigen și azot, care realizează oxidarea lipidelor (lipoxidarea) și a glucozei (glicare), substanțe care se găsesc în exces în obezitate [62]. Produsele de lipoxidare includ malondialdehida, glicoxal, acroleină, 4-hidroxi-nonenal, în timp ce produsele generate de glicare includ glioxal și metil-glioxal. Acești compuși se leagă la gruparea amino ale aminoacizilor, rezultând în produși finali de glicare avansată și produși finali de lipoxidare, care sunt foarte reactivi și participă la dezvoltarea altor componente ale obezității, precum sindromul cardiometabolic [8].

Produșii finali de glicarea avansată similari cu pentosidină și vesperlisine (AGE-pentosidine like, AGE-vesperlysines like) numiți și glicotoxine, sunt produși prooxidanți, citotoxici formați prin glicare neenzimatică a proteinelor, aminoacizilor și acizilor nucleici și sunt implicați în patogenia diabetului zaharat, creșterea rezistenței periferice la insulină și bolilor cardiovasculare. AGE reprezintă molecule eterogene cu greutate moleculară mică. Cu toate acestea, o meta-analiză care a inclus 21429 articole a stabilit că nu a existat o diferență statistică semnificativă între gradul de obezitate și nivelul seric al produșilor finali de glicare avansată. În pneumonie produșii finali de glicare avansată activează RAGE (receptorii pentru AGE) cu localizare în epiteliul alveolar și celulele endoteliale pulmonare, ceea ce contribuie la generarea leziunilor tisulare pulmonare, a proceselor inflamatorii și inducerea stresului oxidativ [244].

Produșii proteici de oxidarea avansată (PPOA) rezultă din acțiunea compușilor clorurați asupra proteinelor contribuind la precipitarea și agregarea acestora [147]. PPOA provin din albumină oxidată, fibrinogen și collagen, reprezintă compuși foarte stabili și rezistenți la degradarea proteolitică și acțiunea sistemelor antioxidante. Prin interacțiunea PPOA cu receptorii produșilor finali de glicarea avansată se activează moleculele de semnalizare, ceea ce declanșează SRO, inflamație și disfuncție endotelială. Totodată, datorită afinității crescute față de receptorul HDL-colesterol, PPOA influențează metabolismul lipoproteinelor [147, 194]. Într-un studiu, *Venturini D. și colab.* au observat asocierea pozitivă a valorilor serice crescute a PPOA cu obezitatea. Astfel, cu cât gradul de obezitate este mai mare cu atât și valoarea serică a PPOA crește. S-a remarcat că, în cazul pacienților cu pneumonie și obezitate, nivelul PPOA este mai mare comparativ cu grupul de control. Mecanismul patogenetic implicat este determinat de activitatea neutrofilelor, care eliberează SRO, ce contribuie la oxidarea proteinelor serice și tisulare și generarea de PPOA.

Datele literaturii științifice susțin că, nivelul seric al PPOA corelează pozitiv cu severitatea PC cu nivelul seric crescut al leucocitelor și al proteinei C reactive [252].

Oxidul nitric (NO) este o moleculă omniprezentă cu un timp scurt de înjumătățire, care, fie interacționează în interiorul celulei sursă, fie difuzează la celulele adiacente. Efectele NO depind de locul sintezei și cantitatea sintetizată. Oxidul nitric este un radical liber format din șapte electroni de azot și opt electroni de oxigen [118]. Concentrația locală de NO este determinată de echilibru dintre rata de formare sau producția exogenă (fum de țigară, medicamente) și rata de inactivare [158]. Teoretic, oxidul nitric poate exista în trei forme redox strâns legate: radicalul liber NO; NO⁺ sau nitrozonium și anionul NO⁻ sau nitroxil. Oxidul nitric poate fi oxidat la NO₃⁻ (nitrat) și NO₂⁻ (nitrit). NO₂⁻ interacționează rapid cu oxigenul producând radicalul dioxid de azot (NO₂) [258]. În organismul uman, oxidul nitric este prezent în fiecare componentă celulară, având trei izoforme: neuronală, endotelială și inductibilă [15].

În condiții fiziologice, producerea NO la nivel de endoteliu este modulată de oxid nitric sintetaza, folosind ca substrat L-arginina, O₂ și NADPH. ON este permeabil și poate fi difuzat în întregul pat vascular, contribuind la reglarea tonusului vascular (NO difuzează rapid din endoteliu spre celulele musculare netede ale peretelui vascular, unde se activează enzima guanilat ciclaza solubilă, care reglează concentrația GMP-ului ciclic – care, la rândul său, determină scăderea concentrației de calciu în celulele musculare netede), acțiune antiaterogenă prin inhibarea funcției trombocitelor și aderenței celulelor inflamatorii, acțiune fibrinolitică, înhibarea proliferării musculaturii netede, reglarea sistemului imunitar și controlul neuronal (neurotransmisie, plasticitate sinaptică) [176]. Însă, în condițiile obezității, a stresului oxidativ și acumulării de SRO, are loc interacțiunea oxidului nitric și O₂⁻, în rezultatul căreia se formează peroxinitritul (ONOO) – un oxidant puternic și reactiv, care interacționează direct cu lipidele, proteinele și moleculele de ADN sau indirect prin generearea mecanismelor prooxidante la nivel de celule și țesuturi [248]. Aceste mecanisme stau la baza patogeniei aterosclerozei și aterotrombozei generate de biodisponibilitatea afectată a NO generată de stresul oxidativ. Obezitatea creează un mediu prooxidativ și reduce esențial eficiența oxidului nitric. Acest dezechilibru contribuie la vulnerabilitate crescută la infecții respiratorii, precum pneumonia și agravează severitatea acestora prin mecanisme prooxidante și proinflamatorii [73, 121].

Pe lângă markerii prooxidanți, există o serie de mecanisme de protecție a organismului împotriva radicalilor liberi și efectele acestora, numite „sisteme de apărare antioxidantă” sau „antioxidanți” [114]. Sistemele antioxidante controlează metabolizarea și nivelul de radicali liberi formați ca rezultat a proceselor metabolice fiziologice sau stărilor patologice și contribuie la prevenirea sau „repararea” daunelor produse de radicalii liberi [147]. Echilibrul între rata de

formare și eliminare a SRO se numește „echilibru oxidativ”, dacă acesta este perturbat în favoarea radicalilor liberi, apare stresul oxidativ care induce leziunile celulare și tisulare [61].

Printre markerii antioxidanți se enumeră compușii tiolici, care reprezintă compuși organosulfati caracterizați prin partea sulfhidril liberă. Aceștea sunt biomarkeri ai sistemului redox numiți și mercaptani biologici sau biotiolii ($R-SH$, grupări sulfhidril). Biotiolii pot fi clasificați ca tioli liberi cu greutate moleculară mică și tioli proteici cu greutate moleculară mare. Tiolii din sistemele biologice joacă un rol major în coordonarea sistemelor de apărare antioxidantă [225].

Compușii tiolici totali (TT), în special grupările proteice de tiol ($-SH$), sunt considerați principalii antioxidanți din plasmă. Cele mai multe dintre aceste grupări tiol ($-SH$) se găsesc în albumină și constituie grupurile redox majore găsite în fluidele corporale. Compușii tiolici sunt implicați în procesele de oxidare rapidă a SRO și sunt modulatori ai diverselor modificări induse de SO pe termen scurt (modificări ale structurii sau funcției proteinelor) sau termen lung (reglarea expresiei genelor) și ai adaptării biologice [76, 202].

Tiolii liberi reprezintă sisteme antioxidante puternice, deoarece contribuie la eliminarea eficientă a SRO. Cuantificarea concentrațiilor sistemice de tiol liber este considerată un mijloc util, minim invaziv și reproductibil pentru a stabili gradul de stres oxidativ sistemic atât în stările fiziologice, cât și în cele patologice, făcându-l un instrument atractiv de monitorizare clinică pentru afecțiunile mediate de stresul oxidativ. Scăderea concentrației serice a compușilor tiolici este corelată cu apariția și progresarea bolilor cardiovasculare și renale. Totodată, tiolii liberi corelează puternic cu diverși factori de risc, precum fumatul, obezitatea, consumul de alcool și riscul cardiovascular [185].

În condiția în care obezitatea favorizează apariția stresului oxidativ cronic, respectiv și nivelul compușilor tiolici este redus, reducând activitatea antioxidantă. În cazul pneumoniei, crește solicitarea de activare a mecanismelor antioxidate, ducând la epuizarea rezervelor, rezultând un cerc vicios. În acest mod, se activează balanța antioxidantă pentru a menține un echilibru al proceselor oxidative. În cazul în care nu are loc contrabalansarea acestor procese, PC evoluează cu forme severe [169, 225].

Catalaza este una dintre cele mai importante enzime antioxidante, care catalizează eficient descompunerea peroxidului de hidrogen (H_2O_2) care este un produs secundar potențial dăunător al metabolismului celular. Această reacție detoxifică H_2O_2 și previne deteriorarea oxidativă. Catalaza a fost recunoscută drept un antioxidant puternic. Catalaza are o structură foarte rigidă, stabilă, este mai rezistentă la schimbările de temperatură, pH și proteoliză [49]. În condiții de stres oxidativ crescut, cum ar fi cele observate în îmbătrânire, inflamație și boli cronice, expresia catalazei și funcționalitatea enzimatică devin esențiale în prevenirea leziunilor celulare și păstrarea integrității

celulare. O multitudine de afecțiuni, inclusiv diabetul zaharat, obezitatea, maladii cardiovasculare, boli neurologice și hepatice au fost asociate cu o deficiență sau o funcționare defectuoasă a catalazei. Aceste dovezi evidențiază implicarea critică a reglării activității catalazei în fiziopatologia unui set divers de patologii, datorate tulburărilor celulare și moleculare induse de stresul oxidativ. Țesutul adipos excesiv produce mai mulți radicali liberi, proces care suprasolicitează sistemele antioxidante, inclusiv catalaza. În cazul pneumoniei, catalaza este implicată în limitarea daunelor tisulare și reducerea stresului oxidativ pulmonar. Prin urmare, la pacienții cu obezitate, activitatea catalazei ar putea fi insuficientă, ceea ce contribuie la leziuni alveolare, exacerbarea inflamației pulmonare și agravarea simptomelor [181].

Evaluarea statutului antioxidant se estimează prin activitatea antioxidantă totală (AAT), care, conform clasificării pe larg acceptate, se categorizează în teste bazate pe transfer de hidrogen și teste bazate pe transfer de electroni. Astfel, testele bazate pe transfer de electroni includ metodele CUPRAC (Cupric Ion Reducing AOX Capacity) și ABTS (2, 2'-azinobis-(acidul 3-etilbenzotiazolin-6-sulfonic), și permit determinarea simultană a antioxidanților hidrofilici și lipofili. Datorită statutului proinflamator cronic și prooxidant existent în obezitate, dar și asocierii cu inflamația acută determinată de pneumonie, AAT poate fi redusă [130].

Analiza surselor literaturii de specialitate oferă date controversate referitor la balanța stresului oxidativ la obezi. Prin urmare, unele date susțin ipoteza unui stres oxidativ marcat la pacienții obezi cu PC [61, 73], altele, dimpotrivă, concluzionează că pacienții obezi cu PC manifestă o balanță pro și antioxidantă echilibrată [107]. Aceste considerente au fost stabilite drept obiectiv de analiză în cadrul studiului nostru.

1.6. Fenotipurie obezității, influența acestora asupra evoluției pneumoniei comunitare la obezi și riscul cardiometabolic

Decade lungi de cercetări demonstrează că nu numai masa corporală, dar și distribuția țesutului adipos contribuie nemijlocit la dezvoltarea diverselor patologii cronice, în special celor metabolice [27, 111]. În concordanță cu repartizarea țesutului adipos, distingem fenotipul central de obezitate (visceral) cu acumulare de masă adipoasă în cavitatea abdominală și în jurul organelor intraabdominale și fenotipul periferic, cu acumulare de țesut grasos în regiunea șoldurilor, coapselor, feselor și subcutanat. Fenotipul central de obezitate crește riscul de dezvoltare ulterioară a bolilor metabolice, pe când fenotipul periferic de obezitate influențează efectele imune protectoare [24, 240, 253]. Țesutul adipos este situat cu predilecție subcutanat, în jurul organelor interne, dar și în măduva osoasă, retro-orbital, periarticular și intermuscular [103]. Țesutul adipos subcutanat constituie 80-90%, iar cel perivisceral 6-20% din masa adipoasă totală [137]. Unele

studii relatează asocierea pozitivă dintre acumularea țesutului adipos visceral, fiind cunoscută ca distribuție androidă, cu mortalitatea înaltă, boli cardiometabolice și sindrom metabolic [142].

Distribuția grăsimii corporale are caracter dimorfic în dependență de sex, astfel că, bărbații și femeile au o distribuție diferită a țesutului adipos. Pentru bărbați este caracteristică acumularea de țesut adipos visceral, iar pentru femei acumularea de țesut adipos subcutanat (ariile gluteofemurală și scapulară). După menopauză, femeile au tendința de acumulare a grăsimii viscerale abdominale. Acest fapt se datorează disbalanței hormonilor sexuali (în special deficitul estrogenilor), a glucocorticosteroizilor, predispoziției genetice și mecanismelor epigenetice asupra distribuției grăsimii corporale [244].

În funcție de morfologia țesutului adipos, se disting două tipuri de acest țesut, cu funcții diferite coexistente la om: țesut adipos alb și țesut adipos brun. Țesutul adipos alb reprezintă marea majoritate a țesutului adipos din organism, care păstrează energia sub formă de trigliceride și colesterol sub forma unei singure picături mari de lipide (aspect unilocular). Principalele depozite de țesut adipos alb se află sub piele (țesutul adipos subcutanat), în jurul organelor interne (adipozitate viscerală, implicată în sindromul metabolic, insulinoresistență, riscul de boli cardiovasculare) și măduva osoasă. În literatura de specialitate sunt descrise o serie de funcții ale țesutului adipos alb, care diminuează odată cu înaintarea în vârstă: funcția de depozitare a lipidelor, a apei, a vitaminelor liposolubile, a hormonilor steroizi (estrogeni, androgeni); funcție de termogeneză; funcție de termoizolare a organelor interne, conducând căldura de trei ori mai slab decât alte țesuturi; funcția de protecție mecanică; funcție endocrină; homeostatică și hematopoietică [106, 111, 277]. Principalele depozite de țesutul adipos brun conțin câteva picături de lipide mai mici (aspect multilocular) și sunt concentrate în următoarele zone: zona supraclaviculară (50-70%), spațiul perirenal (15-20%), mediastinul (5-10%), regiunea paravertebrală (3-5%). Activarea țesutului adipos brun (prin alterarea expunerii la temperaturi reci și calde, antrenamente fizice de minim trei ori pe săptămână) contribuie la lipoliză, termogeneză și pierderea în greutate, iar îmbătrânirea țesutului adipos presupune diminuarea importanței a adipozității brune [82, 159].

Sindromul cardiometabolic (cunoscut și ca sindrom metabolic) este o combinație de disfuncții metabolice caracterizate prin obezitate abdominală (circuferința taliei >102 cm la bărbați și >82 cm la femei), dislipidemie (trigliceride ≥ 150 mg/dL, HDL <40 mg/dL la bărbați, <50 mg/dL la femei), tensiune arterială crescută ($\geq 130/85$ mmHg) și glicemia *à jeun* ≥ 100 mg/dL. Sindromul cardiometabolic este recunoscut ca o entitate clinică de către OMS și *Societatea Americană de Endocrinologie* [153, 232]. Prin urmare, riscul cardiometabolic reprezintă estimarea probabilității ca o persoană să dezvolte în viitor diabet zaharat tip 2, boli cardiovasculare cronice sau evenimente cardiovasculare acute. Riscul cardiometabolic poate fi evaluat cu ajutorul unor scoruri, printre care

scorul SCORE2 și SCORE2-OP și este relevant pentru determinarea riscului de dezvoltare a sindromului metabolic [153]. Datele epidemiologice relatează că sindromul metabolic a luat amploare în ultimele decenii [40]. Deși, factorii determinanți ai sindromului metabolic nu sunt cunoscuți pe deplin, totuși factorul genetic se consideră a fi implicat [170].

Obezitatea, în special circumferința abdominală, ca și component al sindromului metabolic, se asociază direct cu prezența sindromului de hipoventilație a obezului (sindromul Pickwick). Sindromul de hipoventilație a obezului reprezintă o afecțiune complexă, care se manifestă prin prezența hipoventilației alveolare în timpul stării de veghe (PaCO_2 în sângele arterial >45 mmHg și nivel seric crescut de bicarbonat (>27 mEq/L). Această afecțiune este atribuită afectării ventilației și mecanicii respiratorii din cauza excesului de greutate ($\text{IMC} >30$ kg/m²) și este frecvent asociată cu apnee obstructivă în somn, în absența unei cauze alternative respiratorii, neuromusculare sau metabolice. Etiologia sindromului de hipoventilație a obezului este multifactorială, iar obezitatea și apneea obstructivă în somn fiind principalii factori determinanți. Sindromul de hipoventilație a obezului rezultă ca urmare a sarcinei crescute asupra mecanicii respiratorii și a unui răspuns atenuat la dioxidul de carbon la persoanele cu un IMC mai mare de 30 kg/m². *Academia Americană de Medicină a Somnului* definește hipopneea ca o reducere a fluxului de aer cu cel puțin 30% timp de minimum 10 secunde, însoțită de o scădere de 3% sau mai mare a saturației oxigenului sau de o trezire din somn. Sindromul de hipoventilație a obezului este frecvent asociat cu sindromul de apnee în somn, care este definit printr-un indice apnee-hipopnee de 5 sau mai multe evenimente pe oră. Prevalența sindromului de hipoventilație a obezului printre persoanele cu sindromul de apnee obstructivă în somn este între 20-30% [234]. Corelația dintre obezitate și sindromul cardiometabolic este descrisă ultimul timp în diverse studii observaționale [64, 131, 142]. Adipozitatea de tip central contribuie semnificativ la creșterea riscului cardiometabolic [232]. Legătura dintre obezitate și riscul cardiometabolic este bine definită, deoarece au aceleași mecanisme de manifestare, la baza cărora este producerea citokinelor proinflamatorii și protrombotice de către țesutul adipos. Prezintă interes mai deosebit țesutul adipos perivisceral, iar circumferința taliei este un predictor direct al riscului cardiometabolic și de boli cardiace [47].

În mod indirect, aceleași mecanisme patogenetice (statutul proinflamator și activarea cascadei protrombotice) stau la baza evoluției pneumoniei comunitare la obezi. Infecțiile cu localizare în căile respiratorii inferioare, indiferent de origine, bacteriană sau virală, induc disfuncții endoteliale, modificări în sistemul de coagulare și modificări inflamatorii în plăcile aterosclerotice. Singure, sau în combinație, aceste modificări pot crește riscul de complicații cardiovasculare la pacienții spitalizați cu PC și obezitate [57]. Ca urmare, aceste modificări pot persista o perioadă mai îndelungată după ce procesul infecțios pulmonar este rezolvat, ceea ce

contribuie la menținerea unui risc cardiovascular îndelungat, care se poate extinde pe o perioadă de câteva luni sau ani [268].

Asocierea dintre riscul cardiometabolic, inflamație, obezitate și infecția căilor respiratorii inferioare este una indirectă, astfel încât, căile patogenetice se completează reciproc. Conform rezultatelor unui studiu, datorită disfuncției particulelor de HDL-C, care reprezintă unul dintre criteriile cardiometabolice, acestea devin proinflamatorii și pierd proprietățile ateroprotectoare. Monitorizările pe termen lung relatează că aceste defecțiuni funcționale s-au manifestat prin corelații cu biomarkerii proinflamatorii. Disfuncționalitatea lipoproteinelor cu densitate înaltă este strâns legată de obezitate și inflamația de grad scăzut [191].

Influența infecțiilor virale la nivelul căilor respiratorii inferioare, inclusiv a PC de origine virală, asupra proceselor metabolice nu poate fi neglijată. Infecțiile virale induc rezistență la insulină prin stimularea IFN- γ . Aceasta contribuie la creșterea nivelului de insulină, care promovează activarea antivirală a limfocitelor T CD8. În condiții de laborator, rezistența la insulină declanșată de IFN- γ contribuie, de asemenea, la alterarea controlului glicemic. Aceste dovezi evidențiază legătura complexă dintre sistemul imun și reglarea metabolică [122].

Este de menționat că influența fenotipurilor obezității și a sindromului metabolic asupra severității pneumoniei a fost descrisă în literatura de specialitate, în mare parte, la pacienții cu pneumonie virală COVID-19. Astfel, *Zelst C. și colab.* au cercetat impactul adipozității abdominale și a sindromului metabolic asupra dezvoltării SDRă în pneumoniile cauzate de virusul SARS-COV-2. A fost demonstrat că adipozitatea abdominală, dar nu și sindromul metabolic cu toate componentele sale, reprezintă un factor de risc independent (raportul șanselor 1,11) pentru evoluția severă a PC complicată cu detresă respiratorie, autorii argumentând necesitatea măsurărilor antropometrice pentru stratificarea riscului cu pneumonie virală COVID-19 [272].

În contrast cu cercetarea condusă de *Zelst C. și colab.*, vine studiul multicentric de cohortă, efectuat de *Denson J. și colab.* În această cercetare, efectuată în perioada anilor 2020-2021, în 181 de spitale din 26 de țări, care a inclus 46441 pacienți cu pneumonia cauzată de virusul SARS-COV-2, au fost comparate două loturi de pacienți: cu sindrom metabolic și fără sindrom metabolic. Conform analizei statistice ajustate, sindromul metabolic a fost asociat cu un risc crescut de internare în secția terapie intensivă (raportul șanselor 1,32), ventilație mecanică invazivă (raportul șanselor 1,45), SDRă (raportul șanselor 1,36) mortalitate (raportul șanselor 1,19) și durată prelungită de spitalizare (mediana 8,0 zile vs 6,8 zile; $p < 0,001$) și durata internării în ATI (mediana 7,0 zile vs 6,4 zile; $p < 0,001$) [68].

Impactul obezității asupra mortalității prin pneumonii a fost demonstrat clar și în alte studii efectuate la pacienții cu infecția COVID-19 [39]. Importanța fenotipului central al obezității în pneumonii a fost cercetată de *Malavazos A. și colab.* în cadrul pneumoniilor cauzate de virusul

SARS-COV-2. Acest studiu retrospectiv a inclus 215 pacienți, examinați clinic, antropometric, radiologic și biologic. Analiza multivariată aplicată a stabilit că obezitatea abdominală, astmul bronșic și saturația scăzută cu oxigen a sângelui periferic la internare au fost factori independenți asociați cu scoruri radiologice BRIXIA mai înalte [161].

Prin urmare, atestăm un număr limitat de studii care au abordat problema fenotipurilor obezității și a sindromului metabolic în cadrul pneumoniilor comunitare, axându-se mai mult pe cele virale și mai puțin pe pneumonii bacteriene. De asemenea, în literatura de specialitate nu a fost analizată asocierea între obezitatea, riscul cardiometabolic și severitatea pneumoniilor comunitare.

1.7. Scorurile de severitate în pneumoniile comunitare la pacienții obezi

Scorurile de apreciere a severității PC sunt extrem de importante în practica clinică pentru determinarea relației dintre constatările clinice, testele de laborator și radiologice cu necesitatea internării pacienților, transferul în secțiile ATI sau necesitatea aplicării ventilației mecanice invazive sau non-invazive [138].

Unul dintre cele mai des utilizate scoruri în practica clinică este scorul CURB-65, datorită simplității și accesibilității variabilelor utilizate, dar și a stratificării riscului de severitate și mortalitate pe parcurs a 30 zile din cauza PC. Conform scorului CURB-65, pacienții care acumulează 0-1 puncte prezintă risc redus de mortalitate (<2%) și pot primi management terapeutic în regim de ambulator, iar pacienții care acumulează mai mult de 2 puncte trebuie spitalizați și monitorizați în staționar [156]. Într-un studiu observațional retrospectiv, care a inclus 130 de pacienți cu PC, efectuat în *Spitalul Universitar Cova da Beira*, a fost evaluat scorul CURB-65 la internarea pacienților, utilizat pentru calcularea riscului de mortalitate pe termen de 30 zile, fiind urmărită și necesitatea de internare repetată în funcție de scorul prezentat la internare. Datele prezentate subliniază faptul că, scorul CURB-65 posedă nu numai capacitatea de a prezice mortalitatea și prognosticul la 30 de zile după internare, așa cum s-a propus inițial, dar utilitatea sa ar putea fi extinsă pentru a prezice mortalitatea la trei și șase luni după un episod de PC. Studiul subliniază că subgrupurile cu risc mai mare, cu un scor CURB-65 de 3-4 puncte, au prezentat o rată semnificativă a mortalității după o perioadă de șase luni, 22% și, respectiv, 58%. Constatările studiului susțin o asociere a episoadelor mai lungi de spitalizare cu o creștere a apariției infecțiilor nosocomiale și a ratei de reinternare pe parcursul a șase luni de supraveghere [45].

Un alt studiu, care a inclus 24164 de pacienți, a evaluat performanța predictivă a scorului CURB-65, a fost bazat pe necesitatea internării pacienților în secțiile de ATI și, secundar, pe mortalitatea la 30 zile. Conform rezultatelor obținute, pentru pacienții cu scoruri CURB-65 de 0-1 puncte, mortalitatea a fost scăzută (0,6%), cu toate acestea, mulți dintre acești pacienți au necesitat internare în ATI (19,3% dintre pacienții cu scorul CURB-65 de egal cu un punct au fost

internați în ATI). Pentru pacienții cu un scor CURB-65 egal cu 2 puncte, a fost caracteristică o durată de spitalizare de 4-7 zile, iar unul din șase pacienți a primit tratament în ATI. Astfel, constatările studiului sugerează că pacienții cu scoruri CURB-65 de 0-2 au o probabilitate înaltă de a primi îngrijiri în ATI, în ciuda ratei scăzute de mortalitate [129].

O cercetare efectuată pe 110 pacienți cu $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ concluzionează că pacienții obezi cu scoruri CURB-65 mai mici (0-1 puncte) au fost mai susceptibili de a fi internați în secțiile de ATI decât pacienții normoponderali cu scoruri CURB-65 mai mari, iar rata mortalității pe durata de 30 zile nu a prezentat diferență între grupuri [168].

Scorul DS-CRB-65, reprezintă o variantă modificată a scorului CRB-65, care datorită faptului că evaluează adițional comorbiditățile asociate și saturația periferică, crește acuratețea prognosticului PC. Acest lucru demonstrează un studiu efectuat pe 1172 pacienți internați cu PC cărora, pe lângă alte investigații clinice și de laborator, la internare au fost evaluate scorurile CRB-65 și DS-CRB-65. Conform datelor acestui studiu, scorul CRB-65 de 0 puncte, a fost determinat la 32% (376/1172) dintre toți pacienții, fiind clasificați cu risc scăzut și înregistrat un singur caz de deces. Folosind scorul DS CRB-65, 51% (596/1172) dintre toți pacienții, au prezentat risc scăzut (0-1 puncte), fiind înregistrate două cazuri de deces. Scorul DS CRB-65 ≥ 2 puncte a prezis 98%, scorul ≥ 3 puncte 82% din toate decesele. S-a observat o diferență semnificativă statistic ($p < 0,0001$) între AUC curbilor CRB-65 și DS CRB-65 ROC, ceea ce subliniază acuratețea mai superioară de prognostic și mortalitate pe termen de 30 zile a scorului DS-CRB-65 [74]. Analiza literaturii de specialitate referitoare la scorul DS-CRB-65 nu oferă date care descriu particularitățile acestui scor la pacienții cu obezitate. Studiile existente prezintă datele scorului la pacienții spitalizați cu PC, fără ca aceștea să fie stratificați în funcție de prezența obezității sau IMC [74, 80].

Un alt scor utilizat în aprecierea riscului de mortalitate pe termen de 30 zile este scorul PSI (PORT), care a fost pe larg aplicat în perioada pandemiei cu virusul SARS-CoV2. Scorul reprezintă un instrument fiabil și valid pentru clasificarea pacienților în grupuri cu risc scăzut, mediu și ridicat de mortalitate și dezvoltarea formelor severe a PC. Scorul SPI (PORT) este creat în 1997, ca urmare a unui studiu care a inclus peste 50000 de pacienți cu PC. Pacienții sunt clasificați în baza a cinci clase de risc (I-V), utilizând un sistem de 20 de variabile bazate pe riscul procentual de deces pe termen de 30 de zile. În dependență de punctajul acumulat se aplică managementul clinic corespunzător. Conform unei meta-analize, scorul PSI (PORT) a fost utilizat pentru predicția spitalizării, severității și mortalității în PC, prezentând o sensibilitate de 78,8% în cazul pacienților aflați în secțiile ATI [270]. Rezultatele unui studiu de cohortă, oferă date care susțin „paradoxul obezității”, ceea ce se referă la punctajul scorului PSI (PORT). Studiul a inclus 907 pacienți spitalizați cu pneumonie comunitară, fiind comparat punctajul scorului la pacienții cu

obezitate și cei normoponderali. S-a dovedit că pacienții cu obezitate au avut un punctaj al scorului PSI mai mic în comparație cu persoanele cu greutate normală (PSI mediu de 97 ± 35 versus 106 ± 35 ; $p < 0,001$) [135].

Scorul SMART-COP reprezintă un instrument de stratificare a riscului dezvoltării formelor severe de PC și necesitatea aplicării ventilației mecanice, este un scor recomandat de ghiduri datorită accesibilității, ceea ce oferă posibilitatea rapid de a decide tactica terapeutică ulterioară pentru un pacient critic. Scorul este aplicat preponderent la pacienții din ATI, cu multiple comorbidități asociate, aflați în stări critice. Într-un studiu prospectiv, de cohortă, care a inclus 703 pacienți cu PC, dintre care eligibili conform criteriilor au fost selectați 143 pacienți, dintre aceștia 38,5% au prezentat criterii de spitalizare în ATI, iar 30,8% au necesitat suport ventilator invaziv. În acest caz, scorul SMART-COP ≥ 5 puncte (risc crescut de forme severe de PC) a prezis cu acuratețe rata de internare în ATI, mortalitatea la o lună de zile și nevoia de suport ventilator ($p=0,001$) [75].

Datele unei meta-analize concluzionează sensibilitatea scorului SMART-COP pentru a prezice necesitatea ventilației invazive, care este de 89% (95% CI: 84-92), în timp ce specificitatea sa este de 68% (95% CI: 65-70). Sensibilitatea scorului SMART-COP pentru a prezice mortalitatea la 30 de zile este de 92% (95% CI: 89-94), în timp ce specificitatea sa este de 39% (95% CI: 37-42) [173]. Nu există studii publicate care să evalueze în mod specific performanța scorului SMART-COP la pacienții cu pneumonie și obezitate. Cu toate acestea, rezultatele cercetării efectuate de *Sviatlitskaya și colab.*, sugerează că pacienții cu IMC $>30\text{kg/m}^2$ și $\text{SpO}_2 < 95\%$ ar trebui monitorizați în ATI timp de 1-2 zile, chiar dacă scorurile SMART-COP sunt moderate [238].

Scorul SIRS necesită a fi aplicat în cazul pacienților cu forme severe de PC, inclusiv în cazul pacienților cu obezitate. Unul din obiectivele cercetării prospective de cohortă, condusă de *Kahlon și colab.*, a fost de a compara media scorurilor de severitate, inclusiv scorul SIRS la pacienții cu PC în funcție de IMC. În rezultat, punctajul >2 puncte a scorului SIRS a fost notat la 76% pacienți normoponderali și 84% pacienți cu obezitate ($p=0,06$). Deși, nu a prezentat diferență statistică între loturi, totuși, pacienții cu obezitate și PC mai frecvent au acumulat un punctaj mai mare de 2 a scorului SIRS [135], iar parametrii scorului SIRS au corelat pozitiv cu alți markeri inflamatori din cadrul examenului biochimic la acest grup de pacienți [50]. Un studiu efectuat în perioada pandemiei COVID-19, care a inclus 225 pacienți spitalizați cu PC virală cauzată de SARS-COV2, prezintă date precum AUC în scorul SIRS a fost de 0,62 (95% IC 0,55-0,69). Scorul ≥ 1 punct a prezentat o sensibilitate 85,23%, iar specificitatea de 39,77% pentru pacienții cu obezitate și PC [140]. O cercetare efectuată în 2017, care a inclus 1545 pacienți cu PC, a evaluat capacitatea mai multor scoruri de severitate, inclusiv SIRS pentru prezicerea mortalității la 30 zile la pacienții cu PC. Astfel, a fost stratisficat riscul de mortalitate și în cazul scorului SIRS: 0%–10,4%; 1%–13,5%; 2%–18,1%; 3%–22,5%; 4%–32,5% ($p<0,001$). În conformitate cu datele expuse, scorul SIRS

poate fi utilizat nu doar cu scopul aprecierii răspunsului inflamator sistemic, dar și pentru stratificarea riscului de mortalitate pe termen de 30 zile în cazul pacienților din ATI [70].

1.8. Concluziile capitolului 1

Conform datelor literaturii de specialitate analizate, pneumonia comunitară și obezitatea reprezintă două nosologii clinice actuale și de înalt interes științific. Ultimele decenii prezintă o creștere continuă a incidenței și prevalenței în populația generală atât a pneumoniei, cât și a obezității. Există numeroase studii care abordează diferite aspecte ale acestor entități clinice. Aceste patologii au la bază mecanisme patogenice comune – inflamația, care, prin interconexiuni reciproce formează o verigă patogenetică continuă. Mecanismele patogenice se explică prin faptul că țesutul adipos exagerat sintetizează citokine inflamatorii care generează un proces inflamator cronic de grad redus numit metainflamație, pe de altă parte, infecțiile pulmonare virale și bacteriene, la rândul său, stimulează sinteza de interleukine proinflamatorii, generând un proces inflamator acut suprapus. În contextul obezității se activează și stresul oxidativ cu producerea de specii reactive de oxigen. La pacienții cu obezitate, PC prezintă o evoluție clinică diferită comparativ cu cei normoponderali, datorită comorbidităților asociate (diabet zaharat tip 2 sau patologia cardiovasculară) și riscului cardiometabolic crescut. Pe lângă studiile care argumentează dezvoltarea formelor severe ale PC la pacienții cu obezitate, există date controversate care explică fenomenul numit „paradoxul obezității”, care susține că pacienții cu obezitate au rezultate clinice mai bune.

În conformitate cu datele obținute în cadrul reviziei literaturii, este argumentată necesitatea efectuării acestei cercetări, în scopul constatării particularităților clinico-paraclinice și a evoluției pneumoniei comunitare la obezi, evaluarea statutului proinflamator și a stresului oxidativ, precum și a scorurilor de severitate ale PC la pacienții cu obezitate comparativ cu cei normoponderali.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală și design-ul studiului

Cercetarea a fost efectuată în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, baza clinică IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”.

Pentru realizarea scopului și obiectivelor propuse a fost efectuat un studiu de cohortă, prospectiv, desfășurat în perioada anilor 2017-2023, în cadrul căruia au fost incluși 210 pacienți cu pneumonii comunitare divizați în două loturi: lotul de cercetare (lotul 1) – 105 pacienți cu pneumonie comunitară și diferit grad de obezitate și lotul de control (lotul 2) – 105 pacienți normoponderali cu pneumonie comunitară.

Pentru asigurarea corectitudinii datelor, volumul eșantionului a fost calculat prin aplicarea formulei pentru studiul de tip cohortă:

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

unde:

$P_o = 50\%$ ($P_o=0,5$) Reieșind din faptul că în sursele bibliografice nu este indicată valoarea dintre asocierea pneumoniei comunitare și obezitate, pentru calcul a fost selectată valoarea standard de 0,5.

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

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

Z_{α} – valoare tabelară. Când semnificația statistică este de 95.0%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$

Z_{β} – 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).

Întroducând datele în formulă, am obținut:

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

Conform rezultatului obținut în formulă, lotul de cercetare a fost alcătuit din 105 pacienți cu pneumonie comunitară și obezitate (Lotul 1=105) și lotul martor la fel a fost constituit din 105 pacienți normoponderali cu pneumonie comunitară (Lotul 2=105).

Cercetarea a fost efectuată în baza semnării acordului informat, examenului clinic complex al pacienților, monitorizării zilnice a parametrilor clinici, interpretării datelor de laborator și a radiografiei toracice, măsurării datelor antropometrice, evaluării comorbidităților, complicațiilor și a scorurilor de severitate (CURB-65, DS-CRB-65, PSI-PORT, SIRS, SMART-COP). Dozarea markerilor inflamatori și a parametrilor biochimici stabiliți a fost efectuată în cadrul laboratorului biochimic al IMSP SCM „Sfânta Treime”, iar dozările markerilor stresului oxidativ, care au inclus parametrii prooxidativi (produși proteici de oxidare avansată, dialdehidă malonică, oxidul nitric și metaboliții, produși finali de glicare avansată similari cu vesperlisine și similari cu pentosidină), precum și parametrii antioxidativi (activitatea antioxidantă totală (CUPRAC), activitatea antioxidantă totală (ABTS), catalaza, compușii tiolici) au fost efectuați în cadrul laboratorului biochimic al USMF “Nicolae Testemițanu”.

Pentru acuratețea cercetării, s-au respectat o serie de criterii de includere și criterii de excludere.

Criterii de includere:

1. Pacienți obezi ($IMC > 30,0 \text{ kg/m}^2$) și normoponderali IMC ($IMC 18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$) cu pneumonii comunitare (prezența obligatorie a caracteristicilor clinice și paraclinice – debut acut, sindrom fizic de condensare pulmonară, infiltrat pulmonar nou radiologic)
2. Vârsta pacienților mai mare de 18 ani
3. Abilitatea pacienților de a comunica bine cu cercetătorul și posibilitatea de a înțelege și respecta cerințele studiului
4. Semnarea acordului informat pentru includerea în studiu

Criterii de excludere:

1. Graviditatea, alăptarea
2. Pacienții cu HIV/SIDA, tuberculoză, cancer pulmonar
3. Incapacitatea de a oferi consimțământul informat sau persoanele care și-au exprimat dezacordul de participare în studiu
4. Pacienții la care a fost dificil de obținut date anamnstice, completarea chestionarului, datele fizice și investigațiile paraclinice

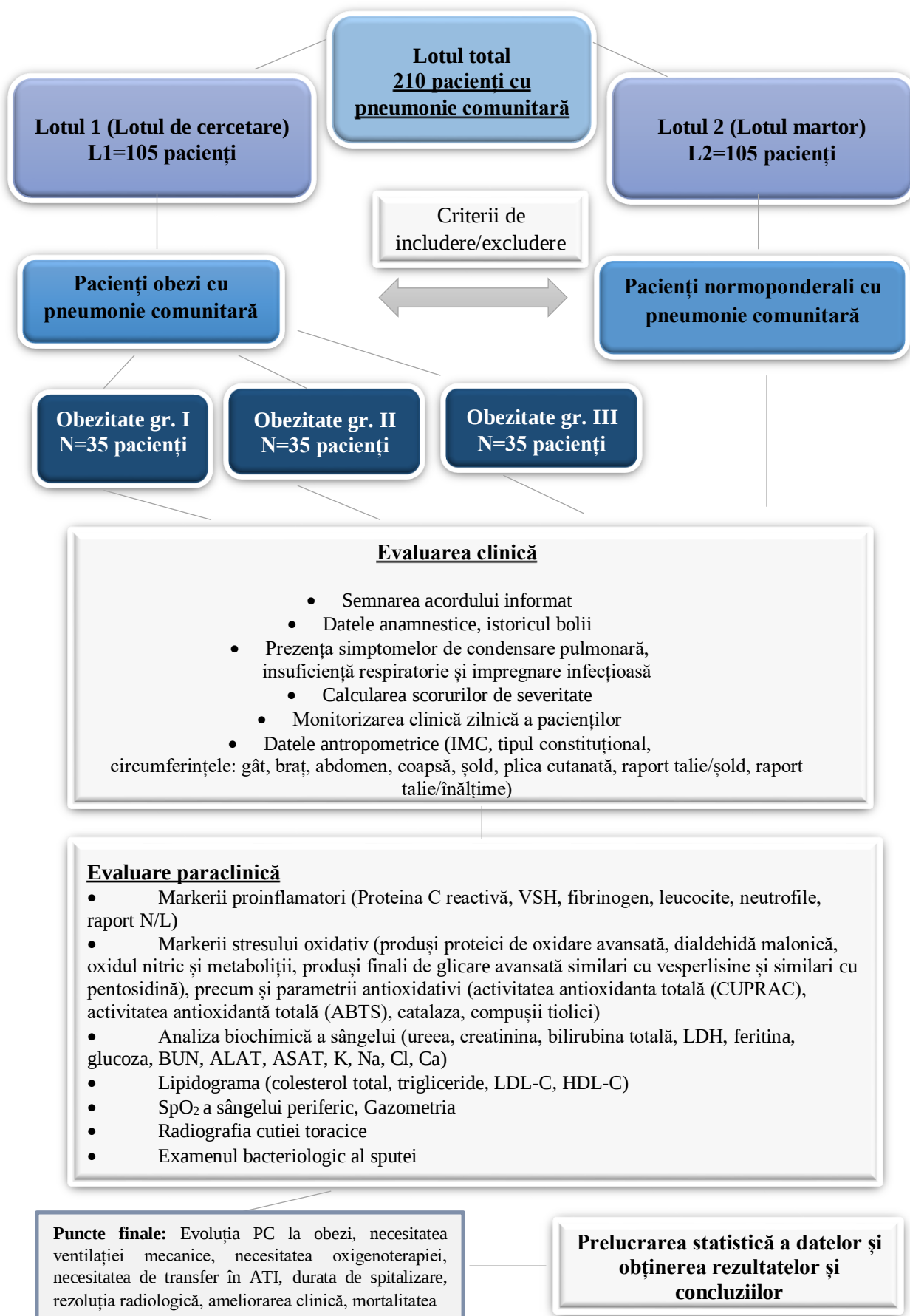


Figura 2.1. Design-ul studiului

Pacienții participanți în studiu au fost supuși examenului clinic și paraclinic, iar datele au fost înregistrate în chestionarul elaborat. Chestionarul a inclus datele generale ale pacienților, apartenența la grupul de cercetare (obezitate/normoponderalitate), anamneza bolii (debutul pneumoniei, prezența sindromului de condensare pulmonară și impregnare infecțioasă), examinarea clinico-paraclinică la internare, în dinamică (a 3-a – a 5-a zi) și la externare (analiza generală și analiza biochimică a sângelui pentru determinarea indicilor proinflamatori, lipidograma, markerii stresului oxidativ, radiografia cutiei toracice), calcularea scorurilor de severitate, comorbiditățile asociate, necesitatea de oxigenoterapie sau ventilație invazivă/non-invazivă, tratamentul administrat, complicațiile înregistrate și monitorizarea telefonică a pacienților pe parcursul a 30 de zile după externare.

În cadrul studiului am folosit o serie de definiții ale complicațiilor pneumoniei și a sindromului cardiometabolic.

Sindromul cardiometabolic a fost definit ca o combinație de disfuncții metabolice caracterizate prin rezistență la insulină, dereglarea toleranței la glucoză, dislipidemie, hipertensiune arterială și adipozitate centrală. Sindromul cardiometabolic este recunoscut ca o entitate clinică de către OMS și *Societatea Americană de Endocrinologie* [232].

Insuficiența respiratorie acută a fost considerată o urgență medicală în care plămânii nu pot asigura un schimb gazos adecvat, ceea ce duce la hipoxemie sau hipercapnie [203].

Sindrom de detresă respiratorie acută a fost definit ca o formă gravă de insuficiență respiratorie acută de tip hipoxemic, determinată de creșterea permeabilității alveolo-capilare, acumulare de exudat alveolar, soldată cu scăderea oxigenării [203].

Tromboembolia pulmonară a fost diagnosticată ca o condiție clinică, care rezultă din obstrucția trombotică a arterelor pulmonare sau a ramurilor acestora [72, 125].

MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome – sindromul de disfuncție multiplă de organe) a fost definit ca o afecțiune critică progresivă, caracterizată prin disfuncția a două sau mai multor organe, care apare ca urmare a unui răspuns inflamator sistemic [195].

SCID (sindromul de coagulare intravasculară diseminată) a presupus o stare de tulburare acută a coagulării cu consum și tromboză simultană [195].

Șocul a fost definit drept o condiție acută, caracterizată prin insuficiența perfuziei tisulare, ceea ce duce la hipoxie celulară, disfuncție de organe și risc crescut de deces [203].

Sepsisul a fost definit ca o reacție inflamatorie sistemică severă la infecție, care determină disfuncție organică severă și risc crescut de deces [203].

Hipercatabolismul a fost caracterizat prin degradarea accelerate a proteinelor tisulare, care sunt descompuse în aminoacizi, transformați în amoniac și ulterior în uree [129].

Revărsatul pleural reprezintă acumularea anormală a lichidului în cavitatea pleurală, care poate fi apreciată prin datele examenului fizic (diminuarea transmiterii vibrațiilor vocale, sunet perculator mat, abolirea murmurului vezicular), radiografia toracelui, tomografia toracelui sau ultrasonografia toracelui [38, 203].

Injuria renală acută este alterarea rapidă a funcției renale, care duce la retenție azotată, dereglări hidroelectrolitice și acidobazice [185].

Sindromul tipic de condensare pulmonară reprezintă totalitatea simptomelor și semnelor clinice secundare reducerii sau suprimării conținutului aeric alveolar unei arii (lob sau segment) a parenchimului pulmonar, care se manifestă la examenul obiectiv prin reducerea amplitudinii mișcărilor respiratorii ale hemitoracelui afectat, accentuarea locală a transmiterii vocale la palpare, matitate sau submatitate la percuție, prezența crepitațiilor localizate la auscultație și infiltrat inflamator la examenul radiologic [38].

Sindromul bronhoobstructiv a fost definit un complex de simptome și semne clinice cauzate de dereglarea permeabilității bronhiilor în urma îngustării lumenului acestora, cu creșterea rezistenței căilor respiratorii la fluxul de aer. Manifestările clinice asociate sindromului bronhoobstructiv sunt: tuse seacă sau productivă, dispnee, expir prelungit, prezența ralurilor sibilante sau ronflante la examenul auscultativ pulmonar [38].

Sindromul de impregnare infecțioasă descrie un set de manifestări generale în contextul unei infecții acute, caracterizat printr-o serie de simptome sistemice – febră, frisoane, astenie, anorexie, cefalee, transpirații, tahicardie sau pierdere în greutate [38].

Debutul tipic al pneumoniei comunitare reprezintă un debut brusc, cu manifestări care apar în decurs de câteva ore, până la 1-2 zile, manifestat clinic prin febră înaltă, tuse productivă, durere toracică, dispnee, tahipnee sau tahicardie, iar la examenul obiectiv se caracterizează prin frează vocal accentuat, matitate la percuție, murmur vezicular diminuat și crepitații la auscultație [38].

2.1.1. Examenul clinic

Examinarea clinică a fost efectuată în mod detaliat și standardizat, conform protocolului de studiu.

Simptomele și debutul bolii. Pacienții au fost interogați referitor la istoricul bolii, precum debutul - acut, insidios sau debut clasic și simptomele prezente la internare, precum ar fi simptome asociate impregnării infecțioase (manifestate prin febră, greață, cefalee, astenie), prezența simptomelor respiratorii - dispneei, tuse seacă sau productivă, durere pleurală și semne de insuficiență respiratorie.

Examinarea clinică. Au fost evaluate datele clinice obiective ce corespund sindromului de condensare pulmonară (frează vocal accentuat la palpare, prezența matității/submatității la

percuție, modificărilor stetoacustice pulmonare precum suflu tubar patologic, murmur vezicular diminuat sau crepitații).

Indicii antropometrici. Cu scop de evaluare a parametrilor antropometrici au fost utilizați diverși indicatori pentru stabilirea statutului de obezitate (indicele de masă corporală, circumferința abdominală, circumferința gâtului, circumferința brațului, circumferința șoldului, raportul talie/șold, raportul talie/înălțime, plica cutanată).

Indicele masei corporale (IMC). Pentru estimarea IMC au fost măsurate greutatea corporală și înălțimea pacienților. IMC constă din raportul a două variabile (kg/m^2). Este un indicator oficial recunoscut la nivel științific, de calculare a greutateii ideale. Astfel, un indice $<18,5 \text{ kg/m}^2$ reprezintă subponderabilitate; $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ este considerată greutatea normală; $25,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ corespunde supraponderalității. Este considerată prezența obezității când $\text{IMC} >30 \text{ kg/m}^2$. Obezitatea de gradul I corespunde $\text{IMC } 30,0\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$, obezitatea de gradul II corespunde $\text{IMC } 35,0\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$; iar obezitatea de gradul III sau obezitatea morbidă este stabilită când $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ [93, 210].

Tabelul 2.1. **Aprecierea tipului constituțional în dependență de indicele de masă corporală [93]**

Tip constituțional	Indicele de masă corporală (kg/m^2)
Subponderal	$< 18,5$
Normoponderal	$18,5 - 24,9$
Supraponderal	$25,0 - 29,9$
Obezitate gradul 1	$30,0 - 34,9$
Obezitate gradul 2	$35,0 - 39,9$
Obezitate gradul 3	$\geq 40,0$

Acumularea de grăsime intraabdominală (marker pentru un risc crescut de boli metabolice și cardiovasculare) a fost evaluată prin *circumferința abdominală (CA)*. CA a fost determinată cu ajutorul bandei centrimetrice la jumătatea distanței dintre rebordul costal și creasta iliacă. Circumferința taliei este stabilită în funcție de etnie, iar valorile sugestive obezității sunt: la europeni - peste 94 cm (b), peste 80 cm (f), americani - peste 102 cm (b), peste 88 cm (f) și la asiatici - peste 86 cm (b), peste 80 cm (f) [204].

Circumferința gâtului reprezintă un alt indicator al statutului de obezitate, fiind apreciată cu ajutorul bandei centrimetrice, sub nivelul proeminenței laringiene. Valoarea mai mare de 39 cm (42 cm) la bărbați și mai mare de 32 cm (36 cm) la femei a fost sugestivă pentru obezitate [133].

Circumferința brațului a fost măsurată la nivelul treimeii medii a brațului, iar o valoare mai mare de 29 cm pentru bărbați și 28 cm pentru femei a fost sugestivă pentru obezitate [102].

Circumferința șoldului a fost apreciată pentru calcularea *raportului talie/șold* (IAF - *indicele abdominofesier*), care reprezintă raportul dintre circumferința abdominală și circumferința șoldului măsurată la nivelul marelor trohantere. Valoare $> 0,85$ la femei și $> 0,95$ la bărbați este sugestivă obezității [37, 265].

Raportul talie/înălțime (sau *Indicele abdominal*) reprezintă raportul dintre circumferința abdomenului (cm) și înălțime (cm). Valoarea mai mare de 0,5 se atribuie obezității și riscului cardiometabolic crescut [265].

Plica cutanată reprezintă un indicator cu valoare practică orientativă. Pentru măsurarea corectă a ariei s-a utilizat un caliper (anexa 6). Norma de referință fiind $> 2,5$ cm, măsurată la nivelul treimeii medii a liniei verticale care unește ombelicul cu spina iliacă superioară [265].

2.1.2 Examinări paraclinice

Investigații imagistice. Prezența pneumoniei a fost confirmată radiologic la toți pacienții incluși în cercetare. Examenul radiologic a fost efectuat la internare și la a 10-a - a 14-a zi, iar în cazul agravării clinice – la necesitate. Cu ajutorul radiografiei pulmonare a fost stabilită prezența infiltrației pulmonare, localizarea, extinderea și forma clinico-morfologică. Radiografiile pulmonare efectuate repetat au permis monitorizarea infiltrației pulmonare, cum ar fi resorbția sau progresarea infiltratului inflamator și confirmarea complicațiilor posibile.

Pulsoximetria. Saturația periferică cu oxigen a fost determinată prin pulsoximetrie. Valorile $< 94\%$ au prezentat un indice de *insuficiență respiratorie acută*.

Examenul bacteriologic al sputei a reprezentat metoda de determinare a agentului etiologic.

Însămânțarea a fost efectuată pe medii de cultură speciale și incubarea acestora cel puțin 24 de ore la 37° Celsius pentru a permite identificarea agentului microbian și efectuarea antibiogramelor.

Examenul biochimic al sângelui

Parametrii biochimici sangvini și ai hemoleucogramei au fost determinați în cadrul Laboratorului biochimic IMSP SCM „Sfânta Treime”.

Indicii hemoleucogramei (hemoglobina, eritrocite, leucocite, formula leucocitară, limfocite, trombocite, RDW-SD, RDW-CD, monocite, bazofile, eozinofile) au fost determinați cu ajutorul dispozitivului biochimic Sysmex XN-2000, prin metoda focalizării hidrodinamice și citometriei în flux cu fluorescență. Viteza de sedimentare a eritrocitelor a fost determinată la analizatorul automat CUBE 30 TOUCH, bazat pe principiul metodei Westergren modificate.

Markerii biochimici sangvini: ureea (2,80 - 7,20 mmol/l), creatinina (44,0 - 80,0 μ mol/l), alaninaminotrasferaza (ALT $\leq$ 34 U/L), aspartataminotrasferaza (AST $\leq$ 31 U/L), glucoza (3,9 - 6,2 mmol/l), bilirubina totală (2,0-21,0 μ mol/l) și fracțiile bilirubinei: bilirubina directă (<5,13 μ mol/l), bilirubina indirectă (3,4 - 12,0 μ mol/l), lactat dehidrogenaza (LDH $\leq$ 247,0 U/L), proteina C reactivă ($\leq$ 5,0 mg/l), colesterol total ($\leq$ 5,2 mmol/l), trigliceride (<1,7 mmol/l), HDL-C (>1,0 mmol/l), LDL-C (< 2,5 mmol/l), Na (135,0 - 145,0 mmol/l), K (3,5 - 4,5 mmol/l), au fost determinați la analizatorul biochimic automat Mindray BS-800 bazat pe principiul mai multor metode: spectrofotometrică, colorimetrică, directă, enzimatică, catalitică (IFCC), imuno-turbidimetrică și metoda oxidazei.

Valorile protrombinei (75 - 110%), INR (0,8 - 1,2) și a fibrinogenului (2,0 - 4,0 g/l) au fost determinate prin intermediul analizatorului biochimic automat Sysmex CS-1600, bazat pe principiile de detectare cromogenă și imuno-turbidimetrică.

Examenul markerilor stresului oxidativ

Determinarea markerilor stresului oxidativ în serul sangvin a fost efectuată în cadrul Laboratorului Biochimic al IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Au fost examinați următorii parametri ai stresului oxidativ (produși finali de glicare avansată similari pentosidinei (AGE-pentosidine like), produși finali de glicare avansată similari vesperlisinelor (AGE-vesperlysines like), produși proteici de oxidare avansată (PPOA), activitatea antioxidantă totală după metoda CUPRAC (AAT CUPRAC), activitatea antioxidantă totală după metoda ABTS (AAT ABTS), dialdehida malonică, oxidul nitric și derivații, catalaza, SH grupe tiolice, SH grupe libere, SH grupe totale. Sângele a fost colectat din vena cubitală a pacienților sau din cateter venos central (în cazul pacienților spitalizați în secția terapie intensivă), în primele 48 de ore de la spitalizare, în condiții *à jeun*. A fost colectat 5 ml de sânge venos, care a fost centrifugat imediat la 4°C, pentru obținerea a 2,5 ml de ser, care s-a depozitat la -70°C până la efectuarea testărilor (termen de păstrare 6 luni).

Produșii finali de glicare avansată similari cu pentosidină și vesperlisine au fost obținuți prin metoda adaptată de Gudumac V. și coaut. [109]. Principiul metodelor se bazează pe măsurarea intensității fluorescenței la 330/emisia 390 nm, și, respectiv, 370/emisia 440 nm. Calculul se efectuează folosind diluțiile de lucru ale soluției standard stock de AGE-albumină și N,N-dimethyl-p-phenylene. Valoarea AGE similari cu pentosidină și vesperlisinelor a fost exprimată în μ M/L.

Produși proteici de oxidare avansată au fost determinați cu ajutorul tehnicii propuse de către Capeillere-Blandin C. și coaut. [42], adaptată de Gudumac V. și coaut. [109, 110], tehnica se bazează pe metoda spectrofotometrică datorită absorbanței specifice la 340 nm. Reagenți utilizați: tampon fosfat salin 0,1 M, pH 7,4; sol. Acid citric 0,2 M; sol. KJ 19% 1,16 M; soluție standard cloramină 0,1 mM/l. Tehnica de lucru: în godeurile microplăcii se toarnă 40 μ l ser sangvin, se

adaugă 160 μ l acid citric 0,2 M și 10 μ l sol. KJ 1,16 M. Se agită și se măsoară imediat absorbanta la 340 nm față de proba blanc compusă din 700 μ l PBS, 10 μ l sol. KJ 1,16 M și sol. 10 μ l 0,2 M acid citric. Calculul de PPOA în ser se identifică cu ajutorul curbei de calibrare a soluției standart de cloramină-T (0-100 μ mol/L), structurizată în baza diluțiilor succesive. Valoarea PPOA a fost exprimată în μ M/L.

Activitatea antioxidantă totală după metoda CUPRAC a fost identificată prin metoda spectrometrică (colorimetrică) și constă în măsurarea absorbantei chelatului de Cu(I)-Nc format ca urmare a reacției redox a antioxidantilor de rupere a lanțului cu reactivul CUPRAC, Cu(II)-Nc, unde absorbanta este înregistrată la lumina maximă. Descrierea tehnicii: se adaugă 50 μ l 0,01 M CuCl_2 + 50 μ l 7,5 mM neocuproin + 50 μ l 1M NH_4Ac + 1,0 mM soluție de antioxidant neutral (55 μ l-x) H_2O ; Volum total 205 μ l. Se măsoară absorbția finală, lungime unde de absorbtie este de 450 nm [109, 110]. Nivelul AAT-CUPRAC a fost exprimat în μ M/L.

Activitatea antioxidantă totală după metoda ABTS a fost determinată după principiul metodei de degradarea radicalului acidului 2,2-azinobis-3-etilbenzotiazolină-6-sulfonic (ABTS) la interacțiunea cu compuși cu proprietăți antioxidante din ser și măsurarea inhibiției/diminuării la 734 nm [209]. Tehnica de lucru: (1) prepararea reactivilor: sol. stock 7 mM ABTS, 0,1920 g se dizolvă în 50 ml apă destilată, se adaugă $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 0,0381 g (concentrația finală - 2,45 mM). Se maturizează la temperatura camerei, la întuneric 12-24 ore, apoi se adaugă 2,0 mM ATP (50,7mg) pentru stabilizare. Se păstrează la -40 grade. (2) Prepararea soluției de lucru: la 20 ml soluție tampon acetat 0,02 M și pH 6,5 se adaugă 0,5 ml soluție stock t mM ABTS, absorbanta se efectuează la 734 nm soluție standart Stock Trolox 2 mM: s-a dizolvat 5 mg de reactiv în 10 ml etanol 96%. (3) În placa cu godeuri se adaugă câte 10 μ l ser sangvin + 190 μ l soluție se lucru, se agită 15 secunde, apoi se măsoară A_o la 734 nm, se ține la temperatura camerei 30 minute, se măsoară repetat A_o la 734 nm. Procedul a fost descris de Re R. [209], adaptat de Gudumac V. și coaut. [109, 110]. Nivelul AAT-ABTS a fost exprimat în μ M/L.

Dialdehida malonică a fost obținută prin metoda spectrofotometrică a complexului trimetinic colorat care a rezultat în urma interacțiunii acidului tiobarbituric cu DAM. Reagent de lucru: într-un pahar gradat se toarnă și se amestecă în raport 1:1:1, sol. Acid tiobarbituric 0,375%, sol. Acid tricloracetic 15% și sol. Acid clorhidric 0,25 M. Tehnica de lucru: într-o eprubetă de centrifugare se toarnă 50 μ l de material biologic (ser) și 1,5 ml reagent de lucru, se amestecă bine și se fierbe la baie cu apă 30 minute, apoi se răcește imediat la baie cu gheață. Se centrifughează timp de 5 minute la 3000 rotații/minut. Se măsoară absorbanta la 532 nm. Concentrația DAM în proba de interes este direct proporțională cu intensitatea colorației, iar rezultatul final a fost exprimat în μ M/L. Testul biochimic s-a efectuat conform procedurii adaptat de Gudumac V. și coaut. [109, 110].

Testarea *oxidul nitric și a derivaților* a fost realizată conform metodei de deproteinizarea materialului biologic, reducerea nitraților în nitriți, prelucrarea cu reactivul Griss a supernatantului, și măsurarea densității optice a produsului reacției. Reactivi utilizați: sol. ZnSO_2 20%, sol. Sulfanilamină 2%, sol. Ethxlendiamine 0,1%, sol. Acid ortofosforic (H_3PO_4) 2,5%, reagent Griess – se amestecă reactivii N_2 și N_3 în raport 1:1; sol. VCl_3 0,8% 200 mg se dizolvă în 25 ml 1M HCl. Tehnica de lucru: în godeurile microplăcii se toarnă consecutiv 15 μl sol. ZnSO_4 - 20% și 150 μl de material biologic, se amestecă viguros la shaker-ul imunoenzimatic 10-15 minute, apoi se centrifugează la 5000 tur/minut – 20 minute. În continuare în godeurile microplăcii se toarnă: 50 μl supernatant transparent, 50 μl sol. VCl_3 0,8%, 50 μl reagent Griess – se amestecă și se incubează la sheker-ul imunoenzimatic 700 turații/minut pe o durată de 30 minute, apoi se măsoara absorbția la reader-ul imunoenzimatic. Metoda a fost descrisă de *Метельская В.А.* [276] și adaptată de *Gudumac V. și coaut.* [109, 110].

Calculul concentrației *nitritului/nitratului* s-a efectuat cu ajutorul curbei de calibrare, construită în baza diluțiilor succesive ale soluției standard de nitrit de sodiu și au fost exprimat în $\mu\text{M/L}$. Metoda a fost descrisă de *Метельская В.А.* [274] și adaptată de *Gudumac V. și coaut.* [109, 110].

Determinarea activității *catalazei* a fost bazată pe proprietatea enzimei de a scinda molecula de H_2O_2 în H_2O și O_2 . H_2O_2 ulterior 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 ($\mu\text{M/L}$). Procedul a fost descris de *Королюк М.А. și coaut.* [275], modificat de *Baciu E. și Nastas I.* [21].

Determinarea conținutului de *SH grupe tiolice* constă în metoda bazată pe interacțiunea dintre reactivul Ellman - 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) și grupele tiolice ale proteinelor, ce va forma un compus colorat cu capacitatea maximă de absorbție la 412 nm. Rezultatul se exprimă în $\mu\text{M/g}$ proteină. Procedul a fost propus de *Ellman G. L.* [7], modificat de *Gudumac V. și coaut.* [109, 110].

Dozarea homeostazei *tiol-disulfidice (SH-grupe libere și SH-grupe totale)* a fost determinată prin metoda de reducere a legăturilor disulfurice reductibile pentru a forma grupări tiol funcționale libere. Borhidrura de sodiu reducătoare neutilizată a fost consumată și îndepărtată cu formaldehidă și toate grupările tiol, inclusiv grupările tiol reduse și native. SH- grupe libere/totale au fost determinate după reacția cu acidul 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoic) (DTNB) și determinându-se absorbanta spectrototometric la 412/700 nm. Activitatea homeostazei tiol-disulfidice a fost evaluată cu ajutorul curbei de calibrare a soluției standard de 2-mecrptoetanol (10 mM), structurizată în baza diluțiilor succesive. Rezultatul a fost prezentat în $\mu\text{M/L}$ [109, 110].

2.1.3 Scorurile de evaluare a severității pneumoniei comunitare și a riscului cardiometabolic

Cu scop de apreciere a riscului de mortalitate a pacienților cu PC au fost evaluate următoarele scoruri: scorul CURB-65, scorul DS-CRB-65, SMART-COP, PSI (PORT), și SIRS, iar conform *Protocolului Clinic Național „Pneumonia Comunitară la Adult”* a fost determinată severitatea pneumoniilor comunitare în dependență de clasificarea clinico-evolutivă [203]:

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 (se caracterizează prin prezența a cel puțin două din criteriile care indică spitalizarea în secția de Anesteziologie și Terapie Intensivă: manifestări neurologice (confuzie, delir); tahipnee ($FR >30$ respirații/minut); necesitatea ventilației asistate; hipotensiune: TA sistolică <90 mmHg și/sau TA diastolică ≤ 60 mmHg, sau prăbușirea TA cu peste 40 mmHg fără o altă cauză cunoscută; tahicardie: FCC >125 bătăi/minut, sau neadecvată febrei; hiperpirexie (temperatura corporală $>39^{\circ}\text{C}$) sau hipotermie (temperatura corporală $<36^{\circ}\text{C}$); afectarea pulmonară extinsă, multilobară (bilaterală sau mai mult decât a unui lob); extinderea radiologică a opacității cu peste 50% în 48 ore; hiperleucocitoză (peste $25 \times 10^3/\text{ml}$) sau leucopenie (sub $4 \times 10^3/\text{ml}$); debitul urinar sub 20 ml/oră.

Scorul CURB-65 reprezintă un scor de severitate pentru prezicerea mortalității secundare PC, fiind utilizat pe scară largă pentru a identifica pacienții care pot fi gestionați ca pacienți în ambulator sau staționar. Scorul CURB-65 cuprinde 5 variabile (*Anexa 1*), atribuind 1 punct pentru fiecare item: confuzie cu debut nou; ureea serică ≥ 7 mmol/L; frecvența respiratorie ≥ 30 respirații/minut, tensiunea arterială sistolică ≤ 90 mmHg și/sau tensiunea arterială diastolică ≤ 60 mmHg; și vârsta ≥ 65 ani. Este validat pe larg pentru a prezice mortalitatea la 30 de zile în cazul PC și împarte pacienții în 3 grupuri: scor 0–1 puncte (risc scăzut de mortalitate - 0,7–3,2%); scorul 2 puncte (risc intermediar de mortalitate - 13%) și scorul 3–5 puncte (risc crescut de mortalitate - 17–57%) [174].

Scorul DS-CRB-65 (*Anexa 2*) este un instrument de evaluare a severității și riscului de mortalitate a pneumoniei comunitare în condiții de spital, în care sunt incluse 6 parametri, fiecare fiind atribuit câte un punct: D (diseases) – comorbidități asociate (cardiovasculare, cerebrovasculare, renale sau patologia oncologică), S – saturația periferică cu $\text{O}_2 \leq 90\%$, C – prezența confuziei mentale, R – frecvența respiratorie ≥ 30 respirații/minut, B (blood pressure) -

tensiunea arterială sistolică ≤ 90 mmHg și/sau tensiunea arterială diastolică ≤ 60 mmHg și vârsta ≥ 65 ani. În rezultat, scorul ≤ 1 punct semnifică risc redus de mortalitate, 2 puncte – risc moderat de mortalitate și scorul ≥ 3 puncte - risc înalt de mortalitate din cauza pneumoniei comunitare [74].

Scorul PSI (PORT) – (PSI - Pneumonia severity index PORT- Patient Outcomes Research Team) – reprezintă un scor implementat în practica medicală în 1997, care se bazează pe divizarea pacienților în cinci clase de risc (I-V), folosind un sistem de punctaj de 20 de puncte, bazat pe riscul de mortalitate la 30 zile. Conform acestui scor, mai întâi se stratifică riscul prin marcarea DA/NU: vârsta >50 ani, dereglări de conștiință, frecvența contracțiilor cardiace ≥ 125 /minut, frecvența respiratorie ≥ 30 /minut, tensiunea arterială sistolică ≤ 90 mmHg, temperatura $\leq 35^\circ\text{C}$ sau $\geq 40^\circ\text{C}$; anamnestice (patologie oncologică, insuficiență cardiacă congestivă, boala cerebrovasculară, patologie renală cronică, patologie hepatică). Dacă majoritatea întrebărilor sunt cu răspuns pozitiv, atunci se continuă chestionarea cu următoarele întrebări: sex feminin + vârsta (ani) + 10 puncte, necesitatea îngrijirilor medicale la domiciliu +10 puncte; comorbidități (cancer + 30 puncte, patologie hepatică + 20 puncte, insuficiență cardiacă congestivă +10 puncte, boală cerebrovasculară + 10 puncte, patologie renală + 10 puncte), modificări la examenul obiectiv (dereglări de conștiință + 20 puncte, frecvența contracțiilor cardiace ≥ 125 /minut + 10 puncte, frecvența respiratorie ≥ 30 /minut + 20 puncte, tensiunea arterială sistolică ≤ 90 mmHg +20 puncte, temperatura $\leq 35^\circ\text{C}$ sau $\geq 40^\circ\text{C}$ + 15 puncte), modificări de laborator (pH arterial $<7,35$ +30, BUN ≥ 9 mmol/l +20, Na <130 mmol/l +20, glucoza ≥ 14 mmol/l + 10 puncte, hematocrit $< 30\%$ + 10 puncte, presiunea parțială a O_2 <60 mmHg + 10 puncte, epanșament pleural + 10 puncte). Pacienții sunt clasificați în cinci clase în funcție de riscul de deces la 30 de zile: clasa I (risc de mortalitate la 30 zile=0,1–0,4%) cuprinde grupul de pacienți cu risc scăzut, fără comorbidități asociate sau modificări de laborator, clasa II (risc de mortalitate la 30 zile egal cu 0,6–0,7%) include pacienții cu risc scăzut de mortalitate 70 puncte, clasa III (0,9–2,8%) include pacienți cu risc scăzut de mortalitate 71-90 puncte, clasa IV (4–10%) include pacienții cu risc moderat de mortalitate 91-130 puncte, clasa a V-a (27%) include pacienții cu risc înalt de mortalitate >130 puncte (Anexa 3) [91].

Scorul SMART-COP reprezintă un scor de prezicere a severității pneumoniei comunitare, cu scop de a identifica pacienții care necesită suport ventilator sau vasopresor și include parametrii: S – (systolic blood pressure) tensiune arterială sistolică ≤ 90 mmHg – 2 puncte, M (multilobar CXR involvement) afectarea pulmonară multilobară la examenul radiologic – 1 punct, A (albumin level) nivelul de albumină <35 g/l – 2 puncte, R (respiratory rate) frecvența respiratorie ≥ 25 /minut – 1 punct, T (tachycardia) frecvența contracțiilor cardiace ≥ 125 /minut – 1 punct, C (confusion) confuzie – 1 punct, O (oxygen low) saturația periferică cu O_2 $<93\%$ - 2 puncte, P (pH) pH sangvin $<7,35$ – 2 puncte. Interpretarea rezultatelor scorului se realizează în dependență de punctajul

acumulat: 0-2 puncte - risc scăzut de aplicare a ventilației mecanice, 3-4 puncte risc moderat de aplicare a ventilației mecanice, 5-6 puncte – risc înalt pentru aplicare a ventilației mecanice și ≥ 7 puncte – risc foarte înalt [173].

Scorul SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome – sindromul răspunsului inflamator sistemic) utilizat ca instrument de screening pentru a identifica pacienții septici. Scorul a fost introdus pentru prima dată în 1983, de către William Nelson într-un context separat în afara sepsisului, iar în 1992 criteriile SIRS au fost oficial adoptate ca instrumente de screening. Variabilele incluse în scorul SIRS sunt: temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ sau $<36^{\circ}\text{C}$ – 1 punct, frecvența contracțiilor cardiace >90 bătăi/minut – 1 punct, frecvența respiratorie >20 /minut sau $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg – 1 punct, leucocite $>12,000 / \text{mm}^3$ sau $<4,000 / \text{mm}^3$ -1 punct. Interpretarea scorului: 0-1 puncte – pacientul nu întrunește criteriile pentru SIRS, ≥ 2 puncte – pacientul întrunește criteriile pentru SIRS [22].

Scorul SCORE2/SCORE2-OP a fost utilizat pentru aprecierea riscului cardiometabolic, fiind stratificat riscul de deces de cauză cardiovasculară în următorii 10 ani. Scorul include: sexul (feminin/masculin), vârsta, statutul de fumător/nefumător, valorile tensiunii arteriale și nivelul colesterolului total [44].

2.2. Metode de prelucrare statistică a rezultatelor

Pentru evaluarea statistică a datelor au fost elaborate chestionare standartizate, care au inclus datele generale, datele demografice, datele clinice, imagistice și de laborator, precum și evoluția clinică pe parcursul spitalizării. Fiecare formular a fost codificat, iar datele au fost introduse computerizat fiind creată o bază de date în programul Microsoft Excel 2016. Pentru prelucrarea statistică ulterioară a fost utilizat programul Microsoft Excel 2016 și programul IBM SPSS Statistics 20. Pentru variabilele calitative nominale rezultatele au fost exprimate cu n (%), iar pentru variabilele cantitative rezultatele au fost exprimate prin medie și deviația standard ($\pm$).

Datele obținute au fost prelucrate statistic prin următoarele teste statistice [224]:

Testul χ^2 , reprezintă un test nonparametric, utilizat în analiza tabelelor de contingență 2×2 , poate fi atât un coeficient de contingență, cât de diferență semnificativă. Testul a fost aplicat pentru verificarea egalității dispersiilor a două variabile independente repartizate normal. Testul χ^2 compară frecvențele observate cu cele estimate și indică dacă diferențele dintre frecvențe sunt semnificative. Testul face parte din clasa testelor exacte, deoarece semnificația abaterii de la o ipoteză nulă (valoarea p) poate fi calculată exact.

Testul One-way ANOVA (analiza varianței, analysis of variance) este o metodă de analiză statistică variațională, cu ajutorul căreia poate fi identificată dependența dintre variabile și

cuantificată intensitatea legăturilor cauzale. Metoda este utilizată pentru determinarea diferenței semnificativ statistic între mediile a două grupuri independente.

Media a reprezentat valoarea obținută din suma valorilor unui șir de variabile.

Deviația standard variația valorilor față de media aritmetică.

Interval de încredere (ÎÎ, CI, confidence interval) este un interval de numere reale determinat cu ajutorul erorii standard în care se estimează media reală, pe care o aproximăm. Gradul de siguranță ales a fost de 95%.

Valoarea prag a AGE-pentosidine like și PPOA a fost calculată utilizând statistica descriptivă, identificarea ÎÎ 95%, iar valoarea minimă a ÎÎ, fiind apreciată ca „valoarea prag” a variabilei.

Analiza corelației dintre variabile a fost efectuată prin aplicarea testului de corelație Spearman, în cazul variabilelor ordinale, și testul de corelație Pearson - în cazul variabilelor cu distribuție scalară. Valoarea coeficientului de corelație a indicat puterea corelației, după cum urmează: valorile absolute situate între 0,00 și 0,20 indică absența unei corelații reale sau o corelație foarte slabă; valorile absolute situate între 0,21 și 0,40 arată o corelație slabă între cele două variabile; valorile absolute sunt cuprinse între 0,41 și 0,60 demonstrează o corelație moderată; valoarea absolută cuprinsă între 0,61 și 0,80, reprezintă o corelație puternică; coeficienți de corelație cu valori absolute situate între 0,81 și 1,00 arată existența unei legături foarte puternice între cele două variabile.

Curba ROC este metoda statistică care a fost utilizată pentru determinarea sensibilității (rata pozitiv adevărată) și specificității (rata negativ falsă) pentru variabila evaluată. Aria de sub curba ROC permite aprecierea acurateței testului. Interpretarea corectă se face cu ajutorul intervalului de încredere de 95% asociat: dacă $AUC \geq 0,9$ - acuratețea diagnostică este excelentă, dacă $AUC \geq 0,8$, aceasta indică o acuratețe diagnostică foarte bună, iar o valoare $AUC \leq 0,8$ indică un test cu acuratețe diagnostică fără valoare. Valoarea maximă egală cu 1 indică un test diagnostic perfect, capabil să identifice corect atât subiecții cu fenomenul cercetat, cât și cei lipsiți de fenomenul cercetat [192, 193].

Pentru aprecierea riscului de dezvoltare a formelor severe de PC la obezi a fost aplicată metoda *regresiei logistice* și calcularea coeficienților $b_1, b_2 \dots$ din ecuația: $y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_iX_i$, unde $X_1 \dots X_i$ sunt 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:

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

2.3. Respectarea principiilor de etică a studiului

Cercetarea a fost realizată conform principiilor *Declarației de la Helsinki - Principii etice pentru cercetarea medicală care implică subiecți umani*. Studiul a fost aprobat de Comisia de etică a cercetării a IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, cu emiterea avizului favorabil nr. 46 din 27 martie 2018.

2.4. Concluziile capitolului 2

Cercetarea reprezintă un studiu de cohortă, prospectiv, fiind asociate elemente ale studiului caz-control, în care au fost analizate datele clinice, imagistice și de laborator ale pacienților cu pneumonie comunitară și obezitate, fiind comparați cu grupul de subiecți normoponderali. Cu scop de evaluare a severității și riscului de mortalitate a pneumoniei au fost utilizate scorurile CURB-65, DS-CRB-65, SMART-COP, SIRS și PORT. Statutul pro și antioxidant a fost interpretat cu ajutorul markerilor stresului oxidativ: produși finali de glicare avansată similari pentosidinei și vesperlisinelor, produși proteici de oxidare avansată (PPOA), activitatea antioxidantă totală după metoda CUPRAC (AAT CUPRAC), activitatea antioxidantă totală după metoda ABTS (AAT ABTS), dialdehida malonică, oxidul nitric și derivații, catalaza, SH grupe tiolice, SH grupe libere, SH grupe totale.

3. REZULTATELE CERCETĂRII

3.1. Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu

În conformitate cu design-ul studiului nostru, pacienții cu PC au fost divizați în două loturi omogene și egale numeric, în dependență de prezența sau lipsa obezității: lotul 1 – lotul de studiu, format din 105 pacienți cu PC și obezitate și lotul 2 – lotul de control, format din 105 pacienți cu PC, normoponderali. Lotul 1 a fost divizat ulterior, în dependență de gradul obezității, în 3 subloturi omogene: obezitate gradul I, gradul II și gradul III a câte 35 pacienți fiecare.

Studierea prospectivă a datelor generale a permis analiza vârstei și grupului de vârstă, apartenența socială și demografică la ambele loturi (lotul 1/lotul 2). Astfel, în studiu au fost incluși pacienți cu vârsta cuprinsă între 20-81 ani. Vârsta medie (Figura 3.1.) în lotul 1 a constituit $65,49 \pm 12,53$ ani, în lotul 2 vârsta medie a fost de $65,28 \pm 12,04$; $F=0,014$, $p=0,906$.

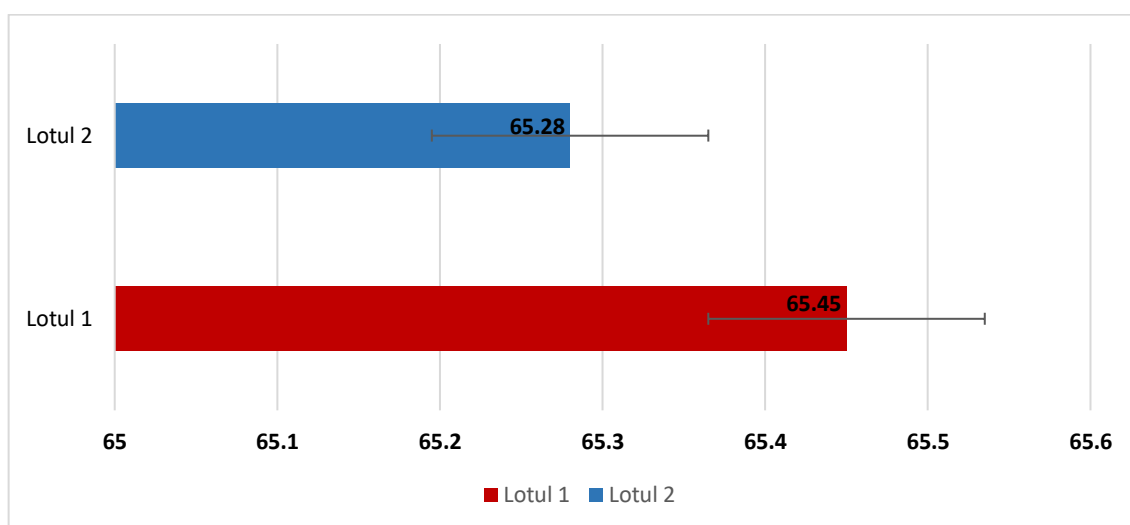


Figura 3.1. Vârsta medie (ani) a pacienților incluși în studiu

În funcție de grupul de vârstă, pacienții cu vârsta < 65 ani din lotul 1 au constituit 41 (39%; ÎÎ 95% [29,0-48,4]), iar lotul 2 - 45 (42,9%; ÎÎ 95% [32,7-52,2]), iar grupul de vârstă > 65 ani a predominat numeric: lotul 1 constituind 64 (61,0%; ÎÎ 95% [51,6-71,0]), lotul 2 – 60 (57,1%; ÎÎ 95% [48,7-67,3]), fără diferență statistică între loturi ($\chi^2=0,315$; $gl=1$; $p=0,575$).

Distribuția pacienților în funcție de gen a fost următoarea: lotul 1 – bărbați 39 (37,1%; ÎÎ 95% [27,8-47,5]), femei – 66 (62,9%; ÎÎ 95% [53,5-72,2]), raportul bărbați/femei a constituit 1:1,7; iar lotul 2 de cercetare – bărbați 40 (38,1%; ÎÎ 95% [29,2-47,2]), femei 65 (61,9%; ÎÎ 95% [52,8-70,8]), raportul bărbați/femei a constituit 1:1,6; ($\chi^2=5,77$; $gl=1$; $p=0,231$).

În funcție de apartenența socială, conform tabelului 3.1., jumătatea pacienților din ambele loturi au fost pensionari: lotul 1 - 60 (57,1%; ÎÎ 95% [48,2-67,6]) pacienți și lotul 2 – 61 (58,1%; ÎÎ 95% [48,2-67,7]) pacienți, ($\chi^2=3,721$; $gl=1$; $p=0,541$), urmând categoria de angajați în câmpul muncii: 31 (29,5%; ÎÎ 95% [20,8-37,9]) pacienți versus 33 (31,4%; ÎÎ 95% [23,0-40,5]) pacienți,

($\chi^2=4,707$; $gl=1$; $p=0,195$) și categoria pacienților cu diferit grad de invaliditate: 14 (13,3%; ÎI 95% [7,1-19,9]) versus 8 (7,6 %; ÎI 95% [3,0-13,9]) pacienți, ($\chi^2=4,259$; $gl=1$; $p=0,328$).

Tabelul 3.1. Apartenența socială a pacienților

Starea socială	Lotul 1 (PC/Obezitate)		Lotul 2 (PC/N)		p
	N	%, ÎI 95%	N	%, ÎI 95%	
Pensionar	60	57,1 ÎI 95% (48,2-67,6)	61	58,1 ÎI 95% (48,2-67,7)	$\chi^2=3,721$; $gl=1$; $p=0,541$
Angajat în câmpul muncii	31	29,5 ÎI 95% (20,8-37,3)	33	31,4 ÎI 95% (23,0-40,5)	$\chi^2=4,707$; $gl=1$; $p=0,195$
Invalid	14	13,3 ÎI 95% (7,1-19,9)	8	7,6 ÎI 95% (3,0-13,9)	$\chi^2=4,259$; $gl=1$; $p=0,328$
Neangajat în câmpul muncii	-	-	3	2,9 ÎI 95% (0,0-6,3)	$\chi^2=4,511$; $gl=1$; $p=0,289$

Analiza mediului de proveniență a pacienților din ambele loturi a relevat că majoritatea pacienților provin din mediul urban: lotul 1 - 75 (71,4%; ÎI 95% [63,3-79,8]) versus lotul 2 - 81 (79,5%; ÎI 95% [66,1-84,1]) pacienți, ($\chi^2=2,890$; $gl=1$; $p=0,380$), iar proveniența din mediul rural a constituit în lotul 1 - 30 (28,6%; ÎI 95% [20,2-36,7]) versus lotul 2 - 24 (22,9%; ÎI 95% [14,4-31,6]) pacienți, ($\chi^2=2,771$; $gl=1$; $p=0,250$).

Tabelul 3.2. Evaluarea statutului de fumător în loturile de studiu

Tabagism	Lotul 1 (PC/Obezitate)		Lotul 2 (PC/N)		p
	N	%	N	%	
Nefumător	72	68,6	66	62,9	$\chi^2=2,527$; $gl=1$; $p=0,283$
Fumător actual	16	15,2	25	23,8	$\chi^2=1,324$; $gl=2$; $p=0,129$
Ex-fumător	17	16,2	14	13,3	$\chi^2=2,897$; $gl=1$; $p=0,375$

A fost studiată prezența tabagismului (tabelul 3.2.) ca substrat proinflamator, prooxidant și ca factor de risc cardiometabolic. Astfel, în ambele loturi predomină numărul de pacienți nefumători: 72 (68,6%; ÎI 95% [59,5-77,1]) versus 66 (62,9%; ÎI 95% [53,3-72,5]) pacienți din lotul 1 și lotul 2, respectiv, ($\chi^2=2,527$; $gl=1$; $p=0,283$). Numărul de fumători actuali în lotul 1 - 16 (15,2%; ÎI 95% [8,3-22,4]) versus lotul 2 - 25 (23,8%; ÎI 95% [15,4-32,4]) pacienți, ($\chi^2=1,324$; $gl=2$; $p=0,129$), iar pacienții ex-fumători au constituit 17 (16,2%; ÎI 95% [9,5-23,5]) versus 14 (13,3%; ÎI 95% [6,9-20,8]), în lotul 1, comparativ cu lotul 2, ($\chi^2=2,897$; $gl=1$; $p=0,375$).

3.2. Particularitățile clinico-paraclinice ale pneumoniei comunitare la pacienții obezi

Pacienților din ambele loturi de studiu a fost colectată anamneza, pentru a preciza debutul PC. Ulterior, pacienții au fost examinați clinic și paraclinic, fiind urmărită evoluția PC în funcție de lotul de cercetare.

Conform tabelul 3.3., datele anemnezei relevă că, pentru pacienții din lotul 1 a fost caracteristic un debut insidios al PC, menționat de 45 (42,9%; ÎÎ 95% [33,1-52,1]) pacienți, comparativ cu lotul 2 – 32 (30,5%; ÎÎ 95% [21,7-39,6]) pacienți ($\chi^2=3,235$; $gl=1$; $p=0,060$), iar debutul acut al bolii a fost menționat de 60 pacienți (57,1%; ÎÎ 95% [47,5-66,9]) din lotul 1 și 73 pacienți (69,5%; ÎÎ 95% [60,4-78,3]) din lotul 2, ($\chi^2=3,465$; $gl=1$; $p=0,063$).

Tabelul 3.3. Particularitățile clinice ale pneumoniei comunitare la debut

Amneza bolii	Lotul 1 (PC/Obezi)		Lotul 2 (PC/N)		p
	N	%, ÎÎ 95%	N	%, ÎÎ 95%	
Debut insidios	45	42,9; ÎÎ 95% (33,1-44,5)	32	30,5; ÎÎ 95% (21,7-39,6)	$\chi^2=3,235$; $gl=1$; $p=0,060$
Debut acut	60	57,1; ÎÎ 95% (47,5-66,9)	73	69,5; ÎÎ 95% (60,4-78,3)	$\chi^2=3,465$; $gl=1$; $p=0,063$
Debut clasic	26	24,8; ÎÎ 95% (17,0-33,7)	41	39,0; ÎÎ 95% (29,8-48,2)	$\chi^2=4,932$; $gl=1$; $p=0,026$
Lipsa febrei	18	17,1; ÎÎ 95% (10,0-24,8)	18	17,1; ÎÎ 95% (10,0-24,8)	$\chi^2=3,638$; $gl=1$; $p=0,457$
37,1°C - 37,9°C	31	29,5; ÎÎ 95% (20,7-38,5)	41	39,0; ÎÎ 95% (29,7-48,6)	$\chi^2=3,570$; $gl=1$; $p=0,158$
38,0°C - 38,9°C	47	44,8; ÎÎ 95% (35,0-54,5)	37	35,2; ÎÎ 95% (25,8-44,2)	$\chi^2=3,741$; $gl=1$; $p=0,320$
39,0°C - 39,9°C	8	7,6; ÎÎ 95% (3,0-13,1)	9	8,6; ÎÎ 95% (3,6-14,2)	$\chi^2=5,529$; $gl=1$; $p=0,620$
>40°C	1	1,0; ÎÎ 95% (0,0-3,1)	0	0	$\chi^2=1,897$; $gl=1$; $p=0,728$
Sindrom moderat de impregnare infecțioasă	29	27,6; ÎÎ 95% (19,2-36,2)	41	39,0; ÎÎ 95% (29,7-47,8)	$\chi^2=4,854$; $gl=1$; $p=0,185$
Sindrom de impregnare infecțioasă marcat	67	63,8; ÎÎ 95% (54,6-72,6)	55	52,4; ÎÎ 95% (43,8-62,0)	$\chi^2=3,237$; $gl=1$; $p=0,059$
Lipsa sindromului de impregnare infecțioasă	9	8,6; ÎÎ 95% (3,8-14,1)	9	8,6; ÎÎ 95% (3,6-13,8)	$\chi^2=1,237$; $gl=1$; $p=0,198$

Debutul clasic al PC (manifestat prin febră, tuse, junghi toracic și declanșare acută) a fost mai puțin caracteristic pentru lotul cu PC și obezitate, fiind observat la 26 (24,8%; ÎÎ 95% [17,0-33,7]) cazuri, iar în lotul cu normoponderali și PC la 41 (39,0%; ÎÎ 95% [29,8-48,2]) cazuri, ($\chi^2=4,932$; $gl=1$; $p=0,026$). Numărul de zile de la debutul simptomelor până la spitalizare a constituit $8,7 \pm 6,59$ zile (ÎÎ 95% [5,14-9,68]) pentru lotul cu PC obezitate și $7,10 \pm 5,40$ zile (ÎÎ 95% [3,92-8,25]) pentru lotul cu normoponderali, $F=7,00$; $p=0,009$.

Prezența febrei la debut, cu valorile de $37,1^\circ\text{C}$ - $37,9^\circ\text{C}$ a fost menționată de 31 (29,5%; ÎÎ 95% [20,7-24,8]) pacienți cu PC și obezitate și de 41 (39,0%; ÎÎ 95% [29,7-48,6]) pacienți cu PC normoponderali ($\chi^2=3,570$; $gl=1$; $p=0,158$), valorile cuprinse între $38,0^\circ\text{C}$ - $38,9^\circ\text{C}$ au fost menționate de 47 (44,8%; ÎÎ 95% [35,0-54,5]) comparativ cu 37 (35,2%; ÎÎ 95% [25,8-44,2]) pacienți ($\chi^2=3,741$; $gl=1$; $p=0,320$), valorile febrile între $39,0^\circ\text{C}$ - $39,9^\circ\text{C}$ au fost înregistrate la 8 (7,6%; ÎÎ 95% [3,0-13,0]) comparativ cu 9 (8,6%; ÎÎ 95% [3,6-14,2]) cazuri ($\chi^2=5,529$; $gl=1$; $p=0,620$) și valori $\geq 40^\circ\text{C}$ la un singur pacient din lotul 2, ($\chi^2=1,897$; $gl=1$; $p=0,728$).

Lipsa sindromului de impregnare infecțioasă (febră, frisoane, cefalee, milagii, stare de rău general) a fost relatată de 9 pacienți (8,6%; ÎÎ 95% [3,8-14,1]) din ambele loturi de studiu ($\chi^2=1,237$; $gl=1$; $p=0,198$); semne moderate de manifestare a sindromului de impregnare infecțioasă au fost relatate de 29 (27,6%; ÎÎ 95% [19,2-36,2]) pacienți din lotul 1 și 41 (39,0%; ÎÎ 95% [29,7-47,8]) pacienți din lotul 2, ($\chi^2=4,854$; $gl=1$; $p=0,185$); iar sindromul marcat de impregnare infecțioasă a fost nesemnificativ mai frecvent observat în rândul pacienților obezi - 67 (63,8%; ÎÎ 95% [54,6-72,6]) versus normoponderali - 55 (52,4%; ÎÎ 95% [43,8-62,0]), ($\chi^2=3,237$; $gl=1$; $p=0,259$).

Astfel, în conformitate cu rezultatele obținute, la pacienții cu obezitate există o tendință de debut acut a PC - în 57,1% cazuri și debut insidios - în 42,9% cazuri, asociat cu semne marcate ale sindromului de impregnare infecțioasă, iar pentru cei normoponderali este caracteristic un debut acut - în 69,5%, cu evoluție clasică a PC - 41% și sindrom de impregnare infecțioasă moderat.

În conformitate cu tabloul clinic și scorurile de severitate la internare, a fost apreciată severitatea pneumoniei comunitare între loturi. Severitatea pneumoniei a fost apreciată ca moderată la 71 (67,7%; ÎÎ 95% [58,1-76,2]) pacienți din lotul 1 și 76 (72,4%; ÎÎ 95% [63,1-81,4]) pacienți din lotul 2 ($\chi^2=1,253$; $gl=1$; $p=0,521$), iar evoluția severă a fost observată la 34 (32,4%; ÎÎ 95% [23,8-41,9]) pacienți din lotul 1 și 29 (27,6%; ÎÎ 95% [18,6-36,9]) pacienți din lotul 2, ($\chi^2=0,567$; $gl=1$; $p=0,451$).

Ulterior, au fost analizate datele referitoare la simptomele prezente la internare. Dereglările de conștiință manifestate sub formă de confuzie și delir au prezentat 14 (13,3%; ÎÎ 95% [6,5-19,3]) pacienți din lotul 1 și 7 (6,7%; ÎÎ 95% [1,0-10,5]) pacienți din lotul 2, $\chi^2=4,148$; $gl=2$; $p=0,076$.

Analiza sindromului febril la internare a prezentat următoarele date: în lotul 1, 53 (50,3%; ÎI 95% [39,1-62,0]) pacienți au menționat lipsa febrei la internare, iar în lotul 2 lipsa febrei a fost înregistrată la 49 (46,7%; ÎI 95% [32,7-56,9]), $\chi^2=1,726$; $gl=1$; $p=0,721$, febra cuprinsă între valori $37,1^{\circ}\text{C}$ - $37,9^{\circ}\text{C}$ a fost înregistrată de 26 (24,8%; ÎI 95% [16,7-33,3]) pacienți cu PC și obezitate și de 30 (28,6%; ÎI 95% [19,7-37,4]) pacienți cu PC normoponderali, $\chi^2=1,989$; $gl=1$; $p=0,690$, valorile febrei cuprinse între $38,0^{\circ}\text{C}$ - $38,9^{\circ}\text{C}$, a fost menționată de 25 (23,8%; ÎI 95% [15,2-31,0]) și 23 (21,9%; ÎI 95% [12,7-30,4]), $\chi^2=0,928$; $gl=1$; $p=0,780$, valorile febrei cuprinse între $39,0^{\circ}\text{C}$ - $39,9^{\circ}\text{C}$ au fost înregistrate la un singur pacient (1,9%; ÎI 95% [0,0-3,0]) cu obezitate și 3 (2,9%; ÎI 95% [0,0-6,7]) cazuri la normoponderali, $\chi^2=1,526$; $gl=3$; $p=0,676$. Prezența frisoanelor nu a prezentat semnificație între loturi, fiind estimată în lotul 1 la 26 (24,8%; ÎI 95% [16,7-33,3]) cazuri și în lotul 2 la 31 (29,5%; ÎI 95% [21,3-38,8]) cazuri, $\chi^2=0,602$; $gl=1$; $p=0,438$.

După care au fost înregistrate și analizate simptomele și datele obiective ale examenului sistemului respirator.

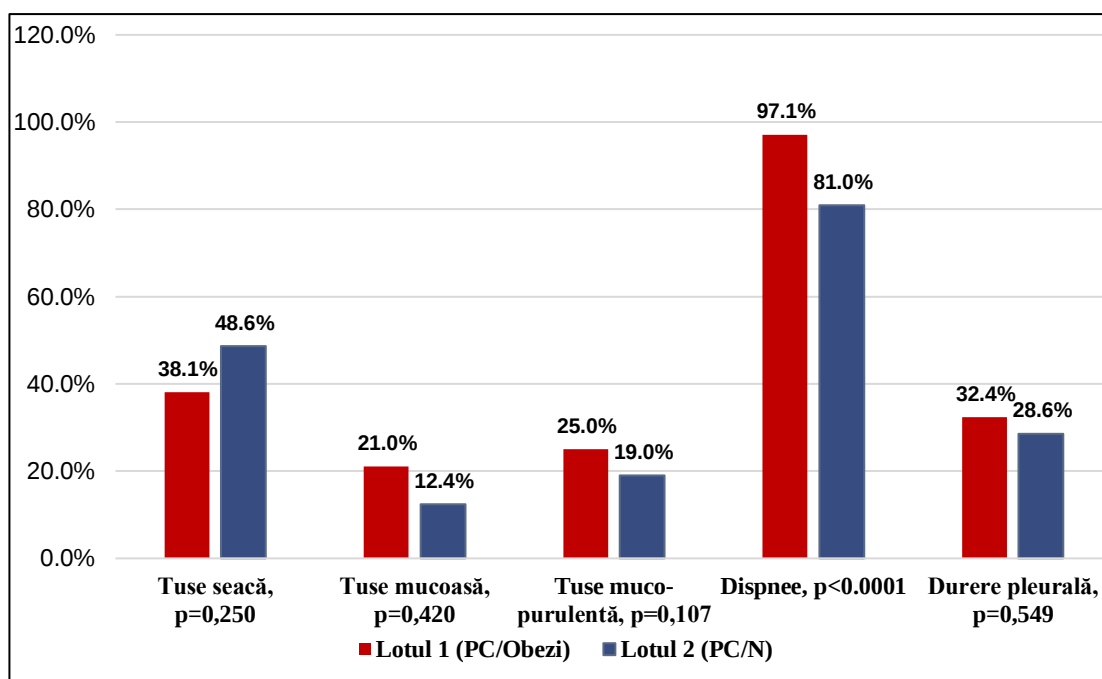


Figura 3.2. Reprezentarea grafică a distribuției celor mai frecvente simptome respiratorii ale pneumoniei comunitare, la internare

Conform rezultatelor obținute (Figura 3.2.), pacienții din lotul 1 de cercetare, comparativ cu lotul 2, au prezentat tuse seacă în 40 (38,1% ÎI 95% [29,3- 48,1] cazuri versus 51 (48,6% ÎI 95% [38,7-58,7]), $\chi^2=4,427$; $gl=1$; $p=0,250$, tuse cu expectorații mucoase în 22 (21,0% ÎI 95% [13,0-29,0]) versus 13 (12,4% ÎI 95% [6,4-18,9]), $\chi^2=3,396$; $gl=1$; $p=0,420$ și tuse cu expectorații mucopurulente în 27 (25,1% ÎI 95% [16,9-32,7]) cazuri versus 20 (19,0% ÎI 95% [11,8-26,6]) ($\chi^2=6,097$; $gl=1$; $p=0,107$), nefiind observată semnificație statistică între loturi.

Spre deosebire de tuse, dispneea a fost un simptom cu o frecvență înaltă în rândul pacienților din lotul 1, comparativ cu pacienții din lotul 2: 102 (97,1% ÎÎ 95% [93,6-100,0]) și 85 (81,0% ÎÎ 95% [73,2-87,6]), $\chi^2=14,111$; $gl=1$; $p<0,0001$, prezentând diferență statistică semnificativă între loturi. Evaluarea gradelor de dispnee după scala MRC (figura 3.3.), a demonstrat faptul că subiecții cu obezitate au menționat impedimente la efectuarea efortului fizic și scăderea toleranței la efort din cauza dispneei progresive. Astfel, diferența dintre lotul 1 și lotul 2, în conformitate cu gradele scalei MRC a dispneei a fost următoarea: gradul 0 – 3 (2,9% ÎÎ 95% [0,0-6,7]) pacienți din lotul 1 de cercetare, gradul 1 – 6 (5,7% ÎÎ 95% [1,8-10,9]) și 55 (52,4% ÎÎ 95% [45,6-52,4]), gradul 2 înregistrat la 19 (18,1% ÎÎ 95% [10,6-25,9]) pacienți obezi, gradul 3 – 50 (47,6% ÎÎ 95% [38,0-57,1]) pacienți cu obezitate și gradul 4 – 27 (25,7% ÎÎ 95% [18,3-34,0]) pacienți obezi, cu diferență statistică semnificativă între loturi, ($\chi^2=34,371$; $gl=4$; $p<0,0001$).

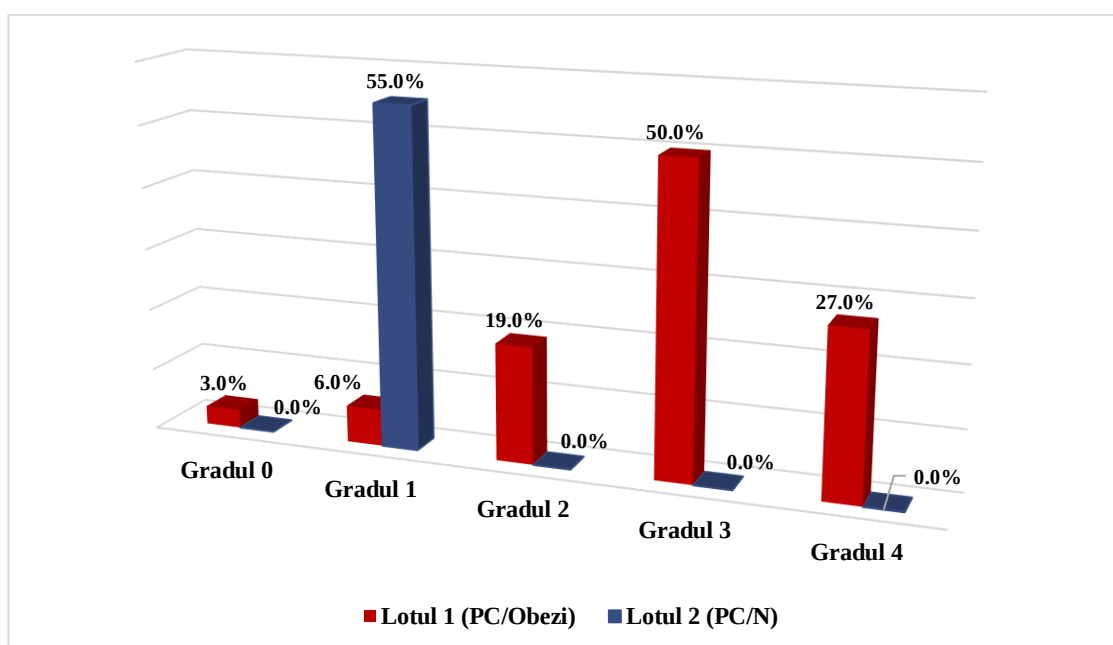


Figura 3.3. **Reprezentarea grafică a gradelor dispneei după scala MRC (la internare)**

Durerea pleurală a fost prezentă la 34 (32,4% ÎÎ 95% [24,0-41,7]) pacienți cu obezitate și PC și la 30 (28,6% ÎÎ 95% [20,4-37,8]) pacienți normoponderali și PC, $\chi^2=0,360$; $gl=1$; $p=0,549$.

Asocierea dispneei mai frecvent la pacienții cu obezitate și PC, este determinată de particularitățile mecanicii respiratorii la subiecții obezi, care se manifestă prin scăderea complianței toracelui, deoarece țesutul adipos de pe peretele toracic și abdomen reduce capacitatea cutiei toracice de a se expanda. Printre alte modificări se enumeră și reducerea volumului pulmonar, deoarece obezitatea determină scăderea volumului expirator de rezervă și, implicit, a capacității reziduale funcționale, ceea ce duce la ventilație inefficientă. O altă cauză este afectarea funcționalității diafragmale, astfel încât, grăsimea intra-abdominală comprimă diafragma, ceea ce reduce eficiența acestuia în ventilație și creșterea cererii de oxigen. Din cauza ventilației reduse și

a afectării parenchimului pulmonar, pacienții obezi cu pneumonie dezvoltă mai ușor hipoxemie și hipercapnie, ambele contribuind la intensificarea senzației de dispnee. Pacienții obezi prezintă alte comorbidități pulmonare, precum: apneea obstructivă în somn sau sindromul de hipoventilație a obezului, care, la fel, explică agravarea dispneei [243].

Ulterior, a fost efectuat examenul clinic al pacienților cu PC (Tabelul 3.4.). În conformitate cu datele obiective ale examenului sistemului respirator, au fost obținute următoarele rezultate în lotul 1 și lotul 2: freamăt vocal accentuat la palparea cutiei toracice – 19 (18,1% ÎÎ 95% [11,1-25,9]) și 67 (63,% ÎÎ 95% [54,1-72,5]) pacienți, $\chi^2=46,307$; $gl=1$; $p<0,0001$; submatitate/matitate la percuție – 24 (22,9% ÎÎ 95% [15,2-31,3]) și 73 (69,5% ÎÎ 95% [59,8-77,6]) pacienți, $\chi^2=46,000$; $gl=1$; $p<0,0001$; murmur vezicular diminuat la auscultația pulmonilor - 86 (81,9% ÎÎ 95% [74,0-88,8]) și 89 (84,8% ÎÎ 95% [77,3-91,4]) pacienți, $\chi^2=0,309$; $gl=1$; $p=0,579$; suflu tubar patologic - 2 (1,9% ÎÎ 95% [0-0-4,9]) și 8 (7,6% ÎÎ 95% [3,0-12,9]) pacienți, $\chi^2=3,780$; $gl=1$; $p=0,052$; raluri crepitante unilaterale – 13 (12,4% ÎÎ 95% [6,4-18,7]) și 19 (18,0% ÎÎ 95% [11,0-25,9]) pacienți, $\chi^2=5,351$; $gl=1$; $p=0,690$; raluri crepitante bilaterale – 33 (31,4% ÎÎ 95% [22,1-40,2]) și 34 (32,4% ÎÎ 95% [22,7-39,6]) pacienți $\chi^2=2,566$; $gl=1$; $p=0,463$.

Sindrom tipic de condensare pulmonară, determinat la examenul obiectiv a fost înregistrat la – 20 (19,0% ÎÎ 95% [11,9-26,8]) și 69 (65,7% ÎÎ 95% 56,0-74,1) pacienți, $\chi^2=46,821$; $gl=1$; $p<0,0001$ și prezența sindromului bronhoobstructiv – 26 (24,0% ÎÎ 95% [16,2-33,6]) și 23 (21,9% ÎÎ 95% [11,4-30,4]) pacienți, $\chi^2=0,240$; $gl=1$; $p=0,625$.

Semnele caracteristice insuficienței respiratorii acute au fost mai frecvent întâlnite la internare la pacienții din lotul 1 de studiu, comparativ cu lotul 2, prezentând semnificație statistică între loturi: frecvența respiratorie ≥ 30 respirații pe minut – 24 (22,9% ÎÎ 95% [14,7-31,4]) și 9 (8,6% ÎÎ 95% [3,6-14,7]) pacienți, $\chi^2=8,089$; $gl=1$; $p=0,004$, saturația periferică cu oxigen $<92\%$ - 46 (43,8% ÎÎ 95% [34,6-53,6]) și 29 (27,6% ÎÎ 95% [19,2-36,5]) pacienți, $\chi^2=5,994$; $gl=1$; $p=0,014$, iar valoarea medie a saturației periferice cu oxigen (%) la internare a constituit – $90,76 \pm 4,71$ (ÎÎ 95%[89,85-91,67]) și respectiv $92,50 \pm 4,51$ (ÎÎ 95%[91,60-93,35]), $F=7,232$, $p=0,008$. În conformitate cu datele examenului clinic al sistemului respirator, poate fi menționat că, pacienții cu PC și obezitate au manifestat mai frecvent semne ale insuficienței respiratorii, exprimate prin nivelul saturației periferice cu O_2 mai scăzut și frecvența respirațiilor mai mare de 30 respirații/minut.

Tabel 3.4. Datele examenului clinic la internare (Ziua 1)

Datele examenului obiectiv	Lotul 1 (PC/Obezi)		Lotul 2 (PC/N)		p
	N	%; ÎÎ 95%	N	%; ÎÎ 95%	
Freamăt vocal accentuat	19	18,1; ÎÎ 95% (11,1-25,9)	67	63,8; ÎÎ 95% (54,1-72,5)	$\chi^2=46,307$; gl=1; p=0,0001
Submatitate/matitate	24	22,9; ÎÎ 95% (15,2-31,3)	73	69,5; ÎÎ 95% (59,8-77,6)	$\chi^2=46,000$; gl=1; p=0,0001
Murmur vezicular diminuat	86	81,9; ÎÎ 95% (74,0-88,8)	89	84,8; ÎÎ 95% (77,3—91,4)	$\chi^2=0,309$; gl=1; p=0,579
Suflu tubar patologic	2	1,9; ÎÎ 95% (0,0-4,9)	8	7,6; ÎÎ 95% (3,0-12,9)	$\chi^2=3,780$; gl=1; p=0,052
Raluri crepitante unilaterale	13	12,4; ÎÎ 95% (6,4-18,7)	19	18,1; ÎÎ 95% (11,0-25,9)	$\chi^2=5,351$; gl=1; p=0,690;
Raluri crepitante bilaterale	33	31,4; ÎÎ 95% (22,1-40,2)	34	32,4; ÎÎ 95% (22,7-39,6)	$\chi^2=2,566$; gl=1; p=0,463
Sindrom tipic de condensare pulmonară	20	19,0; ÎÎ 95% (11,9-26,8)	69	65,7; ÎÎ 95% (56,0-74,1)	$\chi^2=46,821$; gl=1; p=0,0001
Sindrom bronhoobstructiv	26	24,8; ÎÎ 95% (16,2-33,6)	23	21,9; ÎÎ 95% (11,4-30,4)	$\chi^2=0,240$; gl=1; p=0,625
Frecvența respiratorie >30/minut	24	22,9; ÎÎ 95% (14,7-31,4)	9	8,6; ÎÎ 95% (3,6-14,7)	$\chi^2=8,089$; gl=1; p=0,004
TA <90/60 mmHg	1	1,0; ÎÎ 95% (0,0-3,0)	4	3,8; ÎÎ 95% (0,9-7,9)	$\chi^2=1,844$; gl=1; p=0,174
SpO ₂ <92%	46	43,8; ÎÎ 95% (34,6-53,6)	29	27,6; ÎÎ 95% (19,2-36,5)	$\chi^2=5,994$; gl=1; p=0,014

La etapa următoare, au fost analizate datele examenului paraclinic (examenul bacteriologic, examenul imagistic, investigațiile de laborator și analiza echilibrului acido-bazic).

Dintre examinările praeclinice, inițial a fost evaluat spectrul etiologic al pneumoniei comunitare în ambele loturi de studiu, în primele 4-6 ore de la internare și până la inițierea tratamentului empiric. Cu scop de a determina etiologia PC au fost utilizate metode de diagnostic cum ar fi examenul bacteriologic al sputei, unde, probele care au înregistrat concentrații cu valori $\geq 10^6$ UFC, au fost interpretate ca informative; hemocultura pe medii speciale; originea virală a fost

determinată cu ajutorul metodei de polimerizare în lanț și teste rapide prin metoda imunocromatografică (pentru infecția COVID-19).

Conform rezultatelor bacteriologice, în structura etiologică a pneumoniilor bacteriene a predominat *Streptococcus spp.* (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*), fiind identificat în lotul 1 la 24 (22,8%; ÎI 95% [19,1-25,7]) pacienți și în lotul 2 la 21 (20%; ÎI 95% [17,0-22,1]) pacienți, ($\chi^2=7,852$; $gl=2$; $p=0,721$) urmat de *Staphylococcus aureus*, determinat la 3 (2,85%; ÎI 95% [1,0-5,2]) pacienți versus 1 caz (1%; ÎI 95% [0,9-2,3]), ($\chi^2=8,80$; $gl=1$; $p=0,524$). Ce ține de microorganismele gram negative (*Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*), acestea au fost determinate exclusiv în grupul pacienților obezi, în 3 cazuri (2,85%; ÎI 95% [1,7-4,8]), ($\chi^2=6,5$; $gl=1$; $p=0,481$).

Ținând cont de faptul că studiul a fost desfășurat inclusiv în perioada pandemiei COVID-19, s-a luat în considerare și etiologia virală a PC, în conformitate cu anamnesticul și simptomele prezente și testele confirmative la pacienți. Virusul SARS-CoV-2 pozitiv a fost determinat la 11 (10,5%; ÎI 95% [5,0-16,7]) cazuri comparativ cu 9 (8,6%; ÎI 95% [3,8-14,9]) cazuri, lotul 1 versus lotul 2, $\chi^2=1,205$, $gl=1$; $p=0,547$.

Toți pacienții au efectuat examenul radiologic la internare și la externare (la a 10-a – 14-a zi). Conform datelor imagistice, la internare, modificări radiologice de tip infiltrat alveolar au fost atestate la 83 (79,0% ÎI 95% [70,7-86,8]) cazuri din lotul 1 și 78 (74,3% ÎI 95% [65,8-82,1]) cazuri din lotul 2, ($\chi^2=0,578$, $gl=1$; $p=0,447$) iar modificările imagistice de tip infiltrat inflamator interstițial au fost caracteristice pentru 28 (27,6% ÎI 95% [18,2-35,1]) cazuri de pacienți obezi cu PC și 33 (31,4% ÎI 95% [22,6-40,4]) cazuri pacienți normponderali cu PC, $\chi^2=1,489$; $gl=1$; $p=0,496$.

Datele examenului radiologic la internare (Figura 3.4.), au relăsat următoarele: extinderea segmentară a exudatului inflamator a fost prezentă într-un singur caz din lotul 1 de studiu (1,0% ÎI 95% [0,0-3,0]), $p=0,316$. Extinderea polisegmentară unilaterală a exudatului inflamator a fost notată la 23 (21,9% ÎI 95% [13,6-29,1]) pacienți din lotul 1 și la 37 (35,2% ÎI 95% [26,4-44,8]) pacienți din lotul 2, $p=0,239$; afectarea lobară la radiografie a fost caracteristică pentru 4 (3,8% ÎI 95% [0,9-7,6]) și 8 (7,6% ÎI 95% [2,6-12,1]) pacienți, $p=0,420$; iar extinderea multilobară/bilaterală a fost caracteristică pentru 78 (74,3% ÎI 95% [65,8-82,7]) pacienți și 60 (57,1% ÎI 95% [47,5-66,7]) pacienți din lotul 1 și lotul 2, respectiv, $p=0,014$. Focare de distrucție au fost descrise într-un singur caz din lotul 1 de studiu (1,0% ÎI 95% [0,0-3,0]), $p=0,316$. Prezența epanșamentului pleural a fost descrisă radiologic la 22 (21,0% ÎI 95% [13,6-28,8]) pacienți obezi și la 24 (22,9% ÎI 95% [14,7-31,7]) pacienți normoponderali, $p=0,873$.

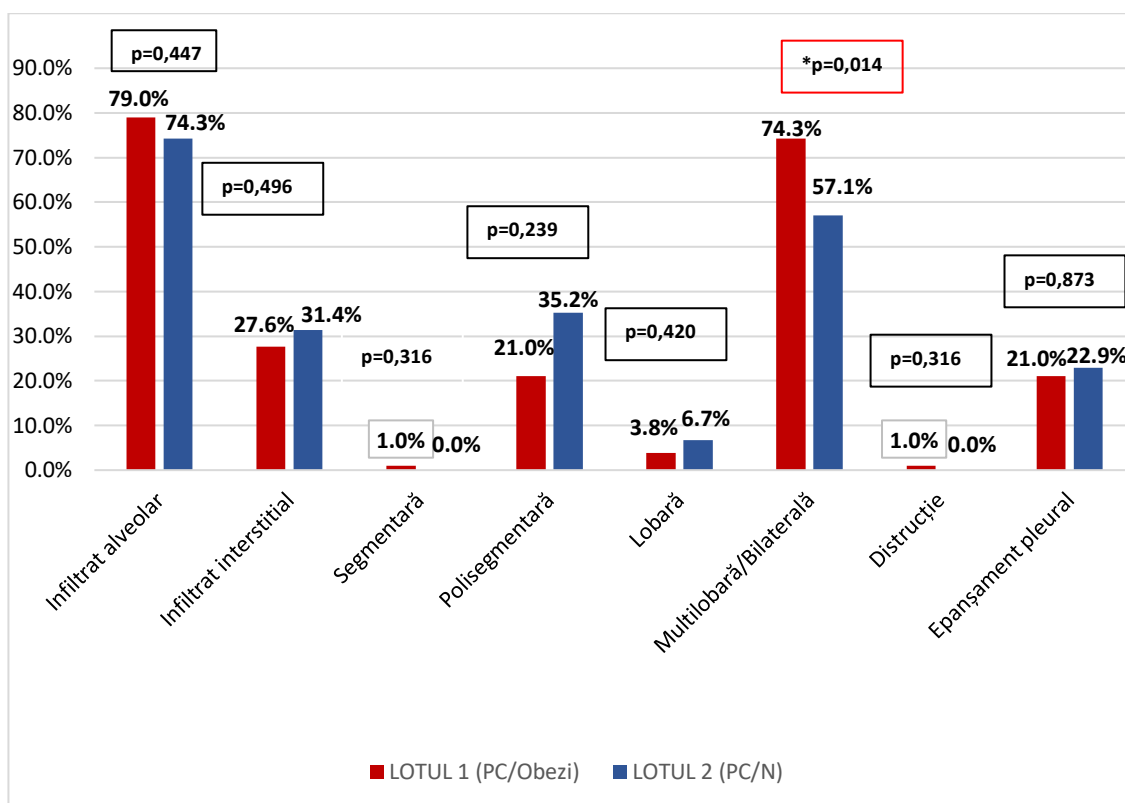


Figura 3.4. Datele radiografiei toracelui prezente la internare

Conform datelor expuse în figura 3.4., poate fi constatat faptul că pacienții obezi prezintă o tendință de extindere radiologică multilobară și/sau bilaterală a PC, spre deosebire de normoponderali, la care se atestă afectarea cu predilecție polisegmentară, lobară și unilaterală.

Deși, aspectul imagistic general al PC nu diferă semnificativ statistic între pacienții obezi și cei normoponderali, totuși pacienții cu obezitate au prezentat radiologic mai frecvent afectare multilobară și/sau bilaterală. Această manifestare radiologică este determinată de combinația unei liste de factori prezenți la subiecții cu obezitate, cum ar fi ventilație pulmonară inefficientă, alterarea mecanismelor de apărare, răspuns imun inefficient, inflamație sistemică și comorbiditățile asociate. Toți acești factori contribuie la extinderea rapidă a infiltratului inflamator în mai multe segmente pulmonare.

Radiografia efectuată la externare – a 10-14-a zi (Figura 3.5.) a relevat următoarele schimbări în lotul 1 și lotul 2, respectiv: reabsorbție totală – 21 pacienți (20,0% ÎÎ 95% [13,0-28,2]) și 17 pacienți (16,2% ÎÎ 95% [9,8-23,2]), p=0,340; reabsorbție parțială – 69 pacienți (65,7%, ÎÎ 95% [48,2-67,3]) și 76 pacienți (72,3%, ÎÎ 95% [54,2-72,8]), p=0,542; menținerea infiltratului inflamator s-a observat în 2 cazuri (1,9%) din lotul 2, p=0,320; schimbări reziduale postinflamatorii – 15 pacienți (14,3% ÎÎ 95% [8,1-21,4]) și 12 pacienți (11,4% ÎÎ 95% [5,7-18,1]), p=0,504.

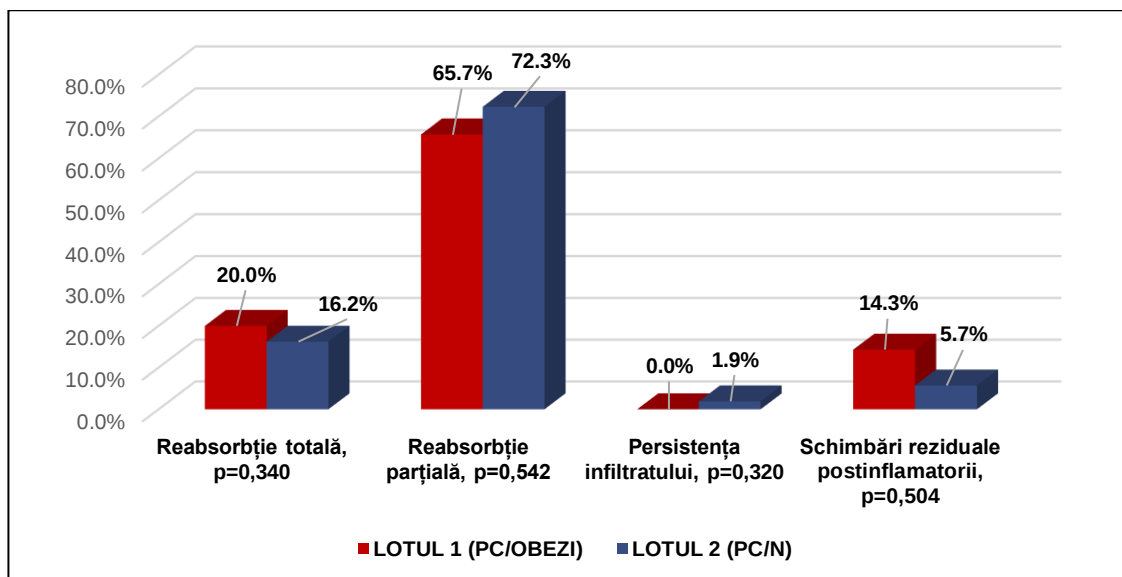


Figura 3.5. Modificările radiologice prezente la externare

Totuși, în pofida particularităților de progresie imagistică a infiltratului pulmonar, mai mult de jumătate din pacienții cu obezitate au avut rezultate radiologice favorabile, manifestate prin reabsorbția parțială/totală.

În cazuri de progresare a infiltratului inflamator la radiografie, agravarea stării sau progresarea simptomelor a fost efectuată tomografia computerizată a toracelui (25/210 pacienți), fiind identificate următoarele schimbări tomografice în lotul 1 comparativ cu lotul 2: prezența infiltratului inflamator alveolar – 1 caz (1,0% ÎÎ 95% [0,0-3,0]) și 3 (2,9% ÎÎ 95% [0,0-6,7]), p=0,659; modificări de tip sticlă mată – 5 (4,8% ÎÎ 95% [1,0-9,0]) și 7 (6,7% ÎÎ 95% [2,1-11,9]), cazuri, p=0,571; prezența fibrozei pulmonare – 3 (2,9% ÎÎ 95% [0,0-6,7]) și 2 (1,9% ÎÎ 95% [0,0-5,1]) cazuri, p=0,641, epanșament pleural – 1 (1,0% ÎÎ 95% [0,0-3,1]) și 3 (2,9% ÎÎ 95% [0,0-6,5]) cazuri, p=0,615.

În continuare am evaluat rezultatele hemoleucogramei, a markerilor inflamației sistemice (fibrinogen, proteina C reactivă), markerilor de leziune tisulară (lactat dehidrogenaza serică) și echilibrul acido-bazic.

Astfel, parametrii hemoleucogramei (Tabelul 3.5.) nu au prezentat tendință de diferențiere statistică semnificativă între loturi. Valoarea medie a leucocitelor ($\times 10^9/l$) a constituit $10,79 \pm 5,09$ (ÎÎ 95% [9,80-11,77]) și $10,49 \pm 4,47$ (ÎÎ 95% [9,62-11,36]), lotul 1 și lotul 2 respectiv ($F=0,202$, $p=0,654$). Numărul de eritrocite ($\times 10^{12}/L$) a constituit $4,36 \pm 0,75$ (ÎÎ 95% [4,22-4,51]) și $4,30 \pm 0,68$ (ÎÎ 95% [4,06-4,34]), $F=0,428$, $p=0,514$, lotul 1 comparativ cu lotul 2 de studiu. Valorile hemoglobinei (g/l) și a hematocritului la fel nu au prezentat diferență statistică între lotul 1 și lotul 2 de studiu: hemoglobina - $133,85 \pm 47,11$, (ÎÎ 95% [124,73- 142,97]) și $130,47 \pm 22,41$, (ÎÎ 95% [126,13-134,80]), $F=0,441$; $p=0,507$, hematocrit $38,26 \pm 9,62$, (ÎÎ 95% [36,40-40,12]) și $38,45 \pm 7,15$, (ÎÎ 95% [37,07-39,82]), $F=0,027$, $p=0,869$.

Tabelul 3.5. **Indicii hemoleucogramei în conformitate cu loturile de cercetare**

Parametrii hemoleucogramei	Lotul 1 (PC/Obezitate)		Lotul 2 (PC/normoponderali)		F	p
	Media	Deviația standard ($\pm$)	Media	Deviația standard ($\pm$)		
Eritrocite ($\times 10^{12}/l$)	4,36	0,75	4,30	0,68	0,428	0,514
Hemoglobina (g/l)	133,85	47,11	130,47	22,41	0,441	0,507
Hematocrit	38,26	9,62	38,45	7,15	0,027	0,869
RDW-SD (fL)	46,35	16,09	50,02	36,82	1,016	0,315
Leucocite ($\times 10^9/l$)	10,79	5,09	10,49	4,47	0,202	0,654
Neutrofile (%)	72,66	13,36	74,31	12,74	0,837	0,361
Limfocite (%)	17,66	10,37	15,98	9,34	1,522	0,219
Monocite (%)	7,47	3,11	7,53	3,50	0,016	0,899
Eozinofile (%)	1,19	1,07	1,17	1,03	0,007	0,935
Bazofile (%)	0,37	0,29	0,39	0,14	0,131	0,718
Granulocite imature (%)	1,34	0,85	0,90	0,76	0,400	0,528
Trombocite ($\times 10^9/l$)	250,00	106,92	272,01	126,21	1,858	0,174
VSH (mm/oră)	31,75	18,19	27,89	18,23	2,365	0,126

Notă: RDW-SD (red cell distribution width – standart deviation) – lărgimea curbei de distribuție a volumului de eritrocite, VSH – viteza de sedimentare a hematiilor.

Numărul de trombocite ($\times 10^9/l$) a prezentat valoarea medie de $250,0 \pm 106,92$, (ÎÎ 95% [229,31-270,69] și $272,01 \pm 126,21$, (ÎÎ 95% [247,58-296,43]), în lotul 1 și lotul 2, respectiv ($F=1,858$, $p=0,174$). Valoarea RDW-SD (fL) a constituit $46,35 \pm 6,09$, (ÎÎ 95% [45,17-47,53]) lotul 1 și $50,02 \pm 36,82$, (ÎÎ 95% [42,89-57,14], lotul 2, $F=1,016$, $p=0,315$. Neutrofilele (%) au prezentat o valoare medie de $72,66 \pm 13,36$, (ÎÎ 95% [70,07-75,25]) în lotul 1 și $74,31 \pm 12,74$, (ÎÎ 95% [71,84-76,78]) în lotul 2, $F=0,837$, $p=0,361$. Limfocitele (%) au constituit valoarea medie de $17,66 \pm 10,37$, (ÎÎ 95% [15,65-19,67]) și $15,98 \pm 9,34$, (ÎÎ 95% [14,17-17,79]), lotul 1 și lotul 2, respectiv ($F=1,522$; $p=0,219$). Numărul de monocite (%) a constituit $7,47 \pm 3,11$, (ÎÎ 95% [6,87-8,08]) în lotul de studiu și $7,53 \pm 3,50$, (ÎÎ 95% [6,85-8,21]) în lotul de control, ($F=0,016$, $p=0,899$). Eozinofilele (%) au prezentat valoarea medie de $1,19 \pm 1,07$, (ÎÎ 95% [0,0-9,1] și $1,17 \pm 1,03$, (ÎÎ 95% [0,86-1,49], lotul 1 și lotul 2, respectiv, ($F=0,007$, $p=0,935$). Numărul bazofilelor (%) a constituit $0,37 \pm 0,29$, (ÎÎ 95% [0,31-0,43] și $0,39 \pm 0,44$, (ÎÎ 95% [0,30-0,47], lotul 1 comparativ cu lotul 2, ($F=0,131$, $p=0,718$). Valoarea procentuală a granulocitelor imature (%) a fost mai exprimată la pacienții obezi cu PC $1,34 \pm 0,85$, (ÎÎ 95% [0,01-2,66]), comparativ cu cei normoponderali și PC - $0,90 \pm 0,76$, (ÎÎ 95% [0,56-1,24]), $F=0,400$; $p=0,528$. Nivelul VSH (mm/oră) a prezentat o valoare

ușor mai exprimată la pacienții din lotul 1 - $31,75 \pm 18,19$, (ÎÎ 95% [28,23-35,27]), comparativ cu lotul 2 - $27,89 \pm 18,23$, (ÎÎ 95% [24,36-31,42]), $F=2,365$, $p=0,126$.

Modificările hemoleucogramei expuse în tabelul 3.6., descriu următoarele schimbări: 30 pacienți (28,6%) din lotul de studiu și 32 (30,5%) din lotul de control au prezentat leucocitoză, $p=0,762$, iar leucopenie au prezentat 5 pacienți (4,8%) și 3 pacienți (2,9%), $p=0,417$, lotul 1 și lotul 2, respectiv.

Tabelul 3.6. Modificările legate de leucocite, trombocite și raport neutrofile/limfocite

Date paraclinice	Lotul 1 (PC/Obezitate)		Lotul 2 (PC/N)		p
	N	%	N	%	
Leucocitoză ($>12 \times 10^9/l$)	30	28,6	32	30,5	$\chi^2=0,092$; $gl=1$; $p=0,762$
Leucopenie ($<4 \times 10^9/l$)	5	4,8	3	2,9	$\chi^2=0,520$; $gl=1$; $p=0,417$
Trombocitoza ($<180 \times 10^9/l$)	6	5,7	12	11,4	$\chi^2=2,118$; $gl=1$; $p=0,139$
Trombocitopenie ($<400 \times 10^9/l$)	23	21,9	21	20,0	$\chi^2=0,115$; $gl=1$; $p=0,735$
Raport N/L >3	71	67,6	77	73,3	$\chi^2=0,824$; $gl=1$; $p=0,364$

Notă: Raport N/L – raportul neutrofile/limfocite

Trombocitoza a fost notată la 6 pacienți (5,7%) cu PC și obezitate și la 12 pacienți (11,4%) normoponderali, $p=0,139$, iar trombocitopenia la 23 pacienți (21,9%) comparativ cu 21 pacienți (20,0%), $p=0,735$. Raportul neutrofile/limfocite >3 a fost determinat la 71 pacienți (67,6%) din lotul 1 și la 77 pacienți (73,3%) din lotul 2, $p=0,364$.

Pacienților care au prezentat insuficiență respiratorie acută și au avut indicații de apreciere a gazelor sangvine, a fost evaluat echilibrul acido-bazic, cu predilecție a prezentat interes, PaO_2 , $PaCO_2$, indicile de oxigenare și bicarbonatul.

Datele expuse în tabelul 3.7., relevă următoarele rezultate în lotul 1 comparativ cu lotul 2, valoarea medie a PaO_2 (mmHg) $57,89 \pm 11,75$ (ÎÎ 95% [52,21-63,57]) și $65,36 \pm 19,38$ (ÎÎ 95% [54,16-76,55]), $F=1,889$, $p=0,180$; $PaCO_2$ (mmHg) – $48,68 \pm 10,27$ (ÎÎ 95% [35,73-45,64]) și $33,43 \pm 10,34$ (ÎÎ 95% [27,46-39,40]), $F=3,997$, $p=0,047$; indicele oxigenării – $241,30 \pm 72,47$ (ÎÎ 95% [37,46-88,43]) și $266,79 \pm 105,06$ (ÎÎ 95% [42,27-93,20]), $F=0,989$, $p=0,415$; bicarbonatul (mEq/l) – $23,08 \pm 3,55$ (ÎÎ 95% [21,36-24,69]) și $21,82 \pm 4,40$ (ÎÎ 95% [19,28-24,37]), $F=0,820$, $p=0,372$.

Conform datelor expuse, în grupul de pacienți obezi cu PC, se observă o insuficiență respiratorie acută cu hipercapnie și hipoxie mai exprimată comparativ cu pacienții

normoponderali. Aceste modificări pot fi determinate de hipoventilația alveolară cronică și asocierea modificărilor mecanicii pulmonare prezente în obezitate.

Tabelul. 3.7. **Evaluarea datelor gazometriei din analiza echilibrului acido-bazic**

Parametrii gazometriei	Lotul 1 (PC/O)	Lotul 2 (PC/N)	F	P
PaO₂ (mmHg)			1,884	0,180
Media	57,89	65,36		
Mediana	59,0	67,0		
Deviația standard	11,75	19,38		
Minim	37,0	38,0		
Maxim	77,0	100		
IIQ	18,0	29,0		
PaCO₂ (mmHg)			3,997	0,047
Media	48,68	33,43		
Mediana	37,0	31,0		
Deviația standard	10,27	13,34		
Minim	29,0	19,0		
Maxim	61,0	55,0		
IIQ	17,0	14,0		
Indicele de oxigenare (Horowitz) PaO₂/FiO₂			2,989	0,415
Media	241,30	266,79		
Mediana	241,0	267,0		
Deviația standard	72,47	105,06		
Minim	78,0	144,0		
Maxim	448,0	380,0		
IIQ	130,0	141,0		
Bicarbonat (mEq/l)			0,820	0,372
Media	23,08	21,82		
Mediana	23,0	23,0		
Deviația standard	3,55	4,40		
Minim	14	13,0		
Maxim	30	30,0		
IIQ	4,0	6,4		

De asemenea, au fost examinați markerii biochimici și proinflamatori. Astfel, dintre markerii proinflamatorii testați, s-a evidențiat proteina C reactivă (mg/dL), care a prezentat valori mai înalte, reprezentate grafic în figura 3.6., cu semnificație statistică la pacienții cu obezitate $66,08 \pm 31,24$, (Î 95% [52,18-79,97]) comparativ cu lotul de normoponderali $40,85 \pm 18,12$, (Î 95% [29,47-52,23]), $F=7,772$, $p=0,006$.

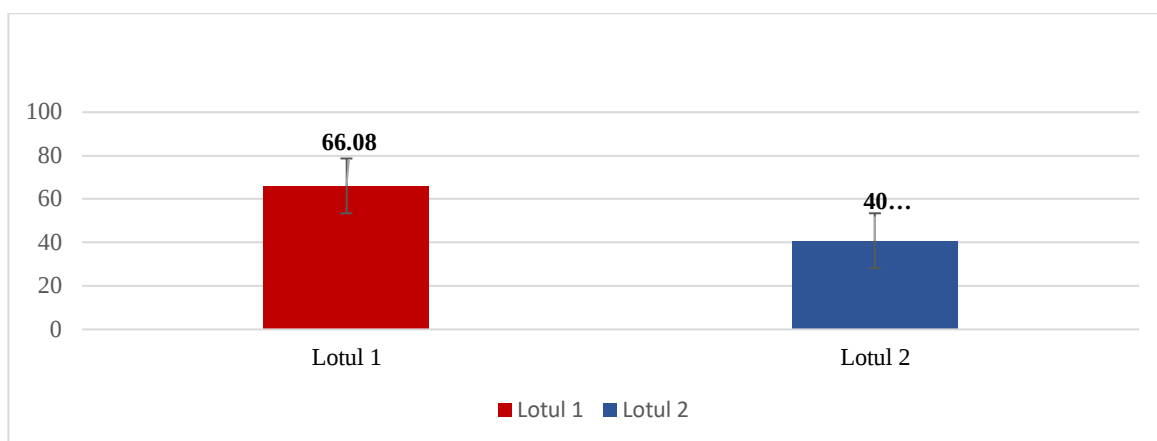


Figura 3.6. **Valorile proteinei C reactive (mg/dL) în conformitate cu lotul de cercetare**

Valoarea fibrinogenului (g/l) nu a prezentat semnificație statistică, fiind de $5,92 \pm 2,21$, (Î 95% [4,33-7,51]) la pacienții din lotul de studiu și $6,08 \pm 3,34$, (Î 95% [4,46-7,69]) la pacienții din lotul de cercetare, $F=0,019$, $p=0,890$.

Procalcitonina, marker biologic folosit în evaluarea infecțiilor bacteriene și a sepsisului, a prezentat următoarele modificări în lotul 1, comparativ cu lotul 2 - $1,49 \pm 1,04$ ng/ml (Î 95% [0,65-3,95]) și $1,01 \pm 0,46$ ng/ml (Î 95% [0,01-4,63]), $F=0,190$, $p=0,668$.

Feritina, reactant de fază acută al inflamației, a prezentat următoarele valori în lotul 1 și lotul 2 $281,71 \pm 197,32$ ng/ml (Î 95% [99,21-464,21]) și $236,54 \pm 230,0$ ng/ml (Î 95% [230,72-449,36]), $F=0,155$, $p=0,045$, fiind mai exprimată în lotul de studiu, comparativ cu lotul control.

Aprecierea lactat dehidrogenazei serice (U/L) (Figura 3.7.), marker al procelor de liză tisulară, a demonstrat valori semnificativ mai crescute în lotul de pacienți obezi - $286,31 \pm 94,66$, (Î 95% [267,99-304,63]) comparativ cu lotul de pacienți normoponderali - $215,89 \pm 110,16$, (Î 95% [194,57-237,21]), $F=24,682$; $p<0,0001$.

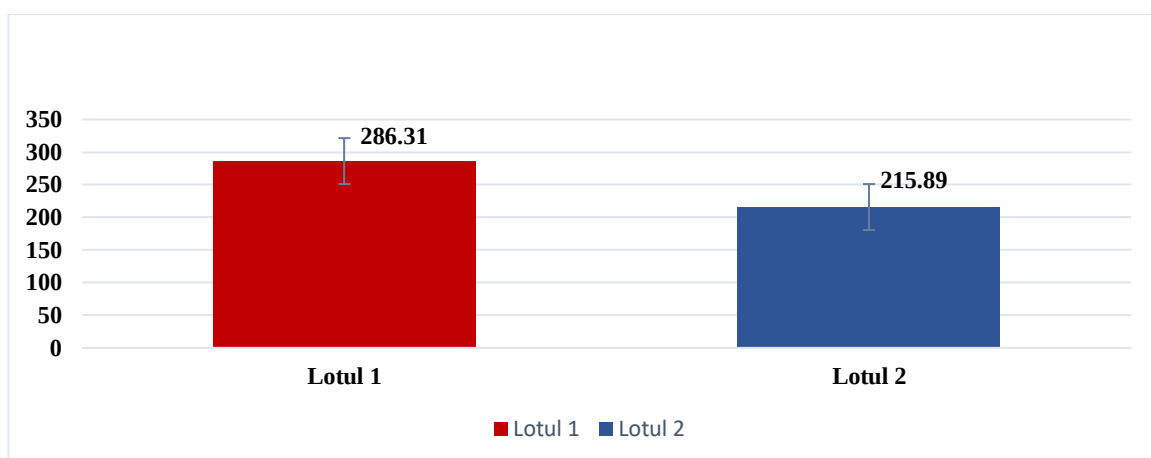


Figura 3.7. **Valorile lactat dehidrogenazei (U/L) în conformitate cu lotul de cercetare**

Ureea serică (mmol/l), fiind un produs azotat și un marker al severității și prognosticului PC, inclus în scorurile de severitate, precum și indicator al hipercatabolismului, a prezentat valori fără

diferență statistică între loturi - $8,71 \pm 6,99$, (Î 95% [7,35-10,06]) în lotul 1 și $7,45 \pm 5,11$, (Î 95% [6,45-9,44]) în lotul 2, $F=0,096$; $p=0,757$. Valorile azotului ureic din sânge (BUN) (mg/dl) au prezentat media de $24,21 \pm 19,53$, (Î 95% [20,42-27,99]) în lotul 1 și de $23,56 \pm 14,33$, (Î 95% [20,79-26,34]) în lotul 2, $F=0,074$; $p=0,786$.

Creatinina serică ($\mu\text{mol/l}$) nu a prezentat valoarea medie semnificativă în loturile de cercetare - $99,69 \pm 57,84$, (Î 95% [88,49-110,88]) și $95,12 \pm 78,81$, (Î 95% [79,87-110,38]), lotul 1 comparativ cu lotul 2, $F=0,229$; $p=0,633$.

Bilirubina totală ($\mu\text{mol/l}$) a înregistrat următoarele valori între loturi: bilirubina totală - $12,44 \pm 9,22$, (Î 95% [10,66-14,23]) și $13,63 \pm 12,27$, Î 95% [11,26-16,01]), $F=0,630$; $p=0,428$; iar fracția conjugată - $6,68 \pm 4,01$, (Î 95% [3,20-10,17]) și $5,46 \pm 3,87$, (Î 95% [4,33-6,60]), $F=0,435$, $p=0,510$, lotul 1 comparativ cu lotul 2.

Hiperglicemia *à jeun* a fost mai frecventă la grupul de pacienți cu PC și obezitate – 52 (49,5%) cazuri, comparativ cu grupul de normoponderali – 39 (37,1%) cazuri, $p=0,070$, iar hipoglicemia a fost observată la 4 (3,8%) și 3 (2,9%) pacienți din lotul 1 și lotul 2, $p=0,701$. În acest mod, testarea glicemiei bazale (mmol/l) a determinat o tendință spre hiperglicemie mai expresivă pentru lotul cu pacienți obezi și PC $8,55 \pm 4,29$, (Î 95% [7,72-9,38]), comparativ cu lotul de normoponderali - $7,00 \pm 2,96$, (Î 95% [6,51-7,66]), $F=8,342$, $p=0,004$, explicat printr-o frecvență mai înaltă a diabetului zaharat de tip 2 la pacienții din lotul 1.

Reieșind din faptul, că pacienții obezi ar putea avea semne de steatohepatită, am evaluat enzimele hepatice. Contrar așteptărilor noastre, testarea parametrilor enzimelor hepatice nu a înregistrat modificări ce țin de hepatocitoliză la pacienții din ambele loturi. Astfel, ALT (u/l) a prezentat valori medii aproximativ identice între loturi - $47,01 \pm 40,28$, (Î 95% [37,28-56,74]), lotul 1 și $47,58 \pm 41,69$, (Î 95% [39,51-55,64]), lotul 2, $F=0,008$, $p=0,929$. La fel și nivelul de AST (u/l) nu a prezentat schimbări peste valorile de referință - $37,86 \pm 24,81$, (Î 95% [23,38-54,34]) și $33,74 \pm 21,29$, (Î 95% [29,62-37,86]), în lotul 1, comparativ cu lotul 2, $F=0,295$, $p=0,588$.

Analiza panelului electroliților esențiali nu a evidențiat diferențe statistice între loturi (lotul 1 versus lotul 2): valorile medii ale potasiului seric (mmol/l) - $4,62 \pm 0,69$, (Î 95% [4,49-4,76]) și $4,47 \pm 0,69$, (Î 95% [4,33-4,60]), $p=0,112$, valorile medii ale sodiului (mmol/l) - $139,24 \pm 6,70$, (Î 95% [137,94-140,54]) și $138,81 \pm 13,48$, (Î 95% [136,20-141,42]), $p=0,772$; și valorile clorului (mmol/l) - $104,93 \pm 4,87$, (Î 95% [88,0-114,0]) și $104,32 \pm 4,51$, (Î 95% [103,44-105,19]), $p=0,348$.

Valorile protrombinei (%) nu au înregistrat diferență statistică între pacienții din lotul 1 și lotul 2, respectiv: $87,88 \pm 21,83$, (Î 95% [83,66-92,11]) și $83,96 \pm 23,14$, (Î 95% [79,48-88,44]), $F=1,594$, $p=0,208$. La fel și valorile INR nu au prezentat diferență statistică, în lotul 1 – $1,92 \pm 1,4$, (Î 95% [1,24-2,73]) și lotul 2 – $1,17 \pm 0,35$, (Î 95% [1,11-1,28]), $F=0,019$, $p=0,890$.

Tabelul 3.8. Valorile markerilor biochimici în conformitate cu loturile de cercetare

Markerii biochimici	Lotul 1 (PC/Obezitate)		Lotul 2 (PC/N)		F	p
	Media	Deviația standard ($\pm$)	Media	Deviația standard ($\pm$)		
Proteina C reactivă (mg/l)	66,08	31,24	40,85	18,12	7,772	0,006
LDH (U/L)	286,31	94,66	215,89	110,16	24,682	<0,0001
Fibrinogen (g/l)	5,92	2,21	6,08	3,34	0,019	0,890
Procalcitonina (ng/ml)	1,49	1,04	1,01	0,46	0,190	0,668
Feritina (ng/ml)	281,71	170,0	236,54	197,32	0,155	0,045
Ureea (mmol/l)	8,71	6,99	7,45	5,11	0,096	0,757
BUN (mmol/l)	24,21	19,53	23,56	14,33	0,074	0,786
Creatinina (μ mol/l)	99,69	57,84	95,12	78,81	0,229	0,633
Bilirubina totală (μ mol/l)	12,44	9,22	13,63	12,27	0,630	0,428
Bilirubina conjugată (μ mol/l)	6,68	4,01	5,46	3,87	0,435	0,510
Glucosa (mmol/l)	8,55	4,29	7,00	2,96	8,342	0,004
ALAT (U/L)	47,01	40,28	47,58	41,69	0,008	0,929
ASAT (U/L)	37,86	24,81	33,74	21,29	0,295	0,588
Potasiu (mmol/l)	4,62	0,69	4,47	0,69	2,542	0,112
Natriu (mmol/l)	139,24	6,70	138,81	13,48	0,084	0,772
Clor (mmol/l)	104,93	4,87	104,32	4,51	0,886	0,348
Protrombina (%)	87,88	21,83	83,96	23,14	1,594	0,208
INR	1,92	1,4	1,17	0,35	0,019	0,890

Notă: LDH – lactat dehidrogenaza, ALAT – alanin aminotransferaza, ASAT – aspartat aminotransferaza, BUN – blood urea nitrogen (azotul ureic din sânge), INR - International Normalized Ratio.

La etapa ulterioară a fost efectuată analiza corelațională a manifestărilor clinice și a modificărilor paraclinice. Analiza corelațională a particularităților clinico-paraclinice a demonstrat o corelație pozitivă moderată a obezității cu prezența dispneei ($r_s=0,549$, $p<0,0001$), cu nivelul PaCO_2 din analiza echilibrului acido-bazic ($r_s=0,483$, $p=0,001$), cu nivelul seric al LDL-

colesterolului ($rs=0,410$, $p=0,001$) și o corelație puternică cu nivelul seric al lactat dehidrogenazei serice ($rs=0,626$, $p<0,0001$).

Iar analiza corelațională a markerilor de laborator a pacienților din ambele loturi, a indicat o corelație pozitivă moderată între nivelul lactat dehidrogenazei serice cu extinderea infiltratului pneumonic ($rs=0,527$, $p<0,0001$) și nivelul seric al feritinei ($rs=0,439$, $p=0,001$). Nivelul seric al ureei a prezentat o corelație moderată pozitivă cu nivelul procalcitoninei ($rs=0,401$, $p=0,001$), iar analiza corelațională a nivelului seric al proteinei C reactive a demonstrat corelație pozitivă cu nivelul seric de leucocite ($rs=0,493$, $p=0,001$) și nivelul VSH ($rs=0,389$, $p<0,001$). O altă corelație pozitivă stabilită a parametrilor de laborator, s-a observat între nivelul seric al glucozei și al procalcitoninei ($rs=0,470$, $p=0,001$).

Severitatea PC, apreciată conform protocolului clinic național [203], a expus o corelație negativă puternică cu nivelul saturației periferice cu oxigen ($rs=-0,682$, $p<0,0001$), și corelație pozitivă moderată cu prezența febrei ($rs=0,421$, $p=0,001$), nivelul de leucocite ($rs=0,537$, $p<0,0001$), raportul N/L ($rs=0,420$, $p<0,001$) și nivelul seric al ureei ($rs=0,400$, $p<0,0001$). Evaluând corelarea gradului obezității cu datele clinice, de laborator și radiologice, am stabilit următoarele corelații pozitive semnificative: $PaCO_2$ ($p=0,001$, $rs=0,490$), extinderea infiltratului pneumonic ($p=0,001$, $rs=0,411$), nivelul LDH ($p<0,0001$, $rs=0,588$) și nivelul proteinei C reactive ($p<0,001$, $rs=0,698$).

3.3. Particularitățile evolutive, comorbiditățile asociate și complicațiile pneumoniei comunitare la pacienții obezi

Ulterior, a fost efectuată analiza comorbidităților asociate pneumoniei comunitare și obezității. Pacienții din ambele loturi de studiu au prezentat în medie concomitent cinci și mai multe nosologii clinice asociate. Importanța analizei comorbidităților este semnificativă în determinarea evoluției ulterioare a PC, riscurilor clinice, dar și a prognosticului.

Conform tabelului 3.9., dintre afecțiunile cronice concomitente, care au fost înregistrate, se evidențiază patologia cardiovasculară, și anume hipertensiunea arterială, care a prezentat diferență statistică între loturile de studiu: pentru lotul pacienților cu PC și obezitate, hipertensiunea arterială esențială a fost notată la – 102 (97,1%; ÎÎ 95% (88,2-104,1) pacienți din lotul 1 și la 80 (76,1%; ÎÎ 95% [68,4-94,0]) pacienți din lotul 2, $\chi^2=57,006$; $gl=1$; $p<0,0001$. Sindroamele coronariene cronice, la fel, au fost mai mult caracteristice pentru lotul cu PC și obezitate, fiind prezente la 89 (84,4%; ÎÎ 95% [71,4-91,8]) pacienți din lotul 1 și la 73 (79,5%; ÎÎ 95% [60,9-78,5]) pacienți din lotul 2 de studiu, $\chi^2=6,914$; $gl=1$; $p=0,009$. Respectiv, și insuficiența cardiacă cronică, complicație a patologiilor cardiace cronice preexistente a predominat statistic în lotul 1 de cercetare – 63 (60,0%; ÎÎ 95% [56,5-73,1]) și în lotul 2 de cercetare la 40 (38,9%; ÎÎ 95% [31,2-46,5]) pacienți,

$\chi^2=7,622$; $gl=1$; $p=0,006$. Dislipidemia a fost înregistrată cu o frecvență mai înaltă la pacienții cu obezitate, prezentând semnificație statistică între loturi: lotul 1 - 66 (62,9%; ÎI 95% [52,5-71,4]) pacienți și lotul 2 - 35 (33,3%; ÎI 95% [28,4-41,9]) pacienți, $\chi^2=18,331$; $gl=1$; $p<0,0001$.

Tabel 3.9. Distribuția comorbidităților între loturile de studiu

Comorbidități	Lotul 1 (PC/Obezitate)		Lotul 2 (PC/N)		p
	N	%, ÎI 95%	N	%, ÎI 95%	
Hipertensiune arterială esențială	102	97,1% ÎI 95% (88,2-104,1)	80	76,1% ÎI 95% (68,4-94,0)	$\chi^2=57,006$; $gl=1$; $p<0,0001$
Sindroamele coronariene cronice	89	84,8%; ÎI 95% (71,4-91,8)	73	69,5%; ÎI 95% (60,9-78,5)	$\chi^2=6,914$; $gl=1$; $p=0,009$
Insuficiență cardiacă cronică	63	60,0% ÎI 95% (56,5-73,1)	40	38,9%; ÎI 95% (31,2-46,5)	$\chi^2=7,622$; $gl=1$; $p=0,006$
Dislipidemie	66	62,9%; ÎI 95% (52,5-71,4)	35	33,3%; ÎI 95% (28,4-41,9)	$\chi^2=18,331$; $gl=1$; $p<0,0001$
Boală cerebrovasculară	74	70,5%; ÎI 95% (62,0-79,5)	62	59,0%; ÎI 95% (50,0-69,1)	$\chi^2=3,005$; $gl=1$; $p=0,083$
Diabet zaharat tip 2	42	40,0%, ÎI 95% (30,7-49,5)	17	16,2%; ÎI 95% (9,3-24,0)	$\chi^2=14,732$; $gl=1$; $p<0,0001$
Boala ficatului gras asociată sindromului metabolic	16	15,2%; ÎI 95% (8,6-22,6)	14	13,3%; ÎI 95% (7,4-20,6)	$\chi^2=1,133$; $gl=1$; $p=0,567$
Bronhopneumopatie obstructivă cronică	32	30,5%; ÎI 95% (21,7-39,6)	31	29,5%; ÎI 95% (20,6-38,3)	$\chi^2=0,023$; $gl=1$; $p=0,880$
Astm bronșic	4	3,8%; ÎI 95% (0,9-7,8)	2	1,9%; ÎI 95% (0,0-5,0)	$\chi^2=0,686$; $gl=1$; $p=0,407$
Boală renală cronică	20	19,0%; ÎI 95% (11,6-26,4)	7	6,7%; ÎI 95% (2,0-12,4)	$\chi^2=7,182$; $gl=1$; $p=0,007$
Hipotiroidie	1	1,0%; ÎI 95% (0,0-3,1)	3	2,9%; ÎI 95% (0,0-6,7)	$\chi^2=1,019$; $gl=1$; $p=0,313$

Boala cerebrovasculară cronică a fost înregistrată la 74 (70,5%; ÎI 95% [62,0-79,5]) pacienți din lotul 1 de studiu și la 62 (59%; ÎI 95% [50,0-69,1]) pacienți din lotul 2, respectiv, $\chi^2=3,005$; $gl=1$; $p=0,083$. Diabetul zaharat tip 2, ca și comorbiditate asociată a predominat dublu în cazul pacienților din lotul 1 de studiu, 42 (40,0%; ÎI 95% [30,7-49,5]) pacienți, comparativ cu lotul 2 – 17 (16,2%; ÎI 95% [9,3-24,0]) pacienți, prezentând diferență statistică semnificativă ($\chi^2=14,732$; $gl=1$; $p<0,0001$). Boala ficatului gras asociată sindromului metabolic a fost înregistrată la doar 16 (15,2%; ÎI 95% [8,6-22,6]) versus 14 (13,3%; ÎI 95% [7,4-20,6]) pacienți, $\chi^2=1,133$; $gl=1$; $p=0,567$. Comorbiditățile cronice pulmonare nu au prezentat diferență statistică între loturi: bronhopneumopatia obstructivă cronică fiind înregistrată la 32 (30,5%; ÎI 95% [21,7-39,6]) pacienți versus 31 (29,5%; ÎI 95% [20,6-38,3]) pacienți, $\chi^2=0,023$; $gl=1$; $p=0,880$ și astmul bronșic – 4 (3,8%; ÎI 95% [0,9-7,8]) pacienți versus 2 (1,9%; ÎI 95% [0,0-5,0]) pacienți, $\chi^2=0,686$; $gl=1$; $p=0,407$. Boala renală cronică a fost prezentă la 20 (19,0%; ÎI 95% [11,6-26,4]) pacienți din lotul

1 și la 7 (6,7%; ÎÎ 95% [2,0-12,4]) pacienți din lotul 2 de cercetare, respectiv, $\chi^2=7,182$; $gl=1$; $p=0,007$. Hipotiroidia a fost notată la – 1 pacient (1,0%; ÎÎ 95% [0,0-3,1]) versus 3 pacienți (2,9%; ÎÎ 95% [0,0-6,7]), $\chi^2=1,019$; $gl=1$; $p=0,313$.

Analiza comorbidităților relevă că cele mai frecvente nosologii clinice asociate obezității sunt afecțiunile cardiace cronice (hipertensiunea arterială, sindroamele coronariene cronice și insuficiența cardiacă cronică), precum și bolile metabolice (diabetul zaharat tip 2, dislipidemia), care, în mod direct, pot contribui la evoluția pneumoniei comunitare, apariția complicațiilor, și la rezultatul final.

În continuare am urmărit dinamica datelor clinice și paraclinice la pacienții incluși în studiu. Conform datelor obținute, pacienții din lotul 1 au avut o perioadă mai prelungită de la debutul simptomelor până la spitalizare, fiind estimată de $8,27 \pm 6,59$ zile, (ÎÎ 95% [5,14-9,68]), comparativ cu pacienții din lotul 2, la care, perioada de la debutul primelor semne de îmbolnăvire până la spitalizare a fost $7,13 \pm 5,40$ zile, (ÎÎ 95% [3,92-8,25]), $F=7,00$, $p=0,009$.

Pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate au avut o durată medie mai prelungită de spitalizare - $13,35 \pm 5,76$ zile, (ÎÎ 95% [11,24-13,47]), spre deosebire de lotul de normoponderali, la care, durata de spitalizare a fost de $10,69 \pm 4,58$ zile, (ÎÎ 95% [10,80-12,57]), $F=3,860$, $p=0,045$. De asemenea, pacienții din lotul cu obezitate au prezentat o perioadă mai prelungită de tratament antibacterian (etapa de prespitalizare/spitalizare) - $14,10 \pm 5,56$ zile, (ÎÎ 95% [13,03-15,18]), comparativ cu cei normoponderali, la care, durata antibioterapiei a fost de $11,88 \pm 4,75$ zile, (ÎÎ 95% [11,96-13,80]), $F=2,957$, $p=0,047$.

Totodată, 15 (14,3% ÎÎ 95% [7,9-21,2]) din subiecții din lotul 1 de studiu și 10 (9,5% ÎÎ 95% [4,2-15,6]) din subiecții din lotul 2 au necesitat transfer și tratament în secțiile de terapie intensivă, $\chi^2=1,135$; $gl=1$, $p=0,287$, iar durata medie de aflare în secțiile de terapie intensivă a fost mai mare pentru subiecții cu PC și obezitate, comparativ cu cei normoponderali și PC - $3,9 \pm 2,90$ zile, (ÎÎ 95% [1,65-5,75]) versus $2,1 \pm 0,54$ zile, (ÎÎ 95% [1,01-2,94]), prezentând semnificație statistică între loturi, $F=5,276$, $p=0,023$.

În conformitate cu obiectivele stabilite, fost urmărită și evoluția datelor clinice. Prin urmare, pacienții cu obezitate și PC au remarcat prezența dispneei pe o durată medie semnificativ mai mare - $8,50 \pm 4,75$ zile, (ÎÎ 95% [7,58-9,43]) comparativ cu cei normoponderali, care au acuzat dispnee pe o perioadă de $5,41 \pm 4,83$ zile, (ÎÎ 95% [4,47-6,34]), $F=21,879$, $p<0,0001$.

Dispariția febrei a fost remarcată, în medie, după $2,39 \pm 1,78$ zile, (ÎÎ 95% [1,21-3,92]) la grupul de studiu și $1,95 \pm 0,46$ zile la grupul de control, (ÎÎ 95% [0,8-2,84]), $F=1,150$, $p=0,285$. Pacienții din lotul 1 au prezentat expectorații pe o durată medie de $4,64 \pm 3,7$ zile, (ÎÎ 95% [2,80-5,61]), iar cei din lotul 2 au avut expectorații pe o durată de $3,63 \pm 2,38$ zile, (ÎÎ 95% [1,68-4,08]), $F=5,234$, $p=0,023$. Ameliorarea tusei a fost remarcată după o perioadă $7,55 \pm 4,62$ zile, (ÎÎ 95%

[6,65-8,46]) de către pacienții din lotul 1 și $6,59 \pm 4,25$ zile, (ÎÎ 95% [5,77-7,41]), lotul 2, $F=2,435$, $p=0,120$. Disparația ralurilor la examenul obiectiv a fost notată după o perioadă de $4,87 \pm 4,04$ zile, (ÎÎ 95% [3,90-5,83] și $4,03 \pm 3,31$, (ÎÎ 95% [3,19-4,86]), lotul 1 comparativ cu lotul 2, $F=1,694$, $p=0,195$. Disparația sindromului de impregnare infecțioasă a fost notată după o perioadă de $5,87 \pm 3,01$ zile, (ÎÎ 95% [5,23-6,41]) și $4,22 \pm 3,28$ zile, (ÎÎ 95% [3,58-4,86]), prezentând o durată mai prelungită pentru lotul 1, comparativ cu lotul 2, cu semnificație statistic semnificativă, $F=14,382$, $p<0,0001$.

Datele de laborator au fost examinate în dinamică, la a 7-a și a 10-a zi de spitalizare la toți participanții din studiu. Conform rezultatelor obținute, la 69 de pacienți (65,7% ÎÎ 95% [49,0-57,0]) din lotul 1 de cercetare și la 73 de pacienți (69,5% ÎÎ 95% [41,0-65,0]) din lotul 2 a fost observată regresia valorilor leucocitelor, $\chi^2=0,348$; $gl=1$; $p=0,555$. Regresia valorilor VSH a fost notată la 65 pacienți (61,9% ÎÎ 95% [49,4-69,3]) din lotul 1 și la 78 pacienți (74,3% ÎÎ 95% [69,2-81,2]) din lotul 2, prezentând semnificație statistică între loturi, $\chi^2=3,704$; $gl=1$; $p=0,054$. Raportul neutrofile/limfocite >3 , la fel a fost monitorizat în dinamică, iar normalizarea acestuia a fost observată la 32 pacienți (30,5% ÎÎ 95% [27,3-35,2]) din lotul 1 și la 25 pacienți (23,8% ÎÎ 95% [18,7-26,3]) din lotul 2, $\chi^2=1,180$; $gl=1$; $p=0,277$. Elevarea nivelului saturației periferice cu oxigen la a 7-10-a zi de tratament a fost notată de 82 pacienți (78,1% ÎÎ 95% [74,1-81,9]) cu obezitate și 98 pacienți (93,3% ÎÎ 95% [84,5-96,4]) normoponderali, fiind mai expresivă la pacienții din grupul de control, $\chi^2=9,956$; $gl=1$; $p=0,002$.

Evaluând complicațiile înregistrate pe parcursul spitalizării (Tabelul 3.10.), am observat că cea mai frecventă complicație în ambele loturi a fost insuficiența respiratorie acută, observată în special la pacienții cu obezitate: în 91 cazuri (86,7% ÎÎ 95% [79,2-93,6]), spre deosebire de normponderali, unde aceasta a fost înregistrată în 70 cazuri (66,5% ÎÎ 95% [47,1-73,4]), $\chi^2=16,852$; $gl=1$; $p<0,0001$, care au necesitat aplicarea oxigenoterapiei prin mască sau canulă nazală. Durata oxigenoterapiei a fost mai prelungită și a prezentat diferență statistică semnificativă în rândul pacienților din lotul 1 - $7,62 \pm 6,23$ zile, (ÎÎ 95% [6,41-8,83]), comparativ cu pacienții din lotul 2 - $4,66 \pm 2,77$, (ÎÎ 95% [3,54-5,78]), $F=12,749$, $p<0,0001$. Pe lângă oxigenoterapie, pacienții cu obezitate au necesitat ventilație non-invazivă în: 22 cazuri (21,0% ÎÎ 95% [13,8-29,4]) versus 9 cazuri (8,6% ÎÎ 95% [3,7-14,8]), prezentând diferență statistică semnificativă ($\chi^2=6,396$; $gl=1$; $p=0,011$). Ventilația mecanică invazivă a fost necesară la 4 (3,8% ÎÎ 95% [0,9-8,0]) și 2 (1,9% ÎÎ 95% [0,0-5,0]) pacienți, lotul 1 comparativ cu lotul 2 ($\chi^2=0,686$; $gl=1$; $p=0,407$). Durata ventilației asistate non-invazive/invazive a fost de $2,87 \pm 0,88$ zile, (ÎÎ 95% [0,32-4,59]) la lotul 1 și $1,0 \pm 0,28$ zile, (ÎÎ 95% [0,08-3,02]), $F=4,076$, $p=0,045$.

Frecvența sindromului de detresă respiratorie acută, la fel, a prezentat diferență statistică între loturi, fiind înregistrat mai frecvent în lotul 1 comparativ cu lotul 2: 17 pacienți (16,2% ÎÎ 95% [11,3-21,3]) și 6 pacienți (5,7% ÎÎ 95% [1,8-10,9]), $\chi^2=5,908$; $gl=1$; $p=0,015$.

Deși, fără diferență statistică semnificativă, tromboembolia pulmonară a fost mai comună pentru pacienții cu PC și obezitate – 6 cazuri (5,7% ÎÎ 95% [1,8-10,6]), comparativ cu pacienții normoponderali – 2 cazuri (1,9% ÎÎ 95% [0,0-4,9]), $\chi^2=2,079$; $gl=1$; $p=0,149$.

Tabelul 3.10. **Complicațiile pneumoniei comunitare înregistrate în loturile de studiu**

Complicațiile PC	Lotul 1 PC/O		Lotul 2 PC/N		P
	N	%	N	%	
Insuficiență respiratorie acută	91	86,7 %	70	66,5 %	$\chi^2=16,852$; $gl=1$; $p<0,0001$
SDRA	17	16,2 %	6	5,7 %	$\chi^2=5,908$; $gl=1$; $p=0,015$
TEAP	6	5,7 %	2	1,9 %	$\chi^2=2,079$; $gl=1$; $p=0,149$
Revărsat pleural	22	21,0 %	24	22,9 %	$\chi^2=0,945$; $gl=1$; $p=0,331$
Abcedare	1	1,0 %	-	-	$\chi^2=1,005$; $gl=1$; $p=0,316$
Pneumomediastin	-	-	1	1,0 %	$\chi^2=1,005$; $gl=1$; $p=0,316$
SCID/Sepsis/MODS	6	5,7 %	3	2,8 %	$\chi^2=1,019$; $gl=1$; $p=0,313$
Șoc	3	2,9 %	-	-	$\chi^2=3,043$; $gl=1$; $p=0,218$
Colita asociată antibioticoterapiei	2	1,9 %	5	4,8 %	$\chi^2=1,330$; $gl=1$; $p=0,249$
Hipercatabolism	54	51,4 %	41	39,0 %	$\chi^2=1,934$; $gl=1$; $p=0,164$
Injuriere renală acută	2	1,9 %	4	3,8 %	$\chi^2=0,686$; $gl=1$; $p=0,407$
Edem pulmonar cardiogen	2	1,9 %	1	1,0 %	$\chi^2=0,338$; $gl=1$; $p=0,561$
Epanșament pericardic	-	-	1	1,0 %	$\chi^2=1,014$; $gl=1$; $p=0,314$
Deregări de ritm (aritmii supraventriculare)	6	5,7 %	5	4,7 %	$\chi^2=1,672$; $gl=1$; $p=0,643$

Notă: SDRA – sindromul de detresă respiratorie acută, TEAP – tromboembolia arterei pulmonare, SCID – sindromul de coagulare intavasculară diseminată, MODS - sindromul de disfuncție multiplă de organe.

Revărsatul pleural a prezentat o complicație cu o frecvență fără diferență statistică între a loturi: 22 cazuri (21,0% ÎÎ 95% [13,8-29,4]) și 24 cazuri (22,9% ÎÎ 95% [19,1-32,9]), $\chi^2=0,945$;

gl=1; p=0,331. Complicarea PC prin abcedare a fost întâlnită la un singur pacient din lotul cu obezitate, (1,0% ÎI 95% [0,0-3,1]), $\chi^2=1,005$; gl=1; p=0,316.

Astfel de complicații precum sepsis, SCID și MODS au fost notate la 6 pacienți (5,7% ÎI 95% [3,1-8,5]) din lotul 1 și la 3 pacienți (2,8% ÎI 95% [0,3-5,3]) din lotul 2, $\chi^2=1,019$; gl=1; p=0,313. Stările grave acompaniate de șoc au fost prezente în 3 cazuri (2,8% ÎI 95% [0,3-5,2]) în lotul cu PC și obezitate, $\chi^2=3,043$; gl=2; p=0,218.

Colita asociată antibioterapiei a fost notată la 2 pacienți (1,9% ÎI 95% [0,0-4,9]) din lotul 1 și la 5 pacienți (4,8% ÎI 95% [1,0-9,4]) din lotul 2, $\chi^2=1,330$; gl=1; p=0,249. Stările de hipercatabolism au fost înregistrate la 54 cazuri (51,4% ÎI 95% [42,5-61,2]) și 41 cazuri (39,0% ÎI 95% [30,3-48,1]) din lotul 1 și din lotul 2, $\chi^2=1,934$; gl=1; p=0,164.

Injuria renală acută a prezentat o complicație întâlnită la 2 cazuri (1,9% ÎI 95% [0,0-4,9] din lotul 1 și 4 cazuri (3,8% ÎI 95% [0,9-8,0]) din lotul 2, $\chi^2=0,686$; gl=1; p=0,407.

Edemul pulmonar de etiologie cardiogenă a fost observat la 2 pacienți (1,9% ÎI 95% [0,0-4,9]) din lotul 1 și la un singur pacient (1,0% ÎI 95% [0,0-3,1]) din lotul 2, $\chi^2=0,338$; gl=1; p=0,561.

Epanșamentul pericardic a fost notat la un singur pacient normoponderal cu PC (1,0% ÎI 95% [0,0-3,1]), $\chi^2=1,014$; gl=1; p=0,314.

Dereglările de ritm, precum fibrilația atrială paroxistică și tahicardie supraventriculară a fost notată la 6 pacienți din lotul 1 (5,7% ÎI 95% [2,0-6,9]) și la 5 pacienți din lotul 2 (4,7% ÎI 95% [1,3-6,7]), $\chi^2=1,672$; gl=3; p=0,643.

Evaluarea complicațiilor survenite pe parcursul spitalizării a arătat că, insuficiența respiratorie acută a fost înregistrată mai frecvent în lotul de pacienți cu obezitate.

Evoluția clinică a fost estimată în conformitate cu tratamentul administrat pe parcursul spitalizării. Toți pacienții au primit tratament antibacterian în conformitate cu *Protocolul Clinic Național Pneumonia Comunitară la adult* [203].

Astfel, combinarea preparatelor din grupul beta-lactame și macrolide a fost administrată la 26 (24,8%) pacienți din lotul 1 și la 16 (15,2%) pacienți din lotul 2, $\chi^2=2,976$; gl=1; p=0,084. Din toate grupele de antibiotice, asocierea preparatelor din grupul beta-lactamele cu fluorchinolone a fost cel mai frecvent administrată la pacienții din ambele loturi de studiu - 52 (49,5%) și 59 (56,2%) pacienți, lotul 1 și lotul 2, respectiv ($\chi^2=0,936$; gl=1; p=0,333).

Administrarea preparatelor din grupul beta-lactamelor și aminoglicozidelor (conform antibioticogramei) a fost necesară la 11 (10,5%) și 13 (12,4%) pacienți, $\chi^2=0,188$; gl=1; p=0,664; iar preparate din grupul carbapeneme a fost necesară la 16 (15,2%) și 9 (8,6%) pacienți din lotul 1 comparativ cu lotul 2, $\chi^2=2,225$; gl=1; p=0,136.

Din lotul 1 de cercetare, 2 (1,9%) pacienți au necesitat tratament cu preparate din grupul polimixinelor, iar din lotul 2 – 3 (2,9%) pacienți, $\chi^2=0,205$; $gl=1$; $p=0,651$. Glicopeptidele au fost necesare pentru indicație în cazul a 5 (4,8%) pacienți din ambele loturi, $\chi^2=0,000$; $gl=1$; $p=1,000$.

Administrarea preparatelor antibacteriene din grupul fluorchinolonelor respiratorii în monoterapie a fost necesară la 16 (15,2%) și 12 (11,4%) pacienți ($\chi^2=0,659$; $gl=1$; $p=0,417$), iar piperacilina/tazobactam au necesitat 8 (7,6%) și 11 (10,5%) pacienți, lotul 1 versus lotul 2, $\chi^2=0,521$; $gl=1$; $p=0,470$.

Tratamentul cu gluco-corticosteroizilor a fost necesară mai frecvent la subiecții din lotul 1 – 75 (71,4%) cazuri, comparativ cu cei din lotul 2 – 60 (57,1%) cazuri, $\chi^2=4,667$; $gl=1$; $p=0,031$. Administrarea corticosteroizilor la lotul de pacienți cu obezitate a fost necesară din cauza complicațiilor PC mai frecvent survenite la obezi (cum ar fi insuficiența respiratorie acută sau sindromul de detresă respiratorie acută).

De asemenea, și preparatele expectorante au fost indicate nesemnificativ mai frecvent la lotul de pacienți cu PC și obezitate – 74 (70,5%) pacienți, comparativ cu cei normoponderali și PC – 62 (59%) pacienți, $\chi^2=3,005$; $gl=1$; $p=0,083$. Administrarea preparatelor bronhodilatatoare a fost necesară în lotul 1 – 43 (41,0%) pacienți, comparativ cu lotul 2 – 32 (30,4%) pacienți, $\chi^2=2,510$; $gl=1$; $p=0,113$.

La lotul 1 de pacienți a fost observată necesitatea modificării tratamentului antibacterian după 72 de ore de la spitalizare în 28 (26,7%) cazuri, comparativ cu 22 (21,0%) cazuri în lotul 2, $\chi^2=0,945$; $gl=1$; $p=0,331$.

Pe fundal de tratament administrat și îngrijiri, a fost observată următoarea evoluție a pneumoniei, pe parcursul spitalizării: vindecare – 25 (23,8% ÎI 95% [16,0-32,4]) și 35 (33,3% ÎI 95% [28,4-41,9]) pacienți, $p=0,074$, ameliorare – 76 (72,4% ÎI 95% [64,3-81,0]) și 68 (64,4% ÎI 95% [57,8-73,5]) pacienți, $p=0,259$, deces (Tabelul 3.11.) – 4 (3,8% ÎI 95% [0,9-7,6]) și 2 (1,9% ÎI 95% [0,0-4,9]) pacienți, $p=0,371$, lotul 1 și lotul 2. Deși, fără semnificație statistică, a fost observată o rată mai mare de vindecare în rândul lotului de normoponderali, precum și un număr dublu de decese în lotul cu pacienți obezi.

Toți pacienții a căror evoluție clinică s-a soldat cu deces au dezvoltat formă severă a pneumoniei comunitare, au necesitat transfer în secția de terapie intensivă, au dezvoltat complicații severe, precum sindromul de detresă respiratorie a adultului, sepsis, sindromul de coagulare intravasculară diseminată, sindromul disfuncției multiple de organe, au necesitat suport ventilator non-invaziv, dar și intubație orotraheală. Pacienții au avut vârsta mai mare de 60 de ani, în mare parte au înregistrat valori crescute ale markerilor inflamatori, de liză tisulară și ai stresului oxidativ, iar radiologic au prezentat infiltrat inflamator multilobar/bilateral.

Tabelul 3.11. Cauza decesului pacienților cu PC pe parcursul spitalizării

Vârsta (ani) Genul (B/F)	IMC kg/m ²	Ziua îmbolnăvirii până la spitalizare	Leucocite X10 ⁹ /l	Proteina C reactivă, mg/l	PPOA μ M/l	Ziua decesului	Tratament antibacterian administrat	Extinderea radiologică	Complicații
1	2	3	5	6	7	8	9	10	11
71, B	47,4	3-a zi	10,28	124	55,70	9-a zi	Beta-lactame/ Fluoro-chinolone	Afectare multilobară/ bilaterală	IRA, SDRA, SCID, MODS
69, B	24,5	7-a zi	30,50	113	30,78	29-a zi	Piperacilina/Carba-penemi/ Poli-mixine	Afectare poli-segmentară/ bilaterală	Pneumo-mediastin, SCID, MODS, Injurie renală acută
79, B	24,5	5-a zi	22,9	22	52,0	2-a zi	Carba-penemi/ Beta-lactame	Afectare poli-segmentară/ bilaterală	MODS, IRA, SDRA
73, F	49,0	7-a zi	18,6	117,0	114,73	2-a zi	Beta-lactame/ Fluoro-chinolone	Afectare multilobară, bilaterală	Revărsat pleural, IRA, SCID, Șoc
61, B	36,2	7-a zi	15,0	89,0	123,01	8-a zi	Beta-lactame/ Fluoro-chinolone Carbapenemi	Afectare multilobară, bilaterală	IRA, SCID, MODS, TEAP
71, F	47,0	4-a zi	5,05	39,6	94,05	20-a zi	Beta-lactame/ Fluoro-chinolone	Afectare multilobară, bilaterală	IRA, SCID, Șoc, Sepsis, MODS,

Notă: B – bărbat, F – femeie, IRA – insuficiență respiratorie acută, SDRA – sindromul de detresă respiratorie acută, SCID – sindromul de coagulare intravasculară diseminată, MODS – sindromul disfuncției multiple de organe, TEAP – tromboembolia arterei pulmonare.

La etapa ulterioară a cercetării ne-am propus să supraveghem pacienții pe o durată de 30 zile. Supravegherea a fost efectuată telefonic sau prin spitalizări repetate, fiind apreciate datele clinice. Prin urmare, persistența tusei a fost menționată de 21 (20,0% Î 95% [12,7-28,6]) pacienți din lotul 1 și 10 (9,5% Î 95% [4,2-15,6]) pacienți din lotul 2, $\chi^2=5,606$; gl=2; p=0,061. Persistența expectorațiilor a fost relatată mai frecvent de subiecții cu obezitate - 12 (11,4% Î 95% [5,9-17,8])

pacienți, comparativ cu cei normoponderali - 4 (3,8% ÎÎ 95% [0,9-7,6]) pacienți, $\chi^2=4,428$; $gl=1$; $p=0,035$. Persistența semnelor de dispnee la fel au fost comune pentru lotul 1 – 44 (41,9% ÎÎ 95% [33,9-51,0]) comparativ cu lotul 2 - 17 (16,2% ÎÎ 95% [9,2-23,0]), $\chi^2=17,467$; $gl=1$; $p<0,0001$.

**Tabelul 3.12. Cauza decesului pacienților cu PC după externare
(pe parcursul urmăririi a 30 de zile)**

Vârsta (ani) Genul (B/F)	IMC kg/m ²	Leucocite X10 ⁹ /l	Proteina C reactivă, mg/l	PPOA μ M/l	Ziua agravării după externare	Tratament antibacterian administrat	Extinderea radiologică	Complicații
1	2	5	6	7	8	9	10	11
70, B	24, 0	14,6	3,7	55,8 9	12-a zi	Carbapene- neme	Afectare multilobară/bi- laterală	IRA, SDRA
63, F	42, 9	26,0	97,0	194, 88	9-a zi	Piperacili- na/Carba- peneme	Afectare polisegmentară bilaterală	IRA, SDRA, Revarsat pleural, TEAP, Sepsis
71, F	45, 0	16,8	23,0	151, 7	7-a zi	Carbapene- neme/ Fluoro- chinolone respiratorii	Afectare polisegmentară bilaterală	IRA, SDRA, TEAP, MODS

Notă: B – bărbat, F – femeie, IRA – insuficiență respiratorie acută, SDRA – sindromul de detresă respiratorie acută, MODS – sindromul disfuncției multiple de organe, TEAP – tromboembolia arterei pulmonare.

Ameliorarea clinică pe parcursul a 30 zile de la externare a fost relatată de 75 (71,4% ÎÎ 95% [62,7—78,3]) pacienți din lotul 1 și de 90 (85,7% ÎÎ 95% [78,2-99,1]) pacienți din lotul 2, $\chi^2=6,517$; $gl=1$; $p=0,011$.

Stări de agravare cu ulterioară spitalizare au fost observate la 20 (19,0% ÎÎ 95% [11,6-26,7]) pacienți din lotul 1 și 9 (8,6% ÎÎ 95% [3,6-14,4]) din lotul 2, $\chi^2=4,995$; $gl=1$; $p=0,025$. Evoluția clinică pe parcursul a 30 zile după externare soldată cu deces a fost înregistrată la 2 (1,9% ÎÎ 95% [0,0-4,9]) cazuri din lotul 1 și 1 (1,0% ÎÎ 95% [0,0-3,1]) caz din lotul 2 (Tabelul 3.12.). Conform celor expuse, pacienții cu obezitate au prezentat mai frecvent semne clinice persistente și agravarea stării pe parcursul a 30 zile de la externare, necesitând respitalizare.

După obținerea datelor comparative referitoare la comorbiditățile înregistrate, evoluția clinico-paraclinică și complicațiile pneumoniei comunitare între loturi, a fost efectuată analiza corelațională a acestora. Analiza corelațională a gradelor obezității cu comorbiditățile asociate, a demonstrat corelație puternică cu diabetul zaharat tip 2 ($rs=0,775$, $p<0,0001$), corelație moderată cu: prezența hipertensiunii arteriale esențiale ($rs=0,499$, $p<0,0001$), sindroamelor coronariene

cronice ($rs=0,506$, $p<0,0001$), dislipidemia ($rs=0,421$, $p=0,001$) și corelație slabă cu insuficiența cardiacă cronică ($rs=0,212$, $p=0,002$).

Analiza corelațională a gradelor de obezitate a demonstrat o corelație pozitivă, care a prezentat valoare semnificativă cu particularitățile clinice, precum: durata oxigenoterapiei prin mască ($rs=0,646$, $p<0,0001$), necesitatea ventilației mecanice ($rs=0,399$, $p=0,002$) și necesitatea ventilației non-invazive ($rs=0,549$, $p<0,0001$), durata semnelor de impregnare infecțioasă ($rs=0,263$, $p=0,018$), durata expectorației ($rs=0,463$, $p=0,001$), persistența dispneei ($rs=0,646$, $p<0,0001$), necesitatea de transfer în secția terapie intensivă ($rs=0,390$, $p=0,001$) și cu respitalizarea în primele 30 zile de la externare ($rs=0,372$, $p=0,015$).

Gradele obezitității au corelat moderat cu complicațiile survenite, în felul următor: cu insuficiența respiratorie acută ($rs=0,593$, $p<0,0001$), cu SDRA ($rs=0,464$, $p<0,0001$), cu stările de șoc ($rs=0,401$, $p=0,004$), sepsis ($rs=0,416$, $p=0,001$), SCID ($rs=0,416$, $p=0,001$), TEAP ($rs=0,416$, $p=0,001$) și dereglări de ritm ($rs=0,356$, $p=0,004$).

Cazul clinic, descris în continuare, vine să demonstreze particularitățile clinico-evolutive ale pneumoniei comunitare la pacientul obez.

Pacient, 53 ani, este spitalizat cu următoarele acuze: tuse slab productivă, frecventă, dispnee de caracter mixt, semne pronunțate de impregnare infecțioasă, manifestate prin astenie fizică marcată, cefalee și mialgii. Conform istoricului bolii, pacientul menționează un debut acut cu aproximativ 5-6 zile anterior spitalizării, a administrat tratament simptomatic (antiinflamatoare nesteroidiene) care a fost fără efect. Conform datelor anamnestice – suferă concomitent de patologia cardiacă de mai mulți ani (angor pectoral și hipertensiune arterială), administrează tratament periodic cu antiagregante, beta-blocante și blocantele receptorilor de angiotensină. La examenul obiectiv: tegumentele sunt cu nuanță cianotică, poziția forțată din cauza dispneei, temperatura corporală $38,5^{\circ}\text{C}$, tip constituțional hiperstenic, masa corporală 110 kg, înălțimea – 166 cm, IMC – $36,66\text{ kg/m}^2$, circumferința gâtului – 44 cm, circumferința brațului – 39 cm, circumferința abdomenului – 120 cm, circumferința șoldului – 107 cm, circumferința coapsei – 51 cm, raportul talie/șold – 1,12, raport talie/înălțime – 0,50. Frecvența respiratorie a fost de 24 respirații/minut, SpO_2 – 92%, tip respirator costo-abdominal, ambele hemitorace participă simetric în actul de respirație, percutor – sunet percutor mat cu predilecție subscapular bilateral, auscultativ – murmur vezicular diminuat subscapular bilateral. TA – 150/90 mmHg, FCC- 110/minut. Evaluarea scorurilor de severitate a fost cu următorul punctaj: scorul PSI PORT – 50 puncte (clasa II), scorul CURB-65 – 2 puncte, scorul DS-CRB-65 – 2 puncte, scorul SMART-COP-1 punct, scorul SIRS – 3 puncte.

Datele imagistice și de laborator la internare

Examenul bacteriologic al sputei a relevat prezența - *Streptococcus pyogenes* 10×7 UFC.

Testul diagnostic PCR pentru infecția COVID-19 a fost negativ.

Hemoleucograma: hemoglobina - 121 g/l; eritrocite - $3,2 \times 10^{12}/l$; trombocite - $394,0 \times 10^9/l$; leucocite – $11,7 \times 10^9/l$; eozinofile - 2,2%; bazofile – 0,5%; limfocite – 21%; neutrofile - 80,1%; monocite – 10%; VSH – 30 mm/oră. Conform datelor hemoleucogramei, se remarcă leucocitoză cu neutrofilie și creșterea valorilor VSH, ceea ce denotă un proces inflamator acut, probabil bacterian.



Figura 3.8. **Radiografia cutiei toracice, incidența postero-anterioară:** A – radiografia cutiei toracice efectuată în ziua 1-a de de spitalizare, relevă opacități pulmonare difuze, neomogene, de intensitate costală în câmpurile pulmonare medii și inferioare, bilateral; B - radiografia cutiei toracice efectuată în a 3-a zi de spitalizare, relevă progresia bilaterală a opacităților.

Analiza biochimică a sângelui: ureea – 11,8 mmol/l, creatinina – 90,0 $\mu\text{mol/l}$, bilirubina totală – 16,1 $\mu\text{mol/l}$, bilirubina conjugată – 9,1 $\mu\text{mol/l}$, glucoza – 7,9 mmol/l, ALAT – 96 U/L, ASAT-54 U/L, LDH - 320 U/L, colesterol total – 5,7 mmol/l, trigliceride – 1,14 mmol/l, HDL – 1,12 mmol/l, LDL – 3,45 U/L, K – 4,45 mmol/l, Na – 141 mmol/l, Ca – 2,63 mmol/l, protrombina – 82 %, fibrinogen – 6,9 g/l, INR – 1,2, D-dimeri – 0,67 $\mu\text{g/ml}$, proteina C reactivă – 30 mg/l, HbA1c – 5,6%, pro-BNP – 190 pg/ml. Conform rezultatelor analizei biochimice, poate fi constatată o creștere a nivelului seric al ureei, care se atribuie proceselor catabolice crescute, la fel, se observă creșterea nivelului seric al glicemiei *à jeun* și a colesterolului, care reprezintă factori de risc pentru sindromul cardiometabolic. Nivelul seric al lactatdehidrogenazei a fost crescut peste limitele normei de referință, precum și markerii inflamatori (proteina C reactivă și fibrinogenul). De asemenea, a fost identificat sindrom citolitic moderat (creșterea nivelului seric de ALAT și ASAT).

Markerii hepatitelor virale: HbsAg – negativ, antiHBc – negativ, antiHCV – negativ (au fost efectuați în contextul creșterii nivelului enzimelor hepatice, pentru diagnosticul diferențial al bolii ficatului gras asociat sindromului metabolic cu hepatitele virale).

Markerii stresului oxidativ: AGE-pentosidine like – 925,62 $\mu\text{M/L}$, AGE-vesperlysines like – 508,62 $\mu\text{M/L}$, PPOA – 242,96 $\mu\text{M/L}$, AAT (CUPRAC) – 2,04 $\mu\text{M/L}$, DAM – 13,71 $\mu\text{M/L}$, $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ – 89,09 $\mu\text{M/L}$, NO_2 – 64,93 $\mu\text{M/L}$, NO_3 – 24,16 $\mu\text{M/L}$, NO_2/NO_3 – 2,69, AAT (ABTS) – 118,179 $\mu\text{M/L}$, SH-grupe tiolice – 9,33 $\mu\text{M/L}$, SH-grupe libere – 106,34 $\mu\text{M/L}$, SH- grupe totale – 114,61 $\mu\text{M/L}$, catalaza – 36,49 $\mu\text{M/L}$. În conformitate cu rezultatele obținute ale analizei markerilor stresului oxidativ, se poate constata că markerii prooxidanți (produșii de glicare avansată silmilari cu pentosidină și vesperlisine, precum și produșii proteici de oxidare avansată) au fost semnificativ exprimați.

Electrocardiograma: Ritm sinus. FCC – 91 b/min. Axa electrică a cordului - intermediară. Semne de hipertrofie a ventriculului stâng.

Ultrasonografia organelor interne: Examenul ultrasonografic al organelor interne a relevat date de steatoză hepatică și hepatomegalie (ficat – dimensiuni: lobul drept 190 mm, lobul stâng: 130 mm; contur regulat și ecogenitate crescută, atenuarea posterioară a ecosemnalelor; schimbări difuze moderate în parenchimul ficatului). Diametrul venei porte – 1,3 cm, diametrul venei splenice - 0,57 cm. Pancreas: cap - 2,3 cm, corp - 2,2 cm, coadă – 2,2 cm. Ductul Wirsung nedilatat. Splina – dimensiuni 100x70 mm. Rinichii – dimensiuni: rinichiul drept - 120x90 mm, rinichiul stâng - 119x89 mm. Contur regulat, ecogenitate medie. Grosimea parenchimului renal - rinichiul drept – 10 mm, rinichiul stâng - 9 mm. Sistemul pielo-caliceal nedilatat. Concluzie: Schimbări moderate difuze în parenchimul ficatului, sugestive pentru steatoză hepatică. Hepatomegalie.

Echo-cardiografia: Indurația pereților aortei ascendente, valvei aortice și valvei mitrale. Hipertrofia peretelui ventriculului stâng și a septului interventricular. Funcția de pompă a miocardului ventriculului stâng este păstrată – 51%. Doppler Color Spectral: Regurgitarea Valvei Aortale gr. I, Valvei Mitrale gr. II, Valvei Tricuspidale gr. II și Valvei Arterei pulmonare gr. I. Hipertensiune pulmonară moderată. Presiunea sistolică în artera pulmonară = 41 mmHg. Dilatarea ușoară a atriului stâng (43 mm).

Diagnosticul clinic stabilit: Pneumonie comunitară bacteriană bilaterală, polisegmentară, cauzată de *Streptococcus pyogenes* 10*7 UFC, evoluție severă, scorul CURB-65 - 2 puncte. Insuficiență respiratorie acută gradul II. Cardiopatie hipertensivă. Hipertensiune arterială gr. II, risc adițional foarte înalt. ICC II NYHA. Dislipidemie mixtă. Hiperglicemie de stres. Boala ficatului gras asociată sindromului metabolic. Obezitate gradul II (OMS), $\text{IMC}=36,66 \text{ kg/m}^2$.

Din cauza agravării stării pe parcursul ultimelor 48 ore, a fost necesară efectuarea radiografiei toracelui (Figura 3.9.), care a relevat dinamică radiologică negativă (progresia

opacităților pulmonare, de intensitate costală, în câmpurile pulmonare medii și inferioare, bilateral).

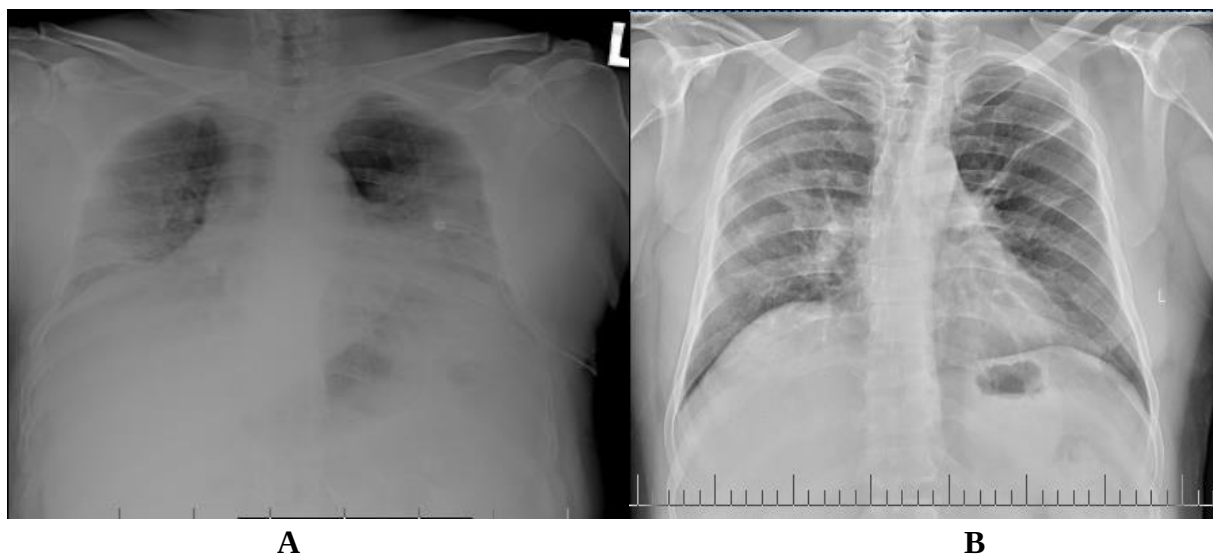


Figura 3.9. **Radiografia cutiei toracice, proiecția postero-anterior (dinamica):** A – radiografia cutiei toracice efectuată în dinamică la a 7-a zi de spitalizare, relevă dinamică negativă cu progresia opacității pulmonare difuze, neomogene, de intensitate costală în câmpurile pulmonare medii și inferioare, bilateral; B - radiografia cutiei toracice efectuată la externare relevă dinamică radiologică pozitivă, reabsorbția parțială a infiltratului inflamator.

Agravarea clinică s-a manifestat prin progresarea dispneei (SpO_2 - 88%), frecvența respiratorie >30 respirații/minut, frecvența contracțiilor cardiace >120 bătăi/minut, febră $>38,5^\circ\text{C}$, dinamica negativă a analizelor de laborator (leucocite – $14,0 \times 10^9/\text{l}$; neutrofile - 86%; VSH – 42 mm/oră, fibrinogen – 6,1 g/l, LDH – 490 u/l, proteina C reactivă – 43 mg/l), echilibrul acido-bazic: pH-7,55, PaO_2 – 67 mmHg, PaCO_2 - 30 mmHg, FiO_2 - 21%, indicele de oxigenare – 319, HCO_3^- - 21 mEq/l. Prin urmare, a fost necesar transferul pacientului în secția de terapie intensivă.

Durata de tratament în secția de terapie intensivă a fost de 5 zile, pacientul a fost supus ventilației mecanice non-invazive pe parcursul a 48 ore, a fost administrat tratament antibacterian combinat (fluorochinolone respiratorii și cefalosporine de generația IV) și cel pentru comorbidități (antihipertensiv). Starea pacientului a înregistrat dinamică pozitivă, atât clinic – ameliorarea simptomelor respiratorii (regresia semnificativă a dispneei și tusei, creșterea nivelului SpO_2), de impregnare infecțioasă (a cedat sindromul febril), cât și paraclinică: regresia indicilor proinflamatori și de liză tisulară (proteina C reactivă – 20,1 mg/l, fibrinogen – 4,1 g/l, leucocite – $9,4 \times 10^9/\text{l}$; neutrofile - 79%; VSH - 28 mm/oră, LDH - 251 u/l), cât și imagistică (reabsorbția parțială a infiltratului inflamator bilateral). Pacientul a fost transferat în secția Terapie Generală. După o perioadă totală de 15 zile de spitalizare, dintre care - 5 zile de tratament în secția terapie intensivă, pacientul a fost externat la domiciliu cu ameliorare importantă a datelor clinice și

rezoluție aproape completă a infiltratului pneumonic. După externare, pacientul a fost monitorizat pe o perioadă de 30 zile, fiind observată următoarea evoluție clinică: dispariția tusei – la a 9-a zi după externare, dispariția dispneei – la a 11-a zi de la externare, dispariția sindromului astenic la a 14-a zi de la externare, reabsorbția infiltratului inflamator la examenul radiologic la a 7-a zi de la externare .

Cazul clinic prezentat expune evoluția pneumoniei comunitare la un pacient cu obezitate. Prin urmare, s-a observat că pneumonia în acest caz, a avut un debut acut cu semne de impregnare infecțioasă și insuficiență respiratorie marcată. Analizele de laborator au prezentat un proces inflamator exprimat (nivelul crescut al VSH, leucocitoză cu netrofilie, nivelul seric elevat al fibrinogenului, proteinei C reactive și al lactatdehidrogenazei). De asemenea, evaluarea markerilor stresului oxidativ susține expresia proceselor prooxidante (nivel seric elevat al AGE-pentosidine like și AGE-vesperlysines like). La radiografia toracelui s-a observat implicare radiologică bilaterală și progresarea avansării opacităților pulmonare. Din cauza stării generale grave, afectării radiologice progresive și semnelor de insuficiență respiratorie acută a fost necesar transferul în secția de terapie intensivă și aplicarea ventilației mecanice non-invazive. Durata de aflare în secția de terapie intensivă a fost de 5 zile, iar durata totală de spitalizare a fost de 15 zile. Pacientul a primit tratament antibacterian și simptomatic, starea fiind cu ameliorare atât clinică, cât și paraclinică.

3.4. Markerii statutului prooxidant și antioxidant în cadrul pneumoniilor comunitare la pacienții cu obezitate

Un alt obiectiv al cercetării a propus evaluarea markerilor stresului oxidativ la pacienții obezi comparativ cu cei normoponderali în cadrul PC.

Au fost examinați atât parametrii statutului prooxidant (produșii finali de glicare avansată similari cu pentosidină și similari cu vesperlisine, produși proteici de oxidare avansată, dialdehidă malonică, metaboliții oxidului nitric), cât și antioxidant (activitatea antioxidantă totală (CUPRAC), activitatea antioxidantă totală (ABTS), compușii tiolici și catalaza).

Aprecierea markerilor prooxidanți (Tabelul 3.13.) în obezitate are o importanță majoră din punctul de vedere fiziopatologic și clinic, deoarece acești markeri oferă informații esențiale despre balanța stresului oxidativ, un mecanism central în manifestările metabolice ale obezității.

Drept urmare, conform rezultatelor obținute, produșii finali de glicare avansată similare cu pentosidină (AGE-pentosidine like, $\mu\text{M/L}$) (Figura 3.10.) au constituit semnificație statistică între loturi, prezentând valori mai expresive în grupul de pacienți cu PC și obezitate – $577,92 \pm 322,62$, (ÎÎ 95% [515,48-640,36]), comparativ cu lotul de pacienți cu PC normoponderali - $485,82 \pm 251,05$, (ÎÎ 95% [437,23-534,40]), $F=5,330$, $p=0,022$. În scopul aplicării practice și încadrarea în evoluția

severă a pneumoniilor comunitare au fost determinate valorilor prag a produşilor finali de glicare avansată similari cu pentosidină: pentru pacienţii cu obezitate fiind $\geq 506,58 \mu\text{M/L}$.

Tabelul 3.13. **Markerii statutului prooxidant ai stresului oxidativ**

Markerii prooxidanţi ($\mu\text{M/L}$)	Lotul 1 (PC/Obezitate)			Lotul 2 (PC/N)			F	p
	Media	DS ($\pm$)	ÎÎ 95%	Media	DS ($\pm$)	ÎÎ 95%		
AGE-pentosidine like	577,92	322,62	515,48-640,36	485,82	251,05	437,23-534,40	5,330	0,022
AGE-vesperlysine s like	737,98	354,17	669,44-806,53	725,51	600,12	609,37-841,64	0,034	0,855
PPOA	97,51	64,95	84,94-110,08	80,39	49,26	70,86-89,93	4,692	0,033
DAM	39,40	8,96	17,67-40,14	20,68	10,61	18,63-22,74	2,892	0,046
NO_2+NO_3	60,83	9,95	58,91-62,76	60,10	10,26	58,10-62,09	0,227	0,599
NO_2	45,24	8,31	43,63-46,85	44,65	7,12	43,27-46,03	0,298	0,585
NO_3	16,14	5,60	15,05-17,22	16,61	6,33	15,39-17,84	0,335	0,563
NO_2/NO_3	3,34	2,27	2,90-3,78	4,77	1,7	1,48-8,07	0,731	0,393

Notă: AGE-pentosidine like – produşi finali de glicare avansată similari cu pentosidină, AGE-vesperlysines like – produşi finali de glicare avansată similari cu vesperlysine, PPOA – produşi proteici de oxidare avansată, DAM – diadehida malonică, NO_2 – nitrit, NO_3 – nitrat.

Valoarea medie a produşilor proteici de oxidare avansată ($\mu\text{M/L}$) (Figura 3.11.) în lotul 1 a fost $97,51 \pm 64,95$, (ÎÎ 95% [84,94-110,08]), comparativ cu lotul 2 - $80,39 \pm 49,26$, (ÎÎ 95% [70,86-89,93]), $F=4,692$, $p=0,033$. În scopul aplicării practice şi încadrarea în evoluţia severă a pneumoniilor comunitare au fost determinate valorile prag a PPOA pentru pacienţii cu obezitate, fiind $\geq 72,87 \mu\text{M/L}$ (Certificat de inovator Nr. 6437 din 20 ianuarie 2026, Anexa 7; Act de implementare Nr.10, Anexa 8).

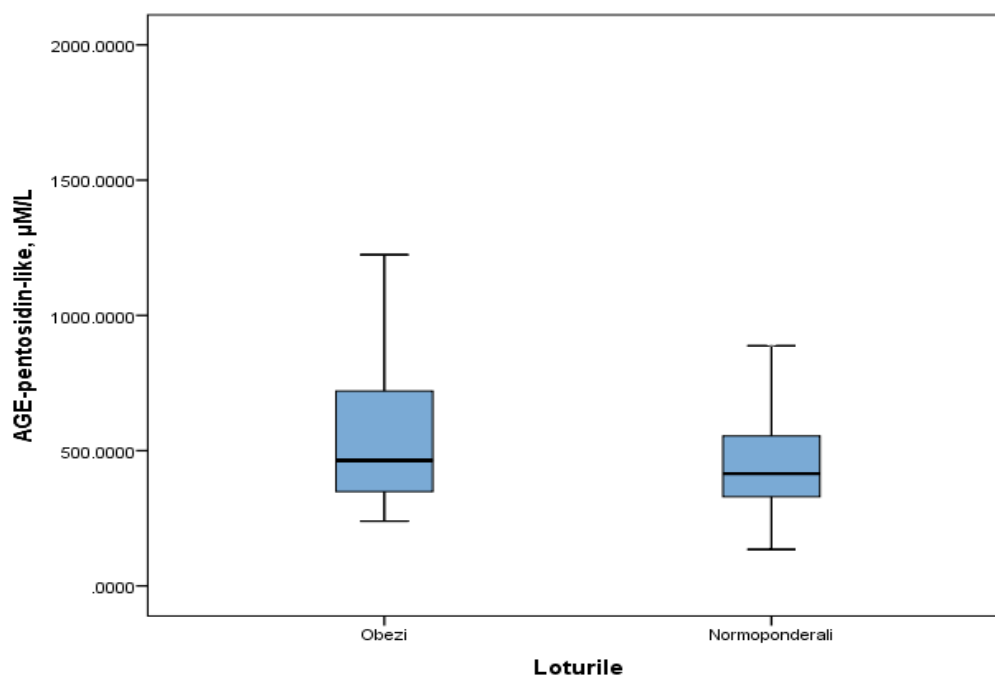


Figura 3.10. **Valoarea medie a produșilor finali de glicare avansată similari cu pentosidină (AGE-pentosidine like, μM/L)**

Creșterea nivelului seric a PPOA în raport cu alți markeri prooxidanți, se explică prin faptul că oxidarea proteinelor este mai expresivă. În cazul pneumoniei comunitare, PPOA sunt markeri specifici inclusiv ai oxidării mediate de neutrofile. La subiecții obezi, stresul oxidativ este dominat de oxidarea proteinelor mediată de neutrofile. PPOA sunt amplificatori ai activării TNF, creșterii speciilor reactive de oxigen și menținerea inflamației [249].

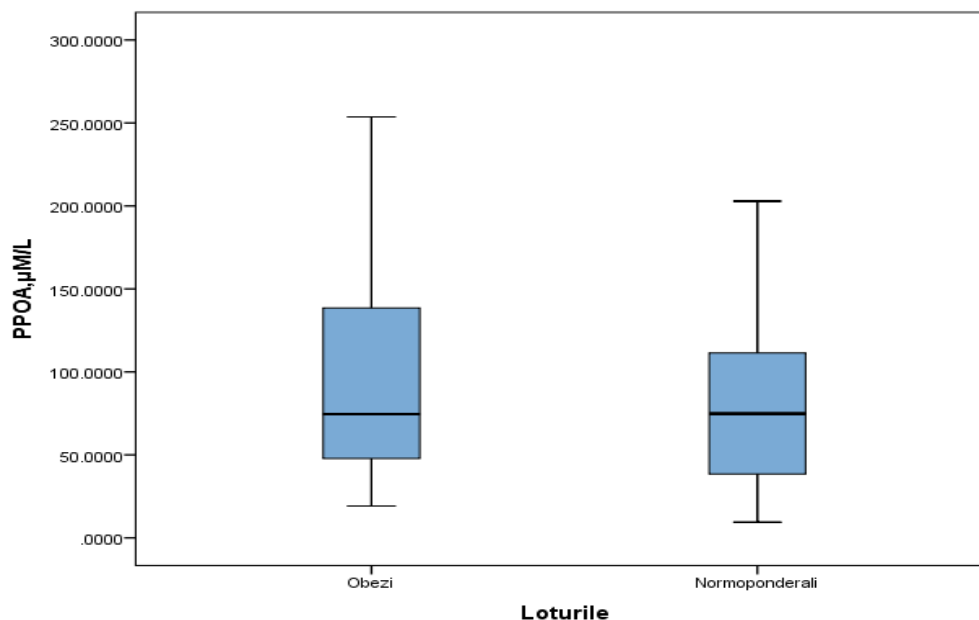


Figura 3.11. **Valoarea medie a produșilor proteici de oxidare avansată la obezi și normoponderali cu PC**

Dialdehida malonică (DAM, $\mu\text{M/L}$), metabolitul peroxidării lipidice, de asemenea a prezentat diferență statistică a nivelului seric între loturile de cercetare: $39,40 \pm 8,96$, (Î 95% [17,67-40,14]) și $20,68 \pm 9,61$, (Î 95% [18,63-22,74]), lotul 1 și lotul 2, $F=2,892$, $p=0,046$.

Au fost examinați și metaboliții oxidului nitric, dintre care NO_2 , NO_3 , NO_2/NO_3 și NO_2+NO_3 . Valorile serice ale NO_2 ($\mu\text{M/L}$) au constituit în lotul 1 - $45,24 \pm 8,3$, (Î 95% [43,63-46,85]) și în lotul 2 - $44,65 \pm 7,12$, (Î 95% [43,27-46,03]), $F=0,298$, $p=0,585$; valorile medii ale NO_3 ($\mu\text{M/L}$) au constituit $16,14 \pm 5,60$, (Î 95% [15,05-17,22]) și $16,61 \pm 6,33$ (Î 95% [15,39-17,84]), $F=0,335$, $p=0,563$. Raportul NO_2/NO_3 a fost de $3,34 \pm 2,27$, (Î 95% [2,90-3,78]) și $4,77 \pm 1,7$, (Î 95% [1,48-8,07]), $F=0,731$, $p=0,393$; iar NO_2+NO_3 a constituit $60,83 \pm 9,95$, (Î 95% [58,91-62,76]) și $60,10 \pm 10,26$, (Î 95% [58,10-62,09]), $F=0,227$, $p=0,599$, lotul 1 și lotul 2, respectiv.

Tabelul 3.14. **Markerii statutului antioxidant ai stresului oxidativ**

Markerii antioxidanți	Lotul 1 (PC+Obezitate)			Lotul 2 (PC/N)			F	p
	Media	DS ($\pm$)	Î 95%	Media	DS ($\pm$)	Î 95%		
AAT (ABTS)	128,04	19,52	124,2- 131,82	124,52	20,13	120,6- 128,42	1,648	0,201
AAT (CUPRAC)	29,14	12,69	21,26- 37,07	26,33	10,93	18,99- 33,67	0,267	0,606
SH-grupe totale	192,68	137,78	166,0- 219,34	156,95	94,99	138,5- 175,33	4,786	0,030
SH-grupe tiolice	7,21	3,67	6,50- 7,92	6,84	3,41	6,18- 7,50	0,577	0,448
SH-grupe libere	148,0	81,97	132,1- 163,91	131,44	68,24	118,2- 144,65	2,543	0,112
Catalaza	37,07	10,70	35,00- 39,14	37,34	27,63	32,00- 42,69	0,009	0,925

Notă: AAT (ABTS) – activitatea antioxidantă totală după metoda ABTS, AAT (CUPRAC) – activitatea antioxidantă totală după metoda CUPRAC.

Reieșind din faptul că reacțiile de oxidare sunt contrabalansate de reacțiile de reducere, au fost estimate rezultatele statutului antioxidant ale stresului oxidativ, expuse în tabelul 3.14.

Astfel, conform datelor prezentate, activitatea antioxidantă totală (metoda ABTS, $\mu\text{M/L}$) a constituit valori nesemnificative statistic între loturi: $128,04 \pm 19,52$, (ÎÎ 95% [124,26-131,82]) în lotul 1 și $124,52 \pm 20,13$ în lotul 2, (ÎÎ 95% [120,63-128,42]), $F=1,648$, $p=0,201$.

De asemenea, și activitatea antioxidantă totală (metoda CUPRAC, $\mu\text{M/L}$) nu a prezentat valori cu semnificație statistică între lotul 1 și lotul 2: $29,14 \pm 12,69$, (ÎÎ 95% [21,26-37,07]) și $26,33 \pm 10,93$, (ÎÎ 95% [18,99-33,67]), $F=0,267$, $p=0,606$.

Totodată, pentru a preciza statutul antioxidant, au fost analizați și compușii tiolici (SH-grupe totale, SH-grupe tiolice și SH-grupe libere). Datele obținute (Figura 3.12.), estimează că pacienții cu obezitate și PC au prezentat semnificație statistică a valorilor SH-grupe totale ($\mu\text{M/L}$), comparativ cu pacienții cu PC normoponderali: $192,68 \pm 137,78$, (ÎÎ 95% [166,01-219,34]) și $156,95 \pm 94,99$, (ÎÎ 95% [138,56-175,33]), $F=4,786$, $p=0,030$, ceea ce denotă că pacienții cu obezitate, totuși, păstrează reacția protectivă împotriva radicalilor liberi.

Valorile serice expresive ale SH-grupe totale în raport cu alți markeri antioxidanți se explică prin faptul că aceste molecule reacționează cel mai rapid la speciile reactive de oxigen. Această particularitate contribuie la direct la eliminarea radicalilor liberi sau neutralizarea acestora. Deoarece SH-grupe totale sunt primele care răspund la procesele stresului oxidativ, modificările concentrației acestora apare devreme, ceea ce face acești markeri foarte expresivi și ușor de identificat în serul sangvin [202, 225].

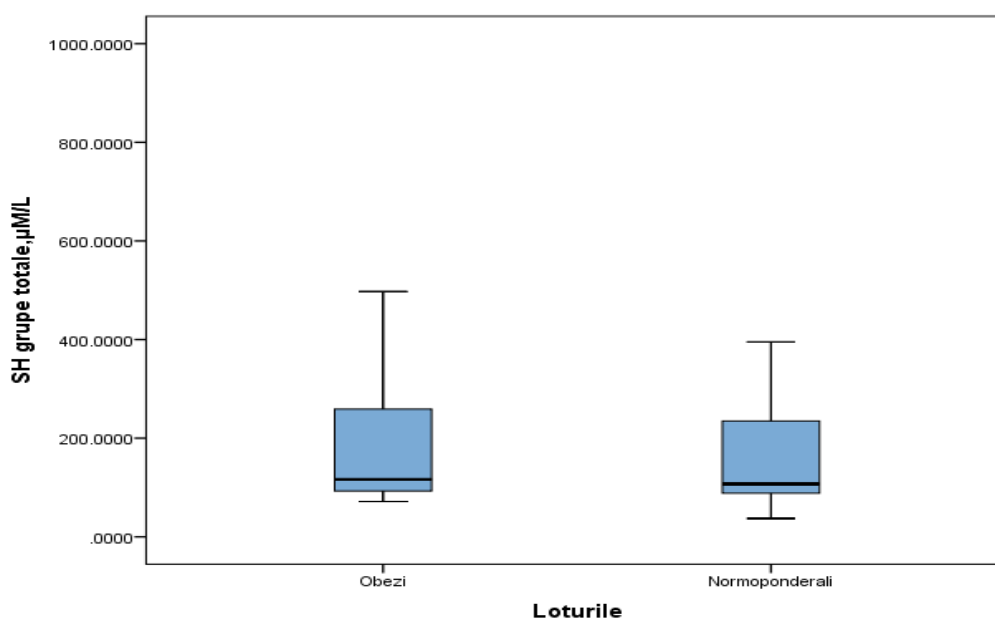


Figura 3.12. Valorile SH-grupe totale în conformitate cu lotul de cercetare

Alți derivați ai compușilor tiolici evaluați, sunt SH-grupe tiolice, cu valori ($\mu\text{M/L}$) de $7,21 \pm 3,67$, (ÎÎ 95% [6,50- 7,92]) lotul 1 și $6,84 \pm 3,41$, (ÎÎ [6,18-7,50]) lotul 2, fără semnificație statistică ($F=0,577$, $p=0,448$) și SH-grupe libere ($\mu\text{M/L}$), care a prezentat valori de $148,0 \pm 81,97$

(Î 95% [132,18-163,91]) în lotul 1 versus 131,44±68,24, (Î 95% [118,24-144,65]), lotul 2 (F=2,543; p=0,112).

Ulterior, a fost analizată activitatea enzimei catalaza, care nu a prezentat semnificație statistică între loturi, prezentând valori ($\mu\text{M/L}$) aproape identice: 37,07±10,70, (Î 95% [35,00-39,14]) pentru lotul 1 și 37,34±27,63, (Î 95% [32,00-42,69]), lotul 2, F=0,009, p=0,925.

În contextul stresului oxidativ, datele obținute demonstrează reacția compensatorie a organismului în condiții de obezitate de a se proteja de acțiunea markerilor prooxidanți. În primul rând, acest lucru se explică prin creșterea compensatorie a valorilor SH-grupe totale, care sunt extrem de reactive. Acești compuși sunt extrem de dinamici și se activează rapid chiar și în condițiile unui stres oxidativ minor. Epuizarea SH-grupelor totale este un indicator sensibil al dezechilibrului oxidativ [147, 202].

La etapa următoare am efectuat analiza corelațională dintre gradele de obezitate și nivelul seric al markerilor stresului oxidativ, în rezultat, am obținut o corelație semnificativă pozitivă puternică cu nivelul PPOA ($r_s=0,616$, $p<0,0001$), și corelație moderată cu: nivelul AGE-pentosidine like ($r_s=0,503$, $p<0,0001$), nivelul DAM ($r_s=0,439$, $p=0,001$), nivelul NO_2+NO_3 ($r_s=0,337$, $p=0,007$) și nivelul NO_2 ($r_s=0,406$, $p=0,001$).

De asemenea, am obținut o corelație puternică a severității pneumoniei cu markerii prooxidanți: AGE-pentosidine like ($r_s=0,621$, $p<0,0001$), și corelație moderată cu nivelul PPOA ($r_s=0,528$, $p<0,0001$).

3.5. Particularitățile indicilor antropometrici ai obezității și riscul cardiometabolic în pneumonia comunitară la pacienții obezi

Reieșind din faptul că obezitatea prezintă o componentă importantă a riscului metabolic și a sindromului cardiometabolic, ne-am propus să analizăm și aceste aspecte în subcapitolul care urmează.

La etapa ulterioară a cercetării au fost evaluați indicii antropometrici ai pacienților din ambele loturi de studiu. Conform datelor literaturii de specialitate, la momentul actual, cel mai frecvent indice al obezității este IMC, bazat pe măsurarea înălțimii, greutateii și raportul acestor dimensiuni [265].

Astfel, înălțimea medie (cm) a pacienților lotului 1 a fost de 163,96±7,12, iar a celor din lotul 2 a fost de 175,21±60,12, (F=329, p=0,058). Valoarea medie a masei corporale (kg) a participanților din lotul 1 a constituit 102,03±19,81, iar din lotul 2 - 68,50±8,33, (F=255,473, $p<0,0001$).

Concomitent cu IMC, o serie de studii [140, 201, 263] aplică și alți indici antropometrici pentru evaluarea obezității, precum circumferințele gâtului, brațului, abdomenului, șoldului, coapsei, plica cutanată, raportul talie/șold și raportul talie/înălțime.

Tabelul 3.15. Valorile indicilor antropometrici

Datele antropometrice	Lotul 1 (PC/Obezitate)			Lotul 2 (PC/normoponderali)			F	p
	Media	DS (±)	Î 95%	Media	DS (±)	Î 95%		
IMC (kg/m ²)	37,74	6,09	36,56- 38,92	23,57	1,31	23,32- 23,83	542,172	<0,0001
Masa corporală (kg)	102,03	19,81	98,19- 105,86	68,50	8,33	66,88- 70,11	255,473	<0,0001
Circumferința gâtului (cm)	47,16	39,22	39,57- 54,75	33,86	3,62	33,15- 34,57	11,976	0,001
Circumferința brațului (cm)	38,05	6,22	36,82- 39,25	28,29	3,31	27,65- 28,93	201,351	<0,0001
Circumferința abdomenului (cm)	117,17	13,70	114,52- 119,8	85,90	7,82	84,38- 87,41	412,482	<0,0001
Circumferința șoldului (cm)	110,28	14,59	107,45- 113,1	96,03	40,1 0	88,27- 103,79	11,702	0,001
Circumferința coapsei (cm)	53,39	11,17	51,23- 55,55	42,40	4,79	41,47- 43,29	85,859	<0,0001
Plica cutanată (cm)	6,66	4,63	5,77- 7,56	2,79	0,37	1,68- 4,77	119,748	<0,0001
Raport talie/șold	1,07	0,09	1,05- 1,09	0,89	0,10	0,87- 0,91	161,203	<0,0001
Raport talie/înălțime	1,44	0,59	0,08- 2,89	0,49	0,45	0,49- 0,50	11,710	0,001

Conform datelor tabelului 3.15, valoarea medie a IMC (kg/m²) în lotul cu obezitate a fost de 37,74±6,09, iar în lotul cu normoponderali - 23,57±1,31 (F=542,172, p<0,0001), circumferința gâtului (cm) a constituit 47,16±39,22 în lotul cu pacienți obezi și PC și 33,86±3,62 în lotul cu pacienți normoponderali și PC, prezentând semnificație statistică între loturi (F=11,976; p=0,001).

Circumferința brațului (cm) la fel a prezentat o semnificație statistică: în lotul 1 fiind de $38,05 \pm 6,22$ și în lotul 2 - $28,29 \pm 3,31$, ($F=201,351$; $p<0,0001$).

Obezitatea abdominală a fost apreciată în conformitate cu valorile circumferinței abdominale (cm), care s-au dovedit a fi mai exprimată la subiecții din lotul de studiu – $117,17 \pm 13,70$, comparativ cu subiecții din lotul 2 – $85,90 \pm 7,82$ ($F=412,482$; $p<0,0001$).

Circumferința șoldului a fost necesar de apreciat cu scop de a determina raportul talie/șold, și, la fel a fost semnificativ mai mare în lotul 1 - $110,2 \pm 14,59$ cm, comparativ cu $96,03 \pm 40,10$ cm în lotul 2, ($F=11,702$; $p<0,0001$).

Raportul talie/șold (Figura 3.13.), a constituit $1,07 \pm 0,09$ pentru pacienții din lotul 1 și $0,89 \pm 0,10$ pentru pacienții din lotul 2 de studiu, ceea ce a prezentat semnificație statistică semnificativă între loturi ($F=161,20$; $p<0,0001$).

Raportul talie/șold mai mare decât 1,0 este cunoscut ca și factor de risc pentru bolile cardiovasculare și metabolice, ceea ce a fost observat și în studiul nostru, astfel încât, în rândul pacienților cu obezitate au fost mai frecvent întâlnite hipertensiunea arterială și diabetul zaharat.

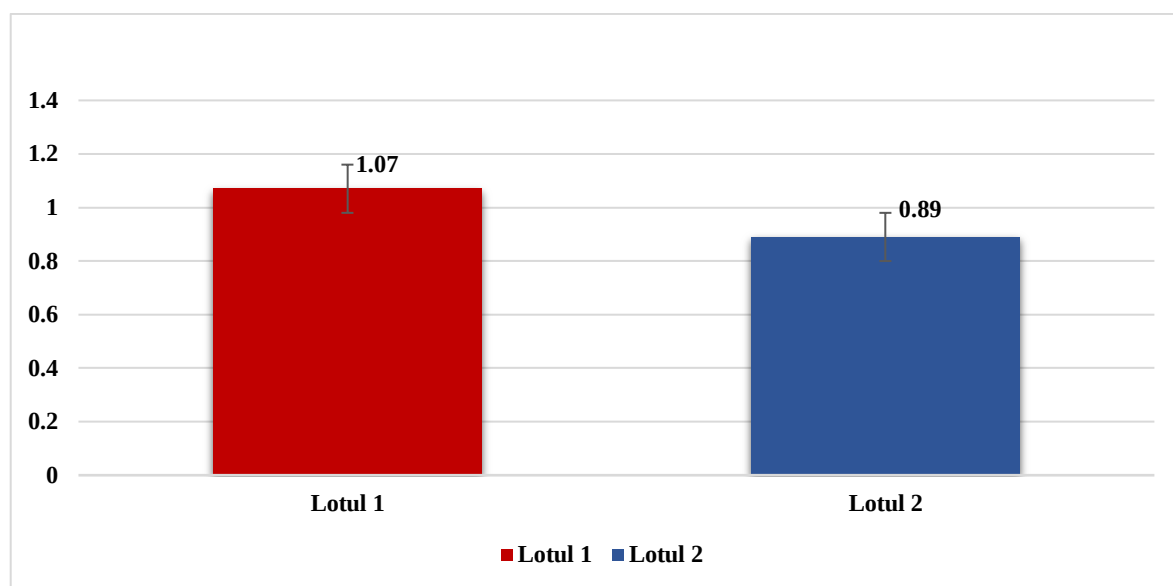


Figura 3.13. Raportul talie/șold, în conformitate cu loturile de studiu

Raportul talie/înălțime (Figura 3.14.), care este un important predictor de morbiditate și mortalitate cardiovasculară, a fost semnificativ mai mare în lotul cu pacienți obezi și PC $1,44 \pm 0,59$, comparativ cu lotul de pacienți cu PC normoponderali – $0,49 \pm 0,45$, ($F=11,710$; $p=0,001$).

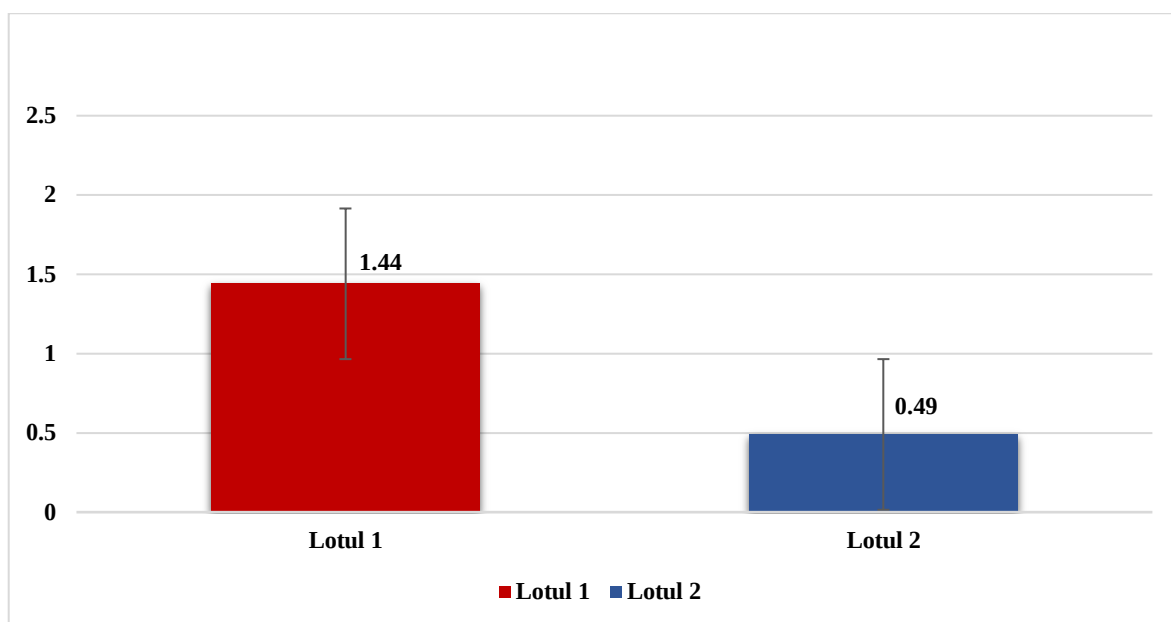


Figura 3.14. Raportul talie/înălțime în conformitate cu loturile de studiu

În continuare am efectuat analiza corelațională a severității PC la obezi cu valorile indicilor antropometrici, care a demonstrat o corelație foarte puternică cu raportul talie/înălțime ($r_s=0,90$, $p<0,0001$), IMC ($r_s=0,85$, $p<0,0001$), masa corporală ($r_s=0,72$, $p<0,0001$), circumferința brațului ($r_s=0,70$, $p<0,0001$), circumferința abdomenului ($r_s=0,81$, $p<0,0001$) și o corelație puternică cu raportul talie/șold ($r_s=0,66$, $p<0,0001$) și plica cutanată ($r_s=0,60$, $p<0,0001$). Conform acestor date, poate fi concluzionat că indicii antropometrici influențează gradul de severitate al PC.

Pentru a estima factorii de risc în cadrul sindromului metabolic, am evaluat valoarea serică a glucozei *à jeun*, care a stabilit valori serice mai înalte în lotul 1 de studiu – $8,55 \pm 4,29$ mmol/l, (ÎÎ 95% [7,72-9,38]), iar în lotul 2 – $7,00 \pm 2,96$ mmol/l (ÎÎ 95% [6,51-7,66]), $F=8,342$; $p=0,004$. Stările de hiperglicemie au fost notate la 52 (49,5%) pacienți din lotul 1 și 39 (37,1%) din lotul 2, $\chi^2=3,227$; $gl=1$; $p=0,070$; iar stările de hipoglicemie au fost semnalate la 4 (3,8%) din lotul 1 și respectiv 3 (2,9%) pacienți din lotul 2, $\chi^2=0,148$; $gl=1$; $p=0,701$.

Prin urmare, am evaluat și indicii lipidogramei (Tabelul 3.16.), unde am înregistrat că valorile medii ale colesterolului total, deși au fost ușor mărite în lotul de studiu, nu a prezentat semnificație între loturi, fiind de $5,89 \pm 2,83$ mmol/l în lotul 1, comparativ cu $5,04 \pm 2,02$ mmol/l în lotul 2, $F=1,127$, $p=0,290$.

Fracția HDL a colesterolului nu a prezentat diferență între loturi, deși a avut valori ușor crescute la pacienții din lotul de studiu – $1,78 \pm 0,61$ mmol/l, comparativ cu cei din lotul de comparație – $1,26 \pm 0,51$ mmol/l, ($F=0,484$, $p=0,487$).

Valorile fracției LDL a colesterolului, de asemenea, nu au prezentat diferență statistică semnificativă între loturi ($3,53 \pm 1,06$ mmol/l versus $3,13 \pm 0,81$ mmol/l) la pacienții cu obezitate și PC comparativ cu cei normoponderali, $F=0,586$, $p=0,237$.

Trigliceridele au înregistrat valori peste norma de referință în lotul 1 – $3,32 \pm 1,75$ mmol/l, comparativ cu lotul 2 - $1,29 \pm 0,58$ mmol/l, $F=1,408$, $p=0,002$.

Examenul profilului lipidic (Tabelul 3.16.) relevă că, deși fără diferență statistică valoarea medie a colesterolului este mai exprimată și trece de limitele de referință în grupul subiecților obezi, iar valoarea medie a trigliceridelor a înregistrat diferență statistică între loturi.

Tabelul 3.16. **Valorile indicilor lipidogramei între loturile de studiu**

Profilul lipidic	Lotul 1 (PC/Obezitate)			Lotul 2 (PC/normoponderali)			F	p
	Medi a	DS ($\pm$)	IÎ 95%	Medi a	DS ($\pm$)	IÎ 95%		
Colesterol total	5,89	2,33	4,67-7,12	5,04	5,22	4,03-2,05	1,127	0,290
HDL-C	1,78	0,61	0,30-3,25	1,26	0,51	1,16-1,36	0,484	0,487
LDL-C	3,53	1,06	3,33-3,74	3,13	0,81	2,57-3,28	0,586	0,237
Trigliceride	3,32	1,75	0,06-6,7	1,29	0,58	1,18-141	1,408	0,002

Notă: HDL – C – lipoproteine cu densitate înaltă, LDL – C - lipoproteine cu densitate joasă.

La etapa următoare am evaluat riscul cardiometabolic, care a fost estimat în conformitate cu scorul SCORE, SCORE-2 în cazul pacienților cu vârsta mai mare de 65 ani și SCORE-2 OP la pacienții cu vârsta mai mare de 70 ani și prezența a cel puțin a 3 criterii caracteristice sindromului metabolic.

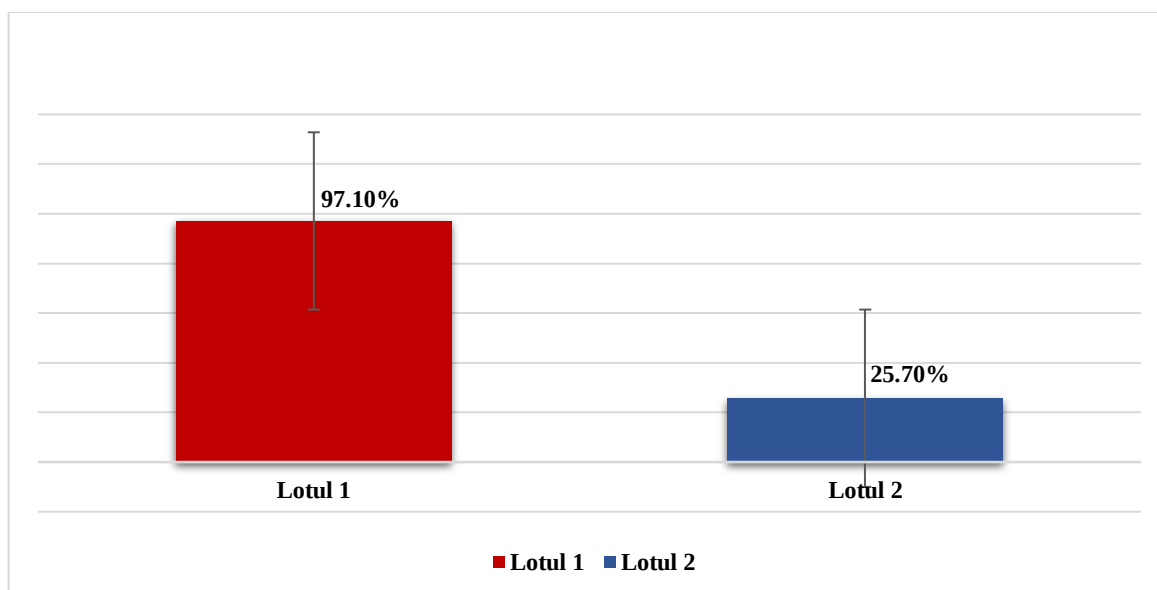


Figura 3.15. **Frecvența asocierii sindromului metabolic la lotul de pacienți obezi cu PC, comparativ cu cei normoponderali**

Astfel, conform figurei 3.15, în care este expusă prezenței sindromului metabolic, observăm că lotul subiecților cu obezitate, înregistrează mai frecvent prezența sindromului, comparativ cu cei normoponderali: 102 (97,1%) versus 27 (25,7%), ($\chi^2=15,103$; $gl=6$; $p=0,016$). Acest lucru explică asocierea comorbidităților multiple, în special cardiovasculare, la grupul de pacienți obezi.

Scorul SCORE2/SCORE2-OP, utilizat cu scop de estimare a riscului de mortalitate cardiovasculară pe termen de 10 ani, a înregistrat următoarele date: riscul mai mic de 1% a fost calculat pentru 6 (5,7%) pacienți din lotul 1 și 12 (11,4%) pacienți din lotul 2, $p=0,241$; riscul de 1-2% a fost calculat pentru 3 (2,9%) pacienți versus 13 (12,4%) pacienți, $p=0,270$; riscul de 3-4% a fost atribuit la 10 (9,5%) cazuri versus 14 (13,3%) cazuri, $p=0,418$.

Tabelul 3.17. Estimarea riscului de mortalitate cardiovasculară la pacienții cu obezitate în conformitate cu scorul SCORE2-OP

Scorul SCORE2-OP	Lotul 1 (PC/Obezi) N=105		Lotul 2 (PC/N) N=105		p
	N	%; ÎÎ 95%	N	%; ÎÎ 95%	
<1%	6	5,7%; ÎÎ 95% (1,8-10,6)	12	11,4%; ÎÎ 95% (5,7-17,8)	$p=0,241$
1-2%	3	2,9%; ÎÎ 95% (0,0-6,5)	13	12,4%; ÎÎ 95% (6,3-19,0)	$p=0,270$
3-4%	10	9,5%; ÎÎ 95% (4,1-15,5)	14	46,8%; ÎÎ 95%(38,9-58,3)	$p=0,418$
5-9%	18	17,1%; ÎÎ 95% (10,0-24,5)	51	13,3%; ÎÎ 95% (7,1-19,8)	$p=0,016$
10-14%	10	9,5%; ÎÎ 95% (4,3-15,2)	5	4,8%; ÎÎ 95% (1,0-8,9)	$p=0,529$
>15%	58	56,0%; ÎÎ 95% (44,1-63,2)	10	9,5%; ÎÎ 95% (4,5-15,5)	$p<0,0001$

Notă: <1% - risc de mortalitate pe parcursul următorilor 10 ani mai mic de 1%; 1-2% - risc de mortalitate pe parcursul următorilor 10 ani între 1-2%; 3-4% - risc de mortalitate pe parcursul următorilor 10 ani între 3-4%; 5-9% - risc de mortalitate pe parcursul următorilor 10 ani între 5-9%; 10-14% - risc de mortalitate pe parcursul următorilor 10 ani între 10-14%; >15% - risc de mortalitate pe parcursul următorilor 10 ani mai mare de 15%.

Riscul de mortalitate cardiovasculară de 5-9% a fost atribuit la 18 (17,1%) pacienți versus 51 (46,8%) pacienți, $p=0,016$; riscul de 10-14% a fost estimat la 10 (9,5%) cazuri versus 5 (4,8%

cazuri) și riscul >15% a fost estimat la 58 (56,0%) pacienți versus 10 (9,5%) cazuri, $p<0,001$, în lotul 1, comparativ cu lotul 2. Conform datelor din tabelul 3.17., putem afirma că pacienții cu obezitate au tendință de a dezvolta mai frecvent boli cardiovasculare cu potențial risc de mortalitate > 15% în următorii 10 ani, comparativ cu cei cu masă corporală normală.

Este de menționat că riscul cardiometabolic (evaluat conform scorului SCORE2-OP) la obezi, a demonstrat o corelare pozitivă statistic veridică cu: severitatea pneumoniei comunitare ($rs=0,440$, $p=0,001$), prezența insuficienței respiratorii acute ($rs=0,470$, $p<0,0001$), cu necesitatea ventilației non-invazive ($rs=0,338$, $p=0,015$) și cu starea de hiperatabolism ($rs=0,324$, $p<0,0001$). Iar gradul obezității a prezentat corelație pozitivă puternică cu prezența riscului cardiometabolic ($rs=0,650$, $p<0,0001$). Aceste rezultate, în comun cu corelații pozitive statistic semnificative obținute referitoare la indicii antropometrici, confirmă importanța evaluării datelor antropometrice și a riscului cardiometabolic la pacienții cu pneumonii comunitare.

3.6. Evaluarea scorurilor de apreciere a severității pneumoniei comunitare în conformitate cu prezența obezității

Aprecierea severității pneumoniei comunitare a fost estimată în conformitate cu scorurile de severitate, precum: CURB-65, DS-CRB-65, SMART-COP și PSI (PORT), iar aprecierea răspunsului inflamator a fost efectuată în conformitate cu scorul SIRS.

Tabelul 3.18. Scorurile de apreciere a severității și a răspunsului inflamator în PC

Scorul	Lotul 1 (PC/Obezitate) N=105			Lotul 2 (PC/N) N=105			F	P
	Media DS ($\pm$)	Media naIIQ	IÎ 95%	Media DS ($\pm$)	Mediana IIQ	IÎ 95%		
Punctaj CURB- 65	1,69 $\pm$ 1,09	2,0 IIQ 2	1,22- 1,74	1,28 $\pm$ 1,07	1,0 IIQ 2	1,07- 1,48	1,028	0,312
Punctaj DS- CRB-65	2,2 $\pm$ 1,44	2,0 IIQ 2	1,70- 2,26	1,41 $\pm$ 1,26	1,0 IIQ 2	1,36- 1,84	4,136	0,043
Punctaj SMART- COP	1,89 $\pm$ 1,76	2,0 IIQ 2	1,14- 1,93	0,90 $\pm$ 0,37	1,0 IIQ 1	0,63- 1,16	7,321	0,048
Punctaj PORT	40,43 $\pm$ 30, 05	30,0 IIQ 55	33,4- 47,41	24,20 $\pm$ 19, 20	20, 0 IIQ 40	18,55 - 29,85	12,84 4	0,037
Scorul SIRS	2,43 $\pm$ 1,14	2,0 IIQ 1	2,21- 2,65	1,49 $\pm$ 1,11	1,0 IIQ1	1,29- 1,72	35,04 0	0,050

Conform tabelului 3.18., în lotul 1, valoarea medie (puncte) a scorului CURB-65 a constituit $1,69 \pm 1,09$, iar mediana 2,0 (IIQ 2) ($\hat{I} 95\% [1,22-1,74]$), iar în lotul 2 - $1,28 \pm 1,07$, iar mediana 1,0 (IIQ 2) ($\hat{I} 95\% [1,07-1,48]$), $F=1,028$, $p=0,312$.

De asemenea, a fost apreciat riscul de mortalitate, conform punctajului atribuit clasificării scorului CURB-65 în lotul 1 comparativ cu lotul 2: 41 (39,0% $\hat{I} 95\% [30,3-48,1]$) pacienți comparativ cu 46 (43,8% $\hat{I} 95\% [33,7-53,5]$) pacienți au prezentat un risc mic (scor de 0 puncte); respectiv 48 (45,7% $\hat{I} 95\% [36,2-55,0]$) pacienți versus 46 (43,8% $\hat{I} 95\% [33,7-53,5]$) pacienți au prezentat risc mediu (1-2 puncte), iar 16 (15,2% $\hat{I} 95\% [8,6-22,7]$) pacienți versus 13 (12,4% $\hat{I} 95\% [6,0-19,6]$) pacienți au prezentat risc înalt de mortalitate (≥ 3 puncte), ($\chi^2=0,640$; $gl=2$; $p=0,726$). Deși, fără semnificație statistică, lotul de pacienți cu obezitate și PC au prezentat mai frecvent risc mediu și înalt de mortalitate conform scorului CURB-65. În continuare am evaluat sensibilitatea și specificitatea scorului CURB-65 în conformitate cu severitatea pneumoniei, folosind curba ROC.

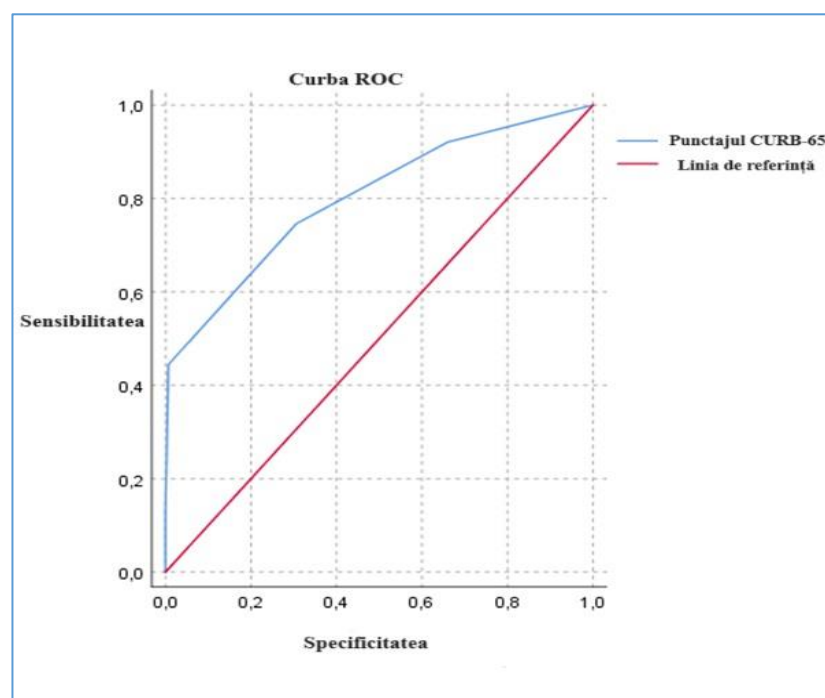


Figura 3.16. Sensibilitatea și specificitatea scorului CURB-65 la pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate

Conform figurei 3.16., scorul CURB-65 a prezentat o sensibilitate de 92,1% și specificitate de 66,0% ($\hat{I} 95\% [73,2-87,1]$), iar aria sub curba ROC a fost de 0,802.

Calcularea mediei scorului DS-CRB-65 a demonstrat semnificație statistică între loturi: lotul 1 - $2,2 \pm 1,44$ (puncte), iar a fost de mediana 2,0 (IIQ 2) comparativ cu lotul 2 - $1,41 \pm 1,26$ puncte, iar media 1,0 (IIQ 1), ($F=4,136$, $p=0,043$); iar conform clasificării, risc redus (0-1 puncte) a fost

atribuit la 39 (37,1% Î 95% [28,1-46,1]) pacienți versus 46 (43,8% Î 95% [34,4-52,9]) pacienți; risc mediu (2 puncte) a fost atribuit la 35 (33,3% Î 95% [25,2-41,8]) versus 38 (36,2% Î 95% [27,2-45,8]) pacienți; risc înalt (≥ 3 puncte) a fost atribuit la 31 (29,5% Î 95% [20,9-38,3]) versus 21 (20% Î 95% [12,2-28,0]) pacienți, lotul 1 și lotul 2, respectiv ($\chi^2=2,623$; gl=2; $p=0,059$).

Astfel, lotului cu subiecți obezi a fost atribuit un risc mai înalt de mortalitate comparativ cu lotul de subiecți normoponderali, conform scorului DS-CRB-65.

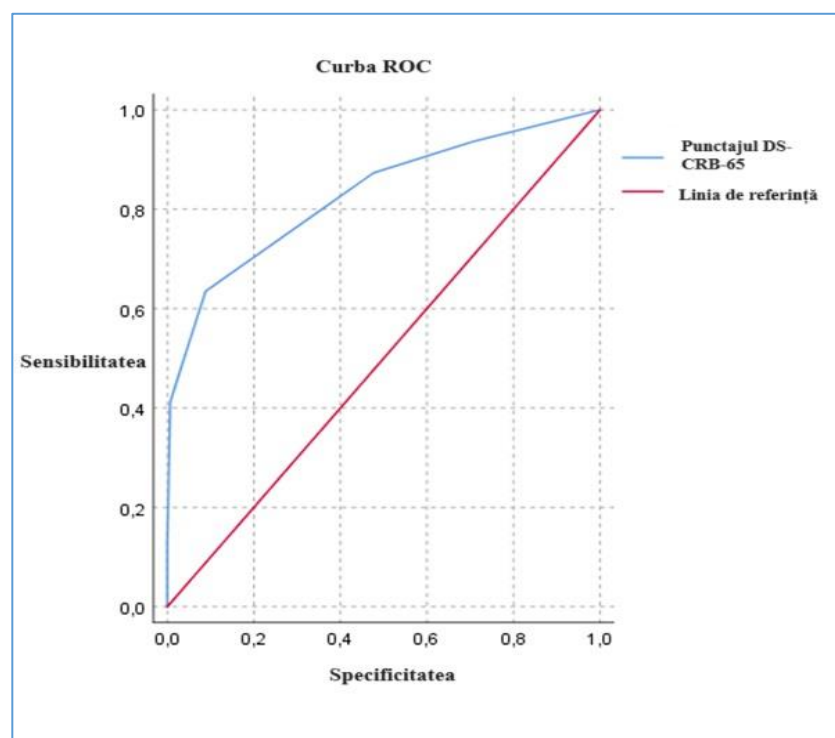


Figura 3.17. Sensibilitatea și specificitatea scorului DS- CRB-65 la pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate

Conform curbei ROC, expuse în figura 3.17., scorul DS-CRB-65 a avut o sensibilitate de 93,7% și o specificitate de 70,7% (Î 95% [76,3-89,9]), iar aria sub curba ROC a fost de 0,829.

Ulterior, a fost evaluat și scorul SMART-COP, care a prezentat diferență statistică semnificativă între loturi. Astfel, punctajul mediu în lotul de studiu a fost de $1,89 \pm 1,76$, mediana 2 (IIQ 2), iar în lotul de cercetare $0,90 \pm 0,37$, mediana 1,0 (IIQ 1) fiind semnificativ mai mare la pacienții cu obezitate și PC, ($F=7,321$, $p=0,048$). Scorul SMART-COP de 0-2 puncte (risc scăzut) a fost calculat pentru 1 (1,0% Î 95% [0,0-3,1]) pacient din lotul 1 și 95 (90,5% Î 95% [84,2-95,9]) pacienți din lotul 2, risc moderat (3-4 puncte) a fost calculat pentru 80 (76,6% Î 95% [67,7-84,5]) comparativ cu 7 (6,7% Î 95% [2,6-12,1]) pacienți, risc înalt (5-6 puncte) a fost înregistrat la 12 (11,4% Î 95% [5,8-17,9]) pacienți comparativ cu 2 (1,9% Î 95% [0,0-5,0]) pacienți, iar risc foarte

înalt (7-8 puncte) a fost atribuit pentru 12 (11,4% ÎÎ 95% [5,8-17,9]) pacienți comparativ cu un pacient (1,0% ÎÎ 95% [0,0-3,1]), lotul 1 și lotul 2, respectiv ($\chi^2=11,744$; $g=4$; $p=0,019$).

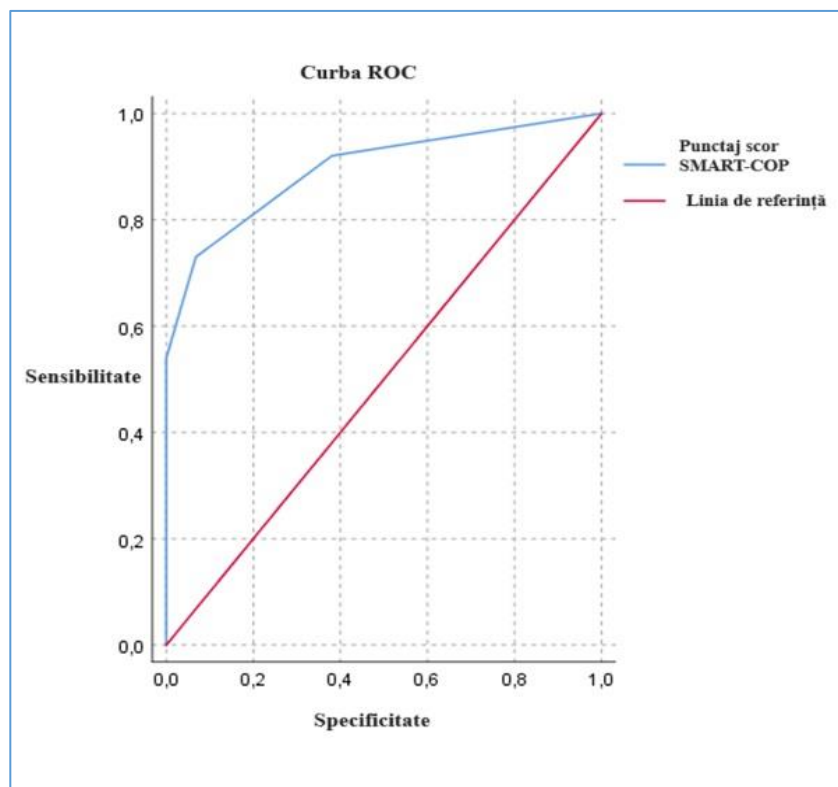


Figura 3.18. Sensibilitatea și specificitatea scorului SMART-COP la pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate

Conform figurei 3.18., graficul curbei ROC expune sensibilitatea scorului SMART-COP de 92,1% și specificitatea de 38,1% (ÎÎ 95% [84,3-94,9]), iar aria sub curba ROC este de 0,896.

Evaluarea scorului (PSI) PORT de asemenea a stabilit diferență statistică între loturi, astfel încât, lotul de studiu a acumulat punctaj de severitate mai mare, comparativ cu lotul de control. Conform rezultatelor obținute, punctajul mediu al scorului (PSI) PORT în lotul de studiu a fost de $40,43 \pm 30,05$, mediana 30,0 (IIQ 55), iar în lotul de control a fost de $24,20 \pm 19,20$, mediana 20,0 (IIQ 40), ($F=12,844$, $p=0,037$). Conform punctajului acumulat, clasa I a fost atribuită la 29 (27,6% ÎÎ 95% [19,1-36,9]) pacienți din lotul 1 și la 50 (48,1% ÎÎ 95% [37,1-57,4]) din lotul 2, clasa II a fost atribuită la 59 (56,2% ÎÎ 95% [46,4-66,1]) pacienți, comparativ cu 47 (45,2% ÎÎ 95% [38,4-54,8]) pacienți, clasa III a fost atribuită la 10 (9,5% ÎÎ 95% [4,6-15,8]) pacienți, comparativ cu 5 (4,8% ÎÎ 95% [5,9-8,1]) pacienți, clasa IV a fost calculată pentru 5 (4,8% ÎÎ 95% [1,0-9,3]) pacienți, comparativ cu 3 (2,9% ÎÎ 95% [0,0-6,4]) pacienți, lotul 1 comparativ cu lotul 2, iar clasa V – doar la 2 (1,9% ÎÎ 95% [0,0-4,9]) pacienți din lotul 2 ($\chi^2=12,008$; $g=4$; $p=0,017$).

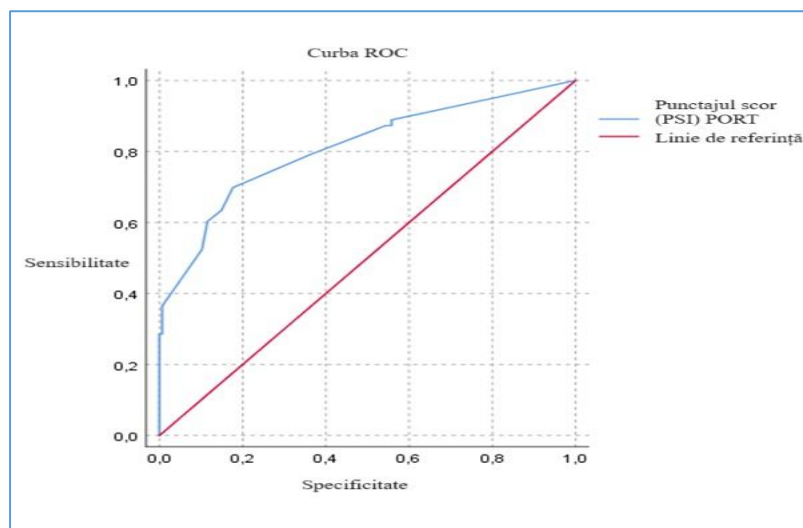


Figura 3.19. Sensibilitatea și specificitatea scorului (PSI) PORT la pacienții cu PC și obezitate

Conform graficului curbei ROC, expus în figura 3.19., sensibilitatea scorului (PSI) PORT este de 88,9% și specificitatea de 55,8% (ÎÎ 95% [74,1-87,9]), iar aria sub curba ROC este de 0,810.

Ulterior, am evaluat răspunsul sistemic inflamator cu ajutorul scorului SIRS. Punctajul mediu al scorului SIRS la internare s-a dovedit a fi mai mare în lotul 1 – $2,43 \pm 1,14$, mediana 2,0 (IIQ 1), comparativ cu lotul 2, unde valoarea medie a scorului a fost $1,49 \pm 1,11$, mediana 1,0 (IIQ 1), $F=35,040$, $p=0,050$.

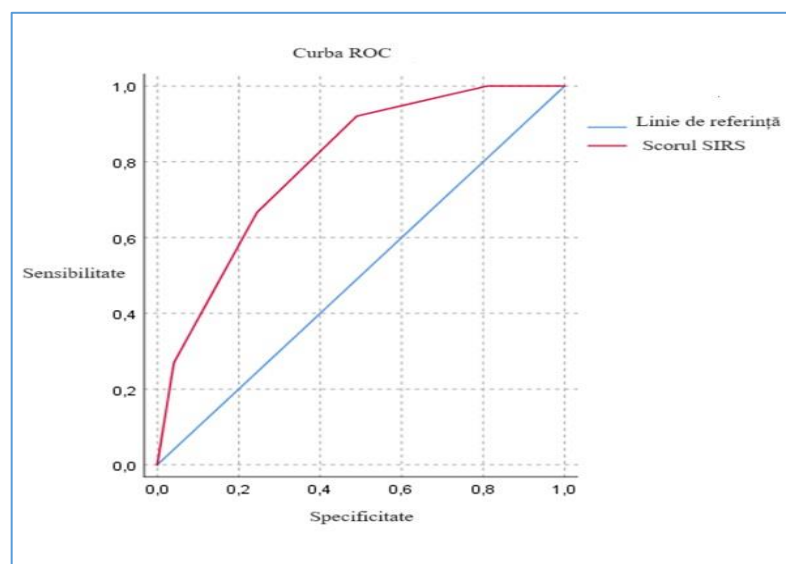


Figura 3.20. Sensibilitatea și specificitatea scorului SIRS la pacienții cu PC și obezitate

Conform graficului curbei ROC expus în figura 3.20, sensibilitatea scorului SIRS este de 99% și specificitatea de 81,0% (ÎÎ 95% [73,1-85,5]), iar aria sub curba ROC este de 0,793.

În conformitate cu punctajul mediu obținut, scorurile de severitate, cu excepția scorului CURB-65, au prezentat un punctaj mai mare la subiecții cu obezitate și PC. Acest lucru permite să concluzionăm că pacienții obezi au risc mai mare de dezvoltare a PC severe și risc crescut de ventilație mecanică. Analiza sensibilității și specificității scorurilor de severitate și de prognostic a mortalității, a estimat o valoare discriminativă diagnostică bună în cazul scorurilor: DS-CRB-65 – $AUC_{0,829}$, SMART-COP- $AUC_{0,896}$ și PSI-PORT- $AUC_{0,810}$.

Dintre toate scorurile analizate, cea mai înaltă acuratețe diagnostică am determinat pentru scorul DS-CRB-65, celelalte scoruri (CURB-65, SMART-COP, PSI-PORT) având o sensibilitate înaltă și specificitate redusă. Totuși, niciunul din scorurile evaluate nu include parametrii ce se referă la obezitate (cum ar fi, IMC, circumferința abdominală, raport talie/înălțime sau raport talie/șold).

3.7. Metodă de apreciere a riscului evoluției pneumoniei comunitare severe la pacienții obezi

Reieșind din faptul că parametrii stresului oxidativ corelează pozitiv cu gradele obezității la pacienții obezi, am interpretat tentativa de a elabora metoda de apreciere a severității pneumoniei comunitare la pacienții obezi, utilizând markerii stresului oxidativ. Astfel, am elaborat, metoda de apreciere a riscului evoluției pneumoniei comunitare severe la pacienții obezi (*Certificat de Inovator Nr. 6271 din 29.07.2024, Anexa 9; Act de implementare Nr. 112, Anexa 10*). Inovația se referă la utilizarea în activitatea clinică a medicilor interniști, medicilor terapie intensivă, pneumologi, endocrinologi, urgențiști și a medicilor de familie a formulei de calcul ajustate, care cuprinde parametrii examenului clinic și care va contribui nemijlocit la stratificarea pacienților obezi cu risc crescut de a dezvolta evoluție severă a pneumoniei comunitare.

În prezent, în practica clinică există o serie de scoruri de apreciere a severității, a riscului de mortalitate, a necesității de spitalizare și aplicării ventilației mecanice în cazul pacienților cu pneumonie comunitară [3]. S-a determinat că la pacienții cu COVID-19, indicii masei corporale nu corelează la fel de strâns cu scorul radiologic, comparativ cu fenotipul abdominal al obezității [4]. Dar totuși, atât ghidurile naționale, cât și cele internaționale nu au inclus un scor comun de apreciere a riscului evoluției severe a pneumoniei comunitare la obezi.

În baza analizei statistice a două loturi de pacienți: lotul 1 – 105 pacienți cu pneumonie comunitară și obezitate și lotul 2 – 105 pacienți normoponderali cu pneumonie comunitară, am obținut, la analiza univariată, o serie de variabile cu semnificație statistică, printre care: saturația periferică cu oxigen, circumferința abdominală, produși proteici de oxidare avansată, grupe tiolice totale (SH). La analiza multivariată (regresia logistică) am obținut semnificație statistică ($p < 0,05$) pentru saturația periferică cu oxigen și circumferința abdominală.

Tabelul 3.19. Variabilele formulei de calcul a riscului evoluției severe a PC

Variabila	Coeficientul (β)	ES	Criteriul Wald (χ^2)	P
Saturația sângelui periferic, SpO ₂ < 92%	-0,073	0,007	-11,137	0,000
Circumferința abdomenului (cm): Bărbați ≥102 cm Femei ≥88 cm	0,005	0,002	2,200	0,003
Prođuși proteici de oxidare avansată, μM/l	-0,001	0,000	-1,189	0,237
SH grupe totale, μM/l	0,000	0,000	-1,042	0,300
Constanta	7,491	0,682	10,985	0,000

Rezultatul analizei regresiei logistice este calcularea coeficienților $b_1, b_2...$ din ecuația (1): $y=b_0+b_1X_1+b_2X_2+...+b_iX_i$, unde $X_1...X_i$ – variabile de prognostic independente.

Valoarea y din ecuația regresiei este logaritmul natural al raportului șanselor pentru evenimentul studiat.

În cazul prezenței tuturor variabilelor de prognostic cu semnificație statistică obținem următoarea ecuație:

$$Y = 7,491 + (-0,073 \times X_1) + (0,005 \times X_2), \quad (1)$$

unde X_1 reprezintă saturația sângelui periferic (SpO₂); X_1 este egal cu 1 dacă SpO₂ < 92%, X_1 este egal cu 0 dacă SpO₂ > 92%;

unde X_2 reprezintă circumferința abdomenului măsurată în centrimetri, X_2 este egal cu 1 dacă circumferința abdomenului la bărbați ≥102 cm și la femei ≥88 cm, X_2 este egal cu 0 dacă circumferința abdomenului la bărbați <102 cm și la femei < 88 cm.

Prin urmare, în cazul în care X_1 este egal cu 1 și X_2 este egal cu 1, ecuația 2 ne permite să calculăm valoarea Y :

$$Y = 7,491 + (-0,073 \times 1) + (0,005 \times 1) = 7,422$$

Pentru calcularea probabilității evenimentului (a evoluției severe a pneumoniei comunitare la obezi), aplicăm formula (2):

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

Valoarea Y pe care am obținut-o (egală cu 7,422), introducem în formula 2 pentru calcularea probabilității evenimentului:

$$P = \frac{2,72^{7,422}}{1 + 2,72^{7,422}} = 0,997$$

Astfel, probabilitatea evoluției severe a pneumoniei comunitare la pacientul obez este egală cu 0,997 sau 99,7%.

Explicație: la un pacient la care sunt prezenți factorii de risc incluși în calcularea formulei, șansa dezvoltării evoluției severe a pneumoniei comunitare este de 99,7%.

Scopul propunerii: Identificarea și evaluarea riscului evoluției severe a pneumoniei comunitare la pacienții obezi.

Rezultatele propunerii: Rezultatul propunerii constă în stratificarea riscului dezvoltării formei severe de pneumonie comunitară în rândul pacienților obezi.

Efectul inovației: Importanța metodei propuse constă în depistarea precoce, chiar din prima zi de spitalizare a riscului (%) dezvoltării formei severe de pneumonie comunitară la pacienții obezi cu scop de conduită terapeutică corectă.

3.8. Concluziile capitolului 3

În acest capitol au fost descrise particularitățile clinico-paraclinice (inclusiv markerii inflamației sistemice, markerii stresului oxidativ, datele radiologice în dinamică) și evolutive, comorbiditățile, scorurile de severitate ale pneumoniei comunitare la pacienții obezi comparativ cu pacienții normoponderali. Studiul relevă că vârsta medie a pacienților din loturile comparate, la fel și raportul bărbați/femei nu a prezentat diferență statistică între loturi.

Pentru pacienții cu obezitate a fost caracteristic un debut acut în 57,1% comparativ cu normoponderali 69,5%, debutul insidios a fost înregistrat la 42,9% versus 30,5%, pe când debutul clasic al PC a fost mai caracteristic pentru subiecții normoponderali (24,8% versus 39,0%). Sindrom marcat de impregnare infecțioasă a fost mai frecvent observat în rândul pacienților obezi (63,%) versus normoponderali (52,4%). În conformitate cu datele examenului clinic al sistemului respirator, poate fi menționat că, pacienții cu PC și obezitate au manifestat mai frecvent semne ale insuficienței respiratorii, exprimate prin nivelul saturației periferice cu O₂ mai scăzut și frecvența respirațiilor mai mare de 30 respirații/minut. Simptomul cel mai frecvent notat la obezi a fost dispneea, înregistrată în 97,1% cazuri. Pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate au prezentat afectarea radiologică bilaterală și/sau multilobară în 73,4% cazuri.

Deși, fără diferență statistică semnificativă, pacienții cu obezitate au prezentat mai frecvent evoluție severă a pneumoniei comunitare, necesitatea oxigenoterapiei și a suportului ventilator. Durata medie de spitalizare, inclusiv în secția de terapie intensivă, precum și durata medie de oxigenoterapie sau suport ventilator non-invaziv/invaziv s-a dovedit a fi mai prelungită la acești pacienți.

Dintre markerii proinflamatori, proteina C reactivă a prezentat semnificație statistică în lotul de obezi ($66,08 \pm 31,24$ mg/dl) comparativ cu lotul de normoponderali ($40,85 \pm 18,12$ mg/dl), $p=0,006$. Evaluarea corelării gradului obezității cu datele clinice, de laborator și radiologice, a pus în evidență următoarele corelații pozitive semnificative cu: PaCO_2 , extinderea infiltratului pulmonic, nivelul LDH și nivelul proteinei C reactive.

Markerii prooxidanți care au prezentat semnificație statistică semnificativă între loturi s-au dovedit a fi produșii finali de glicare avansată similari cu pentosidină, prezentând valori mai expresive în grupul de pacienți cu PC și obezitate ($577,92 \pm 322,62$ $\mu\text{M/L}$), comparativ cu lotul de pacienți cu PC normoponderali ($485,82 \pm 251,05$ $\mu\text{M/L}$), $p=0,022$; produșii proteici de oxidare avansată, la fel, au avut valori mai exprimate la pacienții din lotul 1 ($97,51 \pm 64,95$ $\mu\text{M/L}$) comparativ cu lotul 2 ($80,39 \pm 49,26$ $\mu\text{M/L}$), $p=0,033$; de asemenea și dialdehida malonică a prezentat valori serice mai elevate la obezi ($39,40 \pm 8,96$ $\mu\text{M/L}$) comparativ cu normoponderali ($20,68 \pm 10,61$ $\mu\text{M/L}$), $p=0,046$. Analiza corelației dintre gradele de obezitate și nivelul seric al markerilor prooxidanți, a stabilit o corelație semnificativă pozitivă cu: nivelul AGE-pentosidine like, nivelul PPOA, nivelul DAM, nivelul $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ și nivelul NO_2 . De asemenea, la pacienții obezi s-au activat corespunzător și mecanismele antioxidante, manifestate prin creșterea nivelului seric al SH-grupe totale, care s-au dovedit a fi mai exprimate, comparativ cu normoponderalii. Indicii antropometrici, precum raportul talie/șold, raportul talie/înălțime, indicele de masă corporală și circumferința abdomenului au prezentat o corelație pozitivă înaltă cu gradul de severitate al pneumoniei comunitare.

Dintre comorbiditățile care au prezentat semnificație statistică între loturi se enumeră hipertensiunea arterială, diabetul zaharat de tip 2, insuficiența cardiacă cronică și boala cronică renală. Dislipidemia și sindromul metabolic, la fel, au fost înregistrate cu o frecvență mai înaltă în rândul pacienților cu obezitate.

Scorurile de prezicere a severității și mortalității pe durata de 30 de zile: CURB-65, SMART-COP și PORT au prezentat sensibilitate înaltă, dar specificitate redusă pentru grupul de pacienți cu obezitate și pneumonie comunitară. Rezultatele studiului au permis elaborarea metodei de apreciere a riscului evoluției pneumoniei comunitare severe la pacienții obezi. În baza analizei statistice a fost elaborată formula de prezicere a severității pneumoniei comunitare la obezi, care a inclus următoarele variabile: saturația periferică cu oxigen, circumferința abdominală, produși proteici de oxidare avansată, grupe tiolice totale (SH) și valoarea constantei ajustată pentru această formulă. Rezultatul inovației constă în depistarea cu probabilitatea de 99,7%, a bolnavilor cu risc crescut de dezvoltare a formei severe de pneumonie comunitară, fapt ce permite o conduită terapeutică în timp optimal, gestionarea complicațiilor posibile și evitarea evoluției clinice nefavorabile.

4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Dintre toate afecțiunile pulmonare, pneumonia comunitară rămâne a fi una dintre cele mai frecvente. În prezent, pneumonia comunitară rămâne o provocare clinică majoră datorită incidenței crescute la nivel mondial, dezvoltării formelor severe asociate cu multiple complicații și mortalitate [220].

Obezitatea reprezintă o boală metabolică cronică complexă, care a cunoscut o creștere semnificativă a prevalenței în ultimele decenii la toate grupele de vârstă și ambele sexe, indiferent de distribuția geografică. Creșterea prevalenței obezității este o problemă actuală la nivel global, deoarece este recunoscută ca factor de risc pentru alte boli cronice, inclusiv cardiace, metabolice și oncologice. Pe lângă acestea, subiecții cu obezitate sunt susceptibili față de infecții, inclusiv infecțiile pulmonare. Modificările funcției pulmonare determinate de obezitate sunt asociate cu risc crescut de a dezvolta pneumonii comunitare asociate cu o evoluție clinică complexă și apariția complicațiilor la acest grup de pacienți [51, 58, 128].

Pneumonia comunitară și obezitatea sunt două entități clinice actuale, care prezintă interes științific aparte, în primul rând din prisma coexistenței frecvente, dar și a particularităților clinice și evolutive. Interconexiunea acestor nosologii este determinată de faptul că obezitatea manifestă o influență directă asupra funcției pulmonare și schimbului gazos. Totodată, obezitatea se asociază cu un proces inflamator cronic de grad redus, care crește vulnerabilitatea obezilor față de infecții, inclusiv pneumonii comunitare [19].

Printre factorii de risc enumerați în dezvoltarea pneumoniei comunitare, avansarea în vârstă este unul important. Conform datelor studiului nostru, pacienții din ambele loturi de cercetare au prezentat vârsta medie mai mare de 65 ani, date similare cu alte cercetări, în care se menționează că pacienții cu vârsta ≥ 65 ani sunt mai predispuși de a dezvolta PC din cauza comorbidităților asociate. Astfel, vârsta ≥ 65 ani constituie un factor de risc, iar incidența PC este mai mare la acest grup de pacienți [203, 207].

În conformitate cu primul obiectiv propus, au fost evaluate datele clinico-paraclinice ale pneumoniei. Conform datelor noastre, pacienții cu obezitate au prezentat un debut acut, notat la 57,1% pacienți, debut insidios (42,9%) și semne marcate ale sindromului de impregnare infecțioasă la internare (67,0%). Astfel de date au fost remarcate și de către *Kahlon și colab.*, care au constatat că pacienții obezi spitalizați cu pneumonie și obezitate au prezentat semne de impregnare infecțioasă mai exprimate, comparativ cu normoponderalii [135]. Aceste particularități evolutive de debut lent și insidios sunt explicate prin faptul că pacienții cu obezitate prezintă un răspuns imun disfuncțional, manifestat prin activitatea scăzută a macrofagelor și limfocitelor, care duce la scăderea capacității de eliminare a agenților patogeni. Pe de altă parte, după faza de debut insidios, apar semnele de impregnare infecțioasă marcate datorate inflamației sistemice

preexistente caracteristice pentru pacienții cu obezitate (metainflamație) și secreția exagerată a citokinelor proinflamatorii în cadrul pneumoniei [122, 123, 134].

Dintre cele mai frecvente acuze respiratorii menționate de către obezi, a fost dispneea - notată la 97,0% pacienți, prezentând o corelație pozitivă cu obezitatea ($rs=0,549$, $p<0,0001$). Dispneea, ca simptom s-a asociat cu prezența semnelor de insuficiență respiratorie acută, exprimate prin nivelul saturației periferice cu O_2 ($SpO_2<92\%$) la 43,8% obezi versus 27,6% la normoponderali și frecvența respirațiilor mai mare de 30 respirații pe minut la 22,9% versus 8,6%. Un studiu transversal, care a inclus pacienți cu diferit indice de masă corporală și afecțiuni pulmonare, inclusiv pneumonie, a evaluat simptomatologia respiratorie concluzionând că obezitatea a corelat pozitiv cu prezența dispneei [236]. Această corelație are la bază interacțiunea dintre efectele fiziopatologice ale obezitității nemijlocit asupra sistemului pulmonar, cum ar fi, reducerea volumului rezidual funcțional, scăderea capacității pulmonare totale și micșorarea complianței pulmonare. Ca rezultat se manifestă hipoventilația, iar pacienții tolerează mai greu hipoxia și hipocapnia și în acest mod apare dispneea severă [85, 167].

Analiza examenului obiectiv a relevat că pacienții normoponderali cu PC au prezentat mai frecvent un sindrom tipic de condensare pulmonară comparativ cu pacienții obezi (65,7% versus 19,0%). Prin urmare datele literaturii analizate, susțin că sindromul de condensare pulmonară este prezent la pacienții cu obezitate, dar totodată, dificil de apreciat clinic din cauza atenuării mecanice a semnelor și a unei semiologii modificate de statutul ponderal, în special în obezitatea morbidă [10, 36].

Studiul nostru a demonstrat o tendință a pacienților cu obezitate de a dezvolta forme severe de pneumonie comunitară, comparativ cu lotul de pacienți normoponderali (32,4% versus 27,6%), asociate cu tulburări de conștiință (confuzie/delir). Potrivit unor studii, apropiate de studiul nostru ca design și criterii de includere, formele severe de pneumonie comunitară la fel s-au înregistrat la subiecții obezi, unde două treimi din pacienții cu obezitate au dezvoltat forme grave ale pneumoniei comunitare. Obezitatea crește riscul de dezvoltare a formelor grave de PC datorită funcției imune alterate, persistenței inflamației cronice, dar și modificărilor funcției pulmonare [3, 10].

Conform rezultatelor noastre, s-a observat tendința de afectare radiologică bilaterală și multilobară mai frecventă în rândul persoanelor cu obezitate (74,3% versus 57,1%, $p=0,052$), ceea ce coincide cu datele altor surse din literatură, care la fel subliniază că pacienții cu obezitate prezintă un risc crescut de afectare radiologică bilaterală, soldată cu complicații [9, 135]. Lipsa diferenței în ceea ce privește rezoluția radiologică a pneumoniilor, explicăm prin influența factorului de vârstă, or, vârsta medie în ambele loturi a fost mai mare de 65 de ani.

Contrar așteptărilor noastre, dinamica radiologică a pacienților din ambele loturi din studiul nostru, nu a prezentat date cu semnificație statistică. Astfel, s-a observat că, atât pacienții cu obezitate, cât și cei normoponderali au prezentat o resorbție a infiltratului inflamator spre externare, care nu diferă statistic între loturi. Analiza literaturii de specialitate nu oferă date care ar preciza evoluția radiologică a infiltratului inflamator a pacienților obezi versus normoponderali cu PC.

Dintre toți markerii proinflamatori care au fost analizați în cercetarea noastră, proteina C reactivă s-a evidențiat prin diferență statistică semnificativă între loturile de studiu, fiind mai expresivă la pacienții cu obezitate ($66,08 \pm 31,24$ U/L) comparativ cu lotul de normoponderali ($40,85 \pm 18,12$ U/L), $p=0,006$. Date similare au fost constatate de *Malek și colab.*, care au descris creșterea nivelului seric al proteinei C reactive la obezii cu pneumonie față de normoponderali ($p=0,016$) [162]. În cercetarea noastră, corelarea gradelor obezității cu nivelul seric al proteinei C reactive a determinat o corelație puternică ($r_s=0,698$, $p<0,0001$). Într-un studiu care a inclus 7985 participanți, *Ghazizadeh H. și colab.*, au demonstrat de asemenea corelație puternică dintre nivelul seric crescut al proteinei C reactive cu indicele de masă corporală ($p<0,001$). Conform acestui studiu, analiza regresiei multivariate a arătat că concentrația serică a proteinei C reactive a fost asociată semnificativ cu obezitatea (RȘ: 1,02; IC 95% (1,01–1,03) [104]. Un alt studiu care a inclus 1432 de pacienți, la fel expune date similare că nivelul seric crescut al proteinei C reactive este direct proporțional cu IMC crescut, fiind mai expresiv la pacienții cu gradul II și III de obezitate. Mai mult decât atât, în studiul nostru nivelul seric al proteinei C reactive a stabilit o corelație pozitivă cu nivelul seric de leucocite ($r_s=0,493$, $p=0,001$) și nivelul VSH ($r_s=0,389$, $p<0,001$). Date similare sunt regăsite în literatura de specialitate, care descrie această corelație mai evidentă la obezi, comparativ cu normoponderali, datorită interacțiunii inflamației acute (pneumonie) cu inflamația cronică din obezitate [206].

Un alt marker biochimic de citoliză, la care s-a identificat valoare statistică între loturi, este lactat dehidrogenaza. Astfel, valorile serice ale lactat dehidrogenazei s-au dovedit a fi mai expresive la lotul de pacienți obezi - $286,31 \pm 94,66$ U/L comparativ cu lotul de pacienți normoponderali - $215,89 \pm 110,16$, $p<0,0001$. Mai mult decât atât, evaluând corelarea gradului obezității cu nivelul LDH am stabilit o corelație pozitivă ($r_s=0,588$, $p<0,0001$). Datele unui studiu care a inclus 610 pacienți cu PC de diversă etiologie, a concluzionat că nivelul seric crescut al LDH a fost direct asociat cu IMC, fiind un predictor al severității PC ($p<0,001$). De asemenea, datele studiului nostru relevă corelația nivelului seric al lactat dehidrogenazei cu extinderea infiltratului inflamator la examenul radiologic ($r_s=0,527$, $p<0,0001$). Datele studiilor explică această corelație prin faptul că lactatdehidrogenaza reflectă liza tisulară (inclusiv pulmonară), iar extinderea infiltratului

inflamator la examenul radiologic corelează direct cu cantitatea de țesut afectat și, indirect, cu nivelul lactat dehidrogenazei [262].

În studiul nostru, analiza corelațională a demonstrat o corelație pozitivă a obezității cu modificările parametrilor echilibrului acido-bazic și în special cu presiunea parțială a bioxidului de carbon, PaCO_2 ($r_s=0,493$, $p=0,0001$). Sursele literaturii de specialitate descriu apariția acestor modificări drept urmare a hipoventilației dezvoltate în rezultatul modificărilor mecanicii respiratorii și dezvoltarea hipercapniei la persoanele obeze. Similar rezultatelor noastre, datele unui studiu au descris o corelație pozitivă a IMC cu modificările PaCO_2 ($r=0,43$, $p<0,0001$) [84].

Conform următorului obiectiv stabilit, au fost analizate comorbiditățile, evoluția clinico-paraclinică și complicațiile asociate pneumoniei comunitare. Cele mai frecvente comorbidități la obezi, înregistrate în studiul nostru au fost bolile cardiovasculare și cele metabolice. Dintre acestea s-a evidențiat hipertensiunea arterială, care a fost determinată la obezi în 97,1% cazuri comparativ cu 76,1% cazuri la grupul de normoponderali ($p<0,0001$), iar prezența hipertensiunii arteriale a demonstrat corelație pozitivă cu gradele obezității ($r_s=0,499$, $p<0,0001$). Datele obținute sunt similare cu datele expuse într-o serie de studii, unde se relatează despre legătura corelațională directă a obezității cu hipertensiunea arterială. Această corelație este determinată de o serie de mecanisme fiziopatologice mai expresive la pacienții cu obezitate, care implică activarea sistemului nervos simpatic prin secreția crescută de leptină – care stimulează centrii hipotalamici inducând vasoconstricție periferică, tahicardie și creșterea debitului cardiac; creșterea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron și disfuncția endotelială determinată de inflamația cronică [184, 214, 245].

În studiul nostru, sindromul coronarian cronic la fel a prezentat corelație semnificativă pozitivă cu gradele obezității ($r_s=0,506$, $p<0,0001$). În acest context, datele noastre au fost comparate cu datele unor meta-analize, unde se descrie că 80% din pacienții cu obezitate prezintă boli cardiace coronariene, similar cu rezultatele obținute în studiul nostru, boala coronariană fiind prezentă la 84,8% în lotul cu obezi și 69,0% în lotul cu pacienți normoponderali. Datele cercetărilor susțin această corelație și descriu cauzele care stau la bază, precum ar fi prezența dislipidemie care contribuie la dezvoltarea plăcilor aterosclerotice, inflamația persistentă care duce la insabilitatea plăcilor aterosclerotice și disfuncția endotelială [17, 60, 210].

Feingold și colab., subliniază că 60-70% dintre subiecții cu obezitate prezintă dislipidemie, în special evidențiază nivel crescut al trigliceridelor la examenul lipidogramei. Conform studiului nostru, dislipidemia a fost identificată la 62,9% obezi comparativ cu 33,3% normoponderali, iar analiza corelației dintre gradul obezității și dislipidemie a fost pozitivă ($r_s=0,421$, $p=0,001$). Corelația pozitivă dintre gradul de obezitate cu dislipidemia este determinată de lipoliză crescută în rândul obezilor și eliberarea sporită de acizi grași liberi care se transformă la nivel de ficat în

trigliceride [83, 274]. De asemenea, rezultatele cercetării noastre a evidențiat valoare statistică a nivelului seric de trigliceride între loturile de studiu (lotul 1 – $3,32 \text{ mmol/l} \pm 1,75$ comparativ cu lotul 2 - $1,29 \text{ mmol/l} \pm 0,58$, $F=1,408$, $p=0,002$). Sursele literaturii de specialitate, de asemenea, descriu și în alte studii nivelul mărit de trigliceride la obezi, ceea ce crește riscul cardiometabolic [63, 83].

Datele literaturii de specialitate [27, 218, 239] subliniază creșterea riscului de dezvoltare a diabetului zaharat de tip 2 la pacienții cu obezitate cu până la 30%, fiind estimată prezența asocierii diabetului zaharat cu indicele de masă corporală. Datele studiului nostru susțin aceste rezultate, astfel încât, diabetul zaharat de tip 2 a fost înregistrat la 40,0% pacienți obezi și a prezentat corelație pozitivă cu gradul obezității ($r_s=0,775$, $p<0,0001$).

În continuare, conform obiectivelor stabilite, au fost analizate particularitățile evolutive ale pneumoniei și complicațiile acesteia. Într-un studiu clinic, *Borisov A.N. și colab.*, au urmărit evoluția clinică a pneumoniei comunitare la obezi comparativ cu grupul de normoponderali, în care descrie durata medie de spitalizare mai prelungită la pacienții cu obezitate (≥ 10 zile), la fel și o perioadă mai prelungită de administrare a tratamentului antibacterian (≥ 10 zile) [31]. Prin urmare, în studiul nostru s-a determinat că pacienții obezi au prezentat tendință de necesitate mai lungă de spitalizare ($13,35 \pm 5,76$ zile), de asemenea și durata tratamentului antibacterian (etapa de prespitalizare/spitalizare) a fost mai prelungită la obezi ($14,10 \pm 5,56$ zile).

Același studiu (*Borisov A.N. și colab.*) concluzionează că, pacienții obezi au prezentat semne clinice persistente raportate la gradul obezității, manifestate pe o durată mai lungă de timp [30]. Prin urmare, datele studiului nostru arată că pacienții cu obezitate și PC au remarcat prezența dispneei pe o durată medie semnificativ mai mare ($8,50 \pm 4,75$ zile) comparativ cu cei normoponderali ($5,41 \pm 4,83$ zile), $p<0,0001$. Iar analiza corelațională a gradelor de obezitate a demonstrat o corelație pozitivă cu persistența dispneei ($r_s=0,646$, $p<0,0001$) și durata expectorației ($r_s=0,463$, $p=0,001$). Persistența semnelor clinice la pacienții cu PC și obezitate este determinată de prezența metainflamației, afecțiunii cronice asociate și modificările ventilației pulmonare [23, 31, 85].

Datele literaturii de specialitate subliniază faptul că pacienții obezi mai frecvent necesită atât oxigenoterapie prin mască, cât și ventilație mecanică. Rezultatele clinice a unor cercetări au notat că 21,4% din pacienții cu obezitate au necesitat ventilație mecanică (non-invazivă sau invazivă) față de 8,8% în cazul celor normoponderali [54, 84, 172]. Cercetarea noastră prezintă date similare, pacienții cu obezitate necesitând mai frecvent oxigenoterapie și ventilație mecanică, iar analiza corelațională a gradelor de obezitate a demonstrat o corelație pozitivă cu durata oxigenoterapiei prin mască ($r_s=0,646$, $p<0,0001$), necesitatea ventilației mecanice ($r_s=0,399$, $p=0,002$) și necesitatea ventilației non-invazive ($r_s=0,549$, $p<0,0001$).

Rezultatele obținute de noi, precum și datele relevante din lucrările științifice [5, 9, 163, 172, 173], constată că pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate au avut mai frecvent indicații pentru transfer în secția de terapie intensivă, la fel, și durata de tratament în terapie intensivă a fost mai mare. Conform rezultatelor studiului nostru, 14,3% dintre pacienții obezi au fost transferați în secția de terapie intensivă, de asemenea, și durata medie de tratament în secția de terapie intensivă a fost mai mare pentru subiecții cu PC și obezitate comparativ cu cei normoponderali ($3,9 \pm 2,90$ zile versus $2,1 \pm 0,54$ zile, $p=0,023$). Analiza corelației gradului de obezitate cu necesitatea de transfer în secția terapie intensivă a demonstrat semnificație statistică ($r_s=0,390$, $p=0,001$).

Contrar datelor studiilor care susțin paradoxul obezității (fenomenul clinic, care arată că, în diferite condiții medicale, persoanele obeze au un prognostic mai bun comparativ cu persoanele normoponderale, contrar așteptărilor) [36, 58, 136, 187], în studiul nostru, deși, fără diferență statistică semnificativă, se observă o tendință mai mare de deces pe parcursul spitalizării a pacienților cu obezitate comparativ cu cei normoponderali, fiind înregistrate 4 cazuri versus 2 cazuri de deces. Prin urmare, datele noastre nu vin în sprijinul teoriei paradoxului obezității.

Ulterior, a fost efectuată sinteza literaturii de specialitate referitoare la necesitate de respitalizare și analiza deceselor pe parcursul a 30 de zile de la externare a pacienților cu pneumonie comunitară și obezitate. Astfel, *Heghelud și colab.*, au comparat loturi de pacienți obezi/non-obezi și au arătat că necesitatea de respitalizare pentru obezi a fost mai mare (de până la 40%), la fel și mortalitatea în următoarele 30 de zile de la externare a fost mai mare (10,0%) la obezi comparativ cu cei normoponderali [120]. În acord cu studiul sus-menționat, în rezultatul cercetării noastre constatăm, că, stările de agravare cu ulterioară spitalizare repetată au fost observate mai frecvent la pacienți obezi (19,0%), precum și evoluția clinică soldată cu deces pe parcursul a 30 zile după externare a fost înregistrată mai frecvent la obezi (1,9%). Obezitatea a prezentat corelație pozitivă cu respitalizarea în primele 30 zile de la externare ($r_s=0,372$, $p=0,015$).

Rezultatele studiilor științifice demonstrează că obezitatea reprezintă un factor de risc de survenire a complicațiilor în cadrul pneumoniei comunitare [16, 89, 214]. Printre cele mai frecvente complicații ale pneumoniei comunitare la obezi, care se asociază cu gradul obezității, se enumeră insuficiența respiratorie acută, care apare de la 60,0% până la 90,0% cazuri la obezi [223], sindromul de detresă respiratorie acută [65], sepsis, SCID [195] și TEAP [125, 177], toate acestea fiind explicate prin dereglări ale mecanicii pulmonare în cadrul obezității, precum și printr-un statut proinflamator și protrombotic preexistent la pacientul obez. În studiul nostru, în mare parte, complicațiile pneumoniei comunitare au fost înregistrate mai frecvent la pacienții obezi, iar analiza de corelare a gradelor obezității cu complicațiile pneumoniei a prezentat semnificație veridică cu următoarele complicații: cu insuficiența respiratorie acută ($r_s=0,593$, $p<0,0001$), cu SDRA

($r_s=0,464$, $p<0,0001$), cu șoc ($r_s=0,301$, $p=0,004$), sepsis ($r_s=0,416$, $p=0,001$), SCID ($r_s=0,416$, $p=0,001$) și TEAP ($r_s=0,416$, $p=0,001$).

Datele unor studiilor susțin că la subiecții obezi sunt mai exprimate procesele prooxidative, iar markerii stresului prooxidativ înregistrează valori crescute în ser, comparativ cu subiecții normoponderali [61, 62, 100, 143]. Astfel că unul din obiectivele propuse a fost evaluarea markerilor stresului oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate. Cercetarea noastră a pus în evidență faptul că produșii finali de glicare avansată similari cu pentosidină, produșii proteici de oxidare avansată și dialdehida malonică au fost mai expresivi la pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate. În acest context, valoarea medie serică a produșilor finali de glicare avansată similari cu pentosidină au prezentat semnificație statistică între loturi, fiind mai expresivi în grupul de pacienți obezi ($577,92\pm322,62$ $\mu\text{M/L}$ versus $485,82\pm251,05$ $\mu\text{M/L}$, $p=0,022$). De asemenea, produșii proteici de oxidare avansată au prezentat valori serice mai elevate la pacienții din lotul cu obezitate comparativ cu lotul de normoponderali ($97,51\pm64,95$ $\mu\text{M/L}$ versus $80,39\pm49,26$ $\mu\text{M/L}$, $p=0,033$). Dialdehida malonică, metabolitul peroxidării lipidice, la fel a prezentat diferență statistică a nivelului seric între loturile de cercetare ($39,40\pm8,96$ $\mu\text{M/L}$ versus $20,68\pm9,61$ $\mu\text{M/L}$, $p=0,046$). Am reușit să demonstrăm corelație pozitivă directă dintre obezitate și nivelul seric al markerilor prooxidanți: nivelul AGE-pentosidine like ($r_s=0,503$, $p<0,0001$), nivelul PPOA ($r_s=0,616$, $p<0,0001$), nivelul DAM ($r_s=0,493$, $p=0,001$), nivelul NO_2+NO_3 ($r_s=0,337$, $p=0,007$) și nivelul NO_2 ($r_s=0,406$, $p=0,001$). De cealaltă parte, există date care susțin că la subiecții cu obezitate se activează compensator procesele antioxidante [196, 225]. Studiul nostru susține această ipoteză prin obținerea datelor asemănătoare. Dintre markerii statutului antioxidant care au fost propuși spre examinare (AAT ABTS, AAT CUPRAC, catalaza, compuși tiolici), diferență statistică între loturi a prezentat SH-grupe totale: $192,68\pm137,78$ versus $156,95\pm94,99$, $p=0,030$. Acest lucru se explică prin faptul că inflamația cronică persistentă de grad redus, prezentă la obezi, condiționează formarea speciilor reactive de oxigen, care compensator activează mecanismele antioxidante [196].

Următorul obiectiv propus a fost de a examina indicii antropometrici și influența acestora asupra severității pneumoniei. Datele din literatura analizată descriu că valoarea indicilor antropometrici coreleză pozitiv cu formele severe ale pneumoniei comunitare [11]. Circumferința abdominală a corelat semnificativ pozitiv cu formele severe de pneumonie într-o măsură mai mare decât indicele de masă corporală, deoarece impactului adipozității abdominale asupra mecanicii pulmonare este unul semnificativ [175]. În studiul nostru analiza corelațională a severității PC circumferința abdomenului a demonstrat o corelație înaltă ($r_s=0,81$; $p<0,0001$). Într-un alt studiu, *Phung și colab.*, au analizat evoluția pneumoniei în raport cu indicele masei corporale, pacienții fiind divizați în 3 loturi (subponderali, normoponderali și obezi). Rezultatele obținute au

demonstrat că valoarea indicelui de masă corporală a corelat pozitiv cu severitatea pneumoniei [197]. Conform datelor studiului nostru, la fel a fost obținută o corelație puternică a severității PC cu indicele de masă corporală ($rs=0,85$, $p<0,0001$). Dintre indicii antropometrici, raportul talie/șold este, de asemenea, un predictor al severității pneumoniei comunitare, deoarece este un indicator antropometric care reflectă obezitatea abdominală și care, în mod direct, afectează funcția pulmonară [271]. Rezultatele studiului nostru confirmă acest lucru, astfel am reușit să demonstrăm corelația semnificativă directă a severității pneumoniei comunitare cu raportul talie/șold ($rs=0,660$, $p<0,0001$).

Sindromul metabolic reprezintă o țintă de interes aparte pentru studiile clinice. Conform datelor unui studiu, riscul metabolic se întâlnește cu o frecvență dublă la obezi comparativ cu normoponderali [4, 47, 198]. Potrivit rezultatelor cercetării noastre, sindromul metabolic a fost determinat (conform criteriilor clinice și paraclinice la 97,1% pacienți cu obezitate versus 25,7% pacienți normoponderali). Sursele cercetate de noi, susțin că, obezitatea este un nucleu central al sindromului metabolic, iar legătura este directă și proporțională – cu cât IMC și circumferința abdominală este mai mare, cu atât riscul de dezvoltare a sindromului metabolic este mai mare [107, 198]. Pentru aprecierea riscului cardimetabolic la pacienții cu PC și obezitate/normoponderali, în cercetarea noastră a fost evaluat scorul SCORE-2 între loturile de studiu. Conform rezultatelor obținute, pacienții cu obezitate prezintă risc mai mare de dezvoltare a evenimentelor cardiovasculare și, respectiv, un risc cardimetabolic crescut comparativ cu pacienții normoponderali ($p<0,0001$). Sinteza literaturii de specialitate nu oferă studii pertinente referitor la evaluarea scorului SCORE-2 la pacienții cu PC și obezitate versus normoponderali. În acest context, studiul nostru oferă date relevante referitoare la acest aspect.

Actualmente există o serie de scoruri menite să evalueze severitatea pneumoniei comunitare, selectarea sediului de îngrijire medicală, necesitatea ventilației asistate. *Dwyer R. și colab.*, menționează acuratețea scorului DS-CRB-65 de prezicere a prognosticului de mortalitate pe parcursul a 30 de zile și necesitatea de internare în secția terapie intensivă. AUC a scorului DS-CRB-65 fiind de 0,87 (IC 95% 0,84 la 0,90; $p<0,0001$) [5, 74]. În cazul studiului nostru au fost obținute rezultate asemănătoare: conform curbei ROC, scorul DS-CRB-65 a avut o sensibilitate de 93,7% și o specificitate de 70,7%, iar aria sub curba ROC a fost de 0,829, demonstrând acuratețe diagnostică mai superioară celorlalte scoruri evaluate de noi.

Neto F.L. și colab., într-un studiu care a inclus 1363 de pacienți cu PC au evaluat scorurile de severitate ale PC la obezi, inclusiv scorul SMART-COP și scorul PORT. Conform rezultatelor obținute, scorul SMART-COP a prezentat o valoare predictivă moderată AUC 0,71, iar AUC a scorului PORT a fost de 0,79 [149]. Rezultatele obținute în cadrul cercetării noastre, contravin celor expuse, curba ROC a prezentat sensibilitatea scorului SMART-COP de 92,1%, specificitatea

de 38,1%, și aria sub curba ROC de 0,89, iar sensibilitatea scorului (PSI) PORT este de 88,9%, specificitatea de 55,8% și aria sub curba ROC este de 0,81.

Studiul efectuat în Canada, pe o durată de 2 ani, care a inclus 907 pacienți divizați în caterogiile normoponderali, supraponderali și obezi, a concluzionat importanța scorului SIRS în evoluția PC la obezi. Scorul SIRS ≥ 2 puncte a fost înregistrat la 199 de pacienți (84%) cu obezitate ($p < 0,05$). Rezultatele studiului nostru la fel au relevat valoarea medie a scorului SIRS la obezi ≥ 2 puncte, fiind de $2,43 \pm 1,14$, comparativ cu lotul de pacienți normoponderali – $1,50 \pm 1,11$, $p < 0,0001$ [140].

Reieșind din faptul că, în cercetarea noastră parametrii stresului oxidativ (producții proteice de oxidare avansată și producții finali de glicare avansată similari cu pentosidină) au corelat pozitiv cu gradele obezității la pacienții obezi, iar indicele masei corporale, circumferința abdominală, raportul talie/șold și riscul cardiometabolic a corelat pozitiv cu severitatea pneumoniei la toți pacienții cu PC, am interpretat tentativa de a elabora metoda de apreciere a severității pneumoniei comunitare la pacienții obezi, utilizând markerii stresului oxidativ. Prin aplicarea regresiei logistice a fost obținută formula care a inclus următorii parametri: saturația sângelui periferic, circumferința abdomenului, markerii stresului oxidativ. Astfel că la un pacient la care sunt prezenți factorii de risc incluși în calcularea formulei, probabilitatea dezvoltării evoluției severe a pneumoniei comunitare este de 99,7%.

În urma analizei surselor literaturii de specialitate, am observat, că, concluziile unor studii contravin și descriu rezultate diferite referitor la particularitățile de evoluție ale PC la obezi, necesitatea transferului în secțiile ATI și aplicării ventilației mecanice, durata de spitalizare, dar și particularitățile stresului oxidativ. În acest context a fost inițiat această cercetare pentru a sublinia aspectele clinice și paraclinice ale PC la pacienții cu obezitate.

În concluzie, analiza rezultatelor studiului a evidențiat că pacienții obezi au prezentat simptomatologie respiratorie exprimată asociată semne marcate de impregnare infecțioasă, au avut indicații mai frecvent de transfer în secția terapie intensivă și au necesitat mai des oxigenoterapie sau suport ventilator mecanic. Datele studiului nostru comparate cu datele altor studii, subliniază o perioadă mai îndelungată de spitalizare, inclusiv în secția de terapie intensivă, de oxigenoterapie și/sau ventilație mecanică. Valorile markerilor inflamatori, cum ar fi proteina C reactivă și lactat dehidrogenaza, dar și markerii prooxidanți (producții finali de glicare avansată și producții proteice de oxidare avansată, DAM) au fost mai expresive la grupul de obezi. Contrar așteptărilor noastre, la pacienții obezi s-au activat mecanismele antioxidante, fiind determinate de nivelul crescut al SH-grupe totale. Datele studiului nostru, la fel ca și datele obținute în urma sintezei literaturii, confirmă frecvența asocierii comorbidităților în cazul pacienților obezi, a complicațiilor

pneumoniei comunitare, a fost subliniată importanța corelației indicilor antropometrici cu severitatea pneumoniei comunitare.

LIMITĂRILE STUDIULUI

Cercetarea a fost efectuată inclusiv în perioada pandemiei COVID-19, ceea ce a determinat limitarea efectuării analizei bacteriologice a sputei la toți pacienții, de asemenea o parte din pacienți au prezentat tuse seacă, ceea ce la fel a prezentat un impediment de colectarea a sputei.

Din aceleași motive, polisomnografia care ar elucida particularitățile pneumopatiei obezului existente până la dezvoltarea pneumoniei comunitare a fost efectuată doar la patru pacienți, ceea ce nu ne-a permis o analiză amplă a acestui aspect.

Deși ne-am propus să evaluăm și funcția pulmonară, din cauza pandemiei COVID-19, limitele studiului vizează imposibilitatea de a efectua spirometria la pacienții cu obezitate pentru a limita răspândirea infecției virale.

CONCLUZII GENERALE

1. Pneumonia comunitară la pacienții cu obezitate prezintă mai frecvent un debut dominat de dispnee, tahipnee, afectarea pulmonară clinico-radilogică multilobară/bilaterală, gradul de obezitate având o corelație pozitivă cu durata semnelor de impregnare infecțioasă și durata dispneei. Obezitatea contribuie semnificativ la un răspuns inflamator sistemic (proteina C reactivă) și de leziune tisulară (lactat dehidrogenaza, feritina) mai exprimate, corelând cu extinderea infiltratului pneumonic și hipercapnia arterială.
2. Comorbiditățile care au înregistrat semnificație statistică între loturi au fost afecțiunile cardiometabolice cronice. Gradul obezității influențează asupra complicațiilor pneumoniilor comunitare, reflectat prin corelații pozitive directe cu insuficiența respiratorie acută, sindromul de detresă respiratorie acută, șoc, sepsis, sindromul de coagulare intravasculară diseminată și tromboembolismul pulmonar. Pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate au necesitat mai frecvent transfer în secție de terapie intensivă și respitalizare în primele 30 zile de la externare, au avut o durată medie de spitalizare și de ventilație non-invazivă mai prelungită.
3. Stresul oxidativ în cadrul pneumoniei comunitare la obezi cuprinde peroxidarea mai pronunțată a lipidelor, proteinelor și glucidelor, comparativ cu pacienții normoponderali, gradul de obezitate având o corelație pozitivă cu valorile dialdehidei malonice, produșilor proteici de oxidare avansată și produșilor finali de glicare avansată similari cu pentosidină. Evoluția severă a pneumoniei comunitare la obezi se reflectă în accentuarea peroxidării proteinelor (produși proteici de oxidare avansată), glucidelor (produși finali de glicare avansată similari cu pentosidină) și lipidelor (dialdehida malonică). Totodată, activitatea crescută a sistemului prooxidant contribuie la activarea compensatorie a mecanismelor antioxidante, exprimate prin nivele serice crescute ale grupelor tiolice totale.
4. Obezitatea, din punctul de vedere antropometric, are un impact semnificativ asupra severității pneumoniei comunitare. Severitatea pneumoniei la obezi corelează pozitiv cu: raportul talie/înălțime, raportul talie/șold, indicele masei corporale și circumferința abdomenului. Riscul cardiometabolic (de mortalitate din cauza cardiovasculară pe parcursul următorilor 10 ani) mai mare de 15% se atestă la peste jumătate de pacienți cu obezitate, iar gradul riscului cardiometabolic corelează pozitiv cu severitatea pneumoniei comunitare, dezvoltarea insuficienței respiratorii acute, ventilația non-invazivă și cu starea de hipercatabolism.
5. Dintre toate scorurile de severitate a pneumoniei comunitare analizate, cea mai înaltă acuratețe diagnostică a fost determinată pentru scorul DS-CRB-65, celelalte scoruri (CURB-65, SMART-COP, PSI-PORT) având o sensibilitate înaltă și specificitate redusă. În contextul studiului, a fost elaborată formula care, cu probabilitatea de 99,7%, oferă posibilitatea de prezicere a evoluției severe a pneumoniei comunitare la pacienții cu obezitate, fapt ce permite o conduită terapeutică în timp optimal, spitalizare/transfer în terapie intensivă și evitarea evoluției clinice nefavorabile.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. La etapa medicinei primare, se recomandă determinarea indicelui masei corporale, circumferinței abdominale, raportului talie/șold și a riscului cardiometabolic la toți pacienții cu PC reieșind din faptul că acești indici corelează pozitiv cu severitatea pneumoniei comunitare.
2. În cadrul instituțiilor medicale prespitalicești, dar și celor spitalicești, în secțiile de Terapie generală, Pneumologie, Anesteziologie și Terapie Intensivă, se recomandă utilizarea metodei de apreciere a riscului evoluției pneumoniei comunitare severe, elaborate în cadrul studiului, la toți pacienții obezi.
3. La etapa spitalicească, se recomandă dozarea markerilor prooxidanți: produșii finali de glicare avansată similari cu pentosidină, iar în scopul aplicării practice și încadrarea în evoluția severă a pneumoniilor comunitare, determinarea valorilor prag a produșilor finali de glicare avansată similari cu pentosidină: pentru pacienții cu obezitate fiind $\geq 506,58 \mu\text{M/L}$.
4. De asemenea, la etapa de spital, se recomandă dozarea și a produșilor proteici de oxidare avansată, iar în scopul aplicării practice și încadrarea în evoluția severă a pneumoniilor comunitare, determinarea valorilor prag: pentru pacienții cu obezitate fiind $\geq 72,87 \mu\text{M/L}$.

BIBLIOGRAFIE

1. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA. et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–2642.
2. Adamuz J, Viasus D, Jimenez-Martinez E. et al. Incidence, timing and risk factors associated with 1-year mortality after hospitalization for community-acquired pneumonia. In: *J Infect*. 2014; 68: 534–41. doi: 10.1016/j.jinf.2014.02.006.
3. Ahmadi-Abhari S, Luben R, Wareham N. et al. Seventeen year risk of all-cause and cause-specific mortality associated with C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count in men and women: the EPIC-Norfolk study. In: *Eur J Epidemiol*. 2013;28(7):541–50. doi: 10.1007/s10654-013-9819-6.
4. Ailhaud G. Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome. *C R Biol* 2006;329:570-577. doi: 10.1016/j.crv.2005.12.012.
5. Akram AR, Chalmers JD, Hill AT. Predicting mortality with severity assessment tools in out-patients with community-acquired pneumonia. *QJM*. 2011 Oct;104(10):871-9. doi: 10.1093/qjmed/hcr088.
6. Alan M, Grolimund E, Kutz A. et al. Clinical risk scores and blood biomarkers as predictors of long-term outcome in patients with community-acquired pneumonia: a 6-year prospective follow-up study. *J Intern Med*. 2015;278:174–84.
7. Alanlı R, Küçükay M, Yalçın K. Correlation between body mass index and erythrocyte sedimentation rates in healthy participants. *Hitit Medical Journal*. October 2021;3(3):82-87. doi:10.52827/hititmedj.973882
8. Aldini G, Dalle-Donne I, Facino R. et al. Intervention strategies to inhibit protein carbonylation by lipoxidation-derived reactive carbonyls. *Med Res Rev*. 2007; 27(6):817-68.
9. Aliberti S, Amir A, Peyrani P. Incidence, etiology timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2008;134(5):955.
10. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M. et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J*, 2008; 31:1274–1284.
11. Alser M, Naja K, Elrayess M. Mechanisms of body fat distribution and gluteal-femoral fat protection against metabolic disorders. *Front. Nutr*. 2024; 11:1368966.
12. Ambros F, Matcovschi S, Examenul clinic și argumentarea diagnosticului. *Ghid pentru studenți și rezidenți*. 2013:112-114.
13. Aquilani R, La Rovere M, Febo O. et al. Preserved muscle protein metabolism in obese patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2012. 4;160(2):102-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.03.032.
14. Ariza-Prota M.A., Pando-Sandoval A., Garcia-Clemente M., et al. Community-acquired *Moraxella catarrhalis* Bacteremic pneumonia: two case reports and review of the literature. *Case Rep Pulmonol*. 2016;2016:5134969. doi: 10.1155/2016/5134969.
15. Atakisi E, Merhan O. Nitric Oxide Synthase and Nitric Oxide Involvement in Different Toxicities. *Nitric Oxide Synthase - Simple Enzym. Roles, InTech*; 2017 [citat: iulie, 2024].
16. Averjanovaitė V, Saikalytė R, Cincilevičiūtė G. Risk factors for early onset severe community-acquired pneumonia complications. *European Respiratory Journal*. 2018; 52: PA1973.
17. Azab M, Al-Shudifat AE, Johannessen A. et al. Are risk factors for coronary artery disease different in persons with and without obesity? *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16:440–445.

18. Aziz CB, Omar N, Abdullah WZ. et al. Reduced fibrinogen, fibrinolytic biomarkers, and physical parameters after a weight-loss program in obese subjects. *N Am J Med Sci*. 2014 Aug;6(8):377-82. doi: 10.4103/1947-2714.139286.
19. Aziz R, Sherwani AY, Al Mahri S. et al. Why Are Obese People Predisposed to Severe Disease in Viral Respiratory Infections? *Obesities*. 2023; 3(1):46-58. <https://doi.org/10.3390/obesities3010005>
20. Azzu V, Vacca M, Virtue S. et al. Adipose Tissue-Liver Cross Talk in the Control of Whole-Body Metabolism: Implications in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1899-1912. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.054.
21. Baciuc E, Nastas I. Procedeu de determinare a activității catalazei. Certificat de inovator nr. 3122 din 09.11.1996.
22. Baddam S, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. 2025 Jun 20. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
23. Balistreri CR, Caruso C, Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm*. 2010; 2010:802078. doi: 10.1155/2010/802078.
24. Bays HE, Kirkpatrick CF, Maki KC, Toth PP, Morgan RT, Tondt J, Christensen SM, Dixon DL, Jacobson TA. Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: A joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association 2024. *J Clin Lipidol*. 2024 May-Jun;18(3):e320-e350.
25. Bergman J, Ballin M, Nordström A. et al. Risk factors for COVID-19 diagnosis, hospitalization, and subsequent all-cause mortality in Sweden: a nationwide study. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(3):287-298. doi: 10.1007/s10654-021-00732-w.
26. Bhattacharya I, Domínguez AP, Dräger K. et al. Hypoxia potentiates tumor necrosis factor- α induced expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in white and brown adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 461(2):287-92. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.04.020.
27. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ Res*. 2016 May 27;118(11):1723-35.
28. Bluher S, Mantzoros C. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*. 2009, 89: 991S-997S.
29. Blumentals WA, Nevitt A, Peng MM, Toovey S. Body mass index and the incidence of influenza-associated pneumonia in a UK primary care cohort. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012 Jan;6(1):28-36. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00262.x.
30. Bordon J, Wiemken T, Peyrani P, Paz ML, Gnoni M, Cabral P, Venero Mdel C, Ramirez J; CAPO Study Group. Decrease in long-term survival for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010 Aug;138(2):279-83. doi: 10.1378/chest.09-2702.
31. Borisov AN, Blum CA, Christ-Crain M. et al. No obesity paradox in patients with community-acquired pneumonia - secondary analysis of a randomized controlled trial. *Nutr Diabetes*. 2022 Mar 23;12(1):12. doi: 10.1038/s41387-022-00190-7.
32. Botnaru V., Imagistica toracelui în cazuri clinice comentate. 2012; p 53.
33. Botnaru V., Pneumologie. 2009; p 187-210.
34. Botnaru V., Semiologia radiologică a toracelui. 2005; p 123-132.
35. Brahimaj A, Ligthart S, Ghanbari M. et al. Novel inflammatory markers for incident pre-diabetes and type 2 diabetes: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(3):217-226. doi: 10.1007/s10654-017-0236-0.
36. Braun N, Hoess C, Kutz A et al. Obesity paradox in patients with community-acquired pneumonia: Is inflammation the missing link? *Nutrition*. 2017;33:304-310. doi: 10.1016/j.nut.2016.07.016.
37. Burgess L. Why is the waist to hio ratio important? *MedicalNewsToday*; 2017 [accesat: noiembrie, 2023].

38. Buruiană S, Caproș N, Corlăteanu O. et al. Diagnosticul diferențial în medicina internă. Manual. 2023; p 64-83.
39. Busetto L, Bettini S, Fabris R. et al. Obesity and COVID-19: an Italian Snapshot. In: Obesity, 2020; 28:1600–1605. <https://doi.org/10.1002/oby.22918>
40. Bygren LO, Edvinsson S, Broström G. Change in food availability during pregnancy: Is it related to adult sudden death from cerebro- and cardiovascular disease in offspring? Am J Hum Biol. 2000 Jul;12(4):447-453.
41. Calabro P, Yeh ET. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ. Subcell Biochem. 2007;42:63-91.
42. Capeillère-Blandin C, Gausson V, Descamps-Latscha B. et al. Biochemical and spectrophotometric significance of advanced oxidized protein products. Biochim Biophys Acta. 2004; 1689 (2): 91-102.
43. Caproș N, Dumitraș T, Nichita S, Differential Diagnosis In Internal Medicine. 2019; 97-109.
44. Cardiovascular risk collaboration , SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe, European Heart Journal, Volume 42, Issue 25, 1 July 2021, Pages 2439–2454 [accesat 22.11.2024]
45. Carlos P, Gomes R, Coelho J. et al. CURB-65 and Long-Term Mortality of Community-Acquired Pneumonia: A Retrospective Study on Hospitalized Patients. Cureus. 2023;15(3):e36052. doi: 10.7759/cureus.36052.
46. Cascaval V, Dumitraș 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. 2025:1-7.
47. Castro JP, El-Atat FA, McFarlane SI, Aneja A, Sowers JR. Cardiometabolic syndrome: pathophysiology and treatment. Curr Hypertens Rep. 2003;5(5):393-401. doi: 10.1007/s11906-003-0085-y.
48. Chandra D, Stamm J, Taylor B. et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008. American journal of respiratory and critical care medicine. 2012;185(2):152-9.
49. Chelikani P, Fita I, Loewen PC. Diversity of structures and properties among catalases. Cell Mol Life Sci. 2004;61(2):192-208. doi: 10.1007/s00018-003-3206-5.
50. Chen Z, Wittenberg S, Auer TA. et al. The Effect of Fat Distribution on the Inflammatory Response of Multiple Trauma Patients-A Retrospective Study. Life (Basel). 2021; 11(11):1243.
51. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. Metabolism. 2019;92:6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
52. Chu S, Becker R, Berger P. et al. Mean Platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2009; 8:148-56.
53. Cillóniz C, Cardozo C, García-Vidal C. et al. Epidemiology, pathophysiology, and microbiology of community-acquired pneumonia. Annals of research hospitals. 2018; Vol. 2, No 1.
54. Cilloniz C, Ferrer M, Polverino E. Invasive mechanical ventilation in community acquired pneumonia. European Respiratory Journal. 2014; 44:49-32.
55. Colkesen Y, Muderrisoglu H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. Clin Chem Lab Med. 2012;50(4):631-4. doi: 10.1515/CCLM.2011.806.
56. Corrales-Medina V, Madjid M, Musher D. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. Lancet Infect Dis. 2010; 10:83–92
57. Corrales-Medina V, Musher D, Shachkina S. et al. Acute pneumonia and the cardiovascular system. Lancet. 2013;381(9865):496–505.
58. Corrales-Medina V, Valayam J, Serpa J. et al. The obesity paradox in community-acquired bacterial pneumonia. Int J Infect Dis. 2011; 15(1):e54-57.

59. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA. et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*. 2012;125(6):773-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766.
60. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D. et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:1877–86.
61. Czerska M, Mikołajewska K, Zieliński M. et al. Today's oxidative stress markers. *Med Pr*. 2015;66:393-405.
62. Dandona P, Ghanim H, Chaudhuri A. et al. Macronutrient intake induces oxidative and inflammatory stress: potential relevance to atherosclerosis and insulin resistance. *Exp Mol Med*. 2010; 42(4):245-53.
63. Daud A, Shahadan SZ, Muhammad I. et al. Prevalence and association between triglyceride level and lifestyle factors among Malay obese class I and II adults. 1st International Nursing Scholars Congress. Depok (Indonesia). 2018;28 (1): 310-315.
64. Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. *Hum Mol Genet*. 2014;23(R1):R89-98. doi: 10.1093/hmg/ddu328.
65. De Jong A, Verzilli D, Jaber S. ARDS in Obese Patients: Specificities and Management. *Crit Care*. 2019;23(1):74.
66. De Rosa A, Monaco M, Capasso M. et al. Adiponectin oligomers as potential indicators of adipose tissue improvement in obese subjects. *Eur J Endocrinol*. 2013 Jul; 169(1):37-43.
67. Delclaux C., Azoulay E., Inflammatory response to infectious pulmonary injury, *Eur Respir J*. 2003; 22:10-14.
68. Denson J, Gillet A, Zu Y. et al. Metabolic Syndrome and Acute Respiratory Distress Syndrome in Hospitalized Patients With COVID-19. In: *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2140568. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.40568
69. Di Pasquale M, Henchi S, Vanoni N. et al. Cardiovascular complications in patients with community-acquired pneumonia. *CAI Journal*. 2017;4(2):23-31.
70. Dosanjh DP, Grudzinska F, Aldridge K. et al. Risk stratification in community acquired pneumonia – CURB-65 or QSOFA? A retrospective analysis. *Thorax*. 2017;210.
71. Dumitras T, **Fetco-Mereuță D**, Cașcaval V. et al. Measurement of Arterial Blood Gases in Elderly Patients with COVID-19 Pneumonia and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Springer Nature Switzerland AG 2024. *ICNBME* 2023; 92: 480–488.
72. Dumitras T, Matcovschi S, Vataman V, Dumitras G. Pneumoniile comunitare cu evoluție nefavorabilă. *Curierul medical*. 2009; 311(4):66-71.
73. Dumitras T, **Fetco-Mereuta D**, Capros N. et. al. Assessment of Oxidative Stress Markers in Obese Patients with Community-Acquired Pneumonia. Springer Nature, *ICNBME*. 2023; (92): 384–391. ISSN: 1680-0737.
74. Dwyer R, Hedlund J, Henriques-Normark B. et al. Improvement of CRB-65 as a prognostic tool in adult patients with communityacquired pneumonia. *BMJ Open Resp Res*. 2014 Jul 8;1(1):e000038. doi: 10.1136/bmjresp-2014-000038.
75. Ehsanpoor B, Vahidi E, Seyedhosseini J. et al. Validity of SMART-COP score in prognosis and severity of community acquired pneumonia in the emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2019; 37(8):1450-1454.
76. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys*, 1959;82(1):70-77. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13650640/> [accesat la 26.01.2023].
77. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H. et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851-863. doi: 10.5114/aoms.2016.58928.
78. Emamian M, Hasanian SM, Tayefi M. et al. Association of hematocrit with blood pressure and hypertension. *J Clin Lab Anal*. 2017;31:e22124.

79. Eurich DT, Marrie TJ, Minhas-Sandhu JK, Majumdar SR. Ten-Year Mortality after Community-acquired Pneumonia. A Prospective Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 1;192(5):597-604. doi: 10.1164/rccm.201501-0140OC.
80. Ewig S, Bauer T, Richter K. et al. Prediction of in-hospital death from community-acquired pneumonia by varying CRB-age groups. *Eur Respir J*. 2013; 41: 917–22.
81. Ewig S, Woodhead M, Torres A. Towards a sensible comprehension of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2011 Feb;37(2):214-23. doi: 10.1007/s00134-010-2077-0.
82. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(5):911-920.
83. Feingold KR. Obesity and Dyslipidemia. 2023. [citat: iulie 2024]
84. Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, Gabarrus A, Ranzani OT, Polverino E, Liapikou A, Blasi F, Torres A. Severe community-acquired pneumonia: Characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. *PLoS One*. 2018 Jan 25;13(1):e0191721. doi: 10.1371/journal.pone.0191721.
85. **Fetco-Mereuță D**, Biniuc D, Dumitraș T, Talmaci C. Afecțiunile pulmonare în obezitate. Recomandare metodică. 2023; p 29-33.
86. **Fetco-Mereuța D**, Dumitraș T, Grib L. et al. Clinical and paraclinical approach to community-acquired pneumonia in obese individuals. *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2024; 11(2):3-7.
87. **Fetco-Mereuța D**. Considerații clinico-paraclinice în pneumonia de etiologie virală SARS-CoV2 la pacienții obezi. *MJHS*. 2021; 26(1): 65-73.
88. **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*. 2025; 2(82): 74-80. ISSN 1857-0011.
89. **Fetco-Mereuță D**. Particularitățile pneumoniei comunitare la pacienții vârstnici cu obezitate. *Sănătate publică, Economie și Management în Medicină*. 2020; 4(86):65-71.
90. File TM, Goldberg L, Das A. et al. Efficacy and safety of intravenous-to-oral Lefamulin, a Pleuromutilin antibiotic, for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia: the phase III Lefamulin evaluation against pneumonia (LEAP 1) trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69(11):1856–67.
91. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243–250.
92. Fitch AK, Bays HE. Obesity definition, diagnosis, bias, standard operating procedures (SOPs), and telehealth: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. *Obes Pillars*. 2022;1:100004. doi: 10.1016/j.obpill.2021.100004.
93. Fitzpatrick S, Wischenka D, Bradley M. et al. An Evidence-Based Guide for Obesity Treatment in Primary Care. *Am J Med*. 2016; 129(1):115.e1–7.
94. Flicker L, McCaul KA, Hankey GJ, Jamrozik K, Brown WJ, Byles JE, Almeida OP. Body mass index and survival in men and women aged 70 to 75. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(2):234-41. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02677.x.
95. Frasca D, McElhaney J. Influence of Obesity on Pneumococcus Infection Risk in the Elderly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:71. doi: 10.3389/fendo.2019.00071.
96. Freeman AM, Leigh, Jr TR. Viral Pneumonia. 2023. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. [citat: decembrie 2023]
97. Frühbeck G, Toplak H, Woodward E. et al. Obesity: the gateway to ill health - an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts*. 2013;6(2):117-20. doi: 10.1159/000350627.
98. Galic S, Oakhill J, Steinberg G. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 316(2):129-39.

99. Ganesh B, Rajakumar T, Malathi M. et al. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021 Apr-Jun;10:100694. doi: 10.1016/j.cegh.2020.100694.
100. García-Sánchez A, Gámez-Nava JI, Díaz-de la Cruz EN. et al. The Effect of Visceral Abdominal Fat Volume on Oxidative Stress and Proinflammatory Cytokines in Subjects with Normal Weight, Overweight and Obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1077-1087
101. Garvey W, Mechanick J, Brett E. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract*. 2016;22(3):1-203.
102. Gerber K, Van Tondera E, Friskin D. et al. Mid-upper arm circumference (MUAC) as a feasible tool in detecting adult malnutrition. *S. Afr. J. Clin. Nutr*. 2019;32(4):5–10.
103. Gesta S, Tseng Y, Kahn C. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*. 2007;131(2):242-56.
104. Ghazizadeh H, Mansoori A, Sahranavard T. et al. The associations of oxidative stress and inflammatory markers with obesity in Iranian population: MASHAD cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2024; 24(1):56.
105. Gil-Prieto R, García-García L, Alvaro-Meca A. et al. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine*. 2011;29(3):412-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.11.025.
106. Goossens G. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav*. 2008;94:206-218.
107. Grant C. Metabolic reconfiguration is a regulated response to oxidative stress. *J Biol*. 2008;7(1):1.
108. Grib L. Sindromul metabolic: considerații patogenetice, clinice și diagnostice. Monografie. 2010. pp. 54-55, 57-59.
109. 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.
110. Gudumac V, Tagadiuc O, Rîvneac V. et al. Investigații biochimice. Elaborare metodică. 2010;20-35.
111. Guglielmi V, Sbraccia P. Obesity phenotypes: depot-differences in adipose tissue and their clinical implications. *Eat Weight Disord*. 2018; 23(1):3-14.
112. Guo W, Adachi T, Matsui R. et al. Quantitative assessment of tyrosine nitration of manganese superoxide dismutase in angiotensin II-infused rat kidney. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2003; 285(4):1396–1403.
113. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(24):2959-71. doi: 10.1093/eurheartj/ehn387.
114. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford university press. 2015. [citat: octombrie 2021]
115. Halm EA, Teirstein AS. Clinical practice. Management of community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2002;347(25):2039-45. doi: 10.1056/NEJMcp020499.
116. Han CY, Umemoto T, Omer M. et al. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species increases expression of monocyte chemotactic factor genes in cultured adipocytes. *J Biol Chem*. 2012 Mar 23;287(13):10379-10393.
117. Han MS, Jung DY, Morel C. et al. JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation. *Science*. 2013 Jan 11;339(6116):218-22.
118. Hanafy KA, Krumenacker JS, Murad F. NO, nitrotyrosine, and cyclic GMP in signal transduction. *Med Sci Monit*. 2001;7(4):801-19.
119. Hawboldt J. Community-Acquired Pneumonia. *PharmD. US Pharm*. 2007;32(10):44-50.

120. Hegelund MH, Rysør CK, Ritz C. et al. Are Undernutrition and Obesity Associated with Post-Discharge Mortality and Re-Hospitalization after Hospitalization with Community-Acquired Pneumonia? *Nutrients*. 2022;14(22):4906.
121. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104:2673–2678.
122. Herder C. IFN γ — link between infections and cardiometabolic risk? *Nature Reviews Endocrinology*. 2018; 14(10):567–568.
123. Herishanu Y, Rogowski O, Polliack A. et al. Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia. *Eur J Haematol*. 2006;76(6):516–20.
124. Hoffken G., Lorenz J., Kern W. et al. Epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Respiratory Society, the German Society for Infectiology and the Competence Network CAPNETZ Germany. *Pneumologie*. 2009; 63(10): e1–68.
125. Hotoleanu C. Association between obesity and venous thromboembolism. *Med Pharm Rep*. 2020; 93(2): 162–168.
126. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673–89.
127. Hsu A, Aronoff DM, Phipps J. et al. Leptin improves pulmonary bacterial clearance and survival in ob/ob mice during pneumococcal pneumonia. *Clin Exp Immunol*. 2007 Nov;150(2):332–9.
128. Hu F. Obesity epidemiology. Oxford University Press; Oxford; New York. 2008; 498.
129. Ilg A, Moskowitz A, Konanki V. et al. Performance of the CURB-65 Score in Predicting Critical Care Interventions in Patients Admitted With Community-Acquired Pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2019;74(1):60–68. doi: 10.1016/j.annemergmed.2018.06.017.
130. Ilyasov IR, Beloborodov VL, Selivanova IA. et al. ABTS/PP Decolorization Assay of Antioxidant Capacity Reaction Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(3):1131. doi.org/10.3390/ijms21031131
131. Janket SJ, Javaheri H, Ackerson LK. et al. Oral Infections, Metabolic Inflammation, Genetics, and Cardiometabolic Diseases. *J Dent Res*. 2015;94(9):119S–27S. doi: 10.1177/0022034515580795.
132. Johnstone J, Eurich DT, Majumdar SR. et al. Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired pneumonia: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87(6): 329–34. doi: 10.1097/MD.0b013e318190f444.
133. Joshipura K, Muñoz-Torres F, Vergara J, Palacios C, Pérez CM. Neck Circumference May Be a Better Alternative to Standard Anthropometric Measures, *Journal of Diabetes Research*, 2016, 6058916, 8 pages, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6058916>
134. Jurdana M, Petelin A, Černelič Bizjak M. Increased serum visfatin levels in obesity and its association with anthropometric/biochemical parameters, physical inactivity and nutrition. *Clinical nutrition*. 2013; 8(2):e59–e67.
135. Kahlon S, Eurich DT, Padwal RS et al. Obesity and outcomes in patients hospitalized with pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(8):709–16. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.04003.x.
136. Kalantar-Zadeh K, Horwich TB, Oreopoulos A. et al. Risk factor paradox in wasting diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007 Jul;10(4):433–42. doi: 10.1097/MCO.0b013e3281a30594.
137. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ*. 2012;3(1):13. doi: 10.1186/2042-6410-3-13.

138. Kaya AE, Ozkan S, Usul E, Arslan ED. Comparison of pneumonia severity scores for patients diagnosed with pneumonia in emergency department. *Indian J Med Res.* 2020;152(4):368-377. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_595_18.
139. Kelly T, Yang W, Chen CS. et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(9):1431-7. doi: 10.1038/ijo.2008.102.
140. Khari S, Salimi Akin Abadi A, Pazokian M, Yousefifard M. CURB-65, qSOFA, and SIRS Criteria in Predicting In-Hospital Mortality of Critically Ill COVID-19 Patients; a Prognostic Accuracy Study. *Arch Acad Emerg Med.* 2022;10(1):e36. doi: 10.22037/aaem.v10i1.1565.
141. Kim T, Roslin M, Wang J, Kane J. et al. Body mass index as a risk factor for clinical outcomes in patients hospitalized with COVID-19 in New York. *Obesity (Silver Spring).* 2021;29(2):279-284. doi: 10.1002/oby.23076.
142. Kirk E, Klein S. Pathogenesis and Pathophysiology of the Cardiometabolic Syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009; 11(12): 761–765. doi: 10.1111/j.1559-4572.2009.00054.x.
143. Koda M, Kanczuga-Koda L, Sulkowska M. et al. Relationships between hypoxia markers and the leptin system, estrogen receptors in human primary and metastatic breast cancer: effects of preoperative chemotherapy. *BMC Cancer.* 2010;10:320. doi: 10.1186/1471-2407-10-320.
144. Konturek PC, Konturek JW, Cześnikiewicz-Guzik M. et al. Neuro-hormonal control of food intake: basic mechanisms and clinical implications. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56(6):5-25.
145. Kouli GM, Panagiotakos DB, Kyrou I. et al. Visceral adiposity index and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(10):881-889. doi: 10.1016/j.numecd.2017.06.015.
146. Krzystek-Korpacka M, Patryn E, Boehm D. et al. Advanced oxidation protein products (AOPPs) in juvenile overweight and obesity prior to and following weight reduction. *Clin Biochem.* 2008;41(12):943-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.04.024.
147. Kükürt A, Gelen V, Faruk Başer Ö. et al., Thiols: Role in Oxidative Stress-Related Disorders. *Accenting Lipid Peroxidation.* IntechOpen; 2021. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.96682>
148. Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clin Sci (Lond).* 2005;109(3):243-56. doi: 10.1042/CS20050078.
149. Lazar Neto F, Marino LO, Torres A. et al. Community-acquired pneumonia severity assessment tools in patients hospitalized with COVID-19: a validation and clinical applicability study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(7):1037.e1-1037.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.002.
150. Le NA. Lipoprotein-associated oxidative stress: a new twist to the postprandial hypothesis. *Int J Mol Sci.* 2014;16(1):401-19. doi: 10.3390/ijms16010401.
151. Lee H, Lee IS, Choue R. Obesity, inflammation and diet. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013 Sep;16(3):143-52. doi: 10.5223/pghn.2013.16.3.143.
152. Lee RW, Lindstrom ST. A teaching hospital's experience applying the Pneumonia Severity Index and antibiotic guidelines in the management of community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2007 Sep;12(5):754-8. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01121.x.
153. Li S, Tan HY, Wang N. et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* 2015 Nov 2;16(11):26087-124. doi: 10.3390/ijms161125942.
154. Li Z, Li Y, Chen Y. et al. Trends of pulmonary fungal infections from 2013 to 2019: an AI-based real-world observational study in Guangzhou, China. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10(1):450-460. doi: 10.1080/22221751.2021.1894902.
155. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E. Severe community-acquired pneumonia: validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines to

- predict an intensive care unit admission. *Clin Infect Dis*. 2009;48(15):377–385. doi: 10.1086/596307.
156. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R. 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.
 157. Lippi G, Franchini M, Targher G. et al. Epidemiological association between fasting plasma glucose and shortened APTT. *Clin Biochem*. 2009;42(1-2):118-20. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.10.012.
 158. Lipton SA. Neuronal protection and destruction by NO. *Cell Death Differ*. 1999;6(10):943-51. doi: 10.1038/sj.cdd.4400580.
 159. Liu X, Li X, Li C. et al. Study on regulation of adipokines on body fat distribution and its correlation with metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol*. 2019;44(3):259-263. doi: 10.23736/S0391-1977.17.02773-0.
 160. Maeder M, Fehr T, Rickli H. et al. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest*. 2006;129(5):1349-66. doi: 10.1378/chest.129.5.1349.
 161. Malavazos A, Secchi F, Basilico S. et al. Abdominal obesity phenotype is associated with COVID-19 chest X-ray severity score better than BMI-based obesity. In: *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2022; 27:345–359.
 162. Malek F, Gohari A, Mirmohammadkhani M. et al. Relationship Between the Serum Level of C-Reactive Protein and Severity and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia. *Arch Clin Infect Dis*. 2019;14(2):e63893.
 163. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):27-72. doi: 10.1086/511159.
 164. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(10):423-44. doi: 10.1089/met.2015.0095.
 165. Matcovschi S, Botezatu A, Dumitraș T. et.al. Noțiuni de reabilitare pulmonară. *Elaborare metodică*. 2011; p 41.
 166. Matcovschi S, Dumitraș T, Popa A. et.al., Markerii biologici ai inflamației în pneumoniile comunitare. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. 2015;1(46):193-196.
 167. Matcovschi S, Țerna E. Explorări funcționale ale sistemului respirator. *Elaborare metodică*. 2003; p 25-29.
 168. Mathieu P, Lemieux I, Després JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(4):407-16. doi: 10.1038/clpt.2009.311.
 169. Mathur S, Bishwakarma R, Rubinstein S. et al. Curb-65 Scoring Fails To Predict Clinical Disposition Of Obese Patients With Community Acquired Pneumonia. *Chest*. 2008;134(4):15S.
 170. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D. et al. Search for Diabetes in Youth Study. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1419-1429. doi: 10.1056/NEJMoa1610187.
 171. McCurdy BR. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12(8):1-102.
 172. McNeill G, Glossop AJ. Clinical applications of non-invasive ventilation in critical care. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2012;12(1):33–37.
 173. Memon RA, Rashid MA, Avva S. et al. The Use of the SMART-COP Score in Predicting Severity Outcomes Among Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2022;14(7):e27248. doi: 10.7759/cureus.27248.

174. Metlay JP, Waterer GW, Long AC. et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45–67.
175. Molani Gol R, Rafrat M. Association between abdominal obesity and pulmonary function in apparently healthy adults: A systematic review. *Obes Res Clin Pract*. 2021;15(5):415-424. doi: 10.1016/j.orcp.2021.06.011.
176. Moncada S, Martin JF. Evolution of nitric oxide. *Lancet*. 1993;341(8859):1511. doi: 10.1016/0140-6736(93)90641-s.
177. Morange PE, Alessi MC. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: mechanisms and epidemiology. *Thromb Haemost*. 2013;110(4):669-80. doi: 10.1160/TH13-01-0075.
178. Moritz F, Brousse B, Gellée B. et al. Continuous positive airway pressure versus bilevel noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomized multicenter trial. *Ann Emerg Med*. 2007;50(6):666-675. doi: 10.1016/j.annemergmed.2007.06.488.
179. Muraca E, Ciardullo S, Perra S. et al. Hypercortisolism and altered glucose homeostasis in obese patients in the pre-bariatric surgery assessment. In: *Diabetes Metab Res Rev*. 2021; 37(3):e3389. doi: 10.1002/dmrr.3389.
180. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):1736-1744. doi: 10.1093/cid/cix549.
181. Nandi A, Yan LJ, Jana CK. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:9613090. doi: 10.1155/2019/9613090.
182. Nath D, Shivashekar M, Vinodhini V. Fibrinogen Levels in Obese and Normal Individuals. *J Clin of Diagn Res*. 2019;13(9):BC07-BC09.
183. Nava S. Behind a mask: Tricks, pitfalls and prejudices for noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2013;58:1367-76. doi: 10.4187/respcare.02457.
184. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018;137(13):1391-1406. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617.
185. Nguyen ITN, Klooster A, Minnion M. et al. Sodium thiosulfate improves renal function and oxygenation in L-NNA-induced hypertension in rats. *Kidney Int*. 2020;98(2):366-377. doi: 10.1016/j.kint.2020.02.020.
186. Nicolini A, Cilloniz C, Piroddi IMG. et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure due to community-acquired pneumonia: A concise review and update. *CAI*. 2015; 2(2): 46-50.
187. Nie W, Zhang Y, Jee SH, Jung KJ, Li B, Xiu Q. Obesity survival paradox in pneumonia: a meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12:61. doi: 10.1186/1741-7015-12-61.
188. Nowak R, Corbridge T, Brenner B. Noninvasive ventilation. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):15-8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.009.
189. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S. et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887.
190. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK. et al. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311(8):806-14. doi: 10.1001/jama.2014.732.
191. Onat A, Hergenç G. Low-grade inflammation, and dysfunction of high-density lipoprotein and its apolipoproteins as a major driver of cardiometabolic risk. *Metabolism*. 2011;60(4):499-512. doi: 10.1016/j.metabol.2010.04.018.
192. Opariuc-Dan C. Statistica aplicată în științele socio-umane. 2009.
193. Opariuc-Dan C. Statistică aplicată în științele socio-umane. Analiza asocierilor și a diferențelor statistice. 2011.

194. Ou H, Huang Z, Mo Z. et al. The Characteristics and Roles of Advanced Oxidation Protein Products in Atherosclerosis. *Cardiovasc Toxicol.* 2017;17(1):1-12. doi: 10.1007/s12012-016-9377-8.
195. Pepper DJ, Sun J, Welsh J. et al. Increased body mass index and adjusted mortality in ICU patients with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2016;20(1):181. doi: 10.1186/s13054-016-1360-z.
196. Pérez-Torres I, Castrejón-Téllez V, Soto ME. et al. Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1786. doi: 10.3390/ijms22041786.
197. Phung DT, Wang Z, Rutherford S. et al. Body mass index and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14(10):839-57.
198. Pigeot I, Ahrens W. Epidemiology of metabolic syndrome. *Pflugers Arch.* 2025;477(5):669-680. doi: 10.1007/s00424-024-03051-7.
199. Pischon T. Use of obesity biomarkers in cardiovascular epidemiology. *Dis Markers.* 2009;26(5-6):247-63. doi: 10.3233/DMA-2009-0634.
200. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2000;355(9219):1931-5. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02323-0.
201. Pontiroli AE, Pizzocri P, Koprivec D. et al. Body weight and glucose metabolism have a different effect on circulating levels of ICAM-1, E-selectin, and endothelin-1 in humans. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(2):195-200. doi: 10.1530/eje.0.1500195.
202. Prakash M, Shetty MS, Tilak P, Anwar N. Total Thiols: Biomedical Importance And Their Alteration In Various Disorders. *Online J Heal Allied Sci.* 2009;8:1-9.
203. Protocol clinic național „Pneumonia comunitară la adult”. 2020.
204. Protocolul clinic național „Obezitatea la adult”. 2023.
205. Ram FS, Picot J, Lightowler J. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD004104. doi: 10.1002/14651858.CD004104.pub2.
206. Ramdas J, Jella V. Elevated C reactive protein levels in obese individuals with metabolic syndromes. *International Journal of Advances in Medicine.* 2016;3(2):162-165.
207. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P. et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis.* 2017;65(11):1806-1812. doi: 10.1093/cid/cix647.
208. Raport of A WHO Expert Consultation, Wais Circumference and waist- hip ratio. Geneva 8-11 December, 2008. [citat: noiembrie 2020]
209. Re R, Pellegrini N, Proteggente A. et al. 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.
210. Revenco V, Ochișor V, Grib L. et al. Metode actuale de apreciere a obezității și impactul lor asupra maladiilor cardiovasculare. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”.* 2008; pp 28-31.
211. Rello J, Díaz E, Rodríguez A. Management of Sepsis: the PIRO Approach. Springer. 2009; p 61.
212. Restrepo MI, Faverio P, Anzueto A. Long-term prognosis in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(2):151-8. doi: 10.1097/QCO.0b013e32835ebc6d.
213. Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J. et al. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest.* 2010;137(3):552-7. doi: 10.1378/chest.09-1547.

214. Restrepo MI, Reyes LF, Anzueto A. Complication of Community-Acquired Pneumonia (Including Cardiac Complications). *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(6):897-904. doi: 10.1055/s-0036-1593754.
215. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145-56. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
216. Roberts CM, Brown JL, Reinhardt AK. et al. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease: management of acute type 2 respiratory failure. *Clin Med (Lond)*. 2008;8(5):517-21. doi: 10.7861/clinmedicine.8-5-517.
217. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings L. Viral pneumonia. *Lancet*. 2017; 377 (9773): 1264–75.
218. Ruze R, Liu T, Zou X. et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.
219. Rychter AM, Ratajczak AE, Zawada A. et al. Non-Systematic Review of Diet and Nutritional Risk Factors of Cardiovascular Disease in Obesity. *Nutrients*. 2020;12(3):814. doi: 10.3390/nu12030814.
220. Sattar SBA, Nguyen AD, Sharma S. Bacterial pneumonia. *Hong Kong Med J*. 2018;24(5):512-520.
221. Scala R, Pisani L. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: which recipe for success? *Eur Respir Rev*. 2018;27(149):180029. doi: 10.1183/16000617.0029-2018.
222. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek R. Noninvasive positive pressure ventilation reverses acute respiratory failure in select „do-not-intubate” patients. *Critical care medicine*. 2005;33(9):1976-82.
223. Schnell D, Timsit JF, Darmon M. et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure: trends in use and outcomes. *Intensive Care Med*. 2014;40(4):582-91. doi: 10.1007/s00134-014-3222-y.
224. Spinei L., Lozan O., Badan V. Biostatistica. Chişinău: Şcoala de Menegement în Sănătate Publică, 2009 ; pp 180-186.
225. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2):653-669. doi: 10.1093/ajcn/72.2.653S.
226. Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg*. 2020;9(1):80-93. doi: 10.21037/gs.2019.12.03.
227. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(11):3015-25. doi: 10.1172/JCI28898.
228. Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia (Nathan)*. 2020;12:11. doi: 10.1186/s41479-020-00074-3.
229. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 2015;4:180-3. doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
230. Singanayagam A, Chalmers JD, Hill AT. Severity assessment in community-acquired pneumonia: a review. *QJM*. 2009;102(6):379-88. doi: 10.1093/qjmed/hcp027.
231. Singer K, Lumeng CN. The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. *J Clin Invest*. 2017;127(1):65-73. doi: 10.1172/JCI88882.
232. Srivastava AK. Challenges in the treatment of cardiometabolic syndrome. *Indian J Pharmacol*. 2012 Mar;44(2):155-6. doi: 10.4103/0253-7613.93579.
233. Stets R, Popescu M, Gonong JR. et al. Omadacycline for community-acquired bacterial pneumonia. *N Engl J Med*. 2019;380(6):517–27.
234. Stevens G, Singh G, Lu Y. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). *Popul Health Metr*. 2012; 10(1):22.
235. Stierman B, Afful J, Carroll MD. et al. Survey 2017-March 2020 Prepandemic Data Files-Development of Files and Prevalence Estimates for Selected Health Outcomes. *Natl Health Stat Report*. 2021;(158):10.15620/cdc:106273. doi: 10.15620/cdc:106273.

236. Sun Y, Zhang Y, Liu X, Liu Y, Wu F, Liu X. Association between body mass index and respiratory symptoms in US adults: a national cross-sectional study. *Sci Rep*. 2024;14(1):940. doi: 10.1038/s41598-024-51637-z.
237. Surmi BK, Hasty AH. Macrophage infiltration into adipose tissue: initiation, propagation and remodeling. *Future Lipidol*. 2008;3(5):545-556. doi: 10.2217/17460875.3.5.545.
238. Sviatlitskaya V, Kanus I. Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk Acute lung injury in patients with a viral and bacterial pneumonia against overweight and obesity. *Medical News*. 2013; (3): 6-10.
239. Talmaci C. Pneumonia comunitară pe fond de diabet zaharat. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2006; 2 (13): 39-42.
240. Talmaci C, Matcovschi S. Afectarea pulmonară în diabetul zaharat. *Elaborare metodică*. 2013; p 9-13.
241. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404. doi: 10.1152/physrev.00033.2011.
242. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006 Oct;6(10):772-83. doi: 10.1038/nri1937.
243. Tsoumani E, Carter JA, Salomonsson S. et al. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. 2023;22(1):876-884. doi: 10.1080/14760584.2023.2261785.
244. Turki Jalil A, Alameri A, Iqbal Doewes R. et al. Circulating and dietary advanced glycation end products and obesity in an adult population: A paradox of their detrimental effects in obesity. In: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;(1)13:966590. doi: 10.3389/fendo.2022.966590.
245. Tzotzas T, Evangelou P, Kiortsis DN. Obesity, weight loss and conditional cardiovascular risk factors. *Obes Rev*. 2011;12(5):e282-9. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00807.x.
246. Valet C, Batut A, Vauclard A. et al. Adipocyte Fatty Acid Transfer Supports Megakaryocyte Maturation. *Cell Rep*. 2020;32(1):107875. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107875.
247. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):875-80. doi: 10.1038/nature05487.
248. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*. 1990;323:27-36.
249. Vanoni NM, Carugati M, Borsa N. et al. Management of Acute Respiratory Failure Due to Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(1):10. doi: 10.3390/medsci7010010.
250. Vardhmaan J, Abhishek B. Pneumonia Pathology. *StatPearls*, 2019. [citat: noiembrie 2021]
251. Vauclard A, Bellio M, Valet C. Obesity: Effects on bone marrow homeostasis and platelet activation. *ELSEVIER*. 2023;231:195-205.
252. Venturini D. Protein Oxidation is Related to Body Mass Index in Obese Women. *Diabetes Obes Int J*. 2016;1(2): 4.
253. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21(6):697-738. doi: 10.1210/edrv.21.6.0415.
254. Wang N, Liu BW, Ma CM. et al. Influence of overweight and obesity on the mortality of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *World J Clin Cases*. 2022;10(1):104-116. doi: 10.12998/wjcc.v10.i1.104.
255. Wang Y, Chen X, Song Y. et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2008;73(1):19-33. doi: 10.1038/sj.ki.5002586.
256. Weng CL, Zhao YT, Liu QH. et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010;152(9):590-600. doi: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00009.

257. Williams KW, Scott MM, Elmquist JK. From observation to experimentation: leptin action in the mediobasal hypothalamus. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(3):985S-990S. doi: 10.3945/ajcn.2008.26788D.
258. Wink DA, Nims RW, Darbyshire JF. et al. Reaction kinetics for nitrosation of cysteine and glutathione in aerobic nitric oxide solutions at neutral pH. Insights into the fate and physiological effects of intermediates generated in the NO/O₂ reaction. *Chem Res Toxicol.* 1994;7:519–525.
259. Wondmkun Y. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 9(13):3611-3616. doi: 10.2147/DMSO.S275898.
260. Woodhead M, Blasi F, Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections–full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17(6):1–59.
261. Wu LW, Kao TW, Lin CM. et al. Examining the association between serum lactic dehydrogenase and all-cause mortality in patients with metabolic syndrome: a retrospective observational study. *BMJ Open.* 2016;6(5):e011186. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011186.
262. Yan H, Vijay A, Jiang F. et al. Serum glucose, lactate dehydrogenase and hypertension are mediators of the effect of body mass index on severity of COVID-19. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021 Feb 16;4(2):e00215. doi: 10.1002/edm2.215.
263. Yan RT, Fernandes V, Yan AT. et al. Fibrinogen and left ventricular myocardial systolic function: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J.* 2010;160(3):479-86. doi: 10.1016/j.ahj.2010.06.001.
264. Yan Z, Fan Y, Meng Z, Huang C, Liu M, Zhang Q, Song K, Jia Q. The relationship between red blood cell distribution width and metabolic syndrome in elderly Chinese: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2019 Jan 31;18(1):34. doi: 10.1186/s12944-019-0978-7.
265. Yang B, Yang J, Wong MM. et al. Trends in elevated waist-to-height ratio and waist circumference in U.S. adults and their associations with cardiometabolic diseases and cancer, 1999-2018. *Front Nutr.* 2023;10:1124468. doi: 10.3389/fnut.2023.1124468.
266. Yayan J, Ghebremedhin B, Rasche K. No development of ciprofloxacin resistance in the *Haemophilus* species associated with pneumonia over a 10-year study. *BMC Infect Dis.* 2015;15:514. doi: 10.1186/s12879-015-1267-3.
267. Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Oct;293(4):E1118-28. doi: 10.1152/ajpendo.00435.2007.
268. Yende S, D'Angelo G, Mayr F. et al. Elevated hemostasis markers after pneumonia increases one-year risk of all-cause and cardiovascular deaths. *PLoS One.* 2011;6(8):e22847. doi: 10.1371/journal.pone.0022847.
269. Yumuk V, Tsigos C, Fried M. et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts.* 2015;8(6):402-24. doi: 10.1159/000442721.
270. Zaki HA, Hamdi Alkahlout B, Shaban E. et al. The Battle of the Pneumonia Predictors: A Comprehensive Meta-Analysis Comparing the Pneumonia Severity Index (PSI) and the CURB-65 Score in Predicting Mortality and the Need for ICU Support. *Cureus.* 2023;15(7):e42672. doi: 10.7759/cureus.42672.
271. Zavorsky GS, Murias JM, Kim DJ. et al. Waist-to-hip ratio is associated with pulmonary gas exchange in the morbidly obese. *Chest.* 2007;131(2):362-7. doi: 10.1378/chest.06-1513.
272. Zelst C, Janssen M, Pouw N. et al. Analyses of abdominal adiposity and metabolic syndrome as risk factors for respiratory distress in COVID-19. In: *BMJ Open Respir Res.* 2020;7(1):e000792. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000792.

- 273. Zhang SS, Yang XJ, Ma QH. et al. Leukocyte related parameters in older adults with metabolically healthy and unhealthy overweight or obesity. Sci Rep. 2021;11(1):4652. doi: 10.1038/s41598-021-84367-7.
- 274. Zheng C, Liu Y, Xu C. et al. Association between obesity and the prevalence of dyslipidemia in middle-aged and older people: an observational study. Sci Rep. 2024;14(1):11974. doi: 10.1038/s41598-024-62892-5. a.ru/article/n/ostroe-povrezhdenie
- 275. Королёк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лаб. Дело. 1988; 1: 16-19.
- 276. Метельская ВА, Гуманова НГ. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека. Клини. лаб. д-ка. 2005; 6:15-18.
- 277. Мяделец О, Мяделец В, Соболевская И., Кичигина Т. Белая и бурая жировые ткани: взаимодействие со скелетной мышечной тканью гистология, цитология, эмбриология. Вестник ВГМУ, 2014; 13 (5): 32-44.

**INFORMAȚIA PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE
a dnei **FETCO-MEREUȚĂ DIANA****

realizate la teza de doctor în științe medicale

cu tema: „**CONSIDERAȚII CLINICO-EVOLUTIVE ȘI DIAGNOSTICE ALE
PNEUMONIEI COMUNITARE LA PACIENȚII OBEZI**”

321.01 Boli interne (Pulmonologie),

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
din Republica Moldova

• **Capitole în manuale:**

1. Dumitraș T., **Fetco-Mereuță D.**, Tusea. P. 18-34. În: *Diagnosticul diferențial în medicina internă*. Buruiană S., Caproș N., Corlăteanu O., Draguța N., Dumitraș T., Eremciuc S., Fetco-Mereuță D., Matcovschi S., Sirbu I., Talmaci C., Țerna E., Vlasov L. Chișinău: Tipografia PrintCaro, 2023, 483 p. ISBN 978-9975-175-13-5.

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

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

2. 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): 336-342. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2024.59.4.02> (IF 0.6, SCOPUS)
3. 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*. 2025:1-7. (IF 0.8)

✓ **Articole în cadrul conferințelor științifice internaționale desfășurate în Republica Moldova:**

4. 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: *Springer Nature: ICNBME 2023, IFMBE Proceedings 92*. 2023: 384–391. ISSN: 1680-0737. (SCOPUS) https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4_4
5. Dumitras T., **Fetco-Mereuta D.**, Cascaval V., Grib L., Bivol E., Romaniuc D., Chihai V., Measurement of Arterial Blood Gases in Elderly Patients with COVID-19 Pneumonia and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Springer Nature: ICNBME 2023, IFMBE Proceedings 92*. 2023; 480–488. ISSN: 1680-0737. (SCOPUS) https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4_51
6. Cascaval V., Dumitras T., Matcovschi S., Grib L., Cealan A., **Fetco-Mereuta D.**, Dumitras M. Assessment of Oxidative Stress Related to Clinical and Imagistic Peculiarities in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia and Chronic Heart Failure. *Springer. ICNBME 2025, IFMBE Proceedings 135*, pp. 56–65. (SCOPUS)

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

• **articole în reviste de categoria B**

7. Matcovschi S., Dumitraș T., Popa A., Domenti M., **Fetco D.**, Dumitraș G. Markerii biologici ai inflamației în pneumoniile comunitare. În: *Buletinul Academiei De Științe a Moldovei*. 2015; 1(46): 193-196. ISSN: 1857-0011. <https://bulmed.md/bulmed/article/view/2224/2224>
8. **Fetco-Mereuță D.** Particularitățile pneumoniei comunitare la pacienții vârstnici cu obezitate (Revista literaturii). În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2020; 4(86): 65-70. ISSN 1729-8687. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/114320

9. **Fetco-Mereuță D.** Clinical and paraclinical considerations in SARS-CoV-2 pneumonia in obese patients. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2021; 26 (1) :65-72. ISSN 2345-1467. <https://repository.usmf.md/xmlui/handle/20.500.12710/19024>
 10. **Fetco-Mereuță D.**, Dumitras T., Grib L., Matcovschi S., Terna E., Cascaval C. Clinical and paraclinical approach to community-acquired pneumonia in obese individuals. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2024; 11(2): 3-7. ISSN 2345-1467. <https://mjhs.md/article/clinical-and-paraclinical-approach-community-acquired-pneumonia-obese-individuals>
 11. **Fetco-Mereuță D.**, Dumitras 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*. 2025; 2(82): 74-80. ISSN 1857-0011
 12. Cascaval V., Dumitras T., **Fetco-Mereuță 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*. 2025;12(3). p 53-60. ISSN 2345-1467.
- ✓ **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice:**
- **naționale**
13. **Fetco-Mereuță D.**, Cașcaval V., Matcovschi S., Grib L., Chihai V., Dumitras T. Influența obeziității asupra manifestărilor clinice și severității pneumoniei comunitare. În: *Culegere de rezumate în cadrul Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, 2020, p. 218. ISO690:2012. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/125425
 14. Cașcaval V., **Fetco-Mereuță D.**, Grib L., Pantea V., Andronache L., Dumitras G. Comparația parametrilor stresului oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară în dependență de severitatea insuficienței cardiace. În: *Culegere de rezumate, Revista de științe ale sănătății din Moldova*. Conferința Științifică Anuală a USMF „N. Testemițanu” „Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență, Performanță”, Chișinău, 19-21 octombrie. 2022; 29(3): 171. ISSN 2345-1467. https://ibn.idsi.md/ru/vizualizare_articol/168576
 15. Romaniuc D., Șişianu D., **Fetco-Mereuță D.**, Talmaci C., Sumarga N., Dumitras M. Sindromul bronhoobstructiv la pacienții cu pneumonie cauzată de virusul SARS-COV-2. În: *Culegere de rezumate, Revista de științe ale sănătății din Moldova*. Conferința Științifică Anuală a USMF „N. Testemițanu”, „Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență, Performanță”, Chișinău, 19-21 octombrie. 2022; 29(3):198. ISSN 2345-1467
 16. **Fetco-Mereuță D.**, Dumitras T., Matcovschi S., Cașcaval V., Grib L., Terna, E. Parametrii stresului oxidativ în pneumoniile comunitare la pacienții obezi. În: *Mold J Health Sci. Culegere de rezumate*. Conferința științifică anuală a USMF „N. Testemițanu”, „Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță”. Chișinău, Moldova, 18-20 octombrie, 2023;10(3):191. ISSN 2345-1467. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/25677>
 17. Prisăcaru V., Cașcaval V., **Fetco-Mereuță D.**, Biniuc D., Matcovschi S., Dumitras T. Particularitățile clinico-paraclinice ale pneumoniei comunitare cauzate de streptococcus viridans la adulți. În: *Culegere de rezumate în cadrul Conferinței științifice anuale Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, Excelență și Performanță*. 17-18 octombrie, 2024; 11(3/24):270. ISSN 2345-1467. <https://repository.usmf.md/xmlui/handle/20.500.12710/29301?show=full>

18. **Fetco-Mereuță D.**, Dumitraș T., Grib L., Matcovschi S., Țerna E., Cașcaval V. Abordarea multidimensională a pneumoniei la obezi. În: *Culegere de rezumate Congresul De Medicină Internă Din Republica Moldova Cu Participare Internațională, ediția IV*. 13-14 septembrie, 2024; 11(2/2014):7. ISSN 2345-1467. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/27349>
19. Cașcaval V., Dumitraș T., Grib L., Matcovschi S., Tagadiuc O., **Fetco-Mereuță D.** Considerații clinico-paraclinice la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă. În: *Culegere de rezumate Congresul De Medicină Internă Din Republica Moldova Cu Participare Internațională, ediția IV*. 13-14 septembrie, 2024; 11 (2/2014):5. ISSN 2345-1467. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/28171>
- internaționale
20. Calancea V., Matcovschi S., Dumitras T., Romaniuc I., Lupan M., **Fetco-Mereuta D.**, Chicu N. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: etiology and comorbidities. In: *European Respiratory Journal*, 2018; (52):2630; DOI: 10.1183/13993003. <https://publications.ersnet.org/content/erj/52/suppl62/pa2630>
21. 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: *Culegere de rezumate, în cadrul celui de al 26-Lea Congres Al Societății Române de Pneumologie „Pneumologia: Provocări Și Interdisciplinaritate”*. 4-8 noiembrie, 2020:376-377. ISBN: 978-606-8463-68-1
22. **Fetco-Mereuță D.**, Cașcaval V., Dumitraș T., Grib L. Severe community-acquired pneumonia: clinical manifestations in obese patients. In: *Abstract Book MedEspera*. 2020. p. 166-167. ISBN 978-9975-151-11-5. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/12252>
23. **Fetco-Mereuta D.** Obesity and SARS-COV-2 pneumonia. In: *Bimco Journal. Abstracts Book*. Cernivtsi. 2021. p. 201. ISSN 2616-5392.
24. Dumitraș T., **Fetco-Mereuță D.**, Matcovschi S., Grib L., Andronache L., Cașcaval V., Pantea V., Gudumac V. Antioxidative stress markers in obese patients with community-acquired pneumonia. In: *European Respiratory Journal*. 2022, vol. 60, p. 1469. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.1469. <https://publications.ersnet.org/content/erj/60/suppl66/1469>
25. Cașcaval, V., **Fetco-Mereuță D.**, Pantea V. Oxidative stress markers in patients with heart failure and community-acquired pneumonia. In: *Abstract Book. The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera Chișinău*. 2022, p. 189. ISBN 978-9975-3544-2-4. https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/162889
26. Dumitras T., **Fetco-Mereuta D.**, Capros N., Chihai V., Terna E., Matcovschi S., Cașcaval V. Assessment of oxidative stress markers in obese patients with community-acquired pneumonia. In: *Abstract Book. 6 th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*. Chisinau, Moldova. 2023, p. 82. ISBN 978-9975-72-773-0. <https://repository.utm.md/handle/5014/24848>
27. Cașcaval V., Dumitraș T., **Fetco-Mereuță D.**, Matcovschi S., Grib G., Talmaci C. Particularități clinico-radiologice și stresul oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă. În: *Volum de rezumate, în cadrul celui de al 28-lea Congres Național Al Societății Române de Pneumologie*. 13-14 noiembrie, 2024. p. 234. ISSN 3061-4554.

28. 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. In: *Eur Respir J.* 2025; 66: Suppl. 69, PA3486.

- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții:**

29. **Fetco-Mereuță D.**, Dumitraș T., Grib L., Matcovschi S., Cașcaval V. Metodă de apreciere a riscului evoluției pneumoniei comunitare severe la pacienții obezi. Certificat de Inovator nr.6271. 29.07. 2024.

30. **Fetco-Mereuță D.**, Dumitraș T., Grib L., Matcovschi S., Țerna E., Cașcaval V. „Determinarea valorii prag a produșilor proteici de oxidare avansată pentru estimarea severității pneumoniei comunitare la pacienții cu obezitate”. Certificat de inovator nr. 6437 din 20.01.2026.

- ✓ **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**

- **Internaționale**

31. 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. 13-16 Noiembrie, 2024. Sinaia, România.

- **Naționale**

32. **Fetco-Mereuță D.** Severe community-acquired pneumonia: clinical manifestations in obese patients. Oral Presentation in Internal Medicine Section, The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera. September 25, 2020, Chisinau, Moldova .

33. **Fetco-Mereuță D.** Influența obezității asupra manifestărilor clinice și a severității pneumoniei comunitare. Prezentare Orală în Secțiuni pe profil tematic - Probleme Actuale ale Medicinii Interne, în cadrul Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 21-22 octombrie, 2020, Chișinău, Moldova.

34. **Fetco-Mereuță D.** Particularitățile pneumoniei comunitare la pacienții vârstnici cu obezitate. Prezentare orală în cadrul I-ul Congres Național De Geriatrie Și Gerontologie Din Republica Moldova cu Participare Internațională. 23-24 septembrie 2021, Chișinău, Moldova.

35. Cașcaval V., **Fetco-Mereuță D.**, Grib L., Pantea V., Andronache L., Dumitraș G. Compararea parametrilor stresului oxidativ la pacienții cu pneumonie comunitară în dependență de severitatea insuficienței cardiace. Prezentare orală în cadrul Conferinței științifice anuale, USMF „N. Testemițanu” „Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță”. 19-21 octombrie, 2022. Chișinău, Moldova.

36. **Fetco-Mereuță D.** Parametrii stresului oxidativ în pneumoniile comunitare la pacienții obezi. Prezentare orală în cadrul Conferinței științifice anuale, USMF „N. Testemițanu” „Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță”. 18-20 octombrie, 2023. Chișinău, Moldova.

37. **Fetco-Mereuță D.** Abordarea multidimensională a pneumoniei comunitare la obezi. Prezentare orală în cadrul Congresului De Medicină Internă din Republica Moldova Cu Participare Internațională, ediția IV, 13-14 septembrie, 2024. Chișinău, Moldova.
38. **Fetco-Mereuță D.** Pneumoniile comunitare la obezi: corelații clinico-paraclinice. Comunicare orală. Primul Congres Național de Pneumologie din Moldova. 14-16 Noiembrie, 2025.

✓ **Participări cu postere la foruri științifice**

• **internaționale**

39. **Fetco-Mereuță D.** Pneumonia cauzată de SARS-CoV-2 asociată obezității: evoluție și consecințe. Prezentare de poster în cadrul Conferinței de pneumologie INSPIR. 08-11 iunie, 2021. Iași, România.
40. Dumitraș T., **Fetco-Mereuță D.** Antioxidative stress markers in obese patients with community-acquired pneumonia. Prezentare de poster în cadrul celui de al 32-lea Congres al Societății Europene de Respirologie, 4-6 septembrie, 2022. Spania, Barcelona.
41. 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, 20-23 septembrie, 2023. Chișinău, Moldova.
42. 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. Poster. ERS Congress. September, 2025. Amsterdam.
43. Cașcaval V., Dumitraș T., Grib L., Matcovschi S., **Fetco-Mereuță D.** „Metoda de apreciere a riscului evoluției severe a pneumoniilor comunitare la pacienții cu insuficiența cardiacă”. Expoziția EuroInvent Iași. 8-10 Mai 2025.
44. **Fetco-Mereuță D.**, Dumitraș T., Grib L., Matcovschi S., Cascaval V. Metodă de apreciere a riscului evoluției pneumoniei comunitare la pacienții obezi. Ediția a 4-a a Expoziției Internaționale de Inovație și Transfer Tehnologic EXCELLENT IDEA. 11-12 septembrie 2025.

Anexe

Anexa 1. Scorul CURB-65 pentru aprecierea riscului de deces

Factorul de risc	Puncte acumulate	
	Prezent	Absent
C (Confusion)	1 punct	0 puncte
U (Ureea sporită în ser)	1 punct	0 puncte
R (Respiratory rate $FR \geq 30/\text{minut}$)	1 punct	0 puncte
B (Blood pressure TAs ≤ 90 mmHg, TAd ≤ 60 mmHg)	1 punct	0 puncte
65 (Vârsta ≥ 65 ani)	1 punct	0 puncte

Notă: 0 puncte - riscul este considerat mic, 1-2 puncte – risc mediu, 3-5 puncte – risc înalt [172]

Anexa 2. Scorul DS-CRB-65

Criterii		Puncte
D (diseases)	Bolile asociate – boli cardiovasculare cu excepția hipertensiunii arteriale, boli cerebrovasculare, renale, tumori	+ 1 punct
S (peripheral blood saturation)	Saturația periferică cu oxigen $\leq 90\%$	+ 1 punct
C (confusion)	Confuzie	+ 1 punct
R (respiratory rate)	$FR \geq 30/\text{minut}$	+ 1 punct
B (blood pressure)	TAs ≤ 90 mmHg, TAd ≤ 60 mmHg	+ 1 punct
65 (age)	Vârsta ≥ 65 ani	+ 1 punct

Notă: ≤ 1 puncte – risc mic de deces, 2 puncte – risc mediu de deces, >3 puncte – risc înalt de deces [74]

Pasul 1: Stratificarea riscului	
Criterii prezente:	
Vârsta mai mare de 50 ani	Da/Nu
Statut mental alterat	Da/Nu
Puls ≥ 125 /minut	Da/Nu
Frecvența respiratorie ≥ 30 /minut	Da/Nu
Tensiunea arterială sistolică ≤ 90 mmHg	Da/Nu
Temperatura $\leq 35^{\circ}\text{C}$ sau $\geq 40^{\circ}\text{C}$	Da/Nu
Istoric de:	
Boli oncologice	Da/Nu
Insuficiență cardiacă congestivă	Da/Nu
Boli cerebrovasculare	Da/Nu
Boli renale	Da/Nu
Boli hepatice	Da/Nu
Dacă majoritatea răspunsurilor au fost afirmative, se trece la Pasul 2	
Dacă majoritatea răspunsurilor au fost negative, se atribuie clasa I de risc	
Sex feminin	+10
Îngrijiri medicale la domiciliu	+10
Comorbidități	
Boli oncologice	+30
Boli hepatice	+20
Insuficiență cardiacă congestivă	+10
Boli cerebrovasculare	+10
Boli renale	+10
Examen clinic:	
Statut mental alterat	+20
Puls ≥ 125 /minut	+10
Frecvența respiratorie ≥ 30 /minut	+20
Tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg	+20
Temperatura $< 35^{\circ}\text{C}$ sau $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+15
Modificări de laborator și imagistice:	
pH arterial $< 7,35$	+30
BUN ≥ 30 mmol/l	+20
Sodiu < 130 mmol/l	+20
Glucoza ≥ 14 mmol/l	+10
Hematocrit $< 30\%$	+10
PaO ₂ < 60 mmHg	+10
Lichid pleural	+10
Lipsa factorilor de risc = Clasa I de risc	
<70 puncte = Clasa II de risc	
71-90 puncte = Clasa III de risc	
91-130 puncte = Clasa IV de risc	

Anexa 4. Scorul SMART-COP

Criteriul	Punctajul
S - Systolic blood pressure <90 mmHg (TAs<90 mmHg)	1 punct
M - Multilobar CXR involvement (afectare radiologică multilobară)	1 punct
A - Albumin level <3,5g/dl (nivelul albuminei <3,5g/dl)	1 punct
R –Respiratory rate ≥30/minute or ≥25/minuet if patient ≤50 yrs.old Frecvența respiratorie ≥30/minut sau ≥25/minut pentru pacienții ≤50 ani	1 punct
T – Tachycardia ≥125 bpm (Tahicardie ≥125 băți/minut)	1 punct
C – confusion (confuzie)	1 punct
O – Oxygen saturation <90% (93% if patient ≤50 yrs.old) OR PaO ₂ ≤60mmHg (≤70 mmHg if patien ≤50 yrs.old) OR PaO ₂ /FiO ₂ <250 (<333 if patient ≤50 yrs.old)	2 puncte
P - pH <7,35	2 puncte

Notă: 0-2 puncte – risc scăzut pentru VM, 3-4 puncte - risc moderat pentru VM, ≥5 puncte – risc înalt pentru VM [250]

Anexa 5. Scorul SIRS

Criterii	Puncte
Temperatura <36°C sau >38°C	1 punct
Frecvența cardiacă >90 băți/minut	1 punct
Frecvența respiratorie >20/minut	1 punct
Leucopenie <4,000 celule pe mm ³ sau leucocitoză >12,000 celule pe mm ³ sau >10% leucocite imature	1 punct

Notă: 0-1 puncte – risc redus de dezvoltare SIRS, ≥2 puncte – risc înalt de dezvoltare SIRS [48]

Anexa 6. Caliper (utilizat pentru măsurarea plicii cutanate)



„Determinarea valorii prag a produşilor proteici de oxidare avansată pentru estimarea severităţii pneumoniei comunitare la pacienţii cu obezitate”

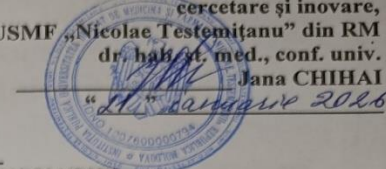


„Determinarea valorii prag a produșilor proteici de oxidare avansată pentru estimarea severității pneumoniei comunitare la pacienții cu obezitate”

	CPI 8.3 CEREREA DE ÎNREGISTRARE A PROPUNERII DE INOVAȚIE	RED:	03
		DATA:	08.08.2025
		Pag. 6 / 6	

APROB

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



**ACTUL nr. 10
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**
(în procesul științifico – practic)

- Denumirea ofertei pentru implementare:** „DETERMINAREA VALORII PRAG A PRODUȘILOR PROTEICI DE OXIDARE AVANSATĂ PENTRU ESTIMAREA SEVERITĂȚII PNEUMONIEI COMUNITARE LA PACIENȚII CU OBEZITATE”
- Autori:** FETCO-MEREUȚĂ Diana, doctorandă, DUMITRAȘ Tatiana, dr. șt. med., conf. univ., GRIB Livi, dr. hab. șt. med., prof. univ., MATCOVSCHI Sergiu, dr. hab. șt. med., prof. univ., ȚERNA Eudochia, dr. șt. med., conf. univ., CAȘCAVAL Virginia, doctorandă.
- Numărul inovației:** Nr.6437 din 20 ianuarie 2026.
- Unde și când a fost implementată:** Departamentul Medicină Intenă, Disciplina de sinteze clinice, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, baza clinică IMSP SCM „Sfânta Treime”, mun. Chișinău, în perioada anilor 2020 – 2026.
- Eficacitatea implementării:** Avantajul metodei constă în demonstrarea utilității clinice a produșilor proteici de oxidare avansată (PPOA) în calitate de marker biochimic de prognostic pentru severitatea și complicațiile pneumoniei comunitare la pacienții cu obezitate. Includerea produșilor proteici de oxidare avansată, alături de scorurile de severitate și de markerii proinflamatori pentru stratificarea pacienților obezi cu risc crescut de evoluție severă a pneumoniei comunitare.
- Rezultatul implementării:** Confirmarea relevanței clinice a PPOA în predicția evoluției severe a pneumoniei comunitare la pacienții cu obezitate. Implementarea unei metodologii integrate, care să includă PPOA, alături de markerii proinflamatori și scorurile de evaluare a severității pneumoniei comunitare. Drept urmare, dozarea valorii prag a produșilor proteici de oxidare avansată ar contribui la monitorizarea evoluției pneumoniei comunitare, aplicarea unui management clinic precoce și gestionarea complicațiilor posibile.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Responsabil pentru implementare

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



Oleg CRUDU

Oleg CRUDU

„Metodă de apreciere a riscului evoluției pneumoniei comunitare severe la pacienții obezi”



Anexa 10. Act de Implementare a Inovației

„Metodă de apreciere a riscului evoluției pneumoniei comunitare severe la pacienții obezi”

	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, USME „Nicolae Testemițanu” din RM academician al AȘM, prof. univ. dr. hab. șt. med. Stanislav GROPPA 2024 ACTUL nr.112 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic) 1. Denumirea ofertei pentru implementare „METODĂ DE APRECIERE A RISCULUI EVOLUȚIEI PNEUMONIEI COMUNITARE SEVERE LA PACIENȚII OBEZI” 2. Autori: FETCO-MEREUȚĂ Diana, doctorandă, DUMITRAȘ Tatiana, dr. șt. med., conf. univ., GRIB Livi, dr. hab. șt. med., prof. univ., MATCOVSCHI Sergiu, dr. hab. șt. med., prof. univ., CAȘCAVAL Virginia, doctorandă. 3. Numărul inovației: Nr. 6271 din 29 iulie 2024 4. Unde și când a fost implementată: IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, mun. Chișinău, în perioada anilor 2020 - 2024 5. Eficacitatea implementării: Avantajul metodei propuse constă în evaluarea riscului dezvoltării evoluției severe a pneumoniei comunitare la pacienții cu obezitate. Astfel, prin aplicarea formulei, metoda permite identificarea precoce a riscului dezvoltării formei severe a bolii. Metoda se recomandă pentru utilizare în practica clinică a medicilor interniști, medicilor terapie intensivă, pneumologi, urgențiști, endocrinologi și a medicilor de familie la toate nivelele sistemului de sănătate, care se ocupă cu diagnosticarea și tratamentul pneumoniei comunitare și a obezității. 6. Rezultatele: Implementarea în practica clinică a acestei metode va permite identificarea pacienților cu risc crescut de a dezvolta formă severă de pneumonie comunitară și aplicarea unei conduite clinice eficiente cu scop de evitare a complicațiilor și a decesului. <i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i> Departament Cercetare, Șef Departament, dr. hab. șt. med., conf. univ. Director IMSP SCM „Sfânta Treime” dr. șt. med., conf. univ. Elena RAEVSCHI Oleg CRUDU		

**Anexa 11. Diploma Medaliei de bronz (A 4-a Ediție a Expoziției Internaționale de
Inovație și transfer tehnologic Excellent Idea 2025)**



Anexa 12. Diplome și Certificate de participare activă la Conferințe și Congrese



Primul Congres Național de Pneumologie
din Moldova

CERTIFICAT DE PARTICIPARE

Se acordă domnului/doamnei:

Diana FETCO-MEREUȚĂ

pentru participarea la **Primul Congres Național de Pneumologie din Moldova**,
desfășurat în perioada **14-16 noiembrie 2025**, la Chișinău.

Manifestarea științifică a fost creditată cu **25 de credite EMC** de către
Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, în baza Ordinului nr. 1020 din 11
noiembrie 2025.

Seria MPN, codul XXV, Nr. 1467


Alexandru CORLĂȚEANU
Președintele Primului Congres
Național de Pneumologie din Moldova




Doina RUSU
Co-președintele Primului Congres
Național de Pneumologie din Moldova

**GLOBAL ALLERGY & AIRWAYS**
PATIENT PLATFORM

**ERS**

**SRP**
SOCIETATEA ROMÂNĂ DE PNEUMOLOGIE



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



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

CERTIFICAT

Se acordă

Diana Fetco-Mereuță

pentru participare la

CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ

**CERCETAREA ÎN BIOMEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE:
CALITATE, EXCELENȚĂ ȘI PERFORMANȚĂ**



**17-18
OCTOMBRIE
2024**



Chișinău, Republica Moldova

Rector

E. Ceban

Emil Ceban,

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
membru corespondent al AȘM,
președinte al Comitetului
organizatoric al Conferinței

Prorector pentru activitate
de cercetare

S. Groppa

Stanislav Groppa,

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM, președinte al
Comitetului științific al Conferinței

Nr. 1853

Manifestarea a fost cuantificată cu 25 de credite de educație medicală continuă,
conform Ordinului rectorului USMF „Nicolae Testemițanu” nr. 298-A din 07.10.2024.



Technical University of Moldova



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



Moldavian Society of Biomedical Engineering

Moldavian Society of Biomedical Engineering

CERTIFICATE



ICNBME - 2023
6th INTERNATIONAL CONFERENCE
ON NANOTECHNOLOGIES AND
BIOMEDICAL ENGINEERING

We hereby certify that

Diana FETCO-MEREUTA

**has participated at the 6th INTERNATIONAL
CONFERENCE ON NANOTECHNOLOGIES AND BIOMEDICAL
ENGINEERING - ICNBME-2023**

Chisinau, Republic of Moldova, on September 20-23th, 2023

Diana Fetco-Mereuta presented the paper **Assessment of Oxidative Stress Markers in Obese Patients with Community-acquired Pneumonia** by *Tatiana Dumitras, Diana Fetco-Mereuta, Natalia Capros, Viorica Chihai, Eudochia Terna, Sergiu Matcovschi, Virginia Cascaval*, at the 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering.

Prof. Victor SONTEA
Co-chair of ICNBME-2023





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



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

DIPLOMĂ

Se decernează

Doamnei **Diana Fetco-Mereuță**

pentru prezentarea lucrării:

**Parametrii stresului oxidativ în pneumoniile comunitare
la pacienții obezi**

Grupul de autori: T.Dumitraș, S.Matcovschi, V.Cașcaval, L.Grib, E.Țerna

CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ

**CERCETAREA ÎN BIOMEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE:
CALITATE, EXCELENȚĂ ȘI PERFORMANȚĂ**

OCTOMBRIE
**18-20
23**

Chișinău, Republica Moldova

Rector

Emil Ceban,

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
membru corespondent al AȘM,
președinte al Comitetului
organizatoric al Conferinței

Prorector pentru activitate
de cercetare

Stanislav Groppa,

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM, președinte al
Comitetului științific al Conferinței



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



CERTIFICAT

Se acordă

Diana Fetco-Mereuță

pentru participare la

**CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ
CERCETAREA ÎN BIOMEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE:
CALITATE, EXCELENȚĂ ȘI PERFORMANȚĂ**



Rector

Emil Ceban
Emil Ceban,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
președinte al Comitetului
organizatoric al Conferinței

Prorector pentru activitate
de cercetare

Stanislav Groppa
Stanislav Groppa,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM,
președinte al Biroului Comitetului
științific al Conferinței

Nr. 1306

Manifestarea a fost cuantificată cu 24 de credite de educație medicală continuă,
conform Ordinului Rectorului USMF „Nicolae Testemițanu” nr. 241-A din 13.10.2022.



CERTIFICAT DE PARTICIPARE

AS. UNIV. DR. MEDICINA INTERNA

DIANA FETCO-MEREUTA

A participat la :

Webinarul național "Conferința de pneumologie INSPIR, ediția 2021"
desfășurat **on-line** în intervalul 9-11 iunie 2021, promovând evaluarea
finală organizată.

**CMR acordă pentru această conferință un număr
de 18 credite EMC conform adresei nr. 6534/ 11/05/2021.**


Coordonator program,
Prof. Univ. Dr. Antigona TROFOR

Cod manifestare IS Nr. 275 11.06.2021





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



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

DIPLOMĂ

Se decernează

Doamnei Fetco-Mereuță Diana

**Pentru prezentarea lucrării: Considerații clinice și paraclinice în
penumonia de etiologie virală SARS-CoV-2 la pacienții obezi.**

**Grupul de autori: Matcovschi Sergiu, Grib Livi, Nețară Anatolie,
Dumitraș Tatiana.**

CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ
CERCETAREA ÎN BIOMEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE:
CALITATE, EXCELENȚĂ ȘI PERFORMANȚĂ



Chișinău, Republica Moldova

Rector

E. Ceban

Emil Ceban,

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
președinte al Comitetului
organizatoric al Conferinței

Prorector pentru activitate
de cercetare

S. Groppa

Stanislav Groppa,

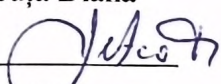
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM,
președinte al Biroului Comitetului
științific al Conferinței



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.

Fetco-Mereuță Diana

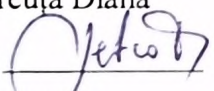
Semnătura 

Data 02.02.2026

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.

Fetco-Mereuță Diana

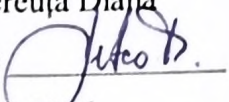
Signature 

Date 02.02.2026

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.

Fetco-Mereuță Diana

Signature 

Date 02.02.2026

Informații personale

Nume / Prenume

Adresa

Telefoane
e-mail

Sex
Data nașterii
Naționalitatea

Experiența profesională

Perioada

Funcția și postul ocupat

Perioada

Funcția și postul ocupat

Perioada

Funcția și locul ocupat

Perioada

Funcția și locul ocupat

Educație și formare

Perioada

Calificarea/diploma
obținută

Numele și tipul instituției
de învățământ

Perioada

Calificarea/diploma
obținută

Numele și tipul instituției
de învățământ

Fetco-Mereuță Diana

str. Petru Zadnipru, 4/1, ap. 99,
mun. Chișinău, MD 2044,
Republica Moldova
Mobil: (+373) 69030265
diana.fetco@usmf.md

Feminin
12 august, 1988
Republica Moldova

01.09.2016 - prezent

Asistent universitar, Disciplina de sinteze clinice, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, mun. Chișinău, Republica Moldova

2017-2018

Cercetător științific în cadrul Laboratorului științific de Gerontologie, proiectul
„Calitatea vârstnicilor din Republica Moldova”

2020-2023

Cercetător științific în cadrul Laboratorului științific de Gerontologie, proiectul
„Fragilitatea: diagnosticul și profilaxia în coraportul problemelor medico-psiho-sociale ale vârstnicului vulnerabil”

2024-prezent

Cercetător științific în cadrul „Laboratorului de studiu al îmbătrânirii și a vârstei din cadrul Centrului de sănătate a creierului”



Perioada	01.09.2005- 31.05.2007
Calificarea/diploma obținută	Bacalaureat
Numele și tipul instituției de învățământ	Liceul Teoretic „Mihai Eminescu”, or. Edineț, Republica Moldova
Alte formări/instruiri	
03.05.2017-26.05.2017	♦ Educație profesională continuă: ✓ „Psihopedagogia Învățământului Superior”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, mun. Chișinău, Republica Moldova ✓ „Psihopedagogia Învățământului Superior”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, mun. Chișinău, Republica Moldova
2022-2023	
	Participări cu rapoarte și postere la conferințe naționale și internaționale
25.09.2020	✓ The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera.
22.10.2020	✓ Congresul Consacrat Aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”.
4-8.11.2020	✓ Al 26-lea Congres Național al Societății Române de Pneumologie.
23-24.09.2021	✓ Primul Congres Național De Geriatrie Și Gerontologie Din Republica Moldova, Cu Participare Internațională.
08-11.06. 2021	✓ Conferința de pneumologie INSPIR. Iași, România.
19-21.10.2022	✓ Conferința științifică anuală, USMF.
4-6.09.2022	✓ ERS International Congress, Barcelona, Spain.
18-20.10.2023	✓ Conferința științifică anuală Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță. Chișinău, Moldova.
20-23.09.2023	✓ 6 th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, Chisinau, Moldova.
13-16.11.2023	✓ Al 28-lea Congres Național al Societății Române de Pneumologie. Sinaia, România.
13-14.09.2024	✓ Congresul De Medicină Internă din Republica Moldova Cu Participare Internațională, ediția IV.
17-18.10.2024	✓ Conferința științifică anuală Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, Excelență și Performanță.
10.2025	✓ 7 th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, Chisinau, Moldova.
27.09.2025-01.10.2025	✓ ERS International Congress, Amsterdam.
11-12.09.2025	✓ Ediția a 4-a a Expoziției Internaționale de Inovație și Transfer Tehnologic „Excellent IDEA – 2025”, Chișinău

14-16.11.2025	✓ Primul Congres de Pneumologie din Moldova, Chișinău, Republica Moldova, noiembrie 2025																				
Autor/coautor	Date statistice privind numărul total de publicații științifice și metodico-didactice ✓ 25 articole; ✓ 30 teze; ✓ 1 manual; ✓ 1 elaborare metodică; ✓ 6 certificate de inovator; ✓ 4 acte de implementare;																				
Membru al Societăților 2016-prezent 2022-prezent 2022-prezent 2025-prezent	Membru al Societății Interniştilor din Republica Moldova Membru al Societății Europene de Respirologie (ERS) Membru al Societății Române de Pneumologie (SRP) Membru al Coaliției de Sănătate Respiratorie din Moldova																				
Diplome 2020 2024 2025 2025	Diplomă locul II în cadrul al 8-lea Congres Internațional al Studenților și Tinerilor Doctori „MedEspera” Diploma Medalie de Argint la Euroinvent Book Salon Diploma de excelență la Expoziția Europeană „Euroinvent” Diploma Medalie de Bronz la Ediția a 4-a a Expoziției Internaționale de Inovație și Transfer Tehnologic „Excellent IDEA – 2025”																				
Limba maternă Autoevaluare Nivel european (*) Rusa Engleza	Aptitudini și competențe personale Română <table><tr><th colspan="2">Înțelegere</th><th colspan="2">Vorbire</th><th>Scriere</th></tr><tr><td>Ascultare</td><td>Citire</td><td>Participare la conversație</td><td>Discurs oral</td><td>Exprimare scrisă</td></tr><tr><td>B2</td><td>B2</td><td>B2</td><td>B2</td><td>B2</td></tr><tr><td>B2</td><td>B2</td><td>B2</td><td>B2</td><td>B2</td></tr></table> (*) Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine	Înțelegere		Vorbire		Scriere	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă	B2	B2	B2	B2	B2	B2	B2	B2	B2	B2
Înțelegere		Vorbire		Scriere																	
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă																	
B2	B2	B2	B2	B2																	
B2	B2	B2	B2	B2																	
Competențe și aptitudini PC Competențe organizaționale/ manageriale Competențe dobândite la locul de muncă	Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point; SPSS ◆ Sociabilitate, optimism, învățare și autodezvoltare; ◆ Responsabilitate, perseverență, inițiativă, autoîncredere; ◆ Îndeplinirea obiectivelor, implicare, planificare; ◆ Cooperare și creativitate (activități didactice și de cercetare), flexibilitate, încredere în sine, negociere, punctualitate, spirit de echipă și capacitatea de a învăța lucruri noi; ◆ Adaptare, comunicare, autodezvoltare profesională, capacitatea de organizare eficientă a timpului și activităților, orientarea către rezultate.																				
Persoană de referință	◆ Matcovschi Sergiu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef Disciplină de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă, sergiu.matcovschi@usmf.md , tel. mob. (+373) 69264624																				