

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.233-002.2+616.131-008

POPA Ana

**COMORBIDITĂȚI CARDIOVASCULARE LA PACIENȚII CU
BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ÎN
EXACERBARE**

321.01 – BOLI INTERNE (PULMONOLOGIE)

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2023

Teza a fost elaborată la Disciplina de Sinteze clinice, Departamentul de Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Conducător științific:

Caproș Natalia,

dr. hab. șt. med., conf. univ.,

Membrii comisiei de îndrumare:

Matcovschi Sergiu,

dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Valeriu Istrati,

dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Corlăteanu Alexandru

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Susținerea va avea loc la 06.12.2023, ora 14:00, în incinta IP USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul nr. 205, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului proces verbal nr.15 din 28.06.2023

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Bodrug Nicolae,

dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Secretar:

Talmaci Cornelia,

dr. șt. med., conf. univ.,

Membrii:

Caproș Natalia,

dr. hab. șt. med., conf. univ.,

Țerna Eudochia,

dr. șt. med., conf. univ.

Referenți oficiali:

Corlăteanu Alexandru

dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Mitu Florin,

dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Mihaescu Traian,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Autor

Popa Ana


© Popa Ana, 2023

Cuprins

1. INTRODUCERE	4
2.3 Metode de investigare	9
2.4. Metodele de prelucrare matematico-statistică	10
3. SINTEZA CAPITOLELOR	10
3.1. Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu	10
3.2. Explorările ventilației pulmonare.....	11
3.4. Evaluarea ratei comorbidităților generale.....	12
3.5. Evidențierea parametrilor paraclinici relevanți și a trăsăturilor clinice în stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare.....	12
3.6. Evidențierea parametrilor biochimici relevanți și a trăsăturilor clinice în stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare.....	14
3.7. Studiarea biomarkerilor cardiaci și a trăsăturilor clinice pentru stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare.....	14
3.8. Raportul șanselor al factorilor de risc cardiovascular	19
3.9. Evaluarea asocierilor comorbidităților cardiovasculare cu variantele clinice ale BPOC.....	19
3.10. Indicii ecocardiografici la pacienții cu BPOC	22
3.11. Distribuția pacienților cu BPOC, în funcție de clasele funcționale în insuficiența cardiacă cronică, conform clasificării NYHA.....	23
3.12. Modificările fluxului sanguin coronarian, la pacienții cu BPOC	23
3.13. Examinarea impactului comorbidităților cardiovasculare asupra ratei de mortalitate și de reinternări până la 1 an, după externare	24
3.14. Factorii predictivi în decesul de cauză cardiovasculară, la pacienții cu BPOC, însoțită de CCV	26
3.15. Elaborarea „Algoritmului de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore, la pacienții cu BPOC asociată cu CCV”	29
CONCLUZII GENERALE	30
RECOMANDĂRI PRACTICE	32
BIBLIOGRAFIE.....	32
INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII.....	34
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE.....	34
ADNOTARE (în română, rusă și engleză).....	37
Anexa 1. Certificat de inovator „ Algoritmul de evaluare a comorbidităților cardiovasculare la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă”	40

<i>Anexa 2. Brevet de invenție.....</i>	<i>41</i>
<i>Anexa 3. Certificat de absolvire a cursului de instruire „ Spirometria.Metode de înregistrare și interpretare a spirogramei”</i>	<i>43</i>
<i>Anexa 4. Certificat de absolvire a cursului preconferință internațională</i>	<i>43</i>
<i>Anexa 5. Certificat de participare la Conferința internațional</i>	<i>45</i>

1. INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei cercetate. Comorbiditățile cardiovasculare (CCV), la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC), reprezintă cauze importante de morbiditate și de mortalitate, cu un impact economic sesizabil asupra sistemelor de sănătate publică. Actualmente, în lume, BPOC este una dintre primele trei cauze de deces; în 2019, aceasta provocând 3,23 milioane de decese. Aproape 90% din decesele pacienților cu BPOC sunt atestate la persoanele de sub 70 de ani, locuitori ai țărilor, cu venituri mici și medii. La nivel de persoană, boala se manifestă prin suferință, dar și prin costuri socioeconomice substanțiale, iar la nivel macroeconomic – prin costuri foarte mari. În UE, BPOC reprezintă principala cauză de morbiditate și de mortalitate prin boală respiratorie, fiind responsabilă de 8% din decesele persoanelor afectate de bolile respiratorii [1, 2, 3].

În Republica Moldova, conform datelor statistice, în anul 2017, cu codul J 44 au fost înregistrate 138,9 de cazuri la 10.000 de populație adultă [4].

Conform datelor publicate în ultimii ani, prevalența bolilor cardiovasculare (BCV) este evident sporită la pacienții cu BPOC: prevalența insuficienței cardiace – de 4 ori; prevalența cardiopatiei ischemice – de 2 ori; prevalența infarctului miocardic – de 2,5 ori; prevalența bolilor arteriale periferice și aritmiilor – de 2,4 ori; prevalența accidentelor vasculare cerebrale – de 1,4 [5].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Boala cardiovasculară, concomitentă cu BPOC, este văzută în contextul unui „continuum cardiopulmonar”. Mecanismele ce leagă BPOC și patologia cardiovasculară sunt neclare. Totuși, prezența factorilor de risc comuni și a inflamației sistemice cronice este considerată unul dintre mecanisme. Inflamația sistemică, prezentă în timpul exacerbarii BPOC, furnizează un mecanism potențial, pentru a explica riscul crescut de evenimente cardiovasculare asociate [6].

În contextul internațional al creșterii continue a numărului de pacienți cu afecțiuni respiratorii cronice și cu BCV, un studiu, care evaluează incidența acestor boli în rândurile populației din Republica Moldova, este de un real folos în scop de orientare a politicilor de sănătate publică și de dimensionare a efortului necesar la nivelul sistemului de sănătate în managementul acestor afecțiuni. Nu sunt sisteme riguroase de identificare și de gestionare a CCV în BPOC, validate spre utilizare pe scară largă. Metodele de cuantificare a ponderii CCV ar trebui să facă parte dintr-o evaluare multidimensională a gradului de severitate a BPOC, deoarece CCV pot avea o complexitate și un impact variat în rândurile populației, în funcție de vârstă, sex, etnie și de etiologie; acestea se cer a fi adaptate, ajustate, utilizate corect în stratificarea riscului de deces, diagnosticarea adecvată, managementul și în gestionarea CCV, la pacienții cu BPOC.

Astfel, se impune necesitatea efectuării unui studiu populațional complex, însoțit de unele aprecieri ale valorii aplicative în mai multe abordări ale BPOC: clasificarea GOLD, grupurile A, B, C, D, indicii multidimensionali la nivel de grupuri, în vederea elaborării de noi strategii diagnostice, prognostice pentru CCV și a elaborării modelelor validate pentru estimarea impactului CCV în evoluția BPOC.

Scopul studiului: Evaluarea comorbidităților cardiovasculare, la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică, în exacerbare, și dezvoltarea, perfecționarea

Algoritmului de diagnosticare precoce a riscului de apariție a complicațiilor cardiovasculare, la pacienții cu BPOC.

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

1. Studiarea parametrilor clinici și paraclinici relevanți în stratificarea pacienților cu BPOC în exacerbare.
2. Identificarea factorilor de risc, respiratori și cardiovasculari, în funcție de stratificarea pacienților cu BPOC în exacerbare.
3. Evaluarea frecvenței comorbidităților cardiovasculare și a asocierii lor cu variantele clinice ale BPOC, în evaluarea personalizată a pacienților.
4. Examinarea impactului comorbidităților cardiovasculare asupra ratei de mortalitate și de reinternări, până la 1 an după externare, și crearea unui „Model predictiv în probabilitatea de supraviețuire a pacienților cu BPOC asociată cu CCV”.
5. Elaborarea unui „Algoritm de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu BPOC asociată cu CCV”, cu stabilirea factorilor prognostici de risc, precum și cu stabilirea sferelor de impact major al comorbidităților cardiovasculare asupra pacientului cu BPOC.

Metodologia generală a cercetării. Lucrarea reprezintă o cercetare complexă multicentrică și conține un studiu observațional prospectiv, cu evaluarea caracteristicilor clinico-evolutive și cu stabilirea paternului pacienților cu BPOC, asociată comorbidităților cardiovasculare. Studiul reprezintă un rezultat al colaborării științifice, cu participarea a trei centre medicale din Republica Moldova (Clinica de Pulmonologie a IMSP SCM „Sfânta Treime”, IMSP Clinica Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” și IMSP Institutul de Cardiologie). Eșantionul cercetat a inclus 426 de pacienți cu BPOC, asociată sau neasociată comorbidităților cardiovasculare, înrolați în ordinea internării, în baza consimțământului informat, în baza unui chestionar clinic structurat, special elaborat. Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (numărul de omologare 17/12 din 11.12.2015) și a fost realizat în conformitate cu liniile directoare etice din *Declarația de la Helsinki din 1975*. Toți pacienții au fost supravegheați similar până la încheierea studiului. Criteriile de evaluare nu au fost modificate pe parcursul cercetării.

Noutatea și originalitatea științifică a cercetării. În baza unui studiu complex observațional prospectiv, caz-control a fost estimată rata de comorbidități cardiovasculare și asocieria lor la parametrii clinici și la cei funcționali, la grupurile B, C, D ale pacienților cu BPOC. Au fost evaluați factorii de risc și mecanismele patogenetice comune pentru BPOC și pentru patologia cardiovasculară, eterogenitatea clinică, paraclinică și variantele clinice ale comorbidităților cardiovasculare la pacienții cu BPOC. S-au supus evaluării scorurile *Charlson* și *CODEX*, indicii cu valoare predictivă de mortalitate, respitalizări și de comorbidități cardiovasculare, la 12 luni de la externarea pacienților, după exacerbarea BPOC. Analiza univariată, cu calcularea riscului relativ al pacienților cu BPOC, a relevat prezența indicilor predictivi de deces, care au stat la baza prognozării riscului de a dezvolta evenimente cardiovasculare majore în „Algoritmul de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu BPOC asociată cu CCV”. Regresia logistică multivariată a parametrilor fiziologici a permis de a crea „Modelul predictiv în probabilitatea de supraviețuire a pacienților cu BPOC asociată cu CCV”.

Problema științifică importantă rezolvată în teză constă în fundamentarea științifică a evaluării parametrilor clinici, paraclinici cu identificarea factorilor de risc, respiratori și cardiovasculari, a comorbidităților cardiovasculare pentru stratificarea pacienților cu BPOC, ceea ce a condus la elaborarea „Algoritmului de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu BPOC asociată cu CCV“, cu stabilirea mai multor variabile de prognostic și cu stabilirea sferelor de impact major al comorbidităților cardiovasculare asupra pacientului cu BPOC; precum și la crearea „Modelului predictiv în probabilitatea de supraviețuire a pacienților cu BPOC asociată cu CCV” prin regresia logistică multivariată a parametrilor fiziologici. Datele obținute în studiu stau la baza măsurilor de ameliorare și optimizare a evaluării pacienților cu BPOC asociată cu CCV.

Semnificația teoretică a cercetării. Rezultatele obținute au fost implementate în dezvoltarea conceptului despre rolul comorbidităților cardiovasculare în evoluția BPOC, prin elucidarea factorilor de risc, respiratori și cardiovasculari, a comorbidităților cardiovasculare și a parametrilor clinici, paraclinici, relevanți în stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare, în aprecierea nivelului de calitate a vieții. A fost evaluată rata de comorbidități cardiovasculare și asocierea lor cu variantele clinice ale BPOC în scop de evaluare personalizată a pacienților și de determinare a impactului comorbidităților cardiovasculare asupra ratei de mortalitate și de reinternare, până la 1 an, după externare. A fost estimată corelarea markerilor de afectare cardiopulmonară și a nivelului de mortalitate la 1 an. Prin analiza univariată și prin calcularea riscului relativ la pacienții cu BPOC, au fost detectați indicii predictivi de deces, care au stat la baza prognozei riscului de a dezvolta evenimente cardiovasculare majore în „Algoritmul de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu BPOC asociată cu CCV“, iar prin regresia logistică multivariată a parametrilor fiziologici, a fost creat „Modelul predictiv în probabilitatea de supraviețuire a pacienților cu BPOC asociată cu CCV”.

Valoarea aplicativă a temei. Au fost consolidate criterii importante de apreciere a riscului de dezvoltare a comorbidităților cardiovasculare la pacienții cu BPOC. A fost elaborat un set de recomandări în vederea optimizării managementului pacienților cu BPOC, asociată cu CCV, în scopul ameliorării calității vieții pacienților prin modularea factorilor de risc implicați, nominalizați în „Algoritmul de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu BPOC asociată cu CCV“. A fost creat „Modelul predictiv în probabilitatea de supraviețuire a pacienților cu BPOC asociată cu CCV”, cu stabilirea factorilor de risc (cu valoare prognostică), precum și cu stabilirea sferelor de impact major asupra pacienților.

Aprobarea rezultatelor. Rezultatele tezei au fost expuse și discutate în cadrul: Al 55-lea Congres al Societății Române de Cardiologie, Sinaia, România, 2016; Al 58-lea Congres al Societății Române de Cardiologie, Sinaia, România, 2019; Al 59-lea Congres al Societății Române de Cardiologie, Sinaia, România, 2020; *Nanotechnologies and Biomedical Engineering*. Ediția 5, Chișinău, Pontos, 3-5 noiembrie 2021; Congreșele internaționale ale Universității „Apollonia”, Iași, 2-5 martie 2017, 1-4 martie 2018, 28 februarie-3 martie 2019; Conferință științifică „Inspiră cunoștințe în BPOC”, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, 15 noiembrie 2016; Conferința științifică în cadrul marcării Zilei Mondiale a BPOC, cu genericul „Multe aspecte ale BPOC”, Chișinău, 15 noiembrie 2017; Conferința științifică „Actualități în ftiziopneumologie”, Chișinău, 15 septembrie 2017; Conferință științifică „Niciodată prea devreme, niciodată prea târziu”, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, 21 noiembrie 2018; Al V-lea Congres național

de ftiziopulmonologie, cu participare internațională „Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice”. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, 2 octombrie 2019; Conferințe științifice anuale, consacrate zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 19 octombrie 2016, 19 octombrie 2017, 18 octombrie 2018, 17 octombrie 2019; Al VI-lea Congres național de Obstetrică și Ginecologie, cu participare internațională, Chișinău, 13-15 septembrie 2018; *MedEspera International Medical Congress for Students and Young Doctors*, Chișinău 24-26 septembrie 2020; Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 21-23 octombrie 2020; Conferința „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”, Chișinău, 20-22 octombrie 2021.

Publicații la tema tezei. Rezultatele științifice prezentate în această lucrare au fost publicate în 25 publicații științifice: dintre care: 2 articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale, 7 articole în reviste științifice, 16 teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe 127 de pagini și include adnotarea (în limbile română, rusă, engleză), lista abrevierilor, lista figurilor, lista tabelor, introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 208 de surse, 47 tabele, 21 figuri, un brevet de invenție, un certificat de inovator, un act de implementare, informație privind valorificarea rezultatelor cercetării și declarația privind asumarea răspunderii.

Cuvinte cheie: bronhopneumopatie obstructivă cronică, comorbidități cardiovasculare.

Keywords: cardiovascular comorbidities, chronic obstructive pulmonary disease.

Ключевые слова: сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких.

2. METODOLOGIA CERCETĂRII

2.1. Material și metode de cercetare.

În prezentul studiu au fost incluși 426 de pacienți, internați cu exacerbarea BPOC în Clinica de Pulmonologie a IMSP SCM „Sfânta Treime”, IMSP Clinica Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” și în IMSP Institutul de Cardiologie, în perioada anilor 2015-2019. Pacienții reprezentau o structură socioeconomică și etnică comparabilă. Pacienții au fost incluși în studiu în ordinea internării și în baza consimțământului informat. Consimțământul informat scris a fost obținut de la fiecare pacient în momentul internării și a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, numărul de omologare 17/12 din 11.12.2015. Studiul a fost realizat în conformitate cu liniile directoare etice, specificate în *Declarația de la Helsinki din 1975*.

Diagnosticul clinic al BPOC a fost suspectat la pacienții cu simptome respiratorii persistente și cu limitarea fluxului de aer, provocată de anomalii depistate la nivelul căilor respiratorii și/sau al alveolelor, și a fost confirmat prin raportul VEMS/CVF < 70% postbronhodilatator [1]. Pacienții implicați în studiu au fost evaluați conform protocolului național [7], conform recomandărilor GOLD [8], 2016. Clasificarea inițială a BPOC, în baza GOLD, s-a bazat exclusiv pe reducerea VEMS, caracteristică decisivă în limitarea fluxului de aer. Stadializarea BPOC a fost efectuată în baza rezultatelor testării funcției pulmonare, obținute în perioada fără exacerbare. Evaluarea combinată a BPOC a presupus severitatea dispneei (Scor

mMRC) drept predictiv al mortalității, asociat cu VEMS, scorul CAT și cu exacerbările BPOC, aranjate într-un sistem de gradare multidimensional [9].

2.2 Design-ul studiului.

Tipul studiului: studiu descriptiv, prospectiv. Monitorizarea pacienților timp de 12 luni.

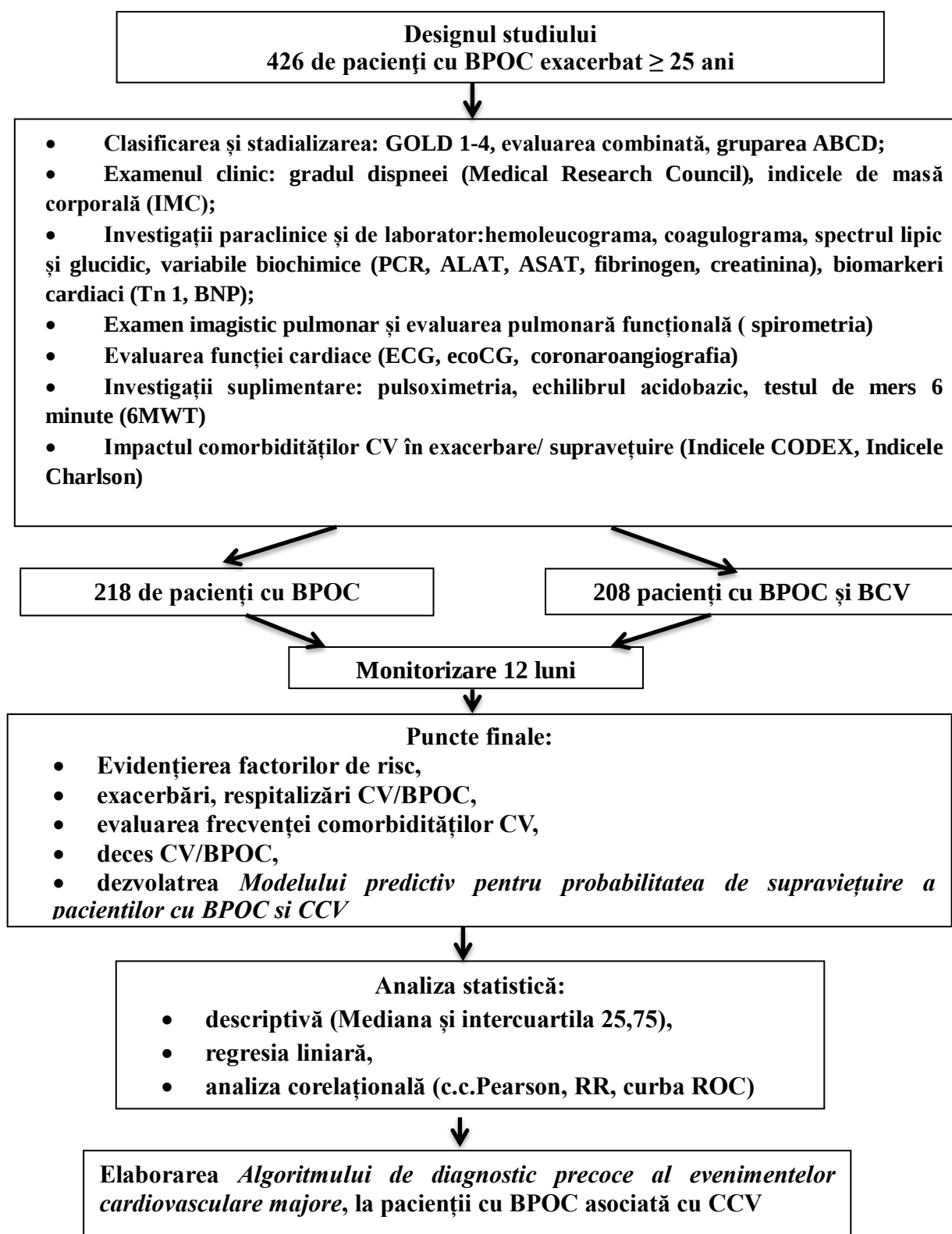


Figura 2.1. Design-ul studiului.

2.3 Metode de investigare

Colectarea datelor s-a realizat în 2 etape: studierea prospectivă și analiza retrospectivă a datelor din fișele de observație a pacienților și examinarea repetată la distanță a pacienților, cuprinși în studiu. Studierea prospectivă și analiza retrospectivă a datelor din fișele de observație a pacienților s-au realizat inopinat, cu extragerea datelor anamnestice, clinice, de evoluție a bolii și a rezultatelor examinărilor efectuate. Pacienții din lotul de studiu cu BPOC și cu CCV (n=208) și cei din lotul-martor cu BPOC, fără CCV (n=218) au fost examinați în conformitate cu cerințele și cu recomandările Societății Europene de Cardiologie și ale Protocoalelor clinice naționale: *BPOC, Angina pectorală stabilă, Infarctul miocardic acut, Hipertensiunea arterială și Insuficiența cardiacă*, protocolul standard, care a cuprins chestionarea cu date demografice, anamnestice, clinice, cu privire la evoluția bolii și rezultatele examinărilor efectuate [7, 10].

Detaliile intervenției au inclus:

- datele personale și demografice (numele, vârsta, sexul, adresa, telefonul);
- caracteristica sindromului bronhoobstructiv, anginos, care a determinat spitalizarea recentă, modul de solicitare a asistenței medicale, durata de la debutul durerii până la adresare;
- evidențierea factorilor de risc cardiovascular (tabagism, exfumători, fumători pasivi, contact cu prafuri, chimicale, însă și cu fumul rezultat din biomasă, încălzirea cu lemne; hipertensiune arterială, diabet zaharat, obezitate, dislipidemie etc.);
- evaluarea sindromului bronhoobstructiv, datele hemodinamice la internare: frecvența respiratorie, frecvența contracțiilor cardiace, tensiunea arterială, manifestările de insuficiență cardiacă;
- în studiul inflamației sistemice: proteina C reactivă (PCR) de înaltă sensibilitate, hemoglobina, leucocitele și eozinofilele, trombocitele, fibrinogenul, raportul neutrofile/leucocite;
- biomarkerii cardiaci: peptida natriuretică cerebrală (BNP), troponina I, creatinkinaza-MB;
- rezultatele analizelor biochimice: ureea, creatinina, lipidograma, glicemia, indicii de protrombină etc);
- teste ale funcției pulmonare (spirometrie): BPOC a fost diagnosticat în baza testului postbronhodilatator, în conformitate cu orientările GOLD, după confirmarea obstrucției persistente a căilor respiratorii și după excluderea astmului bronșic;
- pulsoximetria și analiza gazelor arteriale;
- radiografiile toracice posteroanterioare standard au fost efectuate și evaluate în prezența sau absența congestiei și în alte condiții care au aparținut criteriilor de includere;
- particularitățile examinărilor instrumentale – electrocardiograma (ECG);
- ecocardiograma (EcoCG), test de efort (6 minute);
- angiocoronarangiografia;
- evidențierea variantei clinice de evoluție a BPOC: GOLD I-IV, grupare ABCD, evidențierea variantei clinice de evoluție a hipertensiunii arteriale, infarct miocardic acut cu unda Q sau non-Q, angină pectorală instabilă/stabilă, insuficiență respiratorie acută/cronică, insuficiență cardiacă cronică/acută;
- considerarea duratei de spitalizare;
- chestionarele: CAT, *Medical Research Council* (MRC) modificat;
- calcularea scorurilor de risc după metodele *Charlson* și *CODEX*.

Examinarea repetată la distanță a pacienților luați în studiu. La această etapă pacienții au fost contactați activ (prin telefon) și au fost invitați pentru examinare repetată în IMSP SCM „Sfânta Treime“. Programul de examinare a inclus:

- discuția la telefon cu pacienții care au renunțat la examinarea repetată în scopul identificare a stării lor clinice, a toleranței la efort, a remediilor pe care le administrează, a cauzelor refuzului de participare în studiu;

- examinarea supraviețuitorilor, la un an după externare, conform planului următor:

- date personale și demografice;

- precizarea datelor exacerbarilor BPOC și evidențierea particularităților de evoluție a CCV în perioada de referință, identificarea cazurilor de insuficiență cardiacă acută, a numărului de spitalizări repetate din cauza exacerbarii patologiei pulmonare/cardiovasculare.

Punctele finale au fost:

- Evidențierea factorilor de risc, a parametrilor, clinici și paraclinici, relevanți și a trăsăturilor clinice în stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare.

- Evaluarea prevalenței comorbidităților cardiovasculare și a asocierii lor cu variantele clinice ale BPOC în evaluarea personalizată a pacienților.

- Mortalitatea cardiovasculară, respiratorie și totală.

- Spitalizarea în exacerbarea BPOC, IRA (insuficiență respiratorie acută).

- Spitalizarea cardiacă primară (ICA – insuficiență cardiacă acută).

2.4. Metodele de prelucrare matematico-statistică

Datele obținute au fost prelucrate computerizat, cu aplicarea setului de programe statistice SPSS 23.0. Normalitatea distribuției trăsăturilor cantitative a fost evaluată prin metoda *Kolmogorov–Smirnov*. Rezultatele caracteristicilor, distribuite în limitele normei, au fost prezentate drept valori medii (M) și deviația-standard a mediei aritmetice (m). Compararea valorilor medii, la nivel de acești parametri, în două grupuri independente, s-a realizat folosind testul *t-Student nepereche* și, în două grupuri dependente – testul *t-Student pereche*. Semnele, care nu au respectat legea distribuției în limita normei, au fost prezentate ca Mediana și interval intercuartil (Mn, Q25-Q75). Analiza Boxplot și Whisker a permis reprezentarea grafică a repartiției valorilor maxime – minime, ale Mediane și percentilelor - 25, 75. Pentru evidențierea factorilor cu caracter predictiv a fost utilizată determinarea RR cu metoda regresiei liniare. În cadrul analizei de regresie multivariată a parametrilor fiziologici a permis a crea “Modelul predictiv în probabilitatea de supraviețuire a pacienților cu BPOC, asociată cu CCV”. Eficiența modelelor a fost măsurată cu ajutorul curbei ROC. A fost analizată durata medie de supraviețuire a pacienților cu BPOC, asociată cu CCV, utilizând *Curba de supraviețuire Kaplan-Meier*.

3. SINTEZA CAPITOLELOR

3.1. Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu

Au fost investigați 426 de pacienți cu BPOC, dintre care bărbații au predominat (n – 268; 62,91%), în comparație cu femeile (n – 158; 37,09%, $p < 0,0001$).

Analizând vârsta medie a pacienților am constatat, că acest parametru a variat între 25 și 82 de ani, valoarea medie a pacienților din Lotul total a constituit $64,48 \pm 0,9$ de ani, bărbații fiind mai tineri decât femeile ($63,18 \pm 0,3$ vs $66,73 \pm 0,9$ ani, $p < 0,05$).

În funcție de *Design*-ul studiului, Lotul total a fost divizat în: Lotul I – 218 (51,90%) pacienți cu BPOC și în Lotul II – 208 (48,82%) pacienți cu BPOC, cu comorbidități cardiovasculare de origine coronariană (CCV). Studiarea prospectivă a datelor demografice a relevat următoarele rezultate: la nivel de vârstă medie a pacienților, diferențe dintre Lotul I și Lotul II ($64,26 \pm 0,3$ vs $64,98 \pm 0,9$, ani, respectiv, $p > 0,05$) nu s-au atestat. Analiza, în funcție de sex, a pacienților în loturile studiate constată un raport B:F identic ($p > 0,05$).

3.2. Explorările ventilației pulmonare

Valorile medii ale indicilor funcției respiratorii externe, la pacienții cu BPOC (în procente de la valorile normale), au sugerat alterarea funcției respiratorii externe și gradele de severitate în obstrucția bronșică. Dereglarea permeabilității bronșice a fost confirmată prin diminuarea constantelor dinamice pulmonare: VEMS1, CV, Indice *Tiffeneau* la toți pacienții.

Tabelul 3.1. Indicii ventilației pulmonare în funcție de gradul de dereglare a permeabilității bronșice, la pacienții cu BPOC

Indicii	Lotul I	Lotul II	Deviația-standard	Î 95%	pL1-L2
VEMS1	63,09	43,45	21,19	10.18-28.61	<0.0001
CV	64,08	59,09	29.26	4.21- 14.09	=0.0290
Indice <i>Tiffeneau</i>	69,01	56,83	16.18	3.00-21.09	= 0.0093

Notă: VEMS1– volumul expirator maxim 1 secundă; CV – capacitatea vitală.

Explorările ventilației pulmonare au confirmat prezența exprimată a sindromului bronhoobstructiv la toți pacienții (Tabelul 3.1); atât la bărbați, cât și la femei cu grade moderat și sever, de dereglare a permeabilității bronhiilor.

3.3. Evidențierea trăsăturilor clinice pentru stratificarea pacienților cu BPOC

Proporția predominantă a pacienților din Lotul total, clasificați în funcție de trăsăturile clinice, a fost reprezentată de categoria B, spre deosebire de categoriile C sau D – 172 (40,40%) vs 144 (33,80%) vs 110 (25,80%), respectiv. Pacienții din categoriile C și D au prevalat – 254 (59,60%, $p < 0.001$). Aceeași tendință s-a estimat și la pacienții din Loturile I și II de comparație: au predominat pacienții din categoria B, în comparație cu alte categorii – C, D.

Tabelul 3.2. Stratificarea pacienților cu BPOC, în funcție de trăsăturile clinice

Cate- goria	Caracteristicile	Clasificarea spirometrică	Exacer- bări	Scorul mMRC	Scorul CAT	n (%)
B	Risc mic, simptomatologie variată	GOLD 1-2 260 (61,00%)	≤ 1	≥ 2	≥ 10	172 (40,40%)
C	Risc mare, simptomatologie redusă	GOLD 3 122 (28,70%)	≥ 2	0-1	<10	144 (33,80%)
D	Risc mare, simptomatologie multiplă	GOLD 4 44 (10,3%)	≥ 2	≥ 2	≥ 10	110 (25,80%)

Rata exacerbarilor (Tabelul 3.3) a fost calculată în baza numărului de exacerbari per an, respectiv $2 \leq$ exacerbari per an și $3 \geq$ exacerbari per an.

Tabelul 3.3. Rata exacerbarilor per an, la pacienții cu BPOC

Rata exacerbarilor (exacerbari /an)	Lotul I, n(%)	Lotul II, n(%)	ÎÎ 95%	P L ₁ -L ₂
≤ 2	83 (38,07%)	47 (22,59%)	6.75- 23.85	= 0.0005
≥ 3	135 (61,93%)	161 (73,85%)	3.04 - 20.51	= 0.0086

Rata exacerbarilor per an ≥ 3 la pacienții din Lotul II a fost mai mare decât la cei din Lotul I –161 (73,85%) vs 135 de cazuri (61,93%; respectiv, ÎÎ 95%: 3.04-20.5; p= 0.0086). Pacienții din Lotul I au predominat față de cei din Lotul II, cu o rată a exacerbarilor per an de ≤ 2: 83 (38,07%) vs 47 (22,59%), de cazuri, respectiv, (ÎÎ 95%: 6.75-23.85; p=0.0005). Sezonalitatea acutizărilor este, preponderent, toamna-iarna: 214 (50,23%) de cazuri; primăvara – 178 (41,78%) de cazuri; și vara – 34 (7,98%) de cazuri.

3.4. Evaluarea ratei comorbidităților generale

Analizând datele comorbidităților generale (Tabelul 3.4), s-a identificat prezența următoarelor maladii: obezitatea – la 104 (24,41%) pacienți; diabetului zaharat – la 92 (21,59%) de pacienți; patologia sistemului nervos (encefalopatie, depresie, demență) – la 91 (21,36%) de pacienți; dislipidemia – la 97 (22,76%); patologia aparatului digestiv (ulcer digestiv, hepatite cronice) – la 52 (12,21%) de pacienți. Nu s-a observat nicio diferență importantă la nivelurile de sex și vârstă (p>0,05).

Tabelul 3.4. Rata comorbidităților generale, la pacienții cu BPOC

Comorbiditățile	Lotul I, n(%)	Lotul II, n(%)	pL2-L1
Diabetul zaharat	44 (20,18 %)	48 (23,07 %)	>0,05
Obezitatea	57 (26,15 %)	47 (22,59 %)	>0,05
Dislipidemia	43 (19,60%)	54 (25,80 %)	<0,05
Patologia sistemului nervos	47 (21,56%)	44 (21,15 %)	>0,05
Patologia aparatului digestiv	32 (14,68 %)	20 (9,62 %)	>0,05

3.5. Evidențierea parametrilor paraclinici relevanți și a trăsăturilor clinice în stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare

Rezultatele investigației paraclinice nu au evidențiat diferențe statistice referitoare la nivelul de hemoglobină la pacienții din loturile comparate: Lotul I vs Lotul II, atât la estimarea medianei (135,00 vs 135,00 g/l, respectiv), cât și la nivel de percentile 75 (150,00 vs 146,00 g/l, respectiv) și la nivel de percentile 25 (120,00 vs 124,00 g/l, respectiv).

Tabelul 3. 5. Markerii de laborator, la pacienții cu BPOC

Itemii	Lotul I	Lotul II	Deviația-standard	ÎÎ 95%	pL II -L I
Eritrocitele, $10^{12}/L$	4,64	4,52	0.67	0.01 - 0.24	= 0.0653
Hb, g/l	135,17	133,42	23.20	1.07 - 4.57	=0.1906
Leucocitele, $\times 10^9/L$	11,17	10,55	4.88	0.30 - 1.54	=0.1906
Neutrofilele, %	64.6	96.6	5,85	2.08 - 4.31	<0,0001
RNL	1,03	0,97	2,54	2.75-4.00	<0,0001
VSH-ul, mm/oră	18,05	23,72	15.59	2.91-8.42	<0,0001
Eozinofilele, %	2,01	1,59	1.12	0.20 - 0.63	<0,0001

Notă: Hb – hemoglobina; RNL – raportul neutrofile/leucocite; VSH – viteza de sedimentare a hematiilor.

Datele investigației hemogramei nu au evidențiat diferențe statistice referitoare la numărul de leucocite în sângele periferic (Figura 3.1), la pacienții din loturile comparate: Lotul I vs Lotul II, atât la estimarea Mediane (10,60 vs 10,10, respectiv), cât și la nivel de percentile 75 (12,60 vs 12,60 $\times 10^9/l$, respectiv) și la nivel de percentile 25 (7,90 vs 7,00, respectiv). Leucocitoza s-a înregistrat la majoritatea pacienților (85,34%), fără diferență statistică, în ambele loturi de comparație (10,55 vs 11,17 $\times 10^9/l$, ÎÎ 95% 0.30-1.54, p=0.1906, respectiv), dar nivelul nesegmentatelor, cu devierea formulei leucocitare spre stânga, a fost mai mare la persoanele din Lotul II (96.6 vs 64.6 %, p<0,0001).

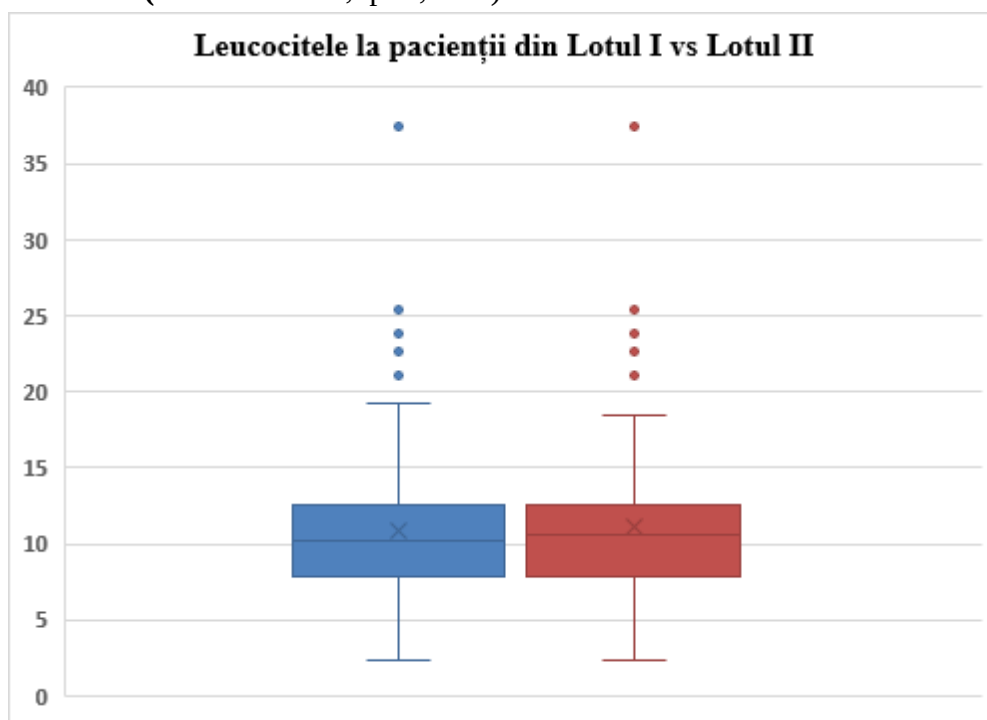


Figura 3.1. Analiza Box&Whisker a numărului de leucocite în sângele periferic, la pacienții cu BPOC.

Nivelurile medii ale raportului neutrofile/leucocite (RNL), la toți pacienții cu BPOC (Figura 3.2), au fost de 0,74, semnificativ mai mare la pacienții din Lotul I, în comparație cu pacienții din Lotul II (1,03 vs 0,97, ÎÎ 95%: 2.75-4.00, p<0,0001, respectiv).

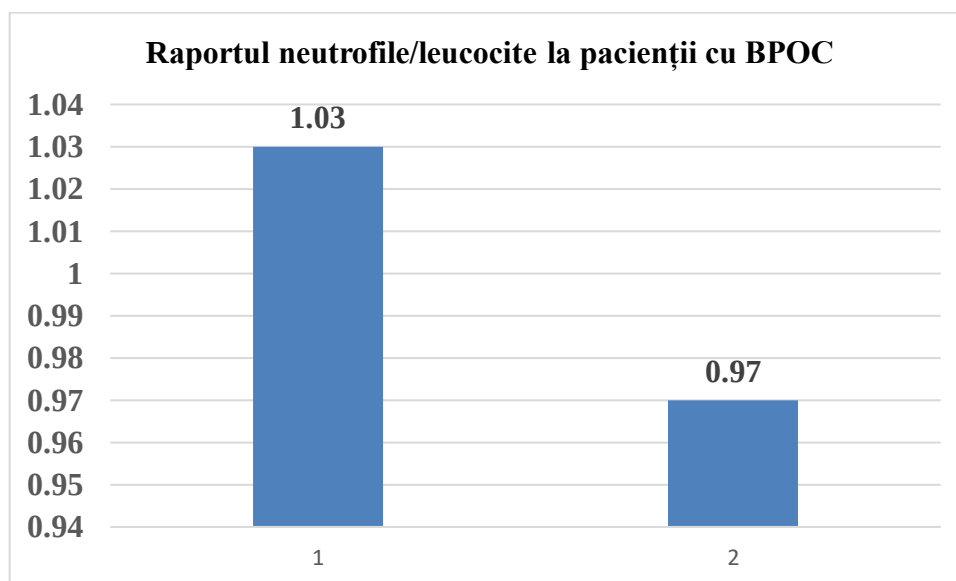


Figura 3.2. Raportul neutrofile/leucocite, la pacienții cu BPOC.

3.6. Evidențierea parametrilor biochimici relevanți și a trăsăturilor clinice în stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare

Nivelurile medii de PCR, în sângele pacienților din Lotul I, în comparație cu Lotul II, au fost semnificativ mai mari (9,00 vs 3,92 mg/L, ÎI 95% 4.45-5.70, $p < 0,001$, respectiv).

Datele investigației, la nivel de variabilă fibrinogen, au fost comparabile la pacienții din loturile cercetate: Lotul I și Lotul II, atât la estimarea medianei (3,30 vs 3,70 g/L, respectiv), cât și de percentile 75 (4,40 vs 4,60 g/L, respectiv) și de percentile 25 (2,80 vs 2,80 g/L, respectiv). Mediana fibrinogenului a constituit $3,50 \pm 1,24$ g/L, iar valorile medii la pacienții din loturile respective erau comparabile ($p_{L1-L2} > 0,05$). Datele investigației, la nivel de variabilă protrombină, au fost comparabile la pacienții din loturile cercetate: Lotul I și Lotul II, atât la estimarea medianei (88,00 vs 88,00%, respectiv), cât și de percentile 75 (97,00 vs 100,00 %, respectiv) și de percentile 25 (80,00 vs 78,50%, respectiv).

3.7. Studiarea biomarkerilor cardiaci și a trăsăturilor clinice pentru stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare

Investigarea biomarkerilor cardiaci (Tabelul 3.6) și a trăsăturilor clinice pentru stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare, a constituit un obiectiv primordial în studiul nostru. Biomarkerii cardiaci, peptida natriuretică (BNP) și troponina I (Tn I), s-au detectat prin metoda de electrochemiluminiscență.

Tabelul 3.6. Biomarkerii cardiaci, la pacienții cu BPOC

Itemii		Lotul	
		I	II
BNP, pg/ml	Media	20,78	1054,30
	Mediana	12,47	773,43
	Deviația-standard	23,29	963,85
	Minimum	7,8	26,40
	Maximum	115,30	5936,30
	Percentilele 25	9,87	386,67
	Percentilele 75	15,07	1520,64
Troponina I, ng/ml	Media	0,52	1,06
	Mediana	0,41	0,59
	Deviația-standard	0,46	1,13
	Minimum	0,10	0,10
	Maximum	3,50	5,65
	Percentilele 25	0,36	0,30
	Percentilele 75	0,50	1,25

Creșterea troponinei I cardiace (TnI), în Lotul total, ($0,79 \pm 0,60$ ng/ml) a fost observată la 92 (21,59%) de pacienți. S-au constatat diferențe în ceea ce privește nivelul Tn I între Lotul II, în comparație cu Lotul I $-1,06 \pm 0,60$ vs $0,52 \pm 0,60$ ng/ml, ÎÎ 95%:0.46-0.61, respectiv, $p_{L1-L2} < 0,0001$.

Datele investigației, la nivel de variabilă TnI, au fost statistic mai mari la compararea pacienților din Lotul II față de cei din Lotul I, atât la estimarea medianei (0,59 vs 0,41 ng/ml, respectiv), cât și de percentile 75 (1,25 vs 0,50 ng/ml, respectiv) și de percentile 25 (0,30 vs 0,36 ng/ml, respectiv).

Distribuția pacienților cu BPOC din Lotul total, în funcție de valorile Tn I cardiace, a constatat următoarele: limitele valorii medii de Tn I, de la 0,06 până la 1,1 ng/ml, au fost înregistrate la 164 (38,5%) de pacienți; de la 1,2 până la 2,2 ng/ml – la 16 (3,80%) pacienți; de la 2,3 până la 3,3 ng/ml – la 13 (3,10%) pacienți; de la 3,4 până la 4,4 ng/ml – la 6 (1,40%) pacienți; toate diferențele – $p < 0,0001$, de la 4,5 până la 6 ng/ml – la 2 (0,5%) pacienți și ≥ 7 – la doar un pacient.

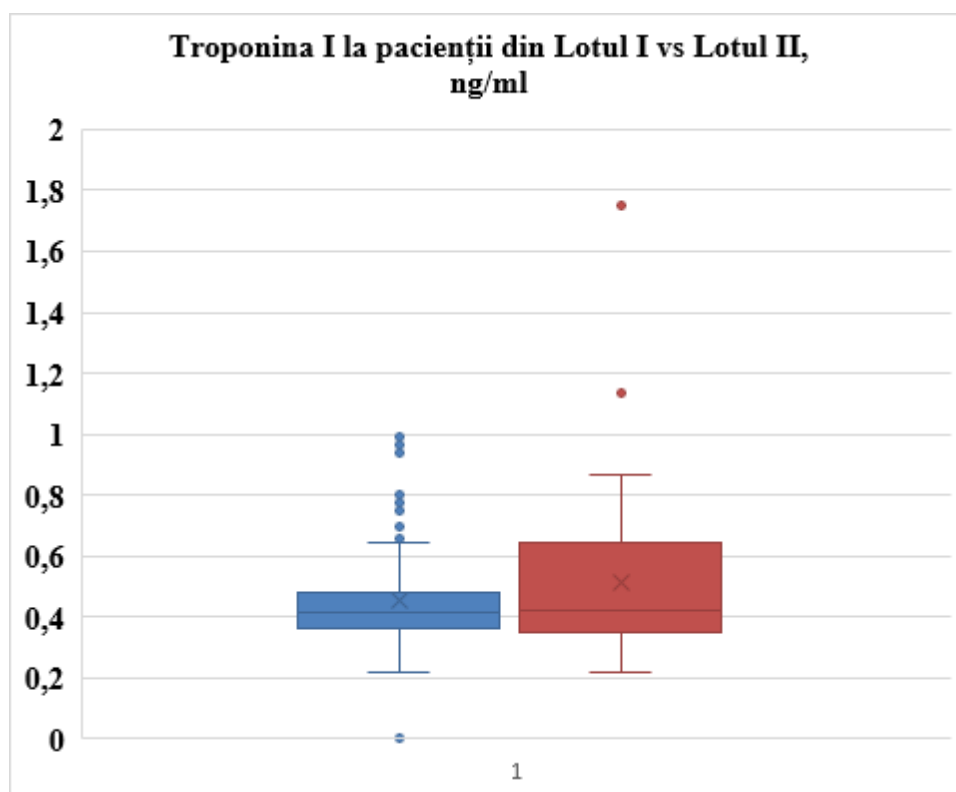


Figura 3.3. Valoarea troponinei I cardiace, la pacienții din Lotul I și din Lotul II.

Analiza Box&Whisker (Figura 3.3.) referitoare la valoarea Tn I, la pacienții din Lotul I și din Lotul II, a confirmat o diferență statistică între aceste loturi de comparație. Mediana Tn I a fost de $0,94 \pm 0,44$ ng/ml, la pacienții din Lotul total. Pe diagramă de tip Boxplot, este reflectat grafic rezumarea prin cele 5 valori ale distribuției TnI: valoarea minimă – de 0,22 ng/ml; prima cuartilă (sau cuartila inferioară) – de 0,36 ng/ml; a doua cuartilă – de 0,48 ng/ml și treia cuartilă – de 0,69 ng/ml.

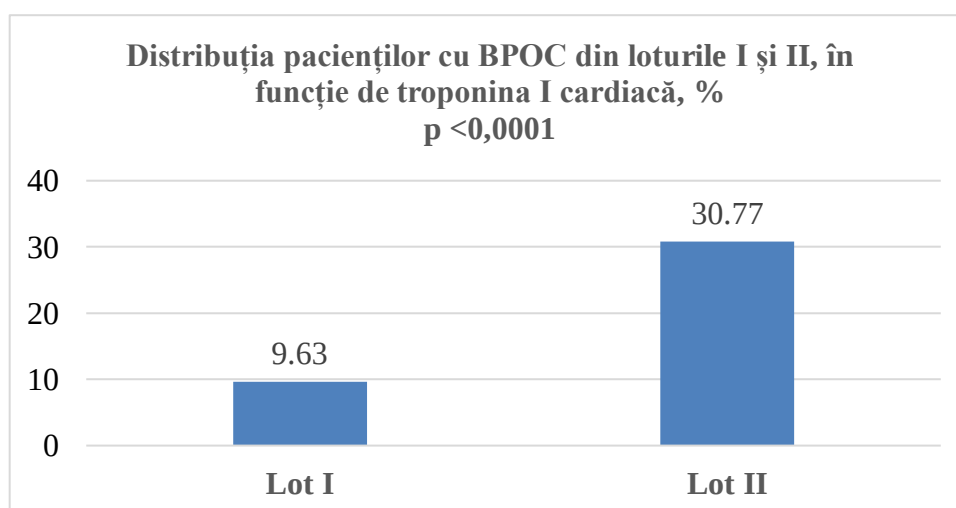


Figura 3.4. Distribuția pacienților cu BPOC din Loturile I și II, în funcție de troponina I cardiacă.

Distribuția pacienților cu BPOC, din Loturile I și II, în funcție de valoarea troponinei I cardiace a relevat faptul că mai mulți pacienți din Lotul II, spre deosebire de cei din Lotul I, au avut acest biomarker pozitiv – 30,77% vs 9,63% de cazuri; respectiv, ÎI 95%:13.65 - 28.47, $p < 0.0001$ (Figura 3.4).

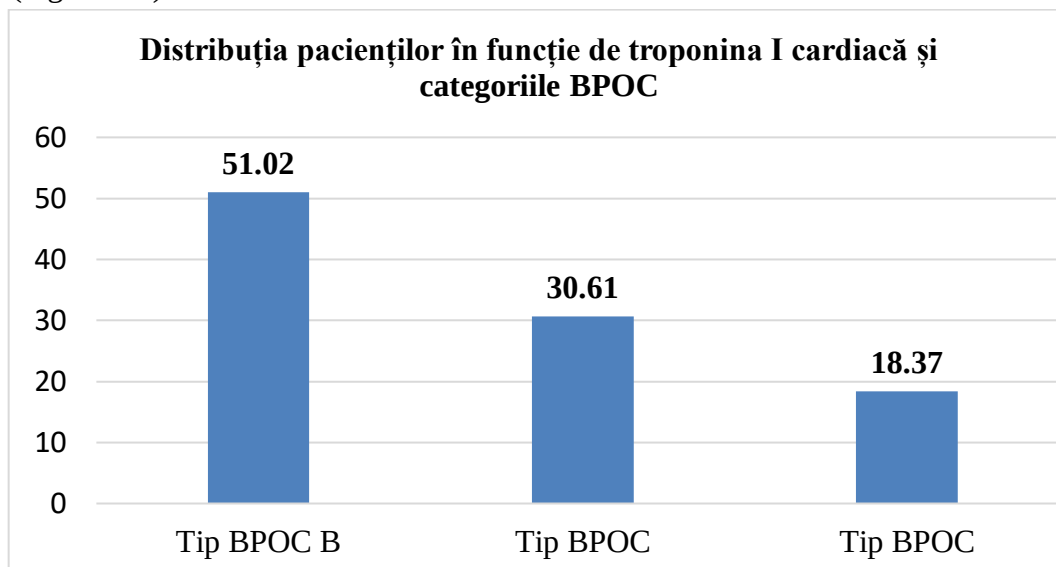


Figura 3.5. Distribuția pacienților, în funcție de troponina I cardiacă și de categoriile BPOC.

Distribuția pacienților cu BPOC din Lotul total, în funcție de troponina I (Tn I) cardiacă și de categoriile B, C, D (Figura 3.5) a arătat următoarele: pacienții cu BPOC din grupul D au avut Tn I pozitivă mai frecvent decât pacienții cu BPOC din grupul B și din grupul C – 28 (60,86%) de cazuri vs 32 (38,55%) de cazuri, ÎI 95%: 4.32- 38.34, $p_{B-D} = 0.0154$ și, respectiv – 28 (60,86%) vs 20 (39,21%), ÎI 95%: 1.76- 39.27, $p_{C-D} = 0.0341$. Pozitivarea troponinei I cardiace s-a atestat în toate categoriile (B, C, D), iar distribuția pacienților cu BPOC, din Lotul II, în funcție de aceste grupuri, nu a variat semnificativ ($p > 0,05$).

Rezultatele investigației, la nivel de variabilă BNP, au fost statistic distincte în compararea pacienților din Lotul I vs pacienții din Lotul II, atât la estimarea medianei (12,47 vs 773,43 pg/ml, respectiv), cât și la nivel de percentile 75 (15,07 vs 1520,64 pg/ml, respectiv) și la nivel de percentile 25 (9,87 vs 386,67 pg/ml, respectiv). Concentrația de BNP a crescut la 98 (23,00%) de pacienți în Lotul total, nivelul valorii medii fiind de $631,05 \pm 110.4$ pg/ml, iar medianei – de $853,23 \pm 69,43$ pg/ml.

S-a relevat faptul că mai mulți pacienți din Lotul II, spre deosebire de cei din Lotul I, au avut BNP serică mărită – 86 (41,35%) de cazuri vs 12 (5,50%) cazuri, respectiv; ÎI 95%: 28.30- 43.02; $p < 0.0001$.

Distribuția pacienților cu BPOC, din Lotul II, în funcție de BNP mărită și de sex a evidențiat următoarele: bărbații au avut BNP mărit mai frecvent, în comparație cu femeile – 54 (12,68%) de cazuri vs 33 (7,74%) de cazuri; ÎI 95%: 11.50-12.61; $p = 0.0120$. A existat o corelație semnificativă între concentrația serică a BNP și vârsta pacienților ($p = 0,01$).

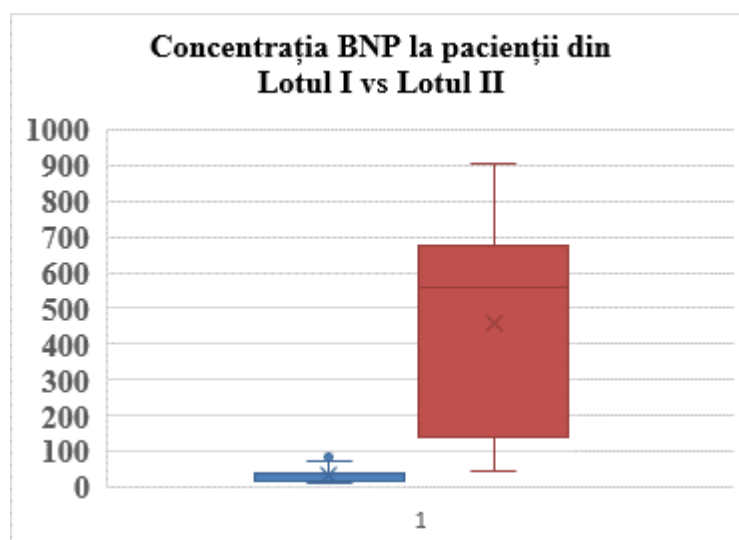


Figura 3.6. Analiza Box&Whisker. Peptida natriuretică la pacienții din Lotul I, în comparație cu cei din Lotul II.

S-a determinat diferența statistică între valoarea medie a BNP, la pacienții din Lotul II, în comparație cu cei din Lotul I – $1054,30 \pm 110,40$ vs $207,8 \pm 110,4$ pg/ml, ÎÎ 95%: 831.73-861.26, $p_{L1-L2} < 0,0001$, confirmat și prin analiza Box&Whisker. Pe diagramă de tip BoxpLot (Figura 3.6) este reflectat grafic rezumarea prin cele 5 valori ale distribuției BNP: valoarea minimă – de 46,24; prima cuartilă (sau cuartila inferioară) – de 137,84; mediana – de 556,96; a treia cuartilă (sau cuartila superioară) – de 678,19; și valoarea maximă – de 904,58pg/ml. A existat o corelație semnificativă între concentrația serică a BNP și hipoxemie, iar nivelul maxim al percentilei 75 a BNP a fost detectat la pacienții cu hipoxemie ($SpO_2 < 90\%$).

Distribuția pacienților cu BPOC din Lotul total, în funcție de valorile BNP a arătat: un pacient a avut o valoare de până la 35,0 pg/ml; intervalul de 35,1-100,0 pg/ml s-a atestat la 10 (4,8%) pacienți; intervalul de 100,1-300,0 pg/ml – la 9 (4,3%); intervalul de 300,1-500,0 ng/ml – la 4 (1,9%); intervalul de 500,1-1000,0 pg/ml – la 26 (12,4%) de pacienți, intervalul de 1000,1-1500,0 pg/ml – la 15 (7,2%) pacienți, iar la 22 (10,5%) de pacienți s-au atins valori de $>1500,10$ pg/ml.

Tabelul 3.7. Distribuția pacienților cu BPOC din Lotul II, în funcție de BNP și de grupuri

BNP	Grupul BPOC B	Grupul BPOC C	Grupul BPOC D	ÎÎ 95%	p
N (%)	35 (50,00%)	18 (25,71%)	16 (22,86%)	8.22-38.68 11.23-41.22 11.30-16.86	$p_{B-C} = 0.0032$ $p_{B-D} = 0.0009$ $p_{C-D} = 0.6952$

Distribuția pacienților cu BPOC din Lotul II, în funcție de BNP și de categoriile B, C, D, a relevat predominarea pacienților din grupul B versus grupurile C și D – 35 (50,00%) vs 18 (25,71%) vs 16 (22,86%) pacienți; $p_{B-C} = 0.0032$ (Tabelul 3.7).

Estimarea curbelor ROC pentru TnI și BNP (Figura 3.7), la pacienții din Lotul total, a arătat că valoarea BNP se regăsește deasupra diagonalei principale și are o arie de 0,867, performanță mai bună decât TnI, care are o arie de 0,468 cu o performanță mai slabă decât BNP.

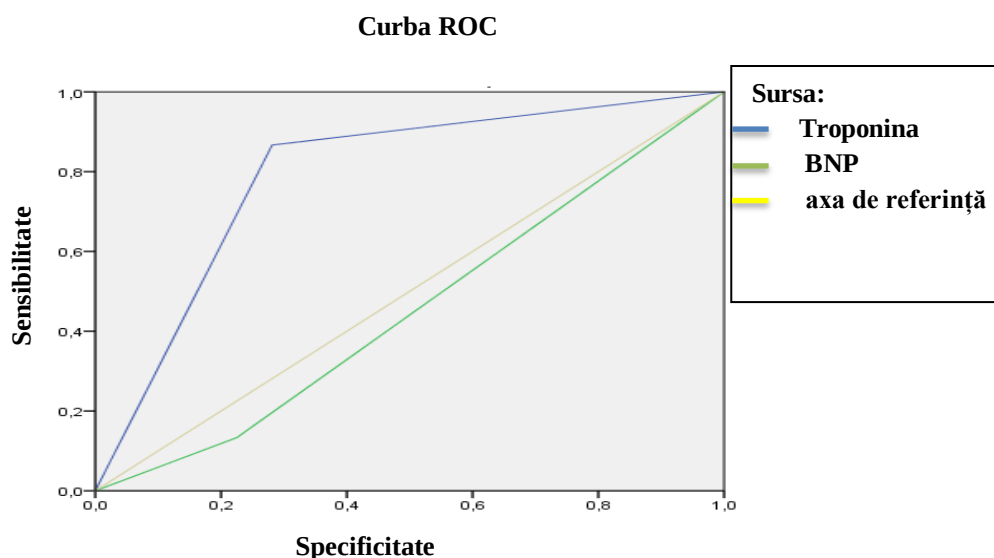


Figura 3.7. Curbele ROC pentru TnI și BNP, la pacienții din Lotul total.

Ariile sub curbele ROC pentru Tn I și pentru BNP, la pacienții din Lotul total, au demonstrat o valoare mai mare a BNP, în comparație cu TnI (0,867 vs 0,468, respectiv).

3.8. Raportul șanselor al factorilor de risc cardiovascular

Analizând *Raportul șanselor* (RȘ) s-a observat: dintre factorii de risc cardiopulmonari studiați, toate valorile RȘ au fost mai mari de unu și intervalul de încredere cu valori apropiate de RȘ, calculate; deci, putem confirma că există o asocieră pozitivă între factorii de risc, cum ar fi: tabagismul, obezitatea, diabetul zaharat, dislipidemia și prezența CCV, la pacienții cu BPOC (Figura 3.12).

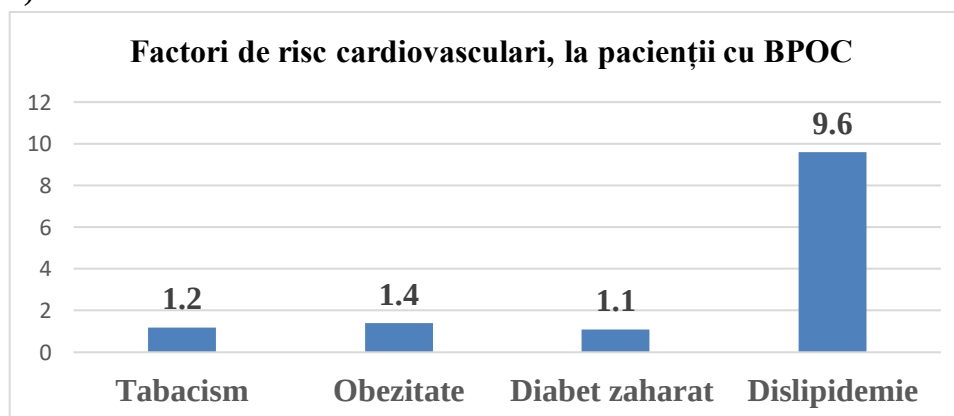


Figura 3.8. Raportul șanselor factorilor de risc, la pacienții cu BPOC.

3.9. Evaluarea asocierilor comorbidităților cardiovasculare cu variantele clinice ale BPOC

La 208 (48,82%) de pacienți cu BPOC, evoluția a fost însoțită de cardiopatia ischemică (CPI); dintre aceștia, 159 (76,44%) au prezentat angină tipică stabilă de efort, 49 (23,56%) – infarct miocardic vechi, iar 40 (19,23%) au fost supuși revascularizării miocardice. Durata medie a BPOC, în prezența CPI, a fost semnificativ statistic ($p = 0,023$) mai mare decât la pacienții nediagnosticați cu CCV, iar la 13,5% dintre pacienți, CPI au precedat debutul BPOC.

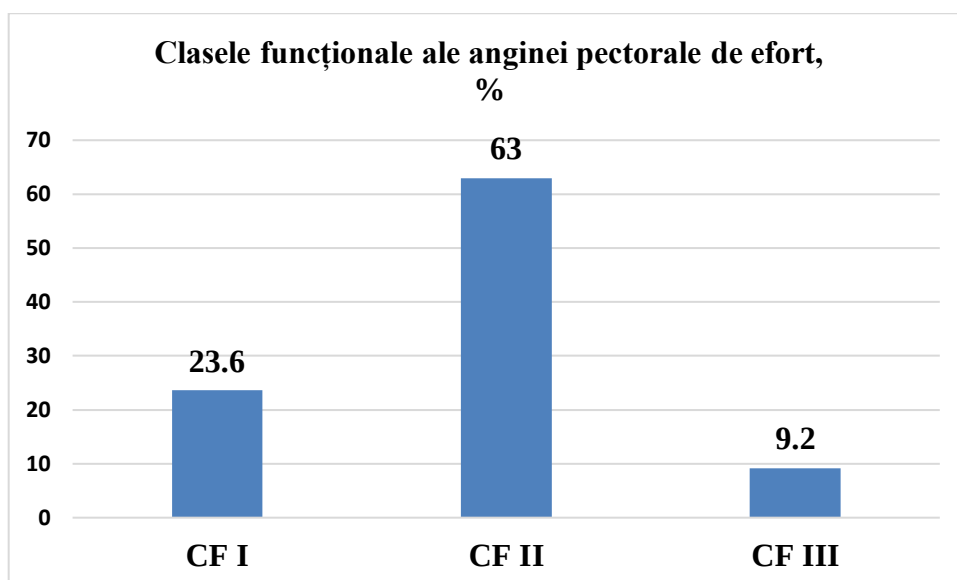


Figura 3.9. Distribuția pacienților cu BPOC și cu CPI, în funcție de clasele funcționale ale anginei pectorale de efort. Notă: CF – clasa funcțională.

Distribuția pacienților cu BPOC și cu CPI, în funcție de clasele funcționale (CF) ale anginei pectorale de efort (Figura 3.9), a relevat faptul că: 9 (4,3%) pacienți au prezentat simptome de CF I; 131 (63,0%) de pacienți – de CF II și 19 (9,2%) pacienți – de CF III ($p_{LT-L2} < 0,0001$).

Paternal clinic al BPOC a fost însoțit de angină pectorală atipică și de dificultăți de respirație, manifestări ale ischemiei miocardice tranzitorii. Investigând sistemul cardiovascular, s-a atestat o tahicardie până la $110 \pm 5,8$ bătăi/minut, la 181 (42,5%) de pacienți, accentuarea zgomotului II pe artera pulmonară – la 43 (20,67%) de pacienți. Hipertensiune arterială au prezentat 208 (100,0%) de pacienți din Lotul II, ceea ce constituie 48,82% din toată cohorta cercetată. Tensiunea arterială sistolică medie a fost la nivel de $132,64 \pm 13,45$ mmHg, iar cea diastolică medie – la nivel de $94,54 \pm 8,49$ mmHg. Analiza datelor obținute (Figura 3.10) a arătat că la pacienții cu BPOC, atât bărbații, cât și femeile se confruntă cu un grad ridicat de hipertensiune arterială.

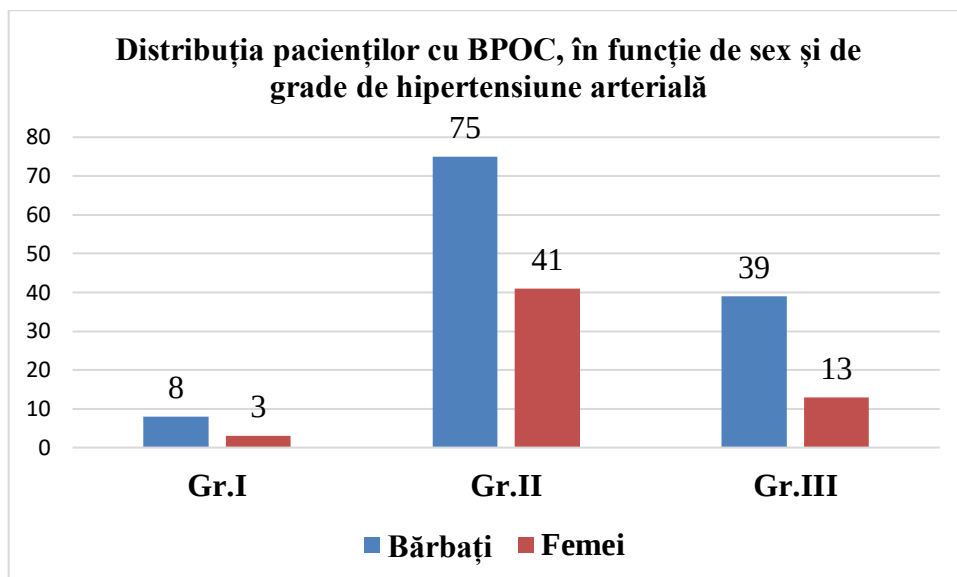


Figura 3.10. Distribuția pacienților cu BPOC din Lotul II, în funcție de sex și de grade de hipertensiune arterială.

Manifestările cardiovasculare, la pacienți cu BPOC și cu CCV, au fost constatate și prin modificările la ECG: diverse tulburări de ritm, tulburări de conducere intraventriculară, predominant, bloc incomplet de ram drept Hiss, semne de hipertrofie ventriculară stângă și tulburări ale proceselor de repolarizare.

Caracteristicile ECG (Tabelul 3.8) de *cord pulmonar*, la pacienții cu BPOC, s-au manifestat prin prezența axei QRS AEC SIQIII, la 36 (8,5%) de pacienți, fără diferențe per loturi ($p=0.0588$). Aspectul de P pulmonar (creșterea amplitudinii undei P în D₂, D₃, AVF, amplitudinea R/S în V₁ >1) s-a înregistrat la 251 (58,92%) de persoane, iar bloc complet de ram drept a fasciculului Hiss a fost atestat în 36 (8,45%) de cazuri. Devierea axei electrice a cordului spre stânga a fost determinată mai frecvent la pacienții din Lotul II, în comparație cu cei din Lotul I – 53 (25,5%) vs 36 (16,5%), ÎÎ 95%: 1.2636% to 16.6745, $p=0.0225$. Devierea axei electrice a cordului spre dreapta a fost înregistrată mai frecvent la bolnavii din Lotul I, în comparație cu cei din Lotul II – 68 (31,2%) vs 61 (19,3%), ÎÎ 95%: 3.64-19.91, $p=0.0048$. Frecvența axei electrice verticale nu s-a diferențiat semnificativ la pacienții din loturile de comparație.

Tabelul 3.8. Repartizarea pacienților cu BPOC, cu modificări ECG

ECG	Lotul I	Lotul II	ÎÎ 95%	p pLII-LI
AEC SIQIII	13 (5,96%)	23 (11,06%)	0.24-10.65	= 0.0588
Orizontală	72 (33%)	50 (24,0%)	7.01-10.98	< 0.0001
Verticală	29 (13,3%)	21 (10,1%)	3.00-9.36-	= 0.3056
Stânga	36 (16,5%)	53 (25,5%)	1.26-16.67	= 0.0225
Dreapta	68 (31,2%)	61 (19,3%)	3.64-19.91	= 0.0048
P pulmonar	128 (58,71%)	123 (59,13%)	8.86-9.67	= 0.9299
Bloc de ram drept de fascicul Hiss	13 (3,06%)	23 (5,39%)	1.64-6.59	= 0.2312
Tahicardie s/ventriculară	24 (11,0%)	27 (13,0%)	0.56-3.43	= 0.0063
Extrasistolă ventriculară	18 (13,2%)	44 (21,1%)	5.75-10.04	<0.0001
Extrasistolă s/ventriculară	30 (13,8%)	59 (28,4%)	6.88- 22.18	= 0.0002
Fibrilație atrială	23 (11,1%)	41 (18,8%)	5.55-9.84	<0.0001

Notă: AEC – axa electrică a cordului, s/ventriculară- supraventriculară.

La pacienții cu BPOC, însoțită de CCV, numărul de extrasistole supraventriculare per zi a fost semnificativ statistic mai mare decât la persoanele cu BPOC izolată – 59(28,4%) vs 30(13,8%), Î 95%: 6.88-22.18, $p=0.0002$.

Numărul de extrasistole ventriculare per zi, la pacienții cu BPOC, însoțită de CCV, a fost semnificativ statistic ($p<0,001$) mai mare decât la persoanele cu BPOC izolată – 44(21,1%) vs 18 (13,2%), Î 95%: 5.75-10.04, $p<0.0001$.

Tahicardia s/ventriculară s-a atestat la 51 (12,0%) de pacienți, mai frecvent la cei din Lotul II, în comparație cu pacienții din Lotul I – 27(13,0%) vs 24(11,0%), Î 95%:0.56-3.43, $p=0.0063$. Fibrilația atrială (FA) a fost semnificativ statistic mai frecventă la pacienții cu BPOC, asociată cu CCV, spre deosebire de pacienții cu BPOC izolată – 41(18,8%) vs 23(11,1%), Î 95%: 5.55-9.84, $p<0.0001$ [192]. Frecvența FA paroxistice, în studiul nostru, a fost asociată cu gradele de severitate BPOC: la pacienții cu BPOC, grad ușor, FA paroxistică s-a manifestat doar în 10,0% din cazuri, iar la pacienții cu BPOC, grade moderat și sever – în 24,6% din cazuri ($p=0,07$).

3.10. Indicii ecocardiografici la pacienții cu BPOC

Mărimile ecocardiografice au fost statistic semnificativ distincte ($p<0,001$) în grupul pacienților cu BPOC, însoțită de CCV, în comparație cu pacienții cu BPOC izolată.

Tabelul 3.9. Indicii ecocardiografici, la pacienții cu BPOC din Lotul I și din Lotul II

Eco cord	Lotul I	Lotul II	Î 95%	pL1-L2
DDVS (mm)	51,19±9.11	54,57±9.11	1.64-5.11	<0,0001
DSVS (mm)	40,13±18.82	48,65±18.82	2.10-4.93	<0,0001
FE VS (%)	52,65±11.36	45,75±11.36	4.73-9.06	<0,0001
Sept i/v (mm)	11,28±2.40	12,20±2.40	1.37-0.46	<0,05
Diametrul AS (mm)	38,35±23.00	44,08±23.00	1.34-10.11	<0,010
TAFP (ms)	86,48±2,96	89,56 ± 1,36	2.63-3.52	<0,05
PSAP (mmHg)	42,50±8,75	46,73±1,23	3.02-5.43	<0.0001
VD (mm)	44,88±6,48	45,38±6,86	0.77-1.77	= 0.439
AD (mm)	46,52±4,37	48,63±6,87	1.02-3.20	<0,05

Notă: DTDVS - diametrul telediastolic al ventriculului stâng, DSVS - diametrul telesistolic al ventriculului stâng, FE VS - fracția de ejeție a ventriculului stâng, sept i/v- sept interventricular, AS - diametrul anteroposterior al atriului stâng, TAFP - timpul de accelerare a fluxului pulmonar, PSAP - presiunea sistolică a arterei pulmonare, VD - dimensiunea ventriculului drept, AD - dimensiunea atriului drept.

Frecvența înregistrării disfuncției diastolice a ventriculului drept (VD), la pacienții cu BPOC, în combinație cu CCV, a fost semnificativ statistic mai mare decât la pacienții cu BPOC izolată. Indicii statistici semnificativi mai mari au fost: dimensiunea atriului stâng (AS) (44,08±23.00 vs 38,35±23.00mm, Î 95%:1.34-10.11, $p<0,01$, respectiv); DDVS (54,57±9.11 vs 51,19±9.11mm, Î 95%: 1.64-5.11, $p<0,001$); DSVS (48,65±18.82 vs 40,13±18.82mm, Î 95%:2.10-4.93, $p<0,0001$).

Diferențele în distribuția tipurilor de remodelare a ventriculului stâng, între grupurile de comparație, au fost semnificative statistic: septul interventricular (12,20±2.40 vs 11,28±2.40mm, respectiv, Î 95%: 0.46-1.37, $p<0,05$), la pacienții cu BPOC, în asociere cu CCV, în comparație cu pacienții cu BPOC izolată (Tabelul 3.9).

Concomitent cu progresia obstrucției bronșice, a crescut presiunea sistolică a arterei pulmonare; astfel, valorile medii ale presiunii sistolice a arterei pulmonare la pacienții cu

obstrucție bronșică severă din Lotul II, depășeau $46,73 \pm 1,23$ mm valorile analoage, la pacienții cu obstrucție bronșică moderată din Lotul I – $42,50 \pm 8,75$ mm. Presiunea sistolică a arterei pulmonare, la pacienții cu CCV, a fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu BPOC izolată ($46,73 \pm 1,23$ vs $42,50 \pm 8,75$ mmHg, $p < 0,001$). Majorarea presiunii sistolice a arterei pulmonare a fost însoțită de creșterea timpului de accelerare a fluxului pulmonar (TAFP). Indicele TAFP a fost statistic semnificativ mai mare ($89,56 \pm 1,36$ vs $86,48 \pm 2,96$ ms, Î 95%: 2.63-3.52, $p < 0,05$) decât la pacienții cu BPOC izolată. Dimensiunea AD, în grupul de pacienți cu BPOC, asociată cu CCV, a fost semnificativ statistic mai mare ($48,63 \pm 6,87$ vs $46,52 \pm 4,37$ mm, Î 95%: 1.02-3.20, $p = < 0,05$, respectiv) decât la pacienții cu BPOC izolată.

3.11. Distribuția pacienților cu BPOC, în funcție de clasele funcționale în insuficiența cardiacă cronică, conform clasificării NYHA

Analizând distribuția pacienților cu BPOC, în funcție de clasele funcționale în insuficiența cardiacă cronică (ICC), conform clasificării NYHA, s-au relevat diferențe statistice veridice între loturile studiate (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Distribuția pacienților cu BPOC, în funcție de clasele funcționale în insuficiența cardiacă cronică, conform clasificării NYHA

ICC NYHA	Lotul I	Lotul II	Î 95%	p
NYHA I	27 (12,4%)	25 (12,0%)	0.53-1.33	= 0.4026
NYHA II	107 (49,1%)	125 (60,1%)	6.25-15.74	<0.0001
NYHA III	32 (14,8%)	49 (23,1%)	1.06-2.93	<0.0001

Notă: ICC- insuficiența cardiacă cronică, NYHA- New York Heart Association.

Distribuția pacienților cu BPOC, în funcție de clasele funcționale ICC, conform clasificării NYHA a atestat prezența ICC la 365 (85,68%) de pacienți, CF NYHA I – la 52 (12,2%) de pacienți, CF NYHA II – la 232 (54,5%) de pacienți, CF NYHA III – la 81 (19,1%) de pacienți. Repartizarea pacienților cu BPOC, în funcție de clasele funcționale ale ICC, a demonstrat că, în loturile de comparație, au predominat pacienții din Lotul II, cu CF NYHA II față de cei din Lotul I – 125 (60,1%) vs 107 (49,1%), Î 95%: 6.25-15.74; $p < 0.0001$. Numărul de pacienții cu BPOC și cu ICC de CF NYHA III a fost mai mare în Lotul II decât în cel atestat în Lotul I – 30 (14,4%) vs 27 (12,4%), Î 95%: 1.06-2.93, respectiv; $p < 0.0001$.

3.12. Modificările fluxului sanguin coronarian, la pacienții cu BPOC

Caracteristicile leziunii patului coronarian au fost evaluate folosind angiocoronarografia, la care au fost supuși 40 de pacienți. Analiza statistică în acest subgrup, la nivel de cele trei artere coronare principale (descendentă anterioară, circumflexă, coronariană dreaptă) și la nivel de trunchiul stâng al arterei coronare, a relevat prezența stenozelor hemodinamic semnificative ($\geq 50\%$), cu afectarea a 1, 2 sau 3 artere, la pacienții din Lotul II.

Datele coronaroangiografice la pacienții din Lotul subiecților cu BPOC, însoțită de CCV, au evidențiat leziuni aterosclerotice ale patului coronarian la 40 (19,23%) de pacienți, cu BPOC, grupul B, în comparație pacienții BPOC, grupul C și, semnificativ mai mare, decât pacienții BPOC, grupul D – 17 (42,50%) vs 17 (42,50%) vs 4 (10,00%), Î 95%: 13.36- 48.95, respectiv; $p = 0.0010$. S-a atestat o predominanță a pacienților cu BPOC, grupurile severe, C și D, spre deosebire de grupul BPOC, moderat sever B – 17 (42,50%) vs 21 (52,50%), respectiv; $p < 0.001$.

Monitorizarea pacienților cu BPOC și cu CCV, în perioada spitalicească, a detectat 15 pacienți, care au dezvoltat sindrom coronarian acut (SCA). La pacienții cu SCA, în asocieră cu BPOC, s-au evidențiat mai des caracteristici ale tabloului clinic al SCA, frecvența ridicată a formelor atipice de infarct miocardic (astmatic și asimptomatic). Particularitatea dată a tabloului clinic al SCA a creat premise în stabilirea unui diagnostic incorect și, în consecință, recunoașterea tardivă a infarctului miocardic.

3.13. Examinarea impactului comorbidităților cardiovasculare asupra ratei de mortalitate și de reinternări până la 1 an, după externare

În decursul monitorizării, 276 (64,80%) de participanți au avut spitalizări repetate, 171 (65,6%) de subiecți din Lotul I și 180 (63,9%) de subiecți din Lotul II; număr statistic echivalent (Î 95%: 7.31-10.70, $p = 0.7138$).

Tabelul 3.11. Caracteristica generală a pacienților cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați

Itemi	Supraviețuitorii, n=402	Decedații, n=24	Î 95%	P _{S-D}
Bărbații	250 (62,18%)	20 (83,33%)	1.41-32.24	= 0.0369
Femeile	152 (37,81%)	4 (16,66%)	1.41-32.24	= 0.0369
Raportul B:F	1,64:1	5:1		
Vârsta medie, ani	64,719	62,875	15.10-22.16	= 0.8546
Deviația-standard	12,41	12,28		
Mediana	66,00	63,00	13.91-23.31	= 0.7637

Notă: S – Supraviețuitorii; D – Decedații.

Sub monitorizare, 24 (5,63%) de pacienți au decedat (cu vârsta medie de $62,88 \pm 12,28$ ani, Mn- 63,00); dintre aceștia, numărul de bărbați a fost de 5 ori mai mare decât numărul de femei – 20 (83,33%) vs 4 (16,66%); respectiv, $p < 0,001$ (Tabelul 3.11). Repartizarea pacienților cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții BPOC, decedați, în funcție de mediul de proveniență nu a relevat diferențe semnificative între loturile de studiu, dar repartizarea în funcție de mediul de activitate a evidențiat predominarea incapacității cronice de muncă, la pacienții cu BPOC, decedați, spre deosebire de cei supraviețuitori: 7 (31,81%) vs 40(10,07%), respectiv, Î 95%: 6.40-41.89; $p = 0.0011$.

Distribuția pacienților cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați 355 (89,87%) vs 23 (95,83%), respectiv, în funcție de prezența dispneei nu a relevat diferențe semnificative între loturile de studiu ($p = 0.3405$). Repartizarea pacienților cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați 186 (47,38%) vs 13 (56,52%), respectiv, în funcție de prezența tabagismului a relevat diferențe între loturile de studiu (Î 95%: 10.80- 27.33, $p = 0.0845$), deși în funcție de Indicele fumătorului nu s-au remarcat diferențe ($31,64 \pm 13,50$ vs $38,31 \pm 15,73$, respectiv; $p = 0.4968$).

Tabelul 3.12. Stratificarea pacienților cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați, conform clasificării GOLD

Stadii GOLD	Supraviețuitorii, n=402	Decedații, n=24	Î 95%	p
II	253 (62,94%)	7 (29,17 %)	13.19-48.74	= 0.0010
III	67 (16,66%)	9 (37,50 %)	3.63- 40.43	= 0.0115
IV	36 (8,95%)	8 (33,33 %)	8.44-44.16	= 0.0002

Stratificarea pacienților cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați (Tabelul 3.12), conform clasificării GOLD a stabilit că decesul a fost asociat cu stadiile

III, IV GOLD (2016), cu o simptomatologie multiplă și cu un risc mare de exacerbări frecvente – 8 (33,33%) vs 36 (8,95%) de supraviețuitori, Î 95%: 8.44-44.16, $p= 0.0002$. Pacienții cu BPOC, decedați, au prezentat Scorul CAT mai mare, în comparație cu pacienții cu BPOC, supraviețuitori – 21,20 vs 14.21, Î 95%: 9.53 -4.44; $p<0.0001$, dar neconfirmat prin estimarea mediane (18,50 vs 15,00 , Î 95%: 7.87-23.16; $p= 0.6431$.

Tabelul 3.13. Stratificarea pacienților cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați, în funcție de trăsăturile clinice

Grupul BPOC	Supraviețuitorii, n=402	Decedații, n=24	Î 95%	p
Grupul BPOC B	165 (41,04%)	7 (29,16%)	-8.66-26.93	= 0.2498
Grupul BPOC C	144 (35,82 %)	0 (0 %)	20.48-39.78	= 0.0004
Grupul BPOC D	93 (23,13 %)	17 (70,83 %)	26.52-61.98	<0.0001

Majoritatea pacienților cu BPOC, decedați, în funcție de trăsăturile clinice au reprezentat grupul BPOC D, în comparație cu pacienții cu BPOC, supraviețuitori – 17 (70,83 %) vs 93 (23,13%), Î 95%: 26.52-61.98; $p<0.0001$ (Tabelul 3.13). Pacienții cu BPOC, decedați, au fost mai frecvent obezi, în comparație cu pacienții cu BPOC, supraviețuitori. S-au atestat diferențe veridice statistice la repartizarea pacienților cu BPOC, decedați, în funcție de IMC >30 – 8 (33,33%) vs 71 (17,66%), Î 95%: 0.20-35.92; $p = 0.0553$, iar în categoria IMC<25 au predominat pacienții cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați – 181 (45,02%) vs 6 (25%), Î 95%: 0.44-33.90; $p= 0.0552$.

Valoarea VEMS, la pacienții cu BPOC, decedați, în comparație cu pacienții cu BPOC, supraviețuitori a fost mai mică – $44,87 \pm 21,44$ vs $69,21 \pm 21,44$, Î 95%: 4.58- 42.63; $p= 0.0133$, respectiv; de asemenea, Indicele Tiffeneau – 50,69 vs 69,95, Î 95%: 0.20-38.40; $p<0.0001$, respectiv (Tabelul 3.14).

Tabelul 3.14. Indicii ventilației la pacienții cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați

Indicii ventilației	Supraviețuitorii n=402	Decedații n=24	Deviația-standard	Î 95%	p
VEMS	69,21	44,87	21,44	4.58- 42.63	= 0.0133
CV	68,25	68,66	29,67	15.98-20.05	= 0.9666
Indicele Tiffeneau	69,95	50,69	7,77	0.20-38.40	= 0.0480

Pacienții cu BPOC, decedați au avut mai frecvent $SpO_2 < 90\%$, în comparație cu pacienții cu BPOC, supraviețuitori – 8 (38,09%) vs 43 (13,39%), Î 95%: 7.82-44.68; $p= 0.0009$, respectiv.

Tabelul 3.15. Repartizarea pacienților cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați, în funcție de prezența comorbidităților non-cardiace

Comorbiditățile	Supraviețuitorii, n=402	Decedații, n=24	Î 95%	p
Diabetul zaharat	86 (21,39%)	7 (29,16 %)	7.10- 28.11	= 0.3713
Obezitatea	90 (22,38%)	14 (58,33%)	15.97-53.56	= 0.0001
Dislipidemia	93 (23,13%)	4 (16,66%)	-13.09-17.36	= 0.4633
Patologia sistemului nervos	78 (19,40 %)	13 (54,16%)	14.72- 52.57	= 0.0001
Patologia aparatului digestiv	39 (9,70%)	14 (58,33 %)	28.55-65.74	< 0.0001

Prezența comorbidităților (Tabelul 3.15) non-cardiace a fost semnificativ superioară, la pacienții cu BPOC, decedați. La mai mult de jumătate dintre pacienții decedați s-a înregistrat obezitatea – 14 (58,33%) vs 90 (22,38%), supraviețuitori, ($p=0.0001$).

Tabelul 3.16. Repartizarea pacienților cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați, în funcție de prezența clasei funcționale a cardiopatiei ischemice

CI	Supraviețuitorii, n=402	Decedații, n=24	ÎÎ 95%	p
CF I	234 (58,20%)	19(79,16%)	0.76-33.53	= 0.0425
CFII	27 (6,71%)	1(4,16%)	7.02-13.65	= 0.6246
CFIII	5(1,23%)	0	2.85-12.58	= 0.5852

Notă: CI – cardiopatia ischemică, CF – clasa funcțională.

Repartizarea pacienților cu BPOC, decedați, în comparație cu pacienții cu BPOC, supraviețuitori (Tabelul 3.16), în funcție de prezența cardiopatiei ischemice (CI) a arătat date statistic veridice de prezență a CI atât de CF I – 19 (79,16%) vs 234 (58,20%), respectiv, ÎÎ 95%: 0.76-33.53; $p=0.0425$, cât și de CFII-III – 27 (6,71%) vs 1(4,16%), respectiv, ÎÎ 95%: 7.02-13.65; $p= 0.6246$.

Repartizarea pacienților cu BPOC, decedați, în comparație cu pacienții cu BPOC, supraviețuitori, în funcție de prezența insuficienței cardiace (ICC), conform clasificării NYHA a reliefat date statistic veridice de prezență a ICC NYHA I – 6 (25,00%) vs 46 (11,44%), respectiv; $p=0.0489$, iar clasele funcționale NYHA II-III au fost echivalente în grupurile de comparație – 16 (66,67%) vs 281(69,90%), respectiv; $p= 0.7383$.

În timpul monitorizării, un total de 13 (54,16%) pacienți au decedat din cauza insuficienței cardiace acute, iar 11 (45,84%) – din cauza insuficienței respiratorii acute, cu o diferență statistică veridică, în ceea ce privește cauza decesului ($p<0,001$).

3.14. Factorii predictivi în decesul de cauză cardiovasculară, la pacienții cu BPOC, însoțită de CCV

Calcularea riscului relativ predictiv de deces (Figura 3.11), la pacienții cu BPOC, a relevat prezența următorilor indici: sexul masculin (RR- 2.1), cu BPOC, grupul D (RR- 1.82) și invaliditatea (RR- 1.34), VEMS1 (RR-1.37), Indicele *Tiffeneau redus* (RR- 1.47), $SpO_2<90\%$ (RR- 3.11), scorul *CODEX* (RR- 1.64), obezitate (RR- 2.60), PCR (RR- 2.20) și RNL (RR- 1,39), troponina (RR- 1,52) și BNP (RR- 2.20).

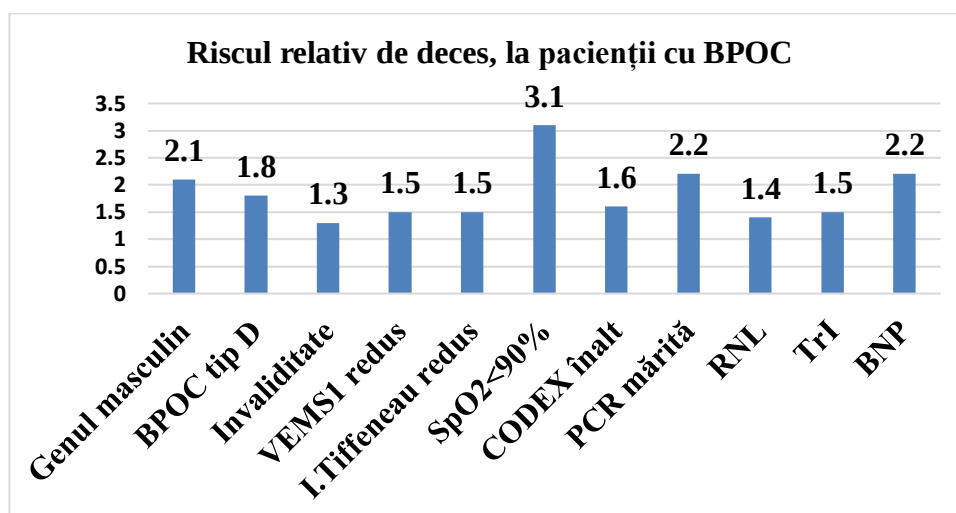


Figura 3.11. Riscul relativ predictiv de deces, la pacienții cu BPOC.

Dezvoltarea modelului predictiv în determinarea probabilității de deces la pacienții cu BPOC, însoțită de CCV, în funcție de parametri și de indicii examinați în studiul nostru a inclus: valoarea mărită a BNP, VEMS1 redus și scorul mărit *CODEX*, indicii estimați prin Regresie logistică multifactorială a sistemului de calcul SPSS 23.

Tabelul 3.17. Variabilele în ecuație, estimate prin Regresia logistică multifactorială

			χ^2	df	Signif.
Pas 0	Variabilele	BNP	0,511	1	0,045
		VEMS	18,780	1	0,000
		BPOC	12,043	1	0,001
		<i>CODEX</i>	14,012	1	0,000
	Statistica Generală		24,684	4	0,000

Notă: df – grade de libertate; Signif. – semnificație statistică.

Ipoteza nulă (predictivii potențiali nu sunt capabili să prezică rezultatul mai bine decât constanta) a fost respinsă (testul omnibus al coeficienților modelului ($\chi^2 = 24,623$, $df = 4$, $p < 0.001$) (Tabelul 3.17). Analiza ulterioară a arătat următoarele caracteristici ale modelului dezvoltat:

Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea de 0,183 (18,3%), ceea ce înseamnă că 18,3% din varianta variabilei de interes (decesul pacienților) a fost explicat/acoperit de modelul propus.

Indicatorul de calibrare (testul *Hosmer-Lemeshow*) a demonstrat o valoare nesemnificativă, $\chi^2 = 5,505$, $df = 8$, $p = 0,702$, rezultatele fiind fidele în sensul predicției rezultatelor obținute de scorul de prezicere.

Tabelul 3.18. Variabilele în modelul predictiv al probabilității de deces, la pacienții cu BPOC, asociat cu CCV

	B	SE	Wald	Sig.	Exp (B)	95% Î Exp (B)	
						Min.	Max.
BNP	0,559	0,742	0,566	0,052	1,748	0,408	7,487
BPOC	-0,368	0,649	0,323	0,570	0,692	0,194	2,467
CODEX	0,474	0,279	2,895	0,059	1,607	0,930	2,776
Constanta	-4,210	1,537	7,507	0,006	0,015		

Notă: Constanta – valoarea constantei ecuației; B – coeficienții B, SE – erori-standard; Wald – statistica Wald; Sig. – semnificație statistică; Exp (B) – valori *odds ratio* (OR), 95% Î pentru EXP (B); Î – interval de încredere pentru *odds ratio* Variabile: BNP, BPOC, CODEX.

Modelul a inclus constanta (B = 4,210), BNP (pg/l) (B = 0,559), BPOC (B = -0,368), CODEX (B = 0,474), având semnele logice în fața coeficienților (Tabelul 3.18) .

Ținând cont de coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică (Formula 1):

p =	1
$1 + e^{-(4,210) + (0,559) * \text{BNP (pg/l)} + (-0,368) * \text{BPOC} + (0,474) * \text{CODEX}}$	

Unde, p – probabilitatea de deces; e (exponențial) – constantă egală cu 4,210.

În final, parametrii din modelul elaborat au avut următoarele efecte. Pentru pacienții cu un BNP mărit, riscul de deces a fost estimat de 1,7 ori (OR = 1,748 (95% CI 0,408 - 7,487) și cu un scor CODEX crescut – de 1,6 ori (OR = 1,607 (95% CI ,930 - 2,776) mai mare, în comparație cu pacientul, la care acestea nu au fost depistate.

Drept indicator de discriminare, a fost utilizat aria de sub curba ROC care, în modelul predictiv, a fost de 0,778, cu un interval de încredere de 95% (0,699 și 0,917) și cu o diferență semnificativă față de valoarea de 0,5 (p = 0,001) (Figura 3.12.).

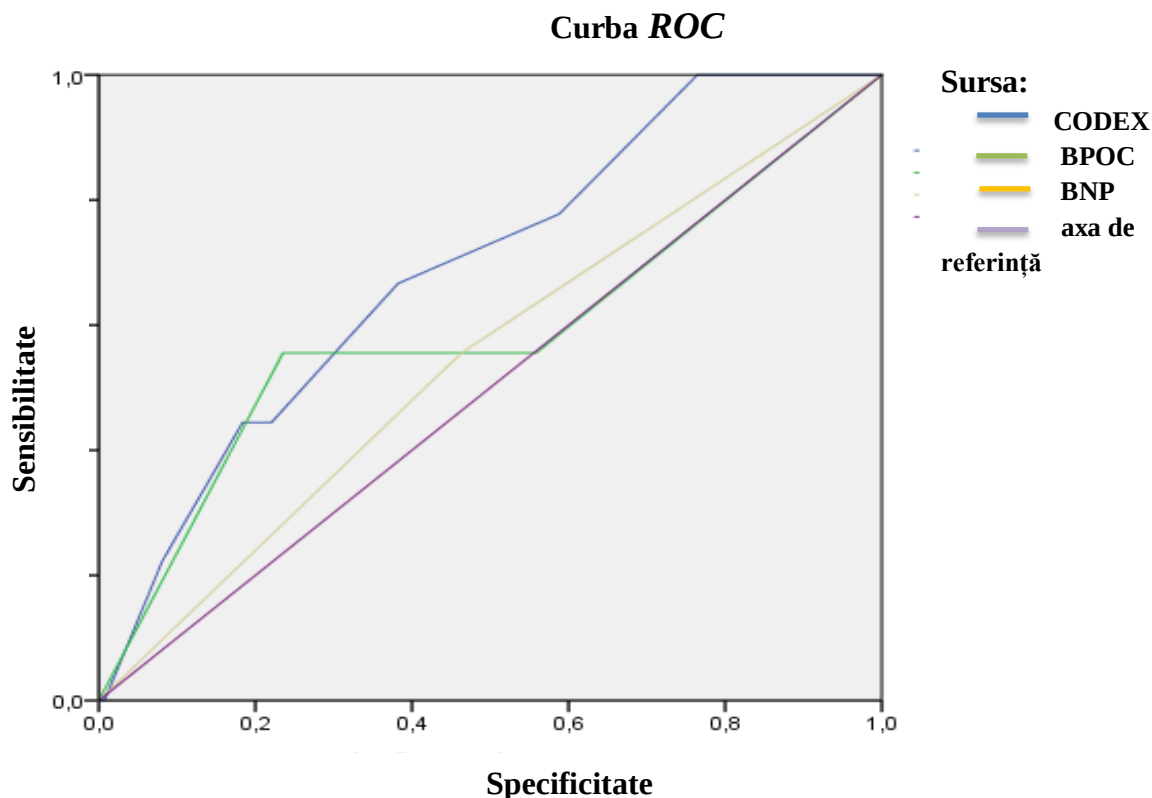


Figura 3.12. Curba ROC în „Modelul predictiv al probabilității de deces, la pacienții cu BPOC asociată cu CCV”, în funcție de BNP, VEMS și de CODEX.

În această cercetare a fost propus un model predictiv în probabilitatea de supraviețuire, pentru o perioadă de 12 luni, la pacienții BPOC, asociată cu CCV, în funcție de BNP, VEMS și de scorul CODEX.

3.15. Elaborarea „Algoritmului de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore, la pacienții cu BPOC asociată cu CCV”

Elaborarea „Algoritmului de diagnostic precoce al evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu BPOC asociată cu CCV” este o necesitate imperioasă în scopul optimizării stabilirii diagnosticului oportun și a celui diferențial, în situația în care ambele patologii coexistă: CCV și exacerbară BPOC. Abordarea terapeutică trebuie realizată în funcție de diagnosticul asociat cu decompensarea clinică acută. Tratamentul acestor pacienți poate fi un act destul de provocator, în special, în acutizarea bolii. Deși motivul decompensării poate fi de natură cardiovasculară și respiratorie, propunem ca ambele afecțiuni să fie abordate simultan, din cauza interacțiunii constante și a impactului bidirecțional.

Algoritmului de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore, la pacienții cu BPOC asociată cu CCV”, include evaluarea complexă în etape (Figura 4.4):

- ✓ Evaluarea combinată revizuită a BPOC GOLD și Categoriile A, B, C, D;
- ✓ Pulsoximetria;
- ✓ Examinarea echilibrului acidobazic și cel al electroliților;
- ✓ Test de mers de 6 minute;
- ✓ Indicele de comorbidități *Charlson*;
- ✓ Indicele *CODEX*;

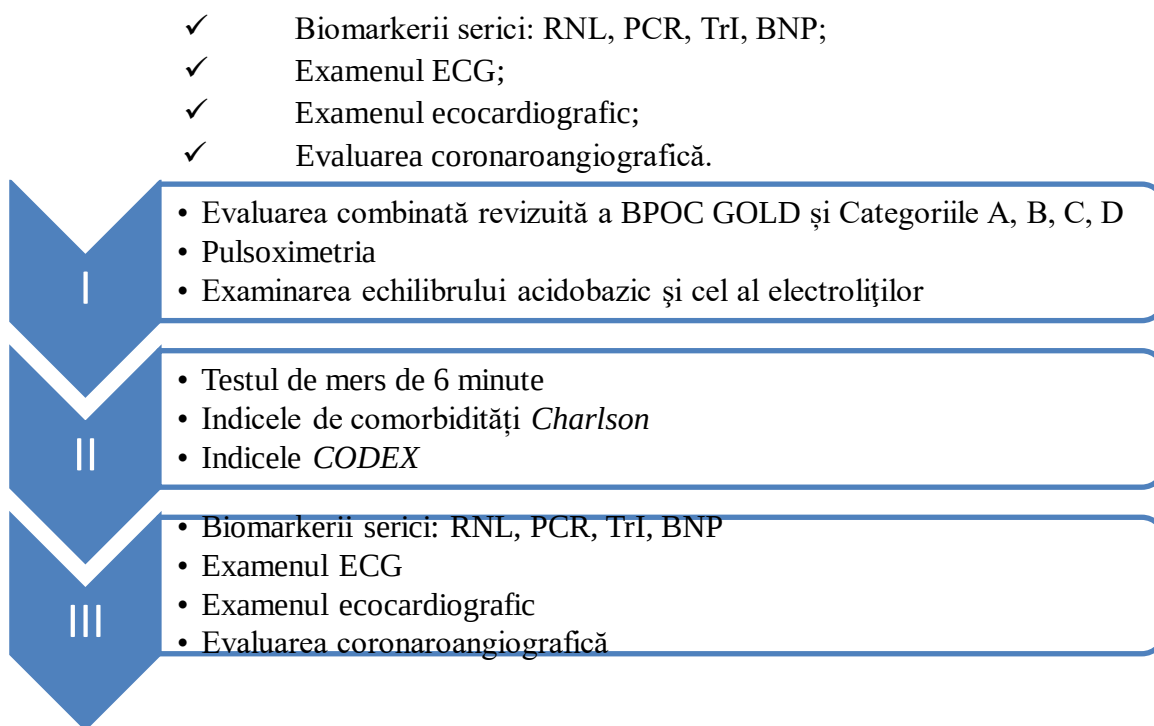


Figura 3.14. Algoritm de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore, la pacienții cu BPOC, asociată cu CCV.

Rezultatele acestui studiu indică faptul că Algoritmul este eficient în detectarea și în precizarea riscului de deces, la pacienții cu BPOC, printr-o abordare rapidă, ieftină și neinvazivă. Algoritmul se bazează pe variabile, cu o performanță predictivă semnificativă ($p < 0,001$) mai bună, în comparație cu cea obținută doar de fiecare variabilă semnificativă. Algoritmul descris în prezentul studiu oferă o nouă modalitate de combinare și de ierarhizare a criteriilor de prognosticare bine cunoscute (Evaluare combinată BPOC (GOLD 2015, 2023), dar și Indicele *CODEX*, biomarkerii cardiaci, ECG și EcoECG), pentru a identifica CCV la pacienții cu BPOC în clinică. Algoritmul ar putea fi deosebit de util și în asistența medicală primară, deoarece medicii generaliști au relații constante și confidentiale cu pacienții, având posibilitatea de a intercepta din timp pacienții cu BPOC, expuși riscului de a dezvolta CCV și nu sunt incluși în prevenția primară. Algoritmul ar putea contribui la o mai bună gestionare a pacienților cu BPOC față de opțiunile de tratament, concepute nu numai pentru a preveni riscul cardiovascular, dar și pentru a identifica pacienții cu BPOC, expuși riscului de dezvoltare a SCA și care sunt eligibili pentru realizarea arteriografiei coronariene, facilitând procesele de diagnosticare și de management.

CONCLUZII GENERALE

1. Imaginea de ansamblu per pacienții cu BPOC, incluși în cercetare, sub aspectul caracteristicilor personale, a evidențiat prezența paternului sindromului obstructiv, al cărui apanaj a fost agravarea acută a simptomelor, în special a celor respiratorii: dispneea după mMRC și rata de exacerbări per an ≥ 3 au fost mai mari la pacienții cu BPOC, asociată cu CCV ($p = 0.0086$). Analizând factorii de risc cardiovascular, la pacienții cu BPOC, incluși în prezentul studiu, am estimat valorile *Raportului șanselor* cu dovezi pertinente de asociere pozitivă între

factorii de risc ca: tabagismul (1,08), obezitatea (1,46), DZ (1,08), dislipidemia (9,5741) și prezența CCV.

2. Evaluarea, la nivel de asocieri ale comorbidităților cardiovasculare cu variantele clinice ale BPOC, a evidențiat faptul că, la 48,82% dintre pacienții cu BPOC, evoluția a fost combinată cu CCV, hipertensiunea arterială fiind atestată la toți pacienții; dintre aceștia: 76,44% au prezentat angină tipică stabilă de efort de CF II, 23,56% – infarct miocardic vechi; 85,68% – ICC, mai frecvent CF NYHA II, iar 19,23% dintre pacienți au fost supuși revascularizării miocardice. Paternul clinic al BPOC, asociată cu CCV, a fost însoțit de angină pectorală atipică și de dificultăți de respirație, manifestări ale ischemiei miocardice tranzitorii. La pacienții cu BPOC, asociată cu CCV, fibrilația atrială a fost înregistrată în 15,0% din cazuri, tahicardia supraventriculară – în 12,0% din cazuri, numărul de extrasistole, supraventriculare și ventriculare – în 28,4% cazuri.

3. Combinarea dintre BPOC și CCV crește inflamația sistemică cu activarea semnificativă a markerilor proinflamatori (PCR, RNL, fibrinogen) și a biomarkerilor cardiaci (TrI, BNP); asociată cu hipoxemia cu o incidență mai mare a insuficienței cardiovasculare acute la acești pacienți. Modificările structurale și cele funcționale ale inimii, în patologia combinată, sunt îndreptate, preponderent, spre remodelarea cardiacă patologică cu hipertrofia ventriculului stâng, creșterea diametrului diastolic biventricular și atriului drept, corelați cu indicii hemodinamici și biomarkerii serici. Rezultatele analizei de corelare între VEMS, compoziția gazelor din sânge și parametrii hemodinamici ai inimii, la pacienții cu BPOC, în combinație cu CCV indică faptul că există o relație între gradul de obstrucție bronșică și modificările hemodinamicii ventriculelor, drept și stâng.

4. Frecvența ridicată a parcursului BPOC, combinat cu comorbiditățile cardiovasculare, este asociată cu un prognostic rezervat. În decursul monitorizării, 64,80% dintre participanți au avut spitalizări repetate, din ambele loturi, și 5,63% dintre pacienți au decedat, dintre care 54,16% de deces iminent insuficienței cardiace acute, iar 45,84% pacienți – din cauza insuficienței respiratorii acute ($p < 0,001$), mai frecvente la bărbați, de 5 ori mai frecvent decât la femei ($p < 0,001$). Paternul pacienților decedați a fost asociat cu stadiile III, IV GOLD (2015), cu o simptomatologie variată și cu risc mare de exacerbari frecvente – apartenență la grupul BPOC D, $SpO_2 < 90\%$, valoarea redusă a VEMS1 și Indicele *Tiffeneau* mic, scorul înalt *CODEX* și prezența comorbidităților non-cardiace și cardiovasculare: prezența cardiopatiei ischemice cu CFII-III de angină pectorală, hipertensiune arterială de gradul III, ICC CF II-III NYHA. S-a remarcat o asociere puternică a exacerbarii BPOC cu evenimente acute cardiovasculare la pacienții cu limitare severă a fluxului de aer în prima lună după episodul de exacerbare a BPOC.

5. Analiza univariată, cu calcularea riscului relativ al pacienților cu BPOC, a relevat impactul următorilor indici predictivi de deces: sexul masculin (RR- 2.1), cu tipul BPOC D (RR- 1.82), și invaliditatea (RR- 1.34), VEMS1 (RR- 1.37), Indicele redus *Tiffeneau* (RR- 1.47), $SpO_2 < 90\%$ (RR- 3.11), obezitatea (RR- 2.60), PCR (RR- 2.20) și RNL (RR- 1,39), troponina (RR- 1,52) și BNP (RR- 2.20), care au stat la baza elaborării „Algoritmului de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore, la pacienții cu BPOC asociată cu CCV”. Regresia logistică multivariată a acestor parametri fiziologici a permis a elabora un „Model predictiv în probabilitatea de supraviețuire a pacienților cu BPOC, asociată cu CCV”.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. La nivel de asistență medicală de urgență, interniști și pneumologi, se recomandă să identifice, în mod pozitiv, evenimentele coronariene acute, în exacerbaria BPOC; acestea, diagnosticate la timp, pot reduce rata de mortalitate și de morbiditate).
2. În grupurile de pacienți, cu o frecvență ridicată a parcursului asociat cu patologie cardiovasculară (grupurile B și D), se recomandă includerea „Algoritmului de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore, la pacienții cu BPOC asociată cu CCV”, cu perspectivă de monitorizare ECG și monitorizare ecocardiografică.
3. La nivel de asistență medicală primară, interniști și pneumologi, pentru a optimiza gestionarea pacienților cu BPOC, este necesar să se ia în considerare atât severitatea dispneei și frecvența exacerbărilor, și combinația cu patologia cardiovasculară.
4. Pentru a determina riscul unui parcurs nefavorabil de BPOC, se recomandă utilizarea „Modelului predictiv în probabilitatea de supraviețuire a pacienților cu BPOC asociată cu CCV” în pronosticul supraviețuirii pacienților cu BPOC asociată cu CCV.

BIBLIOGRAFIE

1. Agustí A., Celli B. R., Criner G. J. *et al.* Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. Eur Respir J. 2023 Apr 1;61(4):2300239. doi: 10.1183/13993003.00239-2023. PMID: 36858443; PMCID: PMC10066569. www.goldcopd.org (vizitat 12.05.2023)
2. Adeloye D., Chua S., Lee C. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. J Glob Health 2015; 5: e02041
3. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392:1736-1788.
4. Moscovciuc A., Scaletchi V., Simionica I., Condrățchi D. Protocol clinic național „Bronhopneumopatia cronică obstructivă”. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2020.
5. Agusti A, Böhm M, Celli B *et al.* GOLD COPD DOCUMENT 2023: a brief update for practicing cardiologists. Clin Res Cardiol. 2023 May 26;1–10. doi: 10.1007/s00392-023-02217-0. Epub ahead of print. PMID: 37233751; PMCID: PMC10215047.
6. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M, et al. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as 'common soil' of heart and lung disease. Int J Cardiol. 2010 Nov 19;145(2):172-176. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.04.082. Epub 2010 Jun 8. PMID: 20570377.
7. Sofroni S., Moscovciuc A., Bârdan L. Protocol clinic național „Bronhopneumopatia cronică obstructivă”. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2013, 29 pps.
8. 187. Agusti A., Celli B., Chen R. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>. accesat 2016].
9. Agusti A., Celli B., Chen R. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://www.goldcopd.org>
10. <https://www.cardiportal.ro/ghiduri-src> (accesat 05.01.2016).

11. Попа А., Капрош Н., Савка М. Половые различия в функции легких при хронической обструктивной болезни легких. In: Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, № 3 (42), 2020, p57-61. ISSN 2220-5071 (Print), ISSN 2522-1094(Online)
12. Popa A., Caproș N., Dumitraș T. Non-invasive Monitoring of Pulse Rate and Desaturation Events with Oximeter in COPD Patients with Cardiovascular Comorbidities. In: 5th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2021, IFMBE Pr 14.
13. Caproș N., Popa A., Matcovschi S., Țernă E., Șveț S. Coexistence of cardiovascular comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: Archives of the Balcan Medical Union. The Official Journal of the Balcan Medical. Chișinău, 2017, vol. 52, Suppl.1, p.189-201. ISSN 0041-6940oceedings 87. Chișinău. 2021, pp. 743-749. (IF:0,38). ISBN 978-9975-72-592-7

INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE

la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor la teza de doctor în științe medicale cu tema „Comorbidități cardiovasculare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică”, realizată în cadrul Departamentului Medicină Internă: Disciplina de sinteze clinice, a dnei **Popa Ana**, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**
 - ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale***
 - 1. **Popa A.**, Caproș N., Dumitraș T. Non-invasive Monitoring of Pulse Rate and Desaturation Events with Oximeter in COPD Patients with Cardiovascular Comorbidities. In: 5th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2021, *IFMBE Proceedings 87*. Chișinău. 2021, pp. 743-749. **(IF:0,38)**. ISBN 978-9975-72-592-7
 - 2. **Попа А.**, Капрош Н., Савка М. Половые различия в функции легких при хронической обструктивной болезни легких. In: *Туберкулез, легеневи хвороби, ВІЛ-інфекція*, № 3 (42), 2020, p57-61. ISSN 2220-5071 (Print), ISSN 2522-1094(Online)
 - ✓ **articole în reviste din străinătate recenzate**
 - 3. **Caproș N.**, Popa A., Matcovschi S., Țernă E., Șveț S. Coexistence of cardiovascular comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Archives of the Balcan Medical Union. The Official Journal of the Balcan Medical*. Chișinău, 2017, vol. 52, Suppl.1, p.189-201. ISSN 0041-6940
 - 4. **Caproș N.**, Matcovschi S., Dumitraș T., Șveț S., Lupan M., Popa A. The frequency of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Archives of the Balcan Medical Union. The Official Journal of the Balcan Medical*. 2016, vol. 51, p.106-109. ISSN 0041-6940
- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**
 - ✓ **articole în reviste de categoria B**
 - 5. **Popa A.**, Caproș N., Țerna E. Prognosticul pacienților cu bronhopneumopatie obstructivă cronică în baza indicelui CODEX. Congresul III de Medicină Internă cu participare Internațională. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2017, 3(73), p.157-159. ISSN 1729-8687.
 - ✓ **articole în reviste de categoria C**
 - 6. **Popa A.**, Matcovschi S., Caproș N. Evaluarea proteinei C reactive la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică în exacerbare. *Jurnal Arta Medica*, nr.2(67), 2018, pag. 60-62. ISSN 1810-1852.
- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
- 7. **Popa A.**, Caproș N., Șveț S., Lupan M. Comorbidități cardiovasculare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. În: *Revista Română de Cardiologie, Al*

- 55-lea Congres al Societății Române de Cardiologie, Sinaia, România, 2016, (Supplement), 2016. p.212-213. ISSN:1583-2996.
8. **Popa A.**, Caproș N., Dogot M., Grib A., Savca M. Leziuni aterosclerotice la pacienții coronarieni cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. În: *Revista Română de Cardiologie (Supplement), Al 58-lea Congres al Societății Române de Cardiologie*, Sinaia, România, 2019. p.287-288. ISSN:1583-2996.
 9. **Popa A.**, Caproș N., Dumitraș T. Non-Invasive Monitoring of Pulse Rate and Desaturation Events with Oximeter in Copd Patients with Cardiovascular Comorbidities. In: *Nanotechnologies and Biomedical Engineering*. Ediția 5, 3-5 noiembrie 2021, Chișinău, 2021. p. 126. ISBN 978-9975-72-592-7.
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
 10. Arabadji V, Caproș N, **Popa A**, Matcovschi S, Lupan M, Dogot M. Brevet de invenție S (12). *Procedeu de tratament prin nebulizator*. (11) 1363(13) Y (51) Int. Cl: A61M 11/06 (2006.01) A61M 15/00 (2006.01), BOPI nr.8/2019.
 11. Arabadji V., Caproș N., Popa A., Matcovschi S. et al. Nebulizator, (11) 1363 (13) Y, (51)Int.Cl: A61M 11/06 (2006.01) A61M 15/00 (2006.01), 2019.08.31, BOPI nr. 8/2019. Brevet de invenție.
 - **Participări cu comunicări la foruri științifice:**
 - ✓ **internaționale**
 12. **Popa Ana.** „Bronhopneumopatia obstructivă cronică și comorbidități cardiovasculare”. *Congresul internațional al Universității „Apollonia” ediția a XXVII-a*. Iași, 2-5 martie 2017.
 13. **Popa Ana.** „Pronosticul pacienților cu bronhopneumopatie obstructivă cronică în baza indicelui CODEX”. *Congresul internațional al Universității „Apollonia” ediția a XXVIII-a*. Iași, 1-4 martie 2018.
 14. **Popa Ana.** „Eozinofilia serică la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică și comorbidități cardiovasculare”. *Congresul internațional al Universității „Apollonia” ediția a XXIX-a*. Iași, 28 februarie-3 martie 2019.
 - ✓ **naționale**
 15. **Popa Ana.** Valoarea indicelui CODEX la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. *Conferința științifică în cadrul marcării zilei mondiale a BPOC cu genericul "Multe aspecte ale BPOC"*. Chișinău, 15 noiembrie 2017.
 16. **Popa Ana.** Pronosticul pacienților cu bronhopneumopatie obstructivă cronică în baza indicelui CODEX. *Conferința științifică anuală, consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului savant și profesor Nicolae Testemițanu*. Chișinău, 19 octombrie 2017.
 17. **Popa Ana.** Bronhopneumopatia cronică obstructivă și comorbidități cardiovasculare: markeri inflamatori de tangentă. *Conferința științifico-practică "Actualități în ftiziopulmonologie"*. Chișinău, 15 septembrie 2017.
 18. **Popa Ana.** Comorbiditățile cardiovasculare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică în exacerbare. *Conferința științifică anuală, consacrată zilelor universității*. Chișinău, 19 octombrie 2016.

19. **Popa Ana.** Evaluarea comorbidităților cardiovasculare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică în exacerbare. *Conferință științifică „Inspiră cunoștințe în BPOC” IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”*. Chișinău, 15 noiembrie 2016.
20. **Popa A.,** Caproș N., Matcovschi S., Țerna E. Corelarea între eozinofilia serică la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică asociată și insuficiență cardiacă. *Conferință științifică „Niciodată prea devreme, niciodată prea târziu” IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”*. Chișinău, 21 noiembrie 2018.
21. **Popa Ana.** Eozinofilia serică la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică asociată cu comorbidități cardiovasculare. *Conferința științifică anuală, consacrată zilelor universității*. Chișinău, 18 octombrie 2018.
22. **Popa A.** Matcovschi S., Caproș N. Fibrinogenul plasmatic – biomarker al severității bronhopneumopatiei obstructive cronice. *Al V-lea Congres național de ftiziopulmonologie cu participare internațională. „Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice” IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”*. Chișinău, 2 octombrie 2019.
23. **Popa A.** Afectarea aterosclerotică la pacienții coronarieni cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. *Conferința științifică anuală, consacrată zilelor universității*. Chișinău, 17 octombrie 2019.
- **Participări cu postere la foruri științifice:**
 - ✓ **internaționale**
 - 24. **Popa A.,** Caproș N., Șveț S., Lupan M. Comorbidități cardiovasculare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. În: *Revista Română de Cardiologie, Al 55-lea Congres al Societății Române de Cardiologie*, Sinaia, România, 2016, (Supplement), 2016. p.212-213. ISSN:1583-2996
 - 25. **Popa A.,** Caproș N., Dogot M., Grib A., Savca M. Leziuni aterosclerotice la pacienții coronarieni cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. În: *Revista Română de Cardiologie, Al 58-lea Congres al Societății Române de Cardiologie*, Sinaia, România, 2019, (Supplement), 2019. p.287-288. ISSN:1583-2996

ADNOTARE

Popa Ana „Comorbidități cardiovasculare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică în exacerbare”. Teză de doctor în științe medicale, 321.0–Boli interne (Pulmonologie), Chișinău, 2023.

Teza este expusă pe 127 de pagini și include adnotarea (în limbile română, rusă, engleză), lista abrevierilor, lista figurilor, lista tabelelor, introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 208 de surse, 47 tabele, 21 figuri, un brevet de invenție, un certificat de inovator, un act de implementare, informație privind valorificarea rezultatelor cercetării și declarația privind asumarea răspunderii. Rezultatele obținute sunt publicate în 25 de lucrări științifice. **Cuvinte-cheie:** Bronhopneumopatia obstructivă cronică, comorbidități cardiovasculare. **Domeniul de studiu:** medicina internă, pulmonologie, cardiologie. **Scopul studiului:** Evaluarea comorbidităților cardiovasculare (CCV), la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) în exacerbare, și dezvoltarea, perfecționarea „Algoritmului de diagnosticare precoce a riscului de apariție a complicațiilor cardiovasculare, la pacienții cu BPOC”. **Obiectivele cercetării:** Studiarea parametrilor clinici și paracliniци relevanți în stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare, identificarea factorilor de risc respiratori și cardiovasculari, evaluarea frecvenței comorbidităților cardiovasculare și a asocierii lor cu variantele clinice ale BPOC, examinarea impactului comorbidităților cardiovasculare asupra ratei de mortalitate și de reinternări, crearea unui „Model predictiv în probabilitatea de supraviețuire a pacienților cu BPOC asociată cu CCV”, elaborarea unui „Algoritm de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu BPOC asociată cu CCV”.

Noutatea și originalitatea științifică a cercetării: În baza unui studiu complex a fost estimată rata de comorbidități cardiovasculare, asocierea lor la parametri clinici și funcționali, la pacienții cu BPOC. Au fost evaluați factorii de risc și mecanismele patogenetice comune pentru BPOC și pentru patologia cardiovasculară, eterogenitatea clinică, paraclinică și variantele clinice ale comorbidităților cardiovasculare la pacienții cu BPOC. S-au supus evaluării scorurile *Charlson* și *CODEX*, indicii cu valoare predictivă de mortalitate, respitalizări și de comorbidități cardiovasculare, la 12 luni de la externarea pacienților, după exacerbarea BPOC.

Problema științifică importantă soluționată în teză: constă în fundamentarea științifică a evaluării parametrilor clinici, paracliniци, cu identificarea factorilor de risc, respiratori și cardiovasculari, a comorbidităților cardiovasculare pentru stratificarea personalizată a pacienților cu BPOC, ceea ce a condus la elaborarea „Algoritmului de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu BPOC, asociată cu CCV”, cu stabilirea mai multor variabile de prognostic și cu stabilirea sferelor de impact major al comorbidităților cardiovasculare asupra pacientului cu BPOC; precum și la crearea „Modelului predictiv în probabilitatea de supraviețuire a pacienților cu BPOC, asociată cu CCV” prin regresia logistică multivariată a parametrilor fiziologici. Datele obținute în studiu au stat la baza măsurilor de ameliorare și optimizare a evaluării pacienților cu BPOC și CCV.

Semnificația teoretică a lucrării: Rezultatele obținute au fost implementate în dezvoltarea conceptului despre rolul comorbidităților cardiovasculare în evoluția BPOC, prin elucidarea factorilor de risc respiratori și cardiovasculari, a parametrilor clinici, paracliniци, relevanți în stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare, în aprecierea nivelului de calitate a vieții.

Valoarea aplicativă a cercetării: Rezultatele studiului au oferit criterii importante de apreciere a riscului de dezvoltare a comorbidităților cardiovasculare la pacienții cu BPOC și elaborarea „Algoritmului de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu BPOC asociată cu CCV” și „Modelului predictiv în probabilitatea de supraviețuire a pacienților cu BPOC și CCV”.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele studiului sunt implementate ca suport conceptual în Secția clinică de Pulmonologie a IMPS Spitalul clinic municipal *Sfânta Treime*, precum și în programul de studiere la Disciplina de sinteze clinice a USMF „Nicolae Testemițanu”.

SUMMARY

Popa Ana "Cardiovascular comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease in exacerbation". PhD thesis in medical sciences, Internal Diseases (Pulmonology).

Chisinau, 2023.

The thesis is exposed on 127 pages and includes annotation (in Romanian, Russian, English), list of abbreviations, list of figures, list of tables, introduction, 4 chapters, synthesis of obtained results, general conclusions and practical recommendations, bibliography from 208 sources, 47 tables, 21 figures, a patent, an innovator certificate, an implementing act, information on capitalization of research results and declaration on assumption of responsibility. The obtained results are published in 25 scientific papers.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular comorbidities.

Field of study: internal medicine, pulmonology, cardiology.

The purpose of the study: Evaluation of cardiovascular comorbidities (CVC) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in exacerbation, and development, improvement of the "Algorithm for early diagnosis of the risk of cardiovascular complications in patients with COPD".

Research objectives: Study of clinical and paraclinical parameters relevant in stratification of patients with COPD, exacerbation, identification of respiratory and cardiovascular risk factors, evaluation of frequency of cardiovascular comorbidities and their association with clinical variants of COPD, examination of the impact of cardiovascular comorbidities on mortality and readmission rates, creation of a predictive model in the probability of survival of patients with COPD, associated with CVC, elaboration of an "Algorithm for early diagnosis of major cardiovascular events in patients with COPD, associated with CVC".

Scientific novelty and originality of the research: Based on a complex study, the rate of cardiovascular comorbidities, their association to clinical and functional parameters in patients with COPD was estimated. Common risk factors and pathogenetic mechanisms for COPD and cardiovascular pathology, clinical, laboratory heterogeneity and clinical variants of cardiovascular comorbidities in patients with COPD were evaluated. *Charlson* and *CODEX* scores, predictive indices of mortality, rehospitalizations and cardiovascular comorbidities, were assessed 12 months after discharge of patients, after exacerbation of COPD.

The important scientific problem solved in the thesis: consists in the scientific substantiation of the evaluation of clinical, paraclinical parameters, with the identification of respiratory and cardiovascular risk factors, cardiovascular comorbidities for personalized stratification of patients with COPD, which led to the elaboration of "Algorithm for early diagnosis of major cardiovascular events in patients with COPD associated with CVC", with the establishment of several prognostic variables and with the founding of spheres of major impact of cardiovascular comorbidities in the COPD patient; and the creation of the "Predictive Model in the probability of survival of patients with COPD associated with CVC" through multivariate logistic regression of physiological parameters. The data obtained in the study were the basis for measures to improve and optimize the evaluation of patients with COPD and CVC.

Theoretical significance of the paper: The obtained results were implemented in developing the concept about the role of cardiovascular comorbidities in the evolution of COPD, by elucidating the respiratory and cardiovascular risk factors, clinical, paraclinical parameters, relevant in the stratification of patients with COPD, in exacerbation, in assessing the level of quality of life.

Applicative value of the research: The results of the study provided important criteria for assessing the risk of developing cardiovascular comorbidities in patients with COPD and elaboration of the "Algorithm for early diagnosis of major cardiovascular events in patients with COPD associated with CVC" and "Predictive Model in the probability of survival of patients with COPD and CVC".

Implementation of scientific results: The results of the study are implemented as conceptual support in the Clinical Department of Pulmonology of IMPS Holy *Trinity Municipal Clinical Hospital*, as well as in the study program at the Discipline of Clinical Synthesis of State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu".

РЕЗЮМЕ

Рора Ана «Сердечно-сосудистая коморбидность у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в обострении». Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Внутренние болезни (Пульмонология). Кишинев, 2023 г.

Диссертация изложена на 127 страницах и включает аннотацию (на румынском, русском, английском языках), список сокращений, список рисунков, список таблиц, введение, 4 главы, обобщение полученных результатов, общие выводы и практические рекомендации, библиографию из 208 источников, 47 таблиц, 21 рисунок, патент, свидетельство новатора, акт о внедрении, информацию о капитализации результатов исследования и заявление о принятии на себя ответственности. Полученные результаты опубликованы в 25 научных работах.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания.

Область исследования: внутренняя медицина, пульмонология, кардиология.

Цель исследования: Оценка сердечно-сосудистой коморбидности (ССК) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), в условиях обострения и развития, совершенствование “Алгоритма ранней диагностики риска сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с ХОБЛ”.

Задачи исследования: Изучение клинических и параклинических параметров, имеющих значение для стратификации пациентов с ХОБЛ, в обострении, выявление респираторных и сердечно-сосудистых факторов риска, оценка частоты сердечно-сосудистых коморбидных заболеваний и их ассоциации с клиническими вариантами ХОБЛ, изучение влияния сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний на смертность и частоту повторной госпитализации, создание “Прогностической модели вероятности выживаемости пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с ССК”, разработка “Алгоритма ранней диагностики основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОБЛ, ассоциированных с ССК”.

Научная новизна и оригинальность исследования: на основании комплексного исследования оценена частота сердечно-сосудистых коморбидов, их связь с клинико-функциональными показателями у пациентов с ХОБЛ. Оценены общие факторы риска и патогенетические механизмы ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии, клиническая, лабораторная гетерогенность и клинические варианты сердечно-сосудистых коморбидных заболеваний у пациентов с ХОБЛ. Шкалы *Charlson* и *CODEX*, прогностические индексы смертности, повторных госпитализаций и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, оценивались через 12 месяцев после выписки пациентов, после обострения ХОБЛ.

Важная научная проблема, решенная в диссертации: заключается в научном обосновании оценки клинических, параклинических параметров, с выявлением факторов риска, респираторных и сердечно-сосудистых, сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний для персонализированной стратификации пациентов с ХОБЛ, что привело к разработке “Алгоритма ранней диагностики основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОБЛ с ССК”, с установлением ряда прогностических переменных и установлением сфер наибольшего влияния сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний на пациента с ХОБЛ; создание “Прогностической модели вероятности выживаемости пациентов с ХОБ с ССК”, посредством многомерной логистической регрессии физиологических параметров. Данные, полученные в исследовании, являются основой для мероприятий по улучшению и оптимизации обследования пациентов с ХОБЛ и ССК.

Теоретическая значимость работы: Полученные результаты были реализованы при разработке концепции о роли сердечно-сосудистой коморбидности в эволюции ХОБЛ, путем выяснения респираторных и сердечно-сосудистых факторов риска, клинических, параклинических параметров, имеющих значение в стратификации пациентов с ХОБЛ, в обострении, в оценке уровня качества жизни.

Практическая значимость исследования: Результаты исследования позволили оценить риск развития сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с ХОБЛ и разработать “Алгоритм ранней диагностики основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОБЛ с ССК” и “Прогностическую модель в вероятности выживаемости пациентов с ХОБЛ и ССК”.

Внедрение научных результатов: Результаты исследования внедрены в качестве концептуальной поддержки в клиническом отделении пульмонологии *Святой-Троицкой городской клинической больницы*, а также в учебной программе на Дисциплине клинического синтеза Государственного университета медицины и фармации им. Николая Тестемицану.

Anexa 1. Certificat de inovator „ Algoritmul de evaluare a comorbidităților cardiovasculare la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă”



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5970

Pentru inovația cu titlul

**ALGORITMUL DE EVALUARE A
COMORBIDITĂȚILOR CARDIOVASCULARE
LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE
OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

POPA Ana

Data eliberării 03 Ianuarie 2023

L.Ș.

(Semnătura autorizată)

Anexa 2. Brevet de invenție



MD 1363 Y 2019.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 1363 (13) Y

(51) Int.Cl: A61M 11/06 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

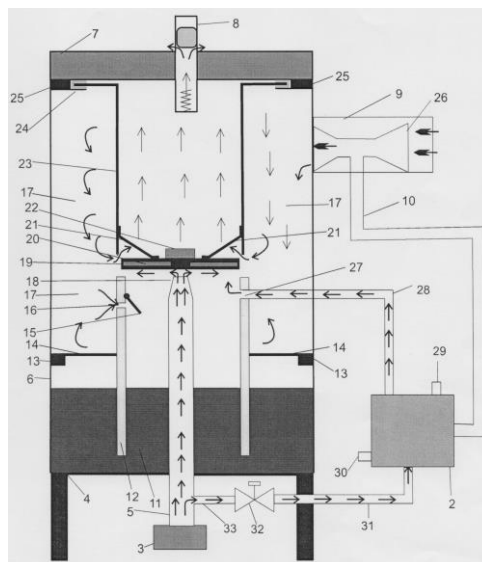
În termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție de scurtă durată, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: s 2018 0102 (22) Data depozit: 2018.11.08	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2019.08.31, BOPI nr. 8/2019
(71) Solicitant: ARABADJI Vasilii, MD (72) Inventatori: ARABADJI Vasilii, MD; CAPROȘ Natalia, MD; POPA Ana, MD; MATCOVSCHI Sergiu, MD; LUPAN Mihail, MD; DOGOT Marta, MD (73) Titular: ARABADJI Vasilii, MD	

(54) Nebulizator

(57) Rezumat:

Invenția se referă la medicină, în special la nebulizatoare pentru generarea soluțiilor medicinale.

Nebulizatorul conține un corp exterior (1), în interiorul căruia pe un locaș (4) este amplasat un corp interior (6) pentru soluția medicinală (11). În partea superioară a corpului (6) este instalat un cilindru superior (23), iar în partea inferioară a lui, prin suporturi (13) cu fixatori (14), este instalat un cilindru inferior (12). Totodată, în centrul corpului (6) și cilindrului inferior (12), coaxial acestora, este amplasată o conductă de aer (5) cu o pompă (3), capătul căreia este dotată cu o duză (18), instalată perpendicular față de un reflector (19). Pe suprafața de lucru a reflectorului (19) este instalat un încălzitor termoelectric (20).



MD 1363 Y 2019.08.31

Anexa 3. Certificat de absolvire a cursului de instruire „Spirometria. Metode de înregistrare și interpretare a spirogramei”

	Ministerul Sănătății al Republicii Moldova IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Centrul Universitar de Simulare în Instruirea Medicală	
CERTIFICAT DE ABSOLVIRE		
<i>Dna Popa Ana,</i>		
a absolvit cursul de instruire prin simulare:		
<i>Spirografia. Metode de înregistrare și interpretare a spirogramei,</i>		
desfășurat în cadrul		
Centrului Universitar de Simulare în Instruirea Medicală,		
la data 17 martie 2017.		
Sesiunea de instruire a fost creditată cu		
4 (patru) credite EMC		
Director CUSIM,		Andrei ROMANCENCO
Seria SIM Cod XVII Nr. 00030 din 17 martie 2017		

Anexa 4. Certificat de absolvire a cursului preconferință internațională



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„GRIGORE T. POPA” IAȘI



Colegiul Medicilor Iași
Coordonator Comisia Profesională
Științifică și de Învățământ
Vicepreședinte
Prof. Dr. Florin Mitu



CERTIFICAT DE ABSOLVIRE

D-l / D-na Dr.

Ana POPA

A absolvit cursul preconferință de formare continuă : **“Știința îmbunătățirii sistemului sanitar: o privire în abordarea viitoare a managementului sanitar”**, promovând evaluarea finală organizată. Cursul face parte din seria: **„INSPIR : Programul de lucrări dedicate educației medicale continue în Pneumologie”**, și s-a desfășurat la Iași la data de 2 octombrie 2017.

Cursul a fost creditat de CMR cu 6 credite EMC conform adresei nr. 7097/ 08/09/2017.

Coordonator program,
Prof. Dr. Traian Mihăescu

Seria CMI 8146 /02.10.2017

Anexa 5. Certificat de participare la Conferința internațional



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„GRIGORE T. POPA” IAȘI



Colegiul Medicilor Iași
Coordonator Comisia Profesională
Științifică și de Învățământ
Vicepreședinte
Prof. Dr. Florin Mitu

CERTIFICAT DE PARTICIPARE

D-l / D-na Dr.

Ana POPA

A participat la Conferința de Pneumologie INSPIR intitulată
“Boli Pulmonare Obstructive”, ce face parte din seria :

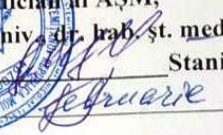
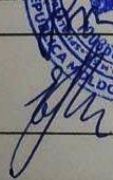
**“INSPIR: Programul de lucrări dedicate educației medicale
continue în Pneumologie”, desfășurată la Iași în intervalul
3 - 4 octombrie 2017.**

Conferința a fost creditată de CMR cu 10 credite EMC conform
adresei nr. 7097/ 08/09/2017.

Coordonator program,
Prof. Dr. Traian Mihăescu

Seria CMI 8301/04.10.2017

Anexa 6. Certificat de implementare a inovației

	Instituție Publică USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate	Pag. 5 / 5
	APROB Prorector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al AȘM, prof. univ. dr. hab. șt. med.  Stanislav GROPPA februarie 2023	
ACTUL nr. 1... DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)		
1. Denumirea ofertei pentru implementare: ALGORITMUL DE EVALUARE A COMORBIDITĂȚILOR CARDIOVASCULARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ 2. Autori: POPA Ana, medic, doctorandă. 3. Numărul inovației: <i>nr. 5970 din 03 ianuarie 2023</i> 4. Unde și când a fost implementată: Propunerea a fost utilizată în studiul: „Comorbidități cardiovasculare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică”, realizat la Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicina Internă în secția „Pulmonologie”, IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, în perioada anilor 2015-2023 aa. 5. Eficacitatea implementării: constă în depistarea eficientă a pacienților cu BPOC și CCV salvați cu includerea evaluării funcției cardiovasculare în timpul optimal pentru revascularizare coronariană și prevenția insuficienței cardiace acute. 6. Rezultatele: A fost obținut algoritmul de evaluare a comorbidităților cardiovasculare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. 7. Obiecții: Valoarea aplicativă a algoritmului este justificată de evaluarea funcției cardiovasculare ce permite managementul terapeutic optim condus în ferestre importante de timp în scopul prevenirii complicațiilor. Metoda este adresată medicilor pulmonologi, interniști și se utilizează în practică în IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”.		
<i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cartere.</i> Director IMSP SCM „Sfânta Treime” Dr. șt. med., conf. cercet. _____  Olga CRUDU Șef Departament Cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ. _____  Elena RAEVSCHI  <i>Dr. Popa</i>		