

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)

Teză 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:

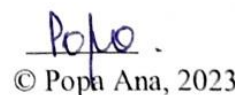
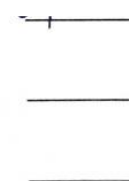
Caproș Natalia,
dr. hab. șt. med., conf. univ.,
Țerna Eudochia,
dr. șt. med., conf. univ.

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

ADNOTARE	5
SUMMARY	6
PE3IOME	7
LISTA ABREVIERILOR	9
LISTA FIGURILOR	11
LISTA TABELELOR	12
INTRODUCERE	14
1.CONCEPTELE DE SUPORT ȘI VIZIUNILE MODERNE ÎN INTERPRETAREA ETIOPATOGENICĂ A COEXISTENȚEI BOLILOR CARDIOVASCULARE ȘI RESPIRATORII	22
1.1. Aspectele epidemiologice și impactul economic al BPOC	22
1.2. Abordarea multidimensională și scorurile de stratificare a riscului de mortalitate în BPOC.....	25
1.3. Markerii inflamatori în stratificarea pacienților cu BPOC	27
1.4. Modificările extrapulmonare și sistemice în BPOC.....	29
1.5. Severitatea BPOC și riscul cardiovascular	30
1.6. Comorbiditățile cardiovasculare în BPOC	32
1.7. Sindromul coronarian acut, la pacienții cu BPOC	35
1.8. Hipertensiunea arterială, la pacienții cu BPOC	38
1.9. Insuficiența cardiacă congestivă, la pacienții cu BPOC.....	38
1.10. Dereglările de ritm la pacienții cu BPOC	43
1.11. Hipertensiunea arterială pulmonară, la pacienții cu BPOC	45
1.12. Tromboembolismul venos, la pacienții cu BPOC	45
1.13. Sindromul metabolic și diabetul zaharat, la pacienții cu BPOC	46
1.14. Osteoporoza, la pacienții cu BPOC	47
2. MATERIAL ȘI METODE	49
2.1. Material și metode de cercetare.....	49
2.2. Criteriile de includere	55
2.3. Criteriile de excludere	56
2.4. Materialul de cercetare	56
2.5. Evaluarea comorbidităților în prezicerea mortalității.....	62
2.6. Metodele de prelucrare matematico-statistică.....	63
2.7. Respectarea principiilor de etică a cercetării clinice	66
2.8. Limitările studiului	66

3. EVIDENȚIEREA FACTORILOR DE RISC, A PARAMETRILOR CLINICI ȘI PARACLINICI RELEVANȚI PENTRU STRATIFICAREA PACIENȚILOR CU BPOC ÎN EXACERBARE	68
3.1. Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu	68
3.2. Evidențierea parametrilor clinici relevanți pentru stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare	70
3.3. Explorările ventilației pulmonare	72
3.4. Evidențierea trăsăturilor clinice pentru stratificarea pacienților cu BPOC	74
3.5. Rezultatele investigației imagistice, la pacienții cu BPOC	76
3.6. Examenul microscopic al sputei.....	77
3.7. Rezultatele testului CAT, Scorului mMRC, Indicelui de comorbiditate <i>Charlson</i> și a scorului <i>CODEX</i>	77
3.8. Evaluarea ratei comorbidităților generale	78
3.9. Evidențierea parametrilor paraclinici relevanți și a trăsăturilor clinice în stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare	78
3.10. Evidențierea parametrilor biochimici relevanți și a trăsăturilor clinice în stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare	82
3.11. Studiarea biomarkerilor cardiaci și a trăsăturilor clinice pentru stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare	84
3.12. Raportul șanselor al factorilor de risc cardiovascular	92
3.13. Sinteza capitolului 3	92
4. EVALUAREA ASOCIERILOR COMORBIDITĂȚILOR CARDIOVASCULARE CU VARIANTELE CLINICE ALE BPOC ÎN EVALUAREA PERSONALIZATĂ A PACIENȚILOR	94
4.1. Evaluarea asocierilor comorbidităților cardiovasculare cu variantele clinice ale BPOC	94
4.2. Indicii ecocardiografici la pacienții cu BPOC	97
4.3. Performanța testului de mers timp de 6 minute	99
4.4. Distribuția pacienților cu BPOC, în funcție de clasele funcționale în insuficiența cardiacă cronică, conform clasificării NYHA	99
4.5. Modificările fluxului sanguin coronarian, la pacienții cu BPOC.....	100
4.6. Examinarea impactului comorbidităților cardiovasculare asupra ratei de mortalitate și de reinternări până la 1 an, după externare	102
4.7. Factorii predictivi în decesul de cauză cardiovasculară, la pacienții cu BPOC, însoțită de CCV	111
4.8. Corelarea indicatorilor hemodinamicii, pulmonare și intracardice, funcția respiratorie și compoziția gazelor din sânge, la pacienții cu BPOC	114

4.9. Elaborarea <i>Algoritmului de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore, la pacienții cu BPOC, asociată cu CCV</i>	117
4.10. Sinteza capitolului 4	118
SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE	120
CONCLUZII GENERALE.....	128
RECOMANDĂRI PRACTICE	130
BIBLIOGRAFIE	131
INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII	145
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE	145
<i>Anexa 1. Certificat de inovator „ Algoritmul de evaluare a comorbidităților cardiovasculare la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă”</i>	148
<i>Anexa 2. Brevet de invenție</i>	149
<i>Anexa 3. Certificat de absolvire a cursului de instruire „ Spirometria. Metode de înregistrare și interpretare a spirogramei”</i>	150
<i>Anexa 4. Certificat de absolvire a cursului preconferință internațională</i>	151
<i>Anexa 5. Certificat de participare la Conferința internațională</i>	152
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	154
CV AL AUTORULUI.....	155

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:** Studierea parametrilor clinici și paraclinici 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 parametrii 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, paraclinici, 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, paraclinici, 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 клинко-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.

LISTA ABREVIERILOR

6MWD	Distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute (<i>6 Minute Walk Distance</i>)
AD	atriul drept
ADO	VEMS (%), dispneea cuantificată cu scala mMRC și cu vârsta
AlAT	alaninaminotransferaza
ALB	albumina
AP	artera pulmonară
AS	atriul stâng
AsAT	aspartataminotransferaza
BAC	boala arterială coronariană
BC	boala coronariană
BNP	peptida natriuretică de tipul B
BODEx	indicele de masă corporală, obstrucție bronșică, dispneea și toleranța la efort, în exacerbări
BPOC	bronhopneumopatia obstructivă cronică
BCV	bolile cardiovasculare
CCV	comorbiditățile cardiovasculare
CF	clasa funcțională
CODEX	comorbiditățile evaluate prin intermediul indicelui <i>Charlson</i> , VEMS (%), dispneea cuantificată cu scala MRC și cu numărul de exacerbări
COMCOLD	depresia, anxietatea, boala arterială periferică, boala cerebrovasculară și boala cardiacă simptomatică
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
COTE	testul de comorbiditate specific BPOC
CVF	capacitatea vitală forțată
DOSE	dispnee, obstrucție bronșică, fumat, rata exacerbărilor
DTDVS	diametrul telediastolic al ventriculului stâng
DTSVS	diametrul telesistolic al ventriculului stâng
e-BODE	indicele de masă corporală, obstrucția bronșică, dispneea și toleranța la efort, rata exacerbărilor
ECG	electrocardiograma
ECLIA	metoda imunochimică, cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA)
FA	fibrilația atrială
FEVS	fracția de ejeție a ventriculului stâng
GOLD	strategia globală pentru bronhopneumopatie obstructivă cronică (<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>)
HDL-Colesterol	lipoproteinele cu o densitate înaltă
Ht	hematocritul
IL-6	interleukina 6

IL-8	interleukina 8
IM	infarctul miocardic
IMA	infarctul miocardic acut
IMC	indicele de masa corporală
INR	raportul internațional normalizat
LDL-Colesterol	lipoproteine cu o densitate joasă
mMRC	chestionarul modificat consiliului medical de cercetare din Marea Britanie (<i>modified Medical Research Council</i>)
Mn	Mediana
NT-proBNP	N-terminal pro-peptida natriuretică
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PaO ₂	presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial
PCR	proteina C reactivă
PPVS	grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng
PSAP	Presiunea sistolică a arterei pulmonare
RNL	raportul neutrofile/leucocite
RR	riscului relativ
RTL	raportul trombocite/limfocite
RȘ	raportul șanselor
SaO ₂	saturația periferică de oxigen
SCA	sindromul coronarian acut
SIV	grosimea septului interventricular
TAFP	timpul de accelerare a fluxului pulmonar
TG	trigliceridele
TNF-alfa	factorul de necroză tumorală-alfa
TnI	troponina I
VB	volumul de bătaie
VD	ventriculul drept
VEMS	volumul expirator maxim într-o (1) secundă
VS	ventriculul stâng
VSH	viteza de sedimentare a hematiilor

LISTA FIGURILOR

Figura 2.1. <i>Design-ul studiului.</i>	43
Figura 3.1. Distribuția pacienților din Lotul total cu BPOC, în funcție de sex	56
Figura 3.2. Rezultatele testului de evaluare a chestionarului CAT, la pacienții cu BPOC.....	66
Figura 3.3. Analiza Box&Whisker a numărului de leucocite în sângele periferic, la pacienții cu BPOC	69
Figura 3.4. Raportul neutrofile/leucocite, la pacienții cu BPOC	70
Figura 3.5. Valoarea troponinei I cardiace, la pacienții din Lotul I și din Lotul II.....	74
Figura 3.6. Distribuția pacienților cu BPOC din Loturile I și II, în funcție de troponina I cardiacă.....	75
Figura 3.7. Distribuția pacienților, în funcție de troponina I cardiacă și de categoriile BPOC....	75
Figura 3.8. Distribuția pacienților cu BPOC din Lotul II în funcție de troponina I cardiacă și de sex	76
Figura 3.9. Analiza Box&Whisker. Peptida natriuretică la pacienții din Lotul I, în comparație cu cei din Lotul II.....	77
Figura 3.10. Curbele ROC pentru TnI și pentru BNP, la pacienții din Lotul total.....	78
Figura 3.11. Raportul șanselor factorilor de risc, la pacienții cu BPOC	80
Figura 4.1. Distribuția pacienților cu BPOC și cu CPI, în funcție de clasele funcționale ale anginei pectorale de efort	85
Figura 4.2. Distribuția pacienților cu BPOC din Lotul II, în funcție de sex și de gradele de hipertensiune arterială	86
Figura 4.3. ECG pacientului B.....	93
Figura 4.4. Angiogramă coronară pacientului B	93
Figura 4.5. <i>Curba de supraviețuire Kaplan-Meier</i> în evaluarea pacienților cu BPOC, clasificată în funcție de nivelul BNP.....	102
Figura 4.6. Risc relativ predictiv de deces, la pacienții cu BPOC	103
Figura 4.7. Curba ROC în modelul predictiv al probabilității de deces, la pacienții cu BPOC, însoțită de CCV, în funcție de BNP, VEMS și de CODEX.....	104
Figura 4.8. Analiza de corelare, efectuată la pacienții cu BPOC din Lotul II, între indicii hemodinamici și biomarkerii serici.....	105
Figura 4.9. <i>Algoritmul de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore</i> , la pacienții cu BPOC, asociată cu CCV	107

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.1. Prevalența comorbidităților cardiovasculare la pacienții cu BPOC (în baza diferitor studii).....	23
Tabelul 2.1. Clasificarea stadiilor de severitate a limitării fluxului de aer în BPOC, conform GOLD.....	39
Tabelul 2.2. Evaluarea combinată a BPOC (grupuri, categorii)	39
Tabelul 2.3. Gradul de obezitate conform IMC	45
Tabelul 2.4. Indicele <i>CODEX</i>	5
Tabelul 3.1. Vârsta pacienților cu BPOC, incluși în Lotul I și în Lotul II	57
Tabelul 3.2. Distribuția pacienților cu BPOC în funcție de prezența tusei, dispneei și a fumatului.....	58
Tabelul 3.3. Indicele fumătorului, la pacienții cu BPOC	59
Tabelul 3.4. Repartizarea pacienților cu BPOC din Loturile I și II, în funcție de indicele masei corporale	59
Tabelul 3.5. Indicii ventilației pulmonare în funcție de gradul de dereglare a permeabilității bronșice, la pacienții cu BPOC	60
Tabelul 3.6. Presiunea parțială a dioxidului de carbon, a oxigenului în sângele arterial, la pacienții cu BPOC.....	6
Tabelul 3.7. Rezultatele saturației de oxigen în sângele periferic, la pacienții cu BPOC.....	61
Tabelul 3.8. Stratificarea pacienților cu BPOC, în funcție de trăsăturile clinice.....	6
Tabelul 3.9. Repartizarea pacienților cu BPOC, în funcție de trăsăturile clinice și de sexe	63
Tabelul 3.10. Repartizarea pacienților cu BPOC, în funcție de sex, categorii și de durată a BPOC	63
Tabelul 3.11. Modalitatea de solicitare a asistenței medicale și internarea	63
Tabelul 3.12. Rata exacerbărilor per an la pacienții cu BPOC.....	64
Tabelul 3.13. Indicele de comorbiditate <i>Charlson</i> și Scorul <i>CODEX</i> , la pacienții cu BPOC	66
Tabelul 3.14. Rata comorbidităților generale, la pacienții cu BPOC.....	67
Tabelul 3.15. Parametrii paraclinici relevanți, la pacienții cu BPOC	67
Tabelul 3. 16. Markerii de laborator, la pacienții cu BPOC.....	68
Tabelul 3.17. Parametrii biochimici relevanți, la pacienții cu BPOC.....	71
Tabelul 3.18. Biomarkerii cardiaci, la pacienții cu BPOC	73
Tabelul 3. 19. Distribuția pacienților cu BPOC din Lotul total, în funcție de valorile troponinei I cardiace.....	74
Tabelul 3.20. Distribuția pacienților cu BPOC din Lotul total, în funcție de valorile BNP.....	77
Tabelul 3.21. Distribuția pacienților cu BPOC din Lotul II, în funcție de BNP și de categorii ...	78

Tabelul 3.22. Valorile parametrilor lipidici, la pacienții cu BPOC din Loturile I și II.....	79
Tabelul 3.23. Valoarea colesterolului total la pacienți, în funcție de grupurile BPOC.....	80
Tabelul 4.1. Repartizarea pacienților cu BPOC, cu modificări ECG	87
Tabelul 4.2. Indicii ecocardiografici, la pacienții cu BPOC din Lotul I și din Lotul II	89
Tabelul 4.3. Distribuția pacienților cu BPOC, în funcție de clasele funcționale ale insuficienței cardiace cronice, conform clasificării NYHA	90
Tabelul 4.4. Caracteristicile comparative ale leziunilor aterosclerotice ale patului coronarian în funcție de grupul BPOC, la pacienții cu BPOC din Lotul II	91
Tabelul 4.5. Caracteristica generală a pacienților cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați.....	94
Tabelul 4.6. Stratificarea pacienților cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați, conform clasificării GOLD	95
Tabelul 4.7. Stratificarea pacienților cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați, în funcție de trăsăturile clinice	95
Tabelul 4.8. Indicii ventilației la pacienții cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați	95
Tabelul 4.9. Repartizarea pacienților cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați, în funcție de prezența comorbidităților non-cardiace	96
Tabelul 4.10. Valoarea scorurilor <i>Charlson</i> și <i>CODEX</i> , la pacienții cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați	96
Tabelul 4.11. Rezultatele investigației paraclinice obținute la pacienții cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați	97
Tabelul 4.12. Rezultatele investigației biochimice obținute la pacienții cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați	97
Tabelul 4.13. Rezultatele investigației biochimice a biomarkerilor cardiaci obținute la pacienții cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați	98
Tabelul 4.14. Repartizarea pacienților cu BPOC supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați, în funcție de prezența clasei funcționale a cardiopatiei ischemice.....	98
Tabelul 4.15. Repartizarea pacienților cu BPOC, decedați, în funcție de cauză și de sex	99
Tabelul 4.16. Repartizarea pacienților cu BPOC, decedați, în funcție de cauză, grade ale HTA, DZ și de obezitate	100
Tabelul 4.17. Indicii paraclinici la pacienții cu BPOC, decedați.....	100
Tabelul 4. 18. Variabilele în ecuație, estimate prin <i>Regresia logistică multifactorială</i>	102
Tabelul 4.19. Variabile în modelul predictiv al probabilității de deces la pacienții cu BPOC, însoțită de CCV.....	103

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. Ascensiunea rapidă a prevalenței morbidității, dar și a mortalității, în rândul pacienților cu CCV și cu BPOC, a devenit o problemă socioeconomică la ordinea de zi, la nivel mondial, pentru sistemele de sănătate. 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; date atribuite populației generale [5].

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, dar și pentru validarea de noi terapii în BPOC (în special, cele care vizează inflamația acută și cea cronică), benefică în prevenirea și în gestionarea CCV.

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 asocierea lor la parametrii clinici și la cei funcționali, la grupurile A, 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 prognozierii 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, paraclini 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 prognozierii 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

Rezultatele studiului oferă noi opțiuni de diagnosticare și de prognozare în BPOC și în comorbiditățile cardiovasculare. 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 și cu CCV”, cu stabilirea factorilor de risc (cu valoare prognostică), precum și cu stabilirea sferelor de impact major asupra pacienților.

Aprobarea rezultatelor

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.

Congresele 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 fiziopulmonologie”. 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 fiziopulmonologie, 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. 8. 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.

Sumarul compartimentelor tezei

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 28 de lucrări științifice.

În INTRODUCERE este expusă actualitatea și argumentarea abordării acestei probleme multidisciplinare din domeniul Pneumologie-Cardiologie, sunt formulate scopul și obiectivele

studiului, noutatea științifică și originalitatea studiului, importanța teoretică și valoarea aplicativă a rezultatelor obținute, precum și catalogul prezentării rezultatelor științifice.

Capitolul 1. CONCEPTELE DE SUPT ȘI VIZIUNILE MODERNE în interpretarea etiopatogenică a coexistenței bolilor cardiovasculare și respiratorii cuprinde o analiză detaliată a asocierii CCV la pacienții cu boala pulmonară obstructivă cronică și precum și a evoluției parcursului comun al acestor patologii.

Sunt aduse la apel mecanismele și legăturile agravării reciproce a bolilor cardiorespiratorii combinate, care au drept suport procesul inflamator și afectări sistemice importante ale BPOC asociate de efectele cardiovasculare, inclusiv afectarea endotelială, tulburările funcționale ale hemodinamicii centrale, dezvoltarea leziunilor miocardice, cu remodelare ulterioară bilaterală, însoțită de o scădere a funcției contractile miocardice. Coexistența bolilor cardiovasculare, la pacienții cu BPOC, prezintă un factor de risc major de mortalitate în rândul acestor pacienți, fiind necesară dezvoltarea unor strategii de depistare și de prevenire a complicațiilor.

Capitolul 2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU include trecerea în revistă a *design*-ul cercetării, conduita de supraveghere, de monitorizare clinică și instrumentală a pacienților abordați.

Sunt relatate chestionare specifice de acumulare de date. În scopul stabilirii diagnosticului, au fost utilizați biomarkeri, pentru confirmarea precoce a afectării cardiovasculare la pacienții cu BPOC. Este adusă semnificația estimativă a diferitor indici funcționali ai sistemelor cardiorespiratorii angrenați în aprecierea complexă a statusului cardiorespirator. Sunt indicate manevrele de procesare statistică a materialului cifric în vederea aprecierii diferențelor dintre loturi, utilizând prelucrarea statistică prin intermediul metodei de comparație cu media/mediana, calcularea intervalului quartil, deviația-standard pentru valorile relative și în funcție de criteriile *t-Student*. Datele acumulate au fost analizate statistic prin metode descriptive, corelaționale și regresie logistică, fapt care a permis formularea unor concluzii veridice și elaborarea recomandărilor practice.

Capitolul 3 EVIDENȚIEREA FACTORILOR DE RISC, A PARAMETRILOR CLINICI ȘI PARACLINICI RELEVANȚI PENTRU STRATIFICAREA PACIENȚILOR CU BPOC ÎN EXACERBARE este destinat relatării rezultatelor obținute în cadrul evaluării modificărilor funcționale ale pacienților cu BPOC izolată și cu CCV, clasificați conform categoriilor B, C, D. Datele obținute în timpul cercetării aduc la apel că la pacienții cu BPOC valorile *Raportului șanselor* au arătat 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. Paternul pacienților cu BPOC în exacerbare cu CCV asociate a prezentat creșterea

troponinei I, atestată în 21,59% și BNP - în 23,00% din cazuri, cu o diferență veridică la pacienții (în special, la bărbați) cu BPOC, grupul D, la fel Indice de comorbiditate *Charlson*, cât și Scorul *CODEX* cu valori semnificativ mai mari.

Capitolul 4 EVALUAREA ASOCIERILOR COMORBIDITĂȚILOR CARDIOVASCULARE CU VARIANTELE CLINICE ALE BPOC ÎN EVALUAREA PERSONALIZATĂ A PACIENȚILOR este consacrat evaluării frecvenței comorbidităților cardiovasculare și a asocierii lor cu variantele clinice ale BPOC, în evaluarea personalizată a pacienților. Evaluarea asocierii a comorbidităților cardiovasculare cu variantele clinice a BPOC a relevat la 208 (48,82%) pacienți cu BPOC evoluția bolii combinată cu hipertensiune arterială și cardiopatie ischemică; dintre aceștia, 159 (76,44%) au prezentat angină tipică de efort stabilă de CF II, 49 (23,56%) – infarct miocardic vechi, iar 40 (19,23%) de pacienți au fost supuși revascularizării miocardice; 54,5% dintre subiecți au prezentat IC, mai frecvent CF NYHA II. Conform clasificării GOLD paternul pacienților cu BPOC decedați a fost asociat cu stadiile III, IV GOLD (2016), cu o simptomatologie variată și cu risc mare de exacerbări frecvente – la pacienții din grupul BPOC grup D, cu $SpO_2 < 90\%$, valoarea redusă a VEMS1 și Indicele *Tiffeneau* mic, scor înalt *CODEX* și prezența comorbidităților cardiovasculare: prezența cardiopatiei ischemice cu CFII-III, HTA, gradul III, ICC NYHA II-III, asociată cu nivel înalt de RNL ($p < 0.0001$), creșterea activității enzimactice (prin ASAT și prin ALT) și nivel seric al PCR, pozitivarea biomarkerilor cardiaci (prin troponina I și nivelul seric al BNP). Calcularea riscului relativ predictiv de deces, 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), obezitatea (RR- 2.60), PCR (RR- 2.20) și RNL (RR- 1,39), troponina (RR- 1,52) și BNP (RR- 2.20). În această cercetare a fost propus un „Model predictiv în determinarea decesului la pacienții BPOC asociată cu CCV” în funcție de BNP și de *CODEX*, indici estimați prin *Regresie logistică multifactorială a sistemului de calcul SPSS 23*. 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. Parametrii, din modelul elaborat, au avut următoarele efecte; la pacienții cu un BNP mărit, riscul de deces a fost estimat de 1,7 ori ($OR = 1,748$ (95% CI 0,408 - 7,487), cu un scor crescut al *CODEX* – de 1,2 ori ($OR = 1,607$ (95% CI ,930 - 2,776) mai mare, în comparație cu o persoanele, la care acesta nu a fost depistat. „Algoritmul de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore, la pacienții cu BPOC asociată cu CCV”, elaborat în scopul optimizării procesului de stabilire a diagnosticului oportun și a diagnosticului diferențial, în situația în care ambele patologii coexistă: CCV și exacerbarea

BPOC include evaluarea complexă în etape: evaluarea combinată revizuită a BPOC GOLD și Categoriile A, B, C, D; pulsoximetria; examinarea echilibrului acidobazic și cel al electroliților; testul de mers de 6 minute, Indicele de comorbidități *Charlson*; Indicele *CODEX*; biomarkerii serici: RNL, PCR, Tr I, BNP; examenul ECG, ecocardiografic și evaluarea coronaroangiografică.

Sinteza rezultatelor obținute cuprinde o interpretare și confruntare concludentă a datelor obținute în contiguitate cu rezultatele altor studii în domeniu.

În **CONCLUZII GENERALE și RECOMANDĂRI** sunt prezentate concluziile finale bazate pe rezultatele obținute, precum și formulate recomandările practice.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată pentru susținere la ședința Departamentului Medicină internă: Disciplina de Sinteze clinice din 13.05.2023 (proces verbal nr. 16); ședința Seminarului științific de profil 321. Medicină generală, specialitățile 321.01 Boli interne (Pulmonologie), 321.07 Ftiziopneumologie, 321.25 Alergologie al USMF “Nicolae Testemițanu” din 21.06.2023 (proces verbal nr.1).

Cuvinte cheie: bronhopneumopatie obstructivă cronică, comorbidități cardiovasculare.

1. CONCEPTELE DE SUPORT ȘI VIZIUNILE MODERNE ÎN INTERPRETAREA ETIOPATOGENICĂ A COEXISTENȚEI BOLILOR CARDIOVASCULARE ȘI RESPIRATORII

1.1. Aspectele epidemiologice și impactul economic al BPOC

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (în continuare, BPOC) este definită drept o afecțiune pulmonară eterogenă, caracterizată prin simptome respiratorii cronice (dispnee, tuse, producere a sputei și/sau exacerbări) datorate anomaliilor căilor respiratorii (bronșită, bronșiolită) și/sau ale alveolelor (emfizem) care determină obstrucție persistentă, adesea progresivă, a fluxului de aer [1].

BPOC este o boală frecventă în majoritatea țărilor dezvoltate, cu tradiție în consumul de tutun și mai mult, în țările în curs de dezvoltare. Datele existente privind prevalența BPOC sunt distribuite neomogen în întreaga lume, iar în multe regiuni geografice, datele sunt limitate sau chiar inexistente. Prevalența medie estimată a BPOC (anii 1995 – 2019) a fost la nivel de 13,1% (10,2-15,6%), cu următoarea distribuție pe continente: Europa – 12,4% (8,8-16,0%); Africa – 13,9% (12,0–15,9%); America – 13,2% (10,5-15,9%); Asia – 13,5% (10,0–16,0%); și Oceania – 11,6% (9,8-13,1%). Zonele cu prevalență foarte ridicată a BPOC au fost identificate în: extremitatea sud-vestică a continentului african (cu 23% în Cape Town (Africa de Sud), în regiunile rusești din Câmpia Europei de Est și Podișul Siberian Central, care se învecinează cu Ucraina, Kazahstan și Mongolia. Prevalența medie (21,8%) în: centrul Iranului (16,9-22,2%); regiunea Nueva Ecija din Filipine (20,8%); unele zone din Europa Centrală, cum ar fi zona Delta Po (23%), Salzburg (Austria) (26%), München (Germania) (21%) și nordul Angliei și Scoția (Regatul Unit) (Ashington, Anglia) (25%) și Glasgow (Scoția) 24%). Regiunile cu o prevalență moderată a BPOC, între 16% și 20%, au acoperit o mare parte din Europa și din Rusia; regiuni mari din Asia Centrală și de Vest, nord-estul Chinei, Arhipelagul Malay din Asia de Sud-Est, zone întinse din Africa și America. Prevalența scăzută a BPOC a inclus: regiunile cele mai estice din Asia de Nord, India de Sud (Bangalore, 4,4%), unele zone din Peninsula Arabică și Anatolia (Abu Dhabi (Emiratele Arabe Unite), 3,7%; Riyadh (Arabia Saudită), 4,2% și Erzurum (Turcia), 5%) și unele regiuni de coastă din nord-vestul Americii de Sud (Temuco (Chile), 6,4% și Peru, 6%). În zonele slab populate ale lumii (inclusiv Antarctica, nord-vestul Alaska (SUA), Marele Nord al Canadei, Peninsula Labrador (Canada), Groenlanda, bazinele Amazonului și râurile lor tributare, unele zone din Andean Altiplano și Patagonia și diferite terenuri deșertice și semideșertice de pe toate continentele) sursele au raportat lipsa unor informații epidemiologice fiabile [7, 8].

Răspândirea BPOC, la bărbați, constituie 9,34%, iar la femei – 7,3% și afectează preponderent persoanele ce au depășit vârsta de 40 de ani. La nivel mondial, se estimează că, în anul 2030, BPOC va deveni o a treia cauză de mortalitate în lume; actualmente, fiind estimat, anual, un număr de 4,4 milioane de pacienți, până în 2040 [8].

Conform Anuarului statistic al Republica Moldova (RM) în morbiditatea populației, principala clasă de boli au fost bolnavii cu boli ale aparatului circulator, înregistrați în 2021 au fost 734,7mii, în creștere comparativ cu anul 2020 - 711,0 mii, din care, cu diagnosticul stabilit pentru prima dată - 43,7 mii în 2021 comparativ cu 2020 - 38,4 mii. Bolnavi înregistrați în 2021 cu boli ale aparatului respirator au fost 527,4, mii mai mult ca în 2020 - 467,3 mii, din care, cu diagnosticul stabilit pentru prima dată 400,3 mii în 2021 comparativ cu 2020 - 376,5 mii. Persoane în vârstă de 18 ani și peste, recunoscute cu dizabilitate primară în 2021 cu boli ale aparatului circulator au fost 1807, în creștere comparativ cu anul 2020 - 1 625, din care rurali - 1 119, mai mulți decât urbani – 688. Persoane în vârstă de 18 ani și peste, recunoscute cu dizabilitate primară în 2021 cu boli ale aparatului respirator au fost în număr similar ca și în anul 2020: 128 vs 127, din care rurali mai mulți decât urbani – 86 vs 42 [9]. Potrivit datelor statistice, în anul 2017, cu BPOC - codul J 44, au fost atestate 138,9 de cazuri la 10.000 populație adultă. Rata de mortalitate a constituit 31,1 la 100000 de populație adultă [4].

Deși BPOC este considerată, în mod tradițional, o boală care afectează mai frecvent bărbații, în unele țări, prevalența și mortalitatea asociată sunt mai mari în rândul femeilor decât în rândul bărbaților. Ntritsos G. și colegii săi într-o meta-analiză bayesiană cu efecte aleatorii, dorind să sporească gradul de conștientizare a BPOC ca o problemă nu doar a bărbaților, au relatat că prevalența versus sexe a variat foarte mult în funcție de regiunea de proveniență. Astfel, cea mai mare prevalență feminină a fost înregistrată în America de Nord (8,07% dintre femei versus 7,30% dintre bărbați) și la participanții din mediul urban (13,03% și, respectiv, 8,34%) [11, 12].

Un alt studiu, denumit EPISCAN II, care a avut în vizor prevalența BPOC la populația spaniolă, a relevat faptul că BPOC rămâne subdiagnosticată la trei din patru subiecți, iar prevalența BPOC, în rândul femeilor, este în creștere (15% dintre bărbați, 10% dintre femei). Acest studiu a demonstrat că o treime din populație s-a dovedit a fi exfumătoare, iar jumătate dintre subiecții cu BPOC nu raporta tabagism în antecedente [13].

BPOC, atestată la femei, are unele trăsături diferite de cele înregistrate la bărbați. Există dovezi parțiale că BPOC este mai exprimat la femei decât la bărbați, în ceea ce privește simptomatologia, funcția pulmonară, exacerbările, comorbiditățile și prognosticul. La femei,

BPOC este însoțit de dispnee marcantă, cu mai multe exacerbări, dar supraviețuirea pe termen lung este mai mare [14].

Analiza diferențelor clinice ale BPOC în funcție de sexe a fost efectuată și de către Perez T., care a stabilit corelația caracteristicilor BPOC, la femei, și prognosticul. În acest studiu, au fost comparate 5355 (31,2%) de femei cu 11808 de bărbați, cu BPOC. Femeile erau mai tinere, cu un indice al fumătorului mai mic, un volum expirator maxim per secundă (VEMS) mai mare, un indice de masă corporală (IMC) mai mic și un număr mai mare de exacerbări (toate, $p < 0,05$), iar la nivel de simptome, femeile au raportat dispnee cu un grad mai sever, o expectorație mai redusă ($p < 0,001$). Supraviețuirea la 5 ani a fost mai mare la femeile cu BPOC (86,9%), în comparație cu bărbații (76,3%), $p < 0,001$, iar riscul relativ de deces la bărbați a fost de 1,82 (1,69-1,96) versus 1,73 (1,50-2,00), la femei [14, 15].

BPOC este o cauză importantă a morbidității și dizabilității la nivel mondial, ceea ce duce la daune socioeconomice semnificative prin incapacitatea temporară de muncă [16]. În SUA, costurile directe au crescut de la 18 miliarde de dolari, în 2002, la 29,5 miliarde, în 2010; cea mai mare parte constând în cheltuielile pentru spitalizare [17], în timp ce costurile indirecte au variat între 27%-61% din costurile totale. Pierderile medii ale veniturilor pacienților cu BPOC, care se pensionează mai devreme au fost estimate a fi de 316.000 de dolari per individ [18, 19].

Costul economic al BPOC include cheltuielile suportate pentru screening, diagnosticarea și gestionarea BPOC, ale căror costuri directe și indirecte adaugă o povară sistemelor de sănătate, având un impact direct asupra bugetelor de sănătate ale țărilor. Costul economic al BPOC în SUA este substanțial și este în creștere - BPOC a avut un cost estimat de 49 miliarde USD în 2020. Costul direct estimat al BPOC în Europa a fost raportat a varia de la 1963 EUR la 10 701 EUR pe pacient pe an [20,21].

Un factor determinant major al costurilor directe sunt exacerbările severe. Costurile medii per exacerbare moderată și severă au fost de 888 EUR și, respectiv, 7 091 EUR pe parcursul a 28 de zile de urmărire. Costurile pentru utilizarea resurselor de îngrijire a sănătății sunt mai mari în grupele GOLD A-C, dar nu și în grupa GOLD D. Gradele GOLD mai severe a BPOC sunt asociate cu costuri suplimentare directe și indirecte enorme, iar comorbiditățile cresc semnificativ costurile [22, 23]. Comorbiditățile, vârsta și simptomele sunt factorii cei mai predictivi pentru costurile de îngrijire a pacienților cu BPOC, printre acestea insuficiența cardiacă congestivă, tulburările lipidice, cancerul sunt asociate cu costuri mai mari decât la persoanele corespunzătoare fără aceste condiții comorbide [24, 25]. Spitalizările sunt cel mai mare contribuitor la costurile totale ale BPOC și reprezintă până la 87% din costurile totale legate de BPOC. Exacerbările sunt principala, dar nu singura cauză a internării și reprezintă

între 40% și 75% din costul total de îngrijire a pacienților cu BPOC, deși pacientul este supus tratamentului de întreținere [26, 27, 28, 29].

1.2. Abordarea multidimensională și scorurile de stratificare a riscului de mortalitate în BPOC

Evaluarea pacientului cu BPOC se bazează pe prezența simptomelor, riscul exacerbărilor, severitatea modificărilor spirometrice și identificarea comorbidităților.

În 1955, Dornhorst T., pentru prima dată, a descris două fenotipuri clinice ale BPOC clasic *Blue Bloaters* și *Pink Puffers*; ulterior, fiind descrise și alte tipuri de fenotipuri [2]: *Overlap* sau mixt BPOC – astm, bronșectazii, exacerbator și comorbidități.

Anterior, stadializarea BPOC a fost determinată doar prin utilizarea funcției pulmonare (spirometria). Pentru aprecierea gradului de severitate BPOC, de obicei, se utilizează VEMS. La momentul actual, BPOC se consideră o boală cu manifestări sistemice (pierderea masei corporale, slăbiciune musculară, osteoporoză, anemie etc.), care nu pot fi apreciate doar după funcția pulmonară [30].

Studiul ECLIPSE a demonstrat că, indiferent de VEMS, frecvența exacerbărilor reprezintă un factor de risc separat pentru prognostic, stratificând pacienții cu BPOC în grupul celor cu exacerbări frecvente, cu un prognostic mai puțin favorabil (declin semnificativ al funcției pulmonare, calitate a vieții mai redusă, inflamație mai accentuată în căile aeriene, rată mai mare de mortalitate) și în grupul cu exacerbări rare, cu un risc mai mic [2].

Conform definiției GOLD (*Strategia Globală pentru Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică*, 2016) în clasificarea BPOC se menține distribuirea în grade de severitate în funcție de VEMS, exprimat ca procent din prezis, cu limitele de 80%, 50% și de 30%, și include stadializările I-IV, într-o stratificare complexă, per grupuri: A, B, C și D [2].

Noua evaluare reprezintă o schimbare radicală de viziune adăugând, pe lângă gradul de obstrucție bronșică, și alți trei parametri importanți: simptomele, evaluate cu ajutorul chestionarului CAT (*COPD Assessment Test*), scala mMRC (*modified Medical Research Council*, chestionarul modificat al consiliului medical de cercetare din Marea Britanie), frecvența exacerbărilor și prezența comorbidităților.

În baza rezultatelor obținute în testului de evaluare a BPOC potrivit chestionarului CAT, în studiul lui Pisarenco S. și al., se indică o calitate a vieții, la bolnavii de diverse vârste, neuniformă, determinată de severitatea maladiei. Astfel, la toți (100%) bolnavii vârstnici și senili, BPOC a avut impact foarte mare asupra calității vieții. Cu toate acestea, la tineri și la maturi, impactul n-a fost atât de marcant: în 11,3% din cazuri nu a fost înregistrat; în 27,4% din cazuri a avut o prezență nesemnificativă; în 35,5% din cazuri a fost înregistrat un impact mare

și doar în 25,8% din cazuri – un impact foarte mare [31]. Același studiu, efectuat de către Pisarenco S. și colegii săi, a arătat că influența BPOC asupra calității vieții bolnavilor a fost direct proporțională cu severitatea maladiei; în 82,5% din cazuri un impact mare și foarte mare s-a atestat la pacienții cu BPOC, evoluție severă și foarte severă; stare de lucruri caracteristică exclusiv pentru bolnavii vârstnici și senili [31].

Folosind chestionarul CAT pentru investigarea simptomelor, Woodruff K. și colegii săi au constatat că simptomele respiratorii (tusea și spută), cât și alte simptome sistemice mai puțin specifice (dispneea, respirația șuierătoare și limitarea activităților) sunt distribuite în mod egal între pacienții cu BPOC, indiferent dacă există o afectare a VEMS [58]. Deși chestionarul CAT este unul destinat BPOC, majoritatea domeniilor sale sunt destul de nespecifice și pot reflecta boli respiratorii concomitente (astm bronsic și bronșiectazii) și boli nerespiratorii (obezitate, boli cardiovasculare, insuficiență cardiacă și depresie) [32].

Celli B. și colegii săi au propus indicele BODE pentru aprecierea efectelor sistemice ale BPOC. Ulterior, în practica medicală, pentru aprecierea gradului de severitate BPOC, au fost introduse mai multe scoruri multidimensionale: e-BODE, BODEx, ADO, DOSE, comorbiditățile fiind încorporate doar în scorurile CODEX, COTE, COMCOLD [5].

Scorul CODEX include următorii parametri: comorbidități (estimate prin indicele *Charlson*), VEMS, gradul de severitate a dispneei (după scala *Medical Research Council*) și exacerbări severe anterioare. Autorii au dovedit că abordarea multidimensională a pacientului cu BPOC este o strategie simplă și nu necesită echipament special, cu valoare predictivă bună [1].

Indicele COTE (un test de comorbiditate specific BPOC) a identificat 12 comorbidități cu predicție de deces la pacienții cu BPOC și este sugerat drept instrument complementar la indicele BODE (IMC, obstrucție bronșică, dispnee și toleranță la efort). Indicele COMCOLD (Comorbidități în boala pulmonară obstructivă cronică) abordează efectul combinat al comorbidităților BPOC asupra ratei de mortalitate și asupra nivelului de calitate a vieții.

Utilizarea în practica clinică a mai multor indici, cu includerea comorbidităților, constituie un instrument forte, care permite o mai bună stratificare a pacienților cu BPOC, în funcție de riscul comorbidităților de a dezvolta un prognostic mai puțin favorabil și în identificarea pacienților supuși unui risc sporit, care au nevoie de un tratament personalizat [33, 34].

Studiile precedente referitoare la comorbidități și la corelațiile acestora cu riscul de internare și de reinternare din cauza BPOC au arătat rezultate controversate. Studiile efectuate

cu utilizarea instrumentelor validate în evaluarea comorbidităților (indicele Charlson) au demonstrat că prezența lor sunt predictivi pentru spitalizare în BPOC, dar și în BCV. S-a atestat o durată de spitalizare cu mult mai mare la pacienții afectați de mai multe comorbidități. Comorbiditățile au fost corelate la numărul de respitalizări, în BPOC și în alte boli, la 3 luni după externare [5].

În mod problematic, scorurile de stratificare a riscurilor actuale includ insuficient riscul cardiovascular crescut, asociat cu BPOC. S-a realizat încercarea de a măsura efectul relevant al comorbidităților multiple concomitente cu BPOC asupra rezultatelor obținute, în special asupra ratei de mortalitate, folosind mai mulți indici sau scoruri, neproiectate întotdeauna exclusiv pentru pacienții cu BPOC [35].

Nivelurile de hemoglobină și fracția de ejeție a ventriculului stâng, însoțite de un VEMS redus au fost identificate drept factori de risc independenți în mortalitatea pacienților cu BPOC [36, 37, 38]. Aceste date sunt relatate în studiul lui Ahn Y. H., studiu care a înrolat 229 de pacienți cu BPOC, supuși unor evaluări cardiace complexe, inclusiv angiografie coronariană și ecocardiografie. Rezultatele au arătat că pacienții cu BPOC, nediagnosticați cu insuficiență cardiacă stângă (supraviețuire medie = $12,5 \pm 0,7$ ani) au supraviețuit mult pacienții cu BPOC, diagnosticați cu insuficiență cardiacă stângă (supraviețuire medie = $6,7 \pm 1,4$ ani; $p = 0,003$), iar perioada de supraviețuire a pacienților cu BPOC non-anemici (supraviețuirea medie = $13,8 \pm 0,8$ ani) a fost mai de durată decât cea a pacienților cu BPOC anemici (supraviețuirea medie = $8,3 \pm 0,8$ ani; $p < 0,001$) [38]. Perioada de supraviețuire în BPOC a pacienților cu boală coronariană (BC, supraviețuire medie = $11,37 \pm 0,64$ ani) a fost similară cu cea înregistrată la pacienții cu BPOC, nediagnosticați cu BC (supraviețuire medie = $11,98 \pm 0,98$ ani; $p = 0,703$). Conform unui model de regresie Cox multivariat, un nivel mai scăzut de hemoglobină, o fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă și un VEMS scăzut sunt asociate cu o rată de mortalitate mai mare la pacienții cu BPOC ($p < 0,05$) [39].

1.3. Markerii inflamatori în stratificarea pacienților cu BPOC

BPOC este o patologie însoțită de o inflamație cronică cu celule limfocitare T efectori care pot induce citotoxicitate și apoptoza celulelor epiteliale [40]. Inflamația și manifestările sistemice rămân factori substanțiali ai morbidității și ai mortalității în BPOC.

Mai mulți markeri inflamatori, cum ar fi proteina C reactivă (PCR), care reprezintă inflamația sistemică, raportul PCR/albumina (ALB), raportul neutrofile/limfocite (RNL) și raportul trombocite/limfocite (RTL) sunt utilizați în monitorizarea procesului inflamator, prezent și în BPOC.

Nivelul scăzut de albumină poate reflecta o stare temporară gravă, care necesită de asistență medicală urgentă. S-a demonstrat că raportul PCR/ALB poate fi folosit drept marker pe un termen de durată al prognosticului la pacienții septici și oferă informații stabile spre deosebire de PCR sau de ALB, în parte [41]. Mai mult ca atât, RNL și RTL joacă un rol important în predicția și în prognosticul pacienților cu BPOC și cu insuficiență cardiacă [42]. Markerii inflamatori sunt markeri prognostici importanți alături de funcția pulmonară, vârsta, sexul, IMC, gradul de dispnee și exacerbările în BPOC [43].

Într-un studiu din Copenhaga, aproximativ 10% dintre subiecții cu BPOC incluși în studiu, cu o tuse cronică și cu o funcție pulmonară scăzută, au prezentat și niveluri mai ridicate de PCR, fibrinogen, leucocite, neutrofile și eozinofile. Fibrinogenul plasmatic este un reactant de fază acută al inflamației. Numeroase studii au arătat că nivelurile de fibrinogen sunt crescute în BPOC în remisiune și în afara exacerbărilor, în raport cu declinul crescând al VEMS, împreună cu alți biomarkeri (PCR, leucocite, TNF- α , IL-6, IL-8) [44].

Creșterea fibrinogenului certifică inflamația sistemică în BPOC stabilă și poate explica parțial unele manifestări sistemice, cum ar fi pierderea masei musculare, osteoporoza și efectele cardiovasculare [44, 45].

Studiul ECLIPSE a demonstrat faptul că un nivel ridicat al fibrinogenului din BPOC este un marker predictiv în creșterea riscului de exacerbări, spitalizare și de mortalitate. Se cunoaște faptul că exacerbările acute ale BPOC implică o creștere a inflamației sistemice, mai mare decât cea observată în starea stabilă, certificată prin majorarea fibrinogenului plasmatic; acesta însuși reprezentând un factor de risc independent în BCV [44].

De asemenea, este bine cunoscut faptul că inflamația în BPOC se datorează și acțiunii celulelor neutrofile. Un nivel crescut de neutrofile în sânge, la un pacient cu BPOC, se asociază cu o scădere accelerată a VEMS. Nivelul plasmatic al neutrofilelor este un marker predictiv în exacerbările ulterioare [44].

Unele studii au arătat că nivelul procalcitoninei este semnificativ mai înalt în timpul exacerbărilor bacteriene ale BPOC, în prezența bacteremiei, recomandând procalcitonina drept marker în diferențierea cauzelor bacteriene de altele, contribuind astfel la inițierea unui tratament antibacterian corespunzător [46].

Factorul de necroză tumorală-alfa (TNF-alfa) mediază inflamația și este crescut în BPOC cronică stabilă și în exacerbări. TNF-alfa are implicații în scăderea masei musculare, atrofia mușchilor scheletici și cașexie în BPOC avansată [47].

Eozinofilele din sânge reprezintă unul dintre cei mai înalt evaluați biomarkeri în exacerbările BPOC. Într-un studiu de cohortă observațional, care a inclus 388 de pacienți,

spitalizați cu exacerbarea BPOC, Kostikas K. a confirmat un număr mai mare de eozinofile ($\geq 2\%$), asociat cu o severitate mai mică a bolii, la prezentare, și rezultate clinice mai bune (mortalitatea și durata de spitalizare), o rată redusă de reexacerbare pe parcursul unui an de monitorizare în rândul pacienților, cu un număr de eozinofilie mai mare. Această stare de lucruri este în contradicție cu datele prezente în rapoartele anterioare, sugerând faptul că nivelul mai mare de eozinofile sangvine este asociat frecvent cu exacerbările [48, 49]. Din studiile care vin să conteste cele relatate anterior, este studiul *DYNAGITO*, care a implicat 7743 de pacienți, cu antecedente de exacerbări, și care nu a identificat nicio concordanță între numărul de eozinofile din sânge și riscul de ulterioare exacerbări. Această controversă poate fi explicată prin numărul mic de pacienți cuprinși în eșantion, includerea pacienților fără exacerbări și administrarea concomitentă de glucocorticosteroizi inhalatori, la majoritatea participanților în acest studiu, care influențează numărul de eozinofilelor din sânge în BPOC și reduc rata de exacerbare [50, 51].

Creșterea numărului de eozinofile în sânge, în exacerbările BPOC, este un indicator sensibil pentru inițierea unui tratament cu corticosteroizi sistemici.

Creșterea simultană a celor trei, cei mai relevanți biomarkeri (PCR, neutrofilele și fibrinogenul), are o puternică sensibilitate și specificitate în prognosticul riscului de exacerbare a BPOC [44], date confirmate și în studiul lui Hurst J. care, analizând frecvența exacerbărilor la 2138 de pacienți cu BPOC, înrolați în studiul *ECLIPSE*, a arătat că biomarkerii sunt importanți în înțelegerea fenotipurilor BPOC [44].

1.4. Modificările extrapulmonare și sistemice în BPOC

În definiția BPOC, conform GOLD, este subliniată instalarea nu doar a manifestărilor pulmonare, limitarea permanentă a fluxului de aer prin tractului respirator, dar și modificările extrapulmonare, care apar în cursul procesului inflamator cronic. Comorbiditățile BPOC presupun afecțiuni clinice, cu factori de risc comuni și căi patogenetice comune cu BPOC, adică boli, consecințe BPOC și boli, coexistente BPOC [1].

Pacienții cu BPOC, cu comorbidități multiple, folosesc un procent disproporționat de mare din totalul cheltuielilor, predestinate îngrijirii sănătății. S-a constatat: costul mediu de tratament al pacienților cu BPOC, însoțită de comorbidități multiple, a fost de 4,7 ori mai mare, în comparație cu pacienții cu BPOC, neasociată cu alte comorbiditate. Costurile sporite de tratament al pacienților cu BPOC, însoțită de comorbidități, sunt asociate nu doar cu spitalizările frecvente, dar și cu creșterea de 50% a costurilor de medicamente cardiovasculare utilizate, în comparație cu pacienții cu BPOC, nediagnosticați cu alte comorbidități; și, aproximativ, de două ori mai multe antibiotice, analgezice și alte medicamente [26].

Potrivit studiului realizat de către van Manen JG, 25% dintre oamenii, cu vârsta mai mare de 65 de ani, prezintă două boli concomitente, inclusiv BPOC, iar 17% - trei sau mai multe boli. Aceste cifre pot ajunge până la 45% și, respectiv, 25%, la persoanele cu vârsta mai mare de 75 de ani [52].

Majoritatea studiilor din domeniu au stabilit că severitatea comorbidităților din BPOC crește odată cu severitatea bolii și vârsta pacientului. Tabloul clinic al pacienților cu BPOC este divers și depinde de gradul de severitate a simptomelor respiratorii, afectarea altor sisteme de organe și numărul de comorbidități. Odată cu agravarea BPOC, crește și numărul de comorbidități, atingând valori de 5,3, în formele cu evoluție foarte severă. De regulă, BPOC este însoțită de BCV, hipertensiune arterială, diabetul zaharat, tulburări de nutriție, depresie, anxietate, tulburări metabolice, hepatită cronică, diabet zaharat, tulburări de somn, osteoporoză și anemie. Drept etiologie a acestor comorbidități se consideră a fi mecanismele patogenetice comune în aceste patologii [53]. În boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), modificările mecanicii toracoabdominale respiratorii rezultă atât din hiperinflație, cât și din modificări funcționale și structurale ale mușchilor scheletici. La pacienții cu BPOC mecanica toracoabdominală se caracterizează prin mișcări respiratorii paradoxale, mai proeminente în timpul efortului [54]. Funcția mușchilor scheletici este restricționată în BPOC, din cauza scăderii rezistenței și forței. Slăbiciunea musculară scheletică are o mare importanță clinică în BPOC, deoarece este recunoscută că contribuie independent la starea de sănătate precară, la reducerea calității vieții și la creșterea mortalității [55].

Conform studiului efectuat de către Patel AR. și Hurst JR. referitor la prevalența, impactul, fiziopatologia și prognosticul comorbidităților extrapulmonare la pacienții cu BPOC, se constată că CCV, musculoscheletare și psihologice, se consideră a fi cele mai răspândite și mai importante; dintre acestea, boala cardiacă ischemică reprezintă principala cauză de deces în populația pacienților cu BPOC [56].

Un studiu comparativ din Marea Britanie, care a vizat pacienții cu BPOC (2699 de pacienți) și cu astm bronșic, a estimat riscul relativ (RR) pentru comorbiditățile sistemice. În comparație cu cohorta non-BPOC, pacienții cu BPOC prezentau un risc crescut de pneumonie (RR = 16,0), osteoporoză (RR = 3,1), infecție respiratorie acută (RR = 2,2), infarct miocardic (RR = 1,7), angină pectorală (RR = 1,7), osteoporoză (RR = 1,6) și glaucom (RR = 1,3) [57].

1.5. Severitatea BPOC și riscul cardiovascular

BPOC este considerat factor de risc în bolile cardiovasculare, iar cele mai frecvente asocieri cu BPOC presupun: hipertensiunea arterială, accidentul vascular cerebral, insuficiența cardiacă, fibrilația atrială și boala coronariană. Mecanismele de bază sunt multifactoriale:

hipoxia, hipercapnia, inflamația sistemică, stresul oxidativ, creșterea activității sistemului nervos simpatic și disfuncția endotelială.

Datele prezentate au fost confirmate de un studiu longitudinal, realizat în Canada, care arată că pacienții cu BPOC au un risc de dezvoltare a anginei pectorale (de 2,02 ori) și a infarctului miocardic (de 1,99 ori) mai mare, în comparație cu loturile de pacienți, nediagnosticați cu BPOC, după ajustarea factorilor de risc cardiovasculari. Rata de mortalitate, provocată de BCV, la pacienții cu BPOC, s-a dublat, în comparație cu lotul-martor din acest studiu.

Evenimentele cardiovasculare sunt mai frecvente la pacienții cu BPOC, însoțită de un VEMS mai redus, indiferent dacă pacientul este fumător sau dacă prezintă o boală cardiovasculară, date relatate în studiul ARIC [58].

Într-un alt studiu amplu, efectuat în baza populației din Marea Britanie, Feary și colegii săi au demonstrat că riscul relativ de BCV comorbide și evenimentele ulterioare de infarct miocardic (IM) și de accident vascular cerebral a fost mai mare la pacienții cu BPOC, decât la populația fără această patologie. Sarcina BCV și a evenimentelor cardiovasculare a fost mai mare, la pacienții cu BPOC, mai în vârstă, dat fiind faptul că aceștia au constituit majoritatea, deși riscul sporit cardiovascular a fost constant la pacienții mai tineri. Aceștia pot reprezenta un grup de pacienți, cu un fenotip de susceptibilitate comună, în dezvoltarea BPOC și a BCV [59].

În studiul longitudinal *ECLIPSE* de evaluare a BPOC, identificarea factorilor predictivi BCV au fost raportate la 26% dintre pacienții cu BPOC, în comparație cu 11% dintre pacienții- martori ($p < 0,001$), iar IM – la 9% versus 3% ($p < 0,001$). Cifrele de prevalență au fost similare tuturor stadiilor GOLD, II, III și IV, ale BPOC [30].

Aceleași date sunt certificate de către Schneider C., Bothner U., Jick S. S. într-un studiu privind evaluarea prevalenței și a incidenței BCV, la pacienții cu BPOC, cu vârste cuprinse între 40-79 de ani. Cercetătorii au identificat faptul că majoritatea BCV a fost depistată în rândul pacienților cu BPOC versus grupul-martor al pacienților, nediagnosticați cu BPOC. Estimările de risc relativ în dezvoltarea unui incident de: aritmie cardiacă (OR 1,19-95%; CI 0,98-1,43); tromboză venoasă profundă (OR 1,35- 95%; CI 0,97-1,89); embolie pulmonară (OR 2,51- 95%; CI 1,62-3,87); infarct miocardic (OR 1,40; ÎI 95% 1,13-1,73) sau accident vascular cerebral (OR 1,13, ÎI 95% 0,92-1,38) au avut tendința de a fi mai înalte la pacienții cu BPOC, în comparație cu lotul-martor, pacienți nediagnosticați cu BPOC. Rezultatele acestui studiu amplu oferă dovezi suplimentare, argumente ale faptului că pacienții cu BPOC prezintă un risc sporit pentru majoritatea BCV [60].

Boala cardiovasculară concomitentă în BPOC este văzută tot mai mult în contextul unui „continuum cardiopulmonar”, și nu este atribuită doar unor factori de risc împărțiți, cum ar fi fumatul. În ultimii ani, au fost identificate interacțiuni cardiorespiratorii complexe. Acestea nu se limitează la factorii structurali, vasculari și genetici. Ambele entități sunt legate central de inflamația sistemică. În acest proces sunt implicați diverși factori, în special noxele inhalate, dar și hipoxia, stresul oxidativ, îmbătrânirea și activitatea fizică redusă. Nivelurile mediatorilor inflamatori sunt în continuare crescute de anumite tulburări. Acestea însele induc agravarea sau dezvoltarea comorbidităților: ateroscleroza și bronșita obstructivă pot genera evenimente acute, cum ar fi infarctul miocardic sau exacerbările acute. Modificările structurale în remodelarea cardiopulmonară duc în cele din urmă la o insuficiență de organ, care se prezintă clinic ca o insuficiență cardiacă sau, respectiv, o insuficiență respiratorie [6].

1.6. Comorbiditățile cardiovasculare în BPOC

Comorbiditățile cardiovasculare, la pacienții cu BPOC, reprezintă cauze importante de morbiditate și de mortalitate în lume, cu un impact economic important asupra sistemelor de sănătate publică [61].

Ascensiunea rapidă a prevalenței, morbidității și a mortalității pacienților cu BPOC și cu CCV a devenit o problemă socioeconomică stringentă pentru sistemele de sănătate, la nivel mondial [62].

Cercetările din ultimii ani au demonstrat că BPOC este o patologie complexă, cu o componentă pulmonară bine definită, dar și cu multiple manifestări extrapulmonare, însoțită de importante comorbidități, care pot accentua severitatea bolii. Exacerbările și comorbiditățile individuale determină tabloul specific al severității bolii, fiind asociate cu afecțiuni sistemice, insuficiența cardiacă, aritmii cardiace și cu moarte subită; factorii responsabili pentru această asocieră nefiind cunoscuți pe deplin [63].

Pacienții cu BPOC prezintă frecvent CCV, asociate cu un risc mare de evenimente cardiovasculare acute. Bolile cardiovasculare în BPOC sunt comorbidități bine cunoscute, dar neglijate și reprezintă 30%-50% din decesele înregistrate la pacienții cu BPOC. Studiile arată, în mod repetat, că BCV la pacienții cu BPOC sunt nediagnosticsate și, respectiv, subtratate. Rata de mortalitate, provocată de BCV la pacienții cu BPOC moderată, este mai mare decât rata de mortalitate legată de insuficiența respiratorie [64].

Studiile epidemiologice anterioare de anvergură, care raportau asocierea BPOC și BCV, s-au concentrat, în special, pe bolile prevalente și, mai puțin, pe incidența BCV nou diagnosticsate. Datele referitoare la prevalența BCV variază de la studiu la altul (Tabelul 1.1).

Într-un studiu populațional de dimensiuni mari (25,857 de pacienți cu BPOC), efectuat de către Donaldson G. C., s-a relevat o prezență a BCV la 20%-22% dintre pacienții cu BPOC, în comparație cu 9% dintre pacienții nediagnosticați cu BPOC [65].

În studiul realizat de către Feary JR. și colegii săi englezi (2010), proiectat în mod corespunzător pentru a cuantifica ponderea comorbidităților în rândul pacienților cu BPOC, în baza unor date impunătoare de asistență medicală primară din Marea Britanie, sunt relatate următoarele: din totalul de 1 204 110 de pacienți, cu vârsta mai mare de 35 de ani, au fost selectați 29 870 de pacienți, diagnosticați cu BPOC, asociate cu un risc crescut de BCV (RR 4,98-95%; IC 4,85-5,81; $p < 0,001$), de accident vascular cerebral (RR 3,34-95%; IC 3,21-3,48; $p < 0,001$) și de infarct miocardic (RR 2,04-95%; IC 1,97-2,12; $p < 0,001$).

Tabelul 1.1. Prevalența comorbidităților cardiovasculare la pacienții cu BPOC (în baza diferitor studii)

Autorii, data publicației	Țara, anii	Tipul de cercetare	Numărul de pacienți	BCV (%)	IC	Deregările de ritm
Schneider <i>et al.</i> , 2010	Marea Britanie, 1995-2005	Populațional	18 361	36	16	14
Cazolla M. <i>et al.</i> , 2010	Italia, 2006	Populațional	341 329	15,6	7,9	13,6
Donaldson G.C., 2010	SUA, 2007-2008	Populațional	25 857	22	-	-
Sode <i>et al.</i> , 2011	Danemarca, 1980-2006	Populațional	313 958	18	-	-
Baty F, 2013	Suedia, 2002-2010	Populațional	12 888 075	22		
Agarwal S. <i>et al.</i> , 2014	SUA, 2007-2010	Populațional	5 195	20	-	-

Notă: BCV – boli cardiovasculare; IC – insuficiența cardiacă.

În analizele ulterioare, după ajustarea datelor conform factorilor de risc, cum ar fi sexul, istoricul de fumat și vârsta, cea mai mare creștere a ratei de evenimente cardiovasculare acute a fost atestată în cele mai tinere grupuri de vârstă; riscul de dezvoltare a infarctului miocardic acut a fost de 10,34 mai mare (95%; IC 3,28-32,60; $p < 0,001$), iar cel de accident vascular cerebral – de 3,44 (95%; IC 0,85-13,84; $p < 0,001$), în comparație cu grupurile de vârstnici [66].

Cercetătorul italian Cazolla M., într-un studiu retrospectiv, bazat pe comparația persoanelor non-BPOC și a persoanelor cu BPOC, a constatat că pacienții cu BPOC prezintă un risc crescut de evenimente cardiovasculare: boală cardiacă ischemică (6,9% din populația generală vs 13,6% dintre pacienții cu BPOC), aritmie cardiacă (6,6% din populația generală vs 15,9% dintre pacienții cu BPOC), insuficiență cardiacă (2,0% din populația generală vs 7,9%

dintre pacienții cu BPOC) și alte forme de boli cardiace (10,7% din populația generală vs 23,1% dintre pacienții cu BPOC). Alte comorbidități prezente la acești pacienți: tulburări mentale, inclusiv tulburări depresive (29,1% din populația generală vs 41,6% dintre pacienții cu BPOC), diabet zaharat (10,5% din populația generală vs 18,7% dintre pacienții cu BPOC), osteoporoză (10,8% din populația generală vs 14,8% dintre pacienții cu BPOC) și neoplasme pulmonare (0,4% din populația generală vs 1,9% dintre pacienții cu BPOC) [67].

Aceleași constatări s-au făcut și în studiul care a vizat populația daneză; date confirmate în studiul efectuat de către Sode B. F., care a arătat că raportul șanselor de asociere a BCV cu BPOC a fost de 2,05 (2,03-2,08) pentru infarctul miocardic; de 2,12 (2,07-2,17) pentru cancerul pulmonar, de 1,74 (1,70-1,77) pentru osteoporoză și de 1,21 (1,20-1,23) pentru diabetul zaharat, în comparație cu lotul-martor [68]. Datele referitoare la raporturile de șanse au fost diferite, înainte de spitalizare și după spitalizare. Înainte de prima spitalizare, în BPOC, raporturile erau de 1,47 (1,44-1,49) pentru infarctul miocardic; de 3,68 (3,52-3,84) pentru cancerul pulmonar; de 1,16 (1,13-1,18) pentru osteoporoză; de 1,88 (1,80-1,96)) pentru depresie și de 1,16 (1,13-1,18) pentru diabetul zaharat, în comparație cu lotul de control. Aceleași valori după spitalizare, în BPOC, au fost de 0,74 (0,73-0,76), 1,48 (1,45-1,51), 1,23 (1,20-1,27), 1,21 (1,18-1,24) și, respectiv, 0,83 (0,81-0,85). Rezultatele studiului au arătat că BPOC a fost asociată cu rate mai mari de infarct miocardic, cancer pulmonar, diabet, osteoporoză și depresie, dar impactul acestor asocieri a fost modificat după prima respitalizare în BPOC, fiind influențat de factorii de risc genetici, de stilul de viață și de mediul de trai etc., factori care pot avea un impact negativ mai mare asupra stării de sănătate a populației din studiu, decât BPOC în sine [68].

Studiul efectuat în SUA de către Agarwal S. a confirmat că prevalența BCV este semnificativ mai mare la subiecții cu BPOC decât la cei non-BPOC. La subiecții nediagnosticați cu BCV preexistente, riscul de apariție a BCV a fost semnificativ mai mare în grupul BPOC decât în grupul non-BPOC [50]. Prevalența BCV a fost de 20,0%, în grupurile de BPOC, și de 7,4%, respectiv, în grupurile non-BPOC ($p < 0,001$), iar analiza multivariabilă a estimat că BPOC este un factor de risc independent în BCV (raportul de prevalență = 1,4; ÎI 95% = 1,1, 1,8). Pe baza riscului prezis *Framingham*, subiecții non-BCV au fost repartizați, după cum urmează: în pacienți cu risc ridicat pe termen scurt – 35,8% din grupul pacienților cu BPOC; în pacienți cu risc redus pe termen scurt – 53,2% și, respectiv, în pacienți cu risc redus pentru un termen lung în dezvoltarea BCV – 11,1%. Bărbații și femeile au avut profiluri semnificativ diferite, la nivel de factori de risc în instalarea BCV [69, 70].

Un alt studiu, semnat de către Baty F., efectuat pe un lot pacienți diagnosticați cu BPOC, a elucidat prezența mai multor comorbidități (7% vs 3%), un număr mai frecvent de respitalizări (rata anuală de spitalizare 0,33 an versus 0,25 an), o durată mai lungă de spitalizare (9 zile versus 5 zile) și o rată de mortalitate mai mare în timpul spitalizărilor de 5,9% (ÎÎ 95%, 5,8%-5,9%) versus 3,4% (ÎÎ 95%, 3,3%-3,5%), la pacienții cu BPOC, în comparație cu subiecții din lotul de control, non-BPOC [70].

Multiple date observaționale, relatate anterior, susțin ipoteza că BPOC este asociată cu un risc crescut de BCV. BCV și BPOC au factori de risc similari: îmbătrânirea, istoricul de fumat și sedentarismul. Coexistența lor se asociază cu scăderea calității vieții, dispnee progresivă și cu intoleranță la efort fizic; eventual, cu un risc crescut de spitalizare de durată și cu o rată de mortalitate crescută.

În continuare, prezentăm tabloul general al CCV în BPOC, precum și impactul acestor comorbidități asupra calității vieții și a prognosticului, prin prisma indicilor multidimensionali.

1.7. Sindromul coronarian acut, la pacienții cu BPOC

Mai multe studii au analizat asocierea BPOC cu sindromul coronarian acut (SCA). Din punct de vedere epidemiologic, la pacienții cu BPOC, infarctul miocardic este frecvent nediagnosticat la pacienții spitalizați, cu exacerbarea BPOC [71].

Coexistența SCA a fost raportată la peste 30% dintre pacienții cu BPOC. În unele studii privind înregistrările medicale ale pacienților cu BPOC, cazurile nediagnosticate de SCA ajung la 70% dintre pacienții. Abordarea cazurilor nediagnosticate este decisivă în obținerea rezultatelor scontate, deoarece coexistența ambelor boli agravează prognosticul, în comparație cu fiecare dintre acestea separat. Evaluarea pacienților cu BPOC este necesară pentru recunoașterea și diagnosticarea semnelor și a simptomelor SCA [72, 73].

Între BPOC și SCA există o relație epidemiologică destul de strânsă care persistă, indiferent de factorii de risc comuni (indicele fumătorului, nivelul de colesterol, tensiunea arterială, IMC). Ambele boli sunt caracterizate prin inflamație sistemică, stres oxidativ și prin coagulopatie. Principalul marker al inflamației este PCR, al căror nivel crescut, simultan, favorizează o creștere a nivelului de rezistență bronșică și o creștere a riscului de apariție a bolii coronariene [74]. În același timp, activarea celulelor imune din plăcile de aterom, care se instalează în SCA, stimulează producerea de citokine (interferon γ , interleukina-1, factor de necroză tumorală- α și interleukina-6), precum și aceleași proteine inflamatoare ale fazei acute (fibrinogen, PCR), implicate în răspunsul inflamator în BPOC [75, 76]. Disfuncția endotelială provoacă inevitabil dezvoltarea aterosclerozei, care duce în cele din urmă la instalarea de boli coronariene. Procesul este accelerat, în continuare, de inflamația sistemică și de stresul

oxidativ. Exacerbările BPOC sunt asociate cu o deteriorare tranzitorie a funcției endoteliale. Aceasta se traduce printr-un risc crescut de complicații vasculare; cum ar fi, infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral [77, 78]. În plus, pierderea ulterioară a funcției pulmonare este asociată cu o creștere pe termen lung a rigidității arteriale. În contextul acut, mortalitatea (care nu ar fi cauza) poate fi prezisă de niveluri crescute de troponină cardiacă. Calcificarea coronariană se corelează cu dispneea și cu mortalitatea [79, 80, 81]. Rămâne la ordine de zi problema corelației – severitatea BPOC și frecvența SCA [82]. S-a demonstrat faptul că este deosebit de mare prevalența bolilor coronariene, confirmate angiografic (59%), la pacienții cu BPOC severă, programați pentru transplant pulmonar [83].

Brekke J. și colegii săi au analizat retrospectiv traseele electrocardiografice (ECG) din ziua internării a 897 de pacienți, spitalizați pentru o exacerbare a BPOC. Dintre cei 229 (25%) de pacienți cu semne ECG de infarct miocardic vechi, doar 30% (IC 24-36%, n = 68) aveau un istoric cunoscut. Totuși, menționăm că acest studiu are și multe deficiențe, deoarece s-a folosit un algoritm de investigare care nu a inclus modificări ale segmentului ST și doar 84% dintre pacienții cu BPOC incluși au avut o spirometrie în fișa medicală [84]. Autorii studiului și-au propus soluționarea acestor deficiențe printr-un alt studiu prospectiv, analizând incidența infarctului miocardic la pacienții internați, în exacerbarea BPOC (n = 242), în patru spitale diferite. În total, 124 de pacienți cu BPOC (51%; IC 95%, 48-58%) au dezvoltat dureri toracice în timpul exacerbării și 24 (10%) de pacienți au manifestat creșterea troponinei (Tn), dintre care 20 (8,3%; IC 95%, 5,1-12,5%) au avut dureri toracice și/sau modificări ECG în serie, acoperind definiția infarctului miocardic. La unul dintre 12 pacienți s-a depistat o Tn crescută, însoțită de modificări ale ECG sau de dureri toracice și, prin urmare, diagnosticat cu infarct miocardic [85].

Datele recente, relatate în studiul SUMMIT (*Study to Understand Mortality and Morbidity*), care a investigat efectele preparatului furoat de fluticazonă/vilanterol la pacienții cu BPOC și cu BCV, au relevat faptul că exacerbările favorizează instalarea unui risc crescut de dezvoltare a evenimentelor cardiovasculare ulterioare (moarte cardiovasculară, infarct miocardic, accident vascular cerebral, angină instabilă); în special, la pacienții spitalizați în primele 30 de zile după exacerbare. Dintre 16485 de participanți în studiul SUMMIT, 4704 au avut cel puțin o exacerbare a BPOC; 688 de subiecți au suportat cel puțin un eveniment cardiovascular; iar 173 – infarct miocardic. Riscul de evenimente cardiovasculare a fost de peste două ori mai mare, la pacienții cu BPOC versus subiecții neinternați, cu BPOC exacerbată [86]. Aceste date însă nu se referă la pacienții cu BPOC, care nu fac parte din

grupul de risc, cardiovascular sau BCV, sau cu o limitare severă a fluxului de aer, VEMS < 50% [86].

Rata de infarct miocardic și de accident vascular cerebral ischemic, la pacienții cu exacerbare a BPOC, a fost studiată de către Rothnie A. și colegii săi. Autorii studiului au inclus 2850 de pacienți cu infarct miocardic și cu BPOC, cu cel puțin o exacerbare, certificat prin administrarea de antibiotice și de corticosteroizi. Spre deosebire de perioadele stabile, monitorizarea timp de 91 de zile de la debutul exacerbării a relevat o creștere de 65% a riscului de infarct miocardic (IR 1,65; ÎI 95%, 1,50-1,81). Riscul crescut de infarct miocardic a fost maximum în primele 3 zile după episodul de exacerbare a BPOC [87]. S-a remarcat o asocieră mai puternică a exacerbării BPOC cu infarctul miocardic acut la pacienții cu limitare severă a fluxului de aer, în comparație cu pacienții cu o limitare ușoară până la moderată (GOLD gradele 1-2; IRR 1,69 (ÎI 95%, 1,45-1,98); iar clasele 3-4: IRR 1,98 (ÎI 95%; 1,61-2,05; p = 0,007).

Datele din principalele studii transversale, nu ne permit o evaluare completă a direcțiilor de asocieră a BPOC cu bolile coronariene (de exemplu, bolile coronariene induc dezvoltarea BPOC sau viceversa) [87]. În perioada acută a bolii coronariene, la pacienții cu comorbiditate, se pot observa manifestări ale ambelor boli, iar evenimentele coronariene pot fi combinate în timp cu exacerbări ale BPOC [88, 89, 90].

Dacă e să comparăm pacienții cu o stare stabilă în BPOC, cu boli coronariene, și pacienții fără vreo patologie concomitentă, atunci pacienții cu comorbiditate coronariană se caracterizează prin: vârstă înaintată, sex masculin, indice mai mare al fumătorului, toleranță redusă la efort fizic, dificultate crescută de respirație și o perioadă mai lungă de recuperare, după o exacerbare.

BPOC concomitentă, la pacienții cu SCA, crește rata de morbiditate și de mortalitate în rândul acestor pacienți. Chiar și prezența simptomelor bronșitei cronice simple cresc riscul de deces în SCA cu 50% [91].

Detectarea BPOC, la pacienții cu SCA, necesită teste spirometrice de identificare și de documentare a restricției fluxului de aer. În același timp, un studiu spirometric nu ar trebui efectuat la pacienții cu SCA, în decurs de o săptămână după infarctul miocardic acut [92].

În pofida simplității abordării de diagnostic, subdiagnosticarea BPOC, la pacienții cu boală coronariană, și lipsa prescrierii terapiei adecvate este o altă problemă stringentă. S-a observat faptul că aceste două boli sunt subestimate clinic. Motive pentru acest lucru pot fi variate: imposibilitatea efectuării spirometriei în grupul de pacienți cu boli coronariene acute, alte situații. Aceste date au fost confirmate printr-un studiu transversal, care a inclus 400 de

pacienți cu BPOC și a arătat că subestimarea patologiei cardiace a constituit 20% dintre pacienții cu BPOC. Doar rezultatul testului ecocardiografic a permis stabilirea diagnosticului corect de SCA. Se menționează frecvente dificultăți în evaluarea imaginii ecocardiografice generate de hiperinflația pulmonară la pacienții cu BPOC. Determinarea concentrației de peptidă natriuretică (BNP) ajută în multe situații distingerea între exacerbarea BPOC și agravarea bolilor cardiovasculare, adesea cu simptome asemănătoare [93].

Rămâne deschis subiectul, dacă crește riscul de dezvoltare a BPOC, pe măsură ce crește gradul de severitate a bolii coronariene, deoarece există o eterogenitate semnificativă a riscului cardiovascular în interiorul gradelor de severitate a BPOC [94, 95].

1.8. Hipertensiunea arterială, la pacienții cu BPOC

Prevalența hipertensiunii arteriale la pacienții cu BPOC este aproximativ de 50% și crește odată cu vârsta. Cu toate acestea, riscul cardiovascular sporit în BPOC poate fi un produs al acestei afecțiuni comune și efectele de potențare a altor factori de risc, cum ar fi diabetul zaharat și fumatul. Valorile tensiunii arteriale sunt corelate la markerii de afectare hipertensivă a organelor-țintă și favorizează prognosticul cardiovascular la pacienții cu BPOC [96, 97, 98, 99, 100]. Mai mult decât atât, s-au constatat diferențe semnificative între clasele de medicamente antihipertensive și efectul lor asupra tensiunii arteriale la pacienții cu BPOC, deși au un impact similar asupra valorilor tensionale. Cu toate acestea, în prezent nu există dovezi privind valorile-țintă ale tensiunii arteriale sau ale medicamentelor în prezența hipertensiunii arteriale la pacienții cu BPOC [101, 102, 103, 104].

1.9. Insuficiența cardiacă congestivă, la pacienții cu BPOC

Conform definiției Societății Europene a Cardiologilor, insuficiența cardiacă congestivă reprezintă un grup de simptome tipice (dispnee, tahicardie, oboseală) și semne (presiune crescută în vena jugulară, raluri pulmonare, edem periferic), cauzate de afectarea structurii și/sau funcției cardiace, ducând la o scădere a debitului cardiac și/sau la o creștere a presiunii intracardiacă [86].

Insuficiența cardiacă congestivă și BPOC împărtășesc factori de risc similari, în special fumatul și mecanismele fiziopatologice comune, care coexistă frecvent la același pacient. Prevalența insuficienței cardiace congestive, la pacienții cu BPOC, variază între boală stabilă și exacerbări. În studiile de referință, se raportează o coexistență de la 3,8% până la 16% a insuficienței cardiace, la pacienții cu BPOC stabilă, și până la 48%, la pacienții cu BPOC în exacerbare [73, 105, 106].

Prevalența insuficienței cardiace la pacienții cu BPOC este semnificativ mai mare (10%-30%), în comparație cu populația generală (1%-2%), cu o incidență anuală estimată de 3,7% (95% interval de încredere (IC): 1,90-3,47; $p < 0,0001$).

BPOC coexistă frecvent cu insuficiența cardiacă congestivă, indicând un prognostic rezervat, precum și provocări de diagnosticare și de tratament. Cu toate acestea, datele funcționale pulmonare cu privire la prevalența BPOC în insuficiența cardiacă congestivă sunt rare și BPOC rămâne nediagnosticată sau diagnosticată eronat. Ratele de prevalență ale BPOC raportate variază de la 9% până la 41%, în cohortele europene, și de la 11% până la 52%, la pacienții din America de Nord, cu o insuficiență cardiacă congestivă [98]. BPOC este mai frecventă la bărbați, în comparație cu femeile cu o insuficiență cardiacă congestivă, predominant la pacienții din mediul urban. Există o relație neliniară între vârsta subiecților și frecvența BPOC concomitentă, la pacienții cu o insuficiență cardiacă congestivă [107, 108].

În plus, conform unei metaanalize recente, BPOC crește riscul de mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă. Pacienții cu BPOC stabilă, cu insuficiență cardiacă congestivă, în comparație cu pacienții cu BPOC, fără insuficiență cardiacă congestivă, sunt mai în vârstă, includ un procent mai mare de bărbați, au mai multe simptome severe și boli concomitente [109].

Insuficiența cardiacă congestivă este una dintre principalele cauze de spitalizare, de deces la pacienții cu BPOC și agravează prognosticul acestora. Concomitent, BPOC este un factor de risc independent de deces la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Coexistența BPOC și insuficiența cardiacă congestivă agravează disfuncția ventriculară dreaptă, în comparație cu pacienții non-BPOC [110, 111, 112]. Disfuncția ventriculului stâng este prezentă la aproximativ 20% dintre pacienții cu BPOC, dar frecvent trece neobservată [113].

BPOC este o comorbiditate frecvent întâlnită la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, fiind factor important și independent pentru ateroscleroză. Manifestările clinice ale BPOC și ale insuficienței cardiace congestive sunt similare. Dispneea de efort este simptomul frecvent comun BPOC și insuficienței cardiace congestive. Oboseala este o acuză frecventă, deși nespecifică a pacienților cu BPOC și insuficiența cardiacă congestivă care, în asocieră cu dispneea de efort, scad toleranța la efortul fizic. În afară de dispnee și de oboseală, depresia și anxietatea sunt simptome frecvente în BPOC și în insuficiența cardiacă congestivă [114].

Cu toate acestea, ortopneea cu debut acut, tusea nocturnă, dispneea nocturnă paroxistică sau edemul pulmonar acut, fatigabilitatea și toleranța redusă la efort, în absența infiltrației pulmonare la pacienții cu BPOC, ar trebui să trezească o suspiciune de insuficiență cardiacă

congestivă. Simptomele anginei pectorale orientează diagnosticul în favoarea bolii coronariene cu insuficiență cardiacă. Debutul acut al dispneei, absența tusei sau modificarea caracterului sputei, ar trebui să sugereze alte cauze decât exacerbările de BPOC, inclusiv insuficiență acută a ventriculului stâng [115].

În exacerbările BPOC, precum și în ale insuficienței cardiace cronice, sunt incriminați diferiți factori declanșatori: infecțiile respiratorii, poluanți în BPOC și tulburări de ritm, SCA, hipertensiunea arterială – în insuficiență cardiacă congestivă. În același timp, mecanismele interacțiunii cardiopulmonare sunt destul de complexe și adesea simptomele au origine pulmonară sau/și cardiacă [116, 117].

Deseori, insuficiența cardiacă congestivă nu este detectată la pacienții spitalizați cu exacerbare a BPOC, însă reprezintă un motiv în scăderea funcției pulmonare și în agravarea prognosticului la acești pacienți. Astfel, diagnosticarea diferențială a BPOC, la pacienții cu insuficiență cardiacă și viceversa, poate fi dificilă, în special, la pacienții vârstnici, fumători, cu dificultăți severe de respirație drept simptom principal. În acest caz, un ajutor semnificativ îl oferă spirometria [118, 119]. Cu toate acestea, efectuarea și interpretarea examenului spirometric, la pacienții cu insuficiență cardiacă, poate fi dificil, deoarece nu poate fi efectuat la un pacient cu o decompensare acută și există riscul de supradiagnostic al BPOC [120].

Mai mult decât atât, chiar și în stare stabilă, la pacienții cu o insuficiență cardiacă, cu fracția de ejeție redusă, poate exista o scădere de 20% a VEMS și a capacității vitale forțate (CVF), în comparație cu grupul de control, iar raportul VEMS/CVF nu se modifică și rămâne la un nivel ridicat, ceea ce exclude afectarea bronșică [121].

Bodipletismografia este un test de diagnosticare suplimentară importantă, care permite identificarea corectă a BPOC, la pacienții cu o insuficiență cardiacă, cu fracția de ejeție redusă. Astfel, bodipletismografia este o soluție care permite, în majoritatea cazurilor, identificarea BPOC în categoria de pacienți cu insuficiență cardiacă și administrarea unui tratament optim. În absența unei scăderi a fracției de ejeție, pe lângă investigațiile clinice și cele imagistice, este recomandat de utilizat următoarele criterii: nivelurile crescute de BNP > 35 pg/ml și/sau precursorul său N-terminal peptid natriuretic (NT-proBNP) > 125 pg/ml și confirmarea obiectivă a modificărilor structurale cardiace: creșterea indicelui de masă miocardică a ventriculului stâng sau mărimea atriului stâng, sau disfuncția diastolică identificată prin ecocardiografie [122].

Concomitent, BPOC în sine poate avea o influență independentă asupra funcției cardiace, influențând astfel rezultatele testelor de diagnosticare. De exemplu, a fost stabilită o conexiune directă între NT-proBNP și VEMS la persoanele în vârstă, fără insuficiență cardiacă [123].

Impactul insuficienței cardiace congestive asupra funcției pulmonare este incomplet înțeles și rămâne a fi controversat. Este dificil de separat influența insuficienței cardiace congestive asupra BPOC și excluderea implicării altor mecanisme, cum ar fi: modificările cauzate de îmbătrânirea normală, obezitate, expunere la mediu (în special, fumatul), stabilitate a bolii, antecedente de revascularizare prin *by-pass* coronarian și alte afecțiuni, care pot afecta funcția pulmonară.

Studiile recente au arătat că afectarea funcției pulmonare, izolată sau combinată, cum ar fi afectarea difuziei, restricția și într-o măsură mult mai mică, obstrucția căilor respiratorii sunt frecvente la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și pot favoriza apariția dispneei și a intoleranței la efort [124]. Disfuncția pulmonară crește odată cu severitatea insuficienței cardiace congestive și oferă informații importante de prognostic. Mulți cercetători au comparat funcția pulmonară la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cu valori normale prezise cu subiecții martori. Cu toate acestea, există puține studii, care abordează prevalența BPOC la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă [125].

Există dovezi certe referitoare la prezența inflamației sistemice crescute în insuficiența cardiacă congestivă și în BPOC; este de remarcat similitudinile inflamației în ambele condiții, ceea ce relevă legătura dintre BPOC și comorbiditatea cardiacă. Cu toate acestea, nu există informații referitoare la inflamația sistemică în situația în care insuficiența cardiacă congestivă și BPOC coexistă. Nu se știe dacă combinația acestor două boli duce la creșterea inflamației sistemice, doar în prezența insuficienței cardiace congestive [126].

Conform unui studiu britanic, insuficiența cardiacă stângă a fost diagnosticată prima dată la unul dintre cei cinci pacienți cu BPOC și, viceversa, unul dintre trei pacienți cu insuficiență cardiacă suferea de tulburări ale ventilației pulmonare de tip obstructiv. Aceste coincidențe destul de frecvente sunt asociate nu doar cu dificultăți de diagnosticare, ci și cu cele de prognosticare (prognostic mai puțin favorabil) (supraviețuire cinci ani – 31% vs 71%). Tulburările ventilației pulmonare de tip obstructiv, prezente la pacienții cu insuficiență cardiacă acută stângă, sunt complet reversibile în jumătate dintre cazuri după șase luni de observație. Cu toate acestea, hiperinflația pulmonară prezentă are o valoare predictivă în diagnosticarea BPOC [127].

Examenul pulmonar și cel cardiac, la pacienții cu coexistența BPOC și insuficiență cardiacă congestivă, sunt, de obicei, puțin remarcabile din cauza hiperinflației pulmonare. Se pot auzi raluri în BPOC datorită afectării căilor respiratorii mici, *wheezing*-ul este audibil în insuficiența cardiacă congestivă din cauza limitării fluxului de aer în căile respiratorii mai mici, în timp ce pot fi crepitații de edem pulmonar inaudibil într-un torace hiperinflațat. Prezența

distensiei venoase jugulare, a edemelor pe glezne și a hepatomegaliei în BPOC trezesc suspiciunea insuficienței ventriculare drepte [128]. Prezența zgomotului cardiac în punctul de auscultație pulmonară II accentuat orientează spre diagnostic de cord pulmonar, în timp ce un murmur pansistolic în zona mitrală se poate datora unei disfuncții musculare papilare în boala coronariană. Prin urmare, semnele și simptomele în coexistența BPOC și insuficiența cardiacă congestivă nu sunt nici specifice, nici sensibile. De exemplu, exacerbările acute ale BPOC provoacă adesea o respirație aspră. În schimb, edemul alveolar, datorat decompensării inimii stângi, induce raluri fine, dar și *weezing*. Mai mult, interpretarea radiografiei convenționale este complicată de modificările structurale cronice care, în același timp, pot suprapune sau imita congestia venoasă pulmonară. Prin urmare, evaluarea limitelor pulmonare și cardiace trebuie făcută numai în faze stabile. Deși nu există date certe care să evalueze eficacitatea programelor de *screening*, ambele sisteme de organe par a fi incluse în considerente de diagnostic [129].

Testarea suplimentară de laborator trebuie efectuată la un pacient cu BPOC cu insuficiență cardiacă congestivă [115]. Concentrațiile crescute de BNP de peste 500 pg/ml sunt mai probabil să fie cauzate de insuficiență cardiacă stângă în stările acute. În schimb, diagnosticul diferențial pulmonar este mai frecvent necesar dacă nivelul este de sub 100 pg/ml. Între aceste praguri, performanța de diagnosticare în detectarea insuficienței cardiace biventriculare și insuficiența cardiacă dreaptă este limitată. În general, acesta din urmă tinde să scadă valorile BNP. Evaluarea istoricului pacientului, precum și a semnelor clinice pot fi valoroase în diagnosticul diferențial [73,130].

În BPOC stabilă, se cere de efectuat mai întâi ecocardiografia transtoracică. Cu toate acestea, o fereastră acustică deficitară poate fi prezentă până la 50% dintre pacienți, în funcție de gradul de limitare a fluxului de aer. Evaluarea insuficienței cardiace, cu fracția de ejeție menținută, este deosebit de dificilă, asociată cu diagnosticări false din cauza comorbidității pulmonare. Printre alternative se numără imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă, precum și testarea funcțională cardiopulmonară. Acesta din urmă permite fenotiparea funcțională a bolii pulmonare [131, 132, 133].

În prezent, nu există dovezi de monitorizare a strategiilor de tratament în BPOC cu insuficiență cardiacă concomitentă. Beta-blocantele neselective sunt, de regulă, contraindicate frecvent în această situație, deși s-a arătat că reduc considerabil rata de mortalitate. În comparație cu substanțele neselective, cum ar fi carvedilolul, s-a demonstrat că bisoprololul cauzează mai puține efecte secundare și chiar îmbunătățește funcția pulmonară [134, 135]. Valoarea noilor opțiuni terapeutice, cum ar fi blocarea receptorilor de angiotensină–

neprilysin (sacubitril/valsartan), la pacienții cu insuficiență cardiacă și cu BPOC concomitentă, necesită o evaluare suplimentară. Recent, s-a demonstrat ca terapia bronhodilatatoare duală a ameliorat funcția cardiacă. Prin urmare, se poate justifica un tratament medical complex la pacienții cu BPOC, cu semne de hiperinflație [136, 137].

1.10. Dereglările de ritm la pacienții cu BPOC

Disfuncția sistemului nervos autonom dovedită la pacienții cu BPOC determină un risc cardiovascular crescut prin modificarea frecvenței cardiace. Cu scopul de a evalua particularitățile frecvenței cardiace ca posibil factor de risc cardiovascular la pacienții cu BPOC Roca M, Mitu F, Roca IC, Mihăescu T. au arătat într-un studiu prospectiv, caz-control, analizând comparativ rata pulsului înregistrată continuu cu un poligraf la 32 de pacienți cu BPOC și 29 de subiecți sănătoși în timpul odihnei (poziția culcat pe spate și așezat) și în timpul exercițiilor submaximale (testul de mers pe jos de 6 minute). Relația dintre frecvența pulsului și modificările respiratorii, funcționale sau clinice a fost analizată la pacienții cu BPOC. Rata medie a pulsului a fost semnificativ mai mare în timpul odihnei și exercițiilor fizice la pacienții cu BPOC comparativ cu grupul de control. Cu toate acestea, răspunsul cronotrop determinat de efort a fost similar în grupurile cu BPOC și grupul martor: 55,19 bătăi/minut și, respectiv, 57,21 bătăi/minut ($p=0,686$). Rata medie a pulsului în timpul efortului fizic s-a corelat cu hipoxemia ($r=-0,354$, $p=0,47$) și cu pulsul în repaus ($r=0,871$, $p<0,001$ pentru poziția clinostatism). Autorii au concluzionat că BPOC asociază rate ridicate ale pulsului atât în timpul odihnei, cât și al exercițiilor fizice. Hipoxemia și pulsul în repaus sunt determinante ale răspunsului cronotrop în timpul efortului submaximal la pacienții cu BPOC [138].

Fibrilația atrială (FA) este cea mai frecventă tulburare a ritmului cardiac în populația generală și la pacienții cu BPOC. Deși cel mai mare număr de publicații este dedicat combinării tratamentului BPOC și FA, există și studii, în care a fost studiată combinația BPOC cu alte tulburări ale ritmului cardiac: tahicardie atrială, flutter atrial, tahicardie ventriculară [139, 140].

Prevalența FA, la pacienții cu BPOC stabilă, variază de la 4,7 până la 15% [104], cu o creștere semnificativă la cei cu BPOC, tip foarte sever (20%-30%). Pe de altă parte, prevalența BPOC, în rândul pacienților cu FA, variază de la 10%-15%, ajungând până la 65%, la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani [141, 142].

Exacerbarea BPOC poate fi factor declanșator care cauzează apariția FA și, la rândul său, FA poate provoca exacerbarea BPOC. Acesta din urmă este un factor de risc în moartea cardiacă, atât în cohorte de pacienți cu BPOC, cât și în populația generală. În multe studii, fibrilația atrială a fost categorisită drept un factor de prognostic nefavorabil, la pacienți cu BPOC, în raport cu cei non-BPOC [143, 144].

Fibrilația atrială în BPOC poate induce dificultăți de respirație, edem pulmonar și adesea se asociază cu exacerbaria BPOC. Dimpotrivă, perturbarea schimbului de gaze, hipoxia și hipercapnia, precum și stresul oxidativ în timpul exacerbarii BPOC pot fi cauza tulburării de ritm [145, 146].

Fibrilația atrială este frecventă în timpul exacerbarilor acute ale BPOC și poate complica diagnosticul diferențial [147]. Prezența și severitatea BPOC sunt asociate cu un risc crescut de fibrilație atrială/flutter atrial și tahicardie ventriculară nesuținută. S-au raportat date care confirmă prevalența fibrilației atriale și a tahicardiei ventriculare nesuținute la pacienții cu BPOC – 23,3%, respectiv 13,0% [148].

Studiul efectuat de către Konecny T. a arătat că un VEMS redus la pacienții cu BPOC este asociat cu o incidență mai mare de fibrilație atrială. Acest studiu a calculat o prevalență de 18% a fibrilației atriale la pacienții cu BPOC. S-a raportat că mortalitatea prin aritmie este de până la 31%, la pacienții cu BPOC, tip sever, spitalizați, în comparație cu 8%, la pacienții nediagnosticați cu BPOC [149, 150, 151].

Reducerea VEMS este un factor de risc major în decesul cardiovascular, indiferent de fumat, hipertensiune arterială sau de nivelul colesterolului [152].

În baza evaluării unui grup de rezidenți din Statele Unite ale Americii, pentru o perioadă de 15 ani, Zoni-Berisso M. a observat că probabilitatea de a dezvolta aritmii cardiace a crescut semnificativ odată cu scăderea VEMS, chiar și după ajustare în funcție de vârstă, sex, fumat și alți factori de risc cardiovascular [153].

Un factor nu mai puțin important în riscul de apariție a FA, la pacienții cu BPOC, este și tratamentul pacienților cu BPOC. Astfel, unele relatări au demonstrat că inițierea unei medicații cu steroizi orali, în doze mari la pacienții cu BPOC ($\geq 7,5$ mg prednisolon sau echivalent), creștere de 3,4 ori riscul de instalare a fibrilației atriale. În schimb, utilizarea corticosteroizilor inhalatori nu a fost asociată cu un risc crescut de apariție a FA [154, 155]. Studiarea altor grupuri de preparate au arătat că, spre deosebire de utilizarea teofilinei pe un termen scurt, administrarea beta-agoniștilor nu a fost asociată cu fibrilația atrială. Compensarea hipoxemiei și a acidozei respiratorii esențiale în terapia pacienților cu BPOC și cu FA. S-a arătat că ambele condiții influențează nefavorabil eficacitatea medicamentelor, dar și cardioversia electrică [156]. Fiind mai puțin sensibile la cardioversie electrică, tahicardiile atriale multifocale secundare trebuie diferențiate în mod clar de fibrilația atrială. În afară de optimizarea terapiei BPOC, verapamilul sau beta-blocantele sunt opțiuni terapeutice specifice. Având în vedere potențialul aritmogen enorm și disponibilitatea medicamentelor inhalatorii, ar trebui să fie posibilă evitarea teofilinei [157]. Cu toate acestea, bronhodilatatoarele, cu o acțiune de scurtă,

durată pot fi justificate. În schimb, beneficiile depășesc cel mai adesea riscurile potențiale ale substanțelor, cu o acțiune prolongată. Blocantele canalelor de calciu non-dihidropiridinici și blocantele beta cardioselective sunt considerate a fi sigure în controlul frecvenței, la pacienții cu BPOC [158].

1.11. Hipertensiunea arterială pulmonară, la pacienții cu BPOC

Creșterea tensiunii arteriale pulmonare poate fi cel mai frecvent semn al bolilor pulmonare. Hipertensiunea arterială pulmonară și insuficiența cardiacă dreaptă sunt observate la pacienții cu BPOC, ca urmare a remodelării arterei pulmonare. Această remodelare are loc în BPOC și este datorată disfuncției endoteliale, anomaliilor de coagulare, vasoconstricției hipoxice, distrugerii patului capilar pulmonar, infiltrației inflamatoare a peretelui vascular și furtului de oxigen din cauza redistribuirii fluxului sangvin. Rapoartele studiilor în domeniu estimează că prevalența hipertensiunii arteriale pulmonare, la pacienții cu BPOC, este de până la 40% [159, 160].

Studiul efectuat de către Chaouat A. și colegii săi a relevat faptul că pacienții cu BPOC, care au dezvoltat hipertensiune arterială pulmonară, prezintă dispnee, desaturare pronunțată în timpul efortului fizic și limitarea activității fizice. Coexistența BPOC și a hipertensiunii arteriale pulmonare este asociată cu rată mai mare de mortalitate [161].

Prevalența accidentului vascular cerebral în rândul pacienților cu BPOC în studiile de referință a reprezentat 9,9%, în comparație cu 3,2% din populația generală [162]. Pacienții cu BPOC prezintă un risc crescut de accident vascular cerebral drept urmare a factorilor de risc comuni, cum ar fi vârsta, fumatul, inflamația și coagulopatia sistemică cauzate de BPOC [163, 164].

În raportul studiului efectuat de către Vaidyula V. R., BPOC a fost asociată cu o apariție de 2,8 ori mai mare de accident vascular cerebral. Constatările acestui studiu au identificat o corelație liniară dintre riscul de accident vascular cerebral și obstrucția bronșică. S-a constatat că bolnavii cu BPOC și cu accident vascular cerebral necesită forme mai diverse de îngrijire medicală și un tratament mai complex, generând costuri mai mari, spre deosebire de pacienții fără aceasta patologie concomitentă [165]. Aproape 8% dintre toți pacienții cu BPOC au antecedente de accident vascular cerebral, iar aproximativ 4% din toate decesele la pacienții cu BPOC sunt legate de accidentul vascular cerebral [166, 167].

1.12. Tromboembolismul venos, la pacienții cu BPOC

S-a raportat că prevalența tromboembolismului venos la pacienții cu BPOC în timpul unei exacerbări este de până la 29%. Prevalența emboliei pulmonare la pacienții cu BPOC este

documentată ca fiind mai mare decât la pacienții non-BPOC și crește odată cu vârsta [168, 169, 170].

Riscul de tromboembolism venos este mai mare la pacienții cu BPOC și cu alte comorbidități cum ar fi: hipertensiunea arterială, boala coronariană, cancer sau intervenții chirurgicale anterioare. Tromboembolismul venos prelungește spitalizarea cu 4,4 zile și crește rata de mortalitate per an cu 30% [169].

BPOC nu doar dispune de anumiți factori de risc comuni cu tromboembolismul venos (de ex., fumatul), dar inflamația sistemică, datorată BPOC, induce disfuncții endoteliale sistemice și coagulopatie [171, 172, 173]. Dacă nu este diagnosticat și nu este tratat adecvat, tromboembolismul venos crește riscul de deces cu 25 % în timpul exacerbării BPOC.

1.13. Sindromul metabolic și diabetul zaharat, la pacienții cu BPOC

Tulburările metabolice sunt implicate în patogeneza aterosclerozei și bolilor cardiovasculare, frecvente la pacienții cu BPOC. Aceste tulburări pot asocia, de asemenea, modificări ale compoziției corporale. Un studiu prospectiv de caz-control condus de Roca M, Mitu F, Roca IC, Mihăescu T. cu scopul determinării particularităților compoziției corporale, evaluării relației acesteia cu funcția respiratorie și statusul clinic la pacienții cu BPOC, a inclus 31 de pacienți români cu BPOC în comparație cu 29 de subiecți fără boli pulmonare care au servit drept controale. Compoziția corporală (grăsime corporală, masă corporală slabă, apă corporală) și rata metabolică bazală, măsurate folosind analiza impedanței bioelectrice. Alte evaluări au inclus parametri antropometrici, spirometrie, test de mers pe jos de 6 minute. La pacienții cu BPOC, au fost utilizate scala dispneei și evaluarea deficiențelor de sănătate prin chestionarul respirator St George (SGRQ). Rezultatele studiului au arătat că în grupul BPOC, 67% dintre pacienți au avut greutate normală, 10% subponderali, 10% supraponderali și 13% obezi. Rezultatele au arătat că masa corporală slabă ($p < 0,001$), masa slabă uscată ($p < 0,001$), apa corporală totală ($p < 0,001$) și rata metabolică bazală ($p < 0,001$) au fost mai mici la pacienții cu BPOC comparativ cu grupul de control, ce s-au corelat semnificativ cu vârsta, dispneea, severitatea obstrucției căilor respiratorii și capacitatea de efort la pacienții cu BPOC. Nu au fost observate diferențe semnificative între grupurile de studiu în masa de grăsime corporală. Autorii au rezumat că masa corporală slabă, masa slabă uscată și apa corporală totală sunt modificate la pacienții cu BPOC și se corelează semnificativ cu vârsta, severitatea clinică și funcțională a BPOC [174].

Diabetul zaharat a fost raportat în mai multe studii ca fiind o comorbiditate frecventă a BPOC, cu o prevalență de până la 18,7% în rândul pacienților cu BPOC. Prevalența sindromului metabolic este raportată până la 22,5%, la pacienții cu BPOC [167, 168]. Pacienții

cu BPOC au un risc relativ crescut de a dezvolta diabet zaharat. Totuși, unele date arată ca diabetul zaharat apare adesea înainte de diagnosticarea BPOC, iar pacienții diabetici au un risc sporit de a dezvolta BPOC. Această dezvoltare concomitentă a ambelor boli este rezultatul factorilor de risc obișnuiți, cum ar fi fumatul, dar și efectul sinergic al inflamației sistemice mediate de citokine proinflamatoare, prezente în ambele cazuri [66, 175].

Diabetul zaharat agravează rezultatele BPOC, afectând o serie de parametri: reducerea timpului până la prima spitalizare în exacerbare și creșterea timpului de spitalizare și a riscului de deces în timpul exacerbărilor. Prezența diabetului zaharat sporește rata de mortalitate de 5 ani, la pacienții cu BPOC [176, 177, 178, 179, 180].

1.14. Osteoporoza, la pacienții cu BPOC

Osteoporoza este o altă boală cronică care frecvent coexistă cu BPOC. Prevalența osteoporozei, la pacienții cu BPOC, variază până la 69%; unele rapoarte, reflectând nu numai factorii de risc obișnuiți (vârsta și fumatul), dar și efectele dăunătoare ale BPOC, datorate inflamației sistemice, activității fizice reduse și unor terapii cu steroizi orali [181, 182]. În același timp, fracturile vertebrale, generate de osteoporoză, duc la scăderea mobilității coastelor și, frecvent, la cifoză, ceea ce, ulterior, afectează mecanica pulmonară. Chiar și fracturile vertebrale asimptomatice accelerează declinul funcției pulmonare [183, 184]. Pacienții cu BPOC și cu osteoporoză tind să aibă valori mai mici ale indicelui de masă corporală și o obstrucție mai severă a căilor respiratorii [185, 186].

1.15. Sinteza capitolului 1

Boala pulmonară obstructivă cronică și CCV coexistă frecvent în practica clinică, fiind cele mai importante cauze de morbiditate și de mortalitate la nivel mondial și influențează prognosticul ambelor patologii. Concomitent cu disfuncția pulmonară persistentă, BPOC are manifestări extrapulmonare semnificative. Drept potențiale manifestări sistemice importante ale BPOC sunt efectele cardiovasculare, inclusiv afectarea endotelială. Parcursul comun al BPOC și al bolilor cardiovasculare este supus legii agravării reciproce a bolilor. În BPOC, se creează condiții favorabile în instalarea tulburărilor funcționale ale hemodinamicii centrale, dezvoltarea leziunilor miocardice și a cardiomiopatiei, cu remodelare ulterioară bilaterală, însoțită de o scădere a funcției contractile miocardice. Elucidarea mecanismelor biologice, care leagă BPOC și bolile cardiovasculare, este semnificativ mai de calitate în ultimul deceniu. În pofida acceptării pe scară largă a semnificației prognostice a CCV, la pacienții cu BPOC, aceste comorbidități rămân pe scară largă subdiagnosticate și, respectiv, netratate. Coexistența bolilor cardiovasculare, la pacienții cu BPOC, prezintă un factor de risc major de mortalitate în rândul

acestor pacienți, fiind necesară dezvoltarea unor strategii de depistare și de reducere a CCV, la pacienții cu BPOC.

2. MATERIAL ȘI METODE

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 anomaliile 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 [10], conform recomandărilor GOLD [187], 2016 (Tabelul 2.1). Clasificarea inițială a BPOC, în baza GOLD, s-a bazat exclusiv pe reducerea VEMS, caracteristică decisivă în limitarea fluxului de aer.

Tabelul 2.1. Clasificarea stadiilor de severitate a limitării fluxului de aer în BPOC, conform GOLD

Stadiul O: risc BPOC	Tuse cronică și producție de spută; funcție pulmonară normală
Stadiul I: BPOC, grad ușor	Limitarea ușoară a fluxului de aer și, de obicei, și nu întotdeauna, tuse și producere de spută; VEMS/CVF < 70%, VEMS ≥ 80% din prezis
Stadiul II: BPOC, grad moderat	Accentuarea limitării fluxului de aer și, de obicei, progresia simptomelor cu dispnee de efort; $50\% \leq \text{VEMS} < 80\%$ din prezis
Stadiul III: BPOC, grad sever	Accentuare progresivă a limitării fluxului de aer, creșterea dispneei și exacerbări repetate, cu impact asupra calității vieții pacientul (VEMS < 50% din prezis); $30\% \leq \text{VEMS} < 50\%$ din prezis
Stadiul IV: BPOC, grad foarte sever	Limitare severă a fluxului de aer; VEMS < 30% din prezis sau VEMS < 50% din prezis plus insuficiență respiratorie cronică.

Stadializarea BPOC a fost efectuată în baza rezultatelor testării funcției pulmonare, obținute în perioada fără exacerbare.

Evaluarea combinată a BPOC (Tabelul 2.2.) 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 [188].

Tabelul 2.2. Evaluarea combinată a BPOC (grupuri, categorii)

Categoria	Caracteristica	Clasificarea spirometrică	Exacerbări le	Scorul mMRC	Scorul CAT
A	Risc mic, simptomatologie redusă	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	<10
B	Risc mic, simptomatologie multiplă	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Risc mare, simptomatologie redusă	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	<10
D	Risc mare, simptomatologie multiplă	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

În recomandările specificate în GOLD 2023, se propune o evoluție ulterioară a instrumentului de evaluare combinată ABCD care recunoaște relevanța clinică a exacerbărilor, indiferent de nivelul simptomatic al pacientului. Grupurile A și B sunt neschimbate, dar grupurile C și D sunt acum fuzionate într-un singur grup numit „E”, pentru a evidenția relevanța clinică a exacerbărilor [1].

Exacerbările atestate în BPOC au fost definite drept o agravare acută a simptomelor respiratorii, care necesită un tratament suplimentar. În funcție de gradul de severitate, acestea sunt clasificate în: exacerbări ușoare – tratate doar cu bronhodilatatoare, cu o durată scurtă de acțiune; exacerbări moderate – tratate cu bronhodilatatoare plus antibiotice și/sau corticosteroizi orali; exacerbări severe – pacientul necesită spitalizare în secție de profil sau de terapie intensivă [10].

Recent, exacerbarea în BPOC este definită drept un eveniment caracterizat prin creșterea dispneei și/sau tusei și a sputei, care s-au agravat în <14 zile, care poate fi însoțită de tahipnee și/sau de tahicardie și este adesea asociată cu creșterea inflamației locale și sistemice, cauzate de infecție, poluare sau de alte insulte la nivelul căilor respiratorii [1].

Insuficiența respiratorie acută (IRA) a fost definită drept incapacitatea aparatului respirator de a-și îndeplini funcția sa principală – asigurarea schimbului gazos între aerul alveolar și capilarele pulmonare, în repaus și la efort. În IRA criteriul principal a fost hipoxemia : acidoză respiratorie ($\text{pH} < 7,45$) în IR de ventilație; alcaloză respiratorie ($\text{pH} > 7,45$) în IR parenchimatoasă; nivelul bicarbonaților $> 26 \text{ mmol/l}$ indică prezența hipercapniei îndelungate.

Insuficiența respiratorie cronică a fost definită drept dezechilibru al schimburilor gazoase la nivel pulmonar, cu o evoluție îndelungată, asociat cu hipoxemia și cu hipercapnia. Insuficiența respiratorie s-a determinat la $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mm Hg}$, indiferent de creșterea $\text{PaCO}_2 > 45$

mm Hg. IR gradul I – 60-79 mm Hg, IR gradul II – 40-59 mm Hg, IR gradul III – <40 mm Hg [10].

Hipertensiunea arterială a fost definită drept persistență a valorilor tensionale egală sau mai mare ca 140/90 mmHg, în repaus, la persoanele adulte, luate în condiții de cabinet medical. La evaluarea pacientului hipertensiv, a fost apreciată categoria de risc cardiovascular prin sistemul SCORE, gradarea hipertensiunii arteriale în funcție de valorile tensionale maxime înregistrate și stadializarea acesteia în funcție de prezența factorilor de risc cardiovascular, afectarea organelor-țintă și a comorbidităților [189].

Diagnosticul clinic de infarct miocardic acut (IMA) a fost confirmat în prezența criteriilor următoare: dinamica enzimatică a biomarkerilor cardiaci (preferabil troponina) cu cel puțin o unitate deasupra percentilei 99 a limitei superioare de referință, alături de cel puțin unul din următoarele criterii:

- simptome de ischemie miocardică;
- noi modificări de segment ST-T sau de bloc de ram stâng nou apărut;
- apariția de unde Q patologice pe ECG;
- dovada imagistică a unei pierderi noi de miocard viabil sau apariția unei noi regiuni cu anomalie de cinetică segmentară;
- identificarea trombusului intracoronarian proaspăt la coronarografie și/sau la autopsie.

Diagnosticul clinic de angină pectorală instabilă a fost confirmat prin prezența următoarelor semne: angină de repaus, durere caracteristică apărută în repaus și de lungă durată – până la 20 de minute, angina agravată sau angina *crescendo*, sau angina nou apărută 2 luni anterior prezentării inițiale [189].

Diagnosticul clinic de angină pectorală stabilă a fost constatat în conformitate cu recomandările Societății Europene de Cardiologie, și cu *Protocolul clinic național*: Angina pectorală stabilă. Angina pectorală stabilă este un sindrom clinic caracterizat prin durere tranzitorie și/sau prin disconfort toracic, de obicei, retrosternal sau în zonele adiacente, apărute tipic la efort sau la stres emoțional, dar pot apărea și spontan, care se ameliorează până la 10 minute de repaus sau la administrarea de nitroglicerină. Severitatea anginei pectorale s-a apreciat conform clasificării Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare: clasa I: angină pectorală la efort fizic intens, prelungit, fără angină la activități fizice firești; clasa II: angor la activități fizice normale (mers rapid, urcarea rapidă a scărilor etc.); clasa III: angor la activități fizice uzuale, cu limitare marcată a vieții cotidiene; clasa IV: angor de repaus, pacient sever inabilitat. Clasele I și II corespund angorului stabil, iar clasele III și IV corespund angorului instabil.

Diagnosticul clinic de dereglări de ritm și de conducere a fost confirmat în prezența: extrasistolelor, tahiaritmiilor supraventriculare, ventriculare, fibrilației/flutter atrial, caracterizate prin activare atrială necoordonată și, implicit, deteriorarea funcției mecanice atriale [189].

Diagnosticul clinic de insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție (FE) a VS păstrată/intermediară/redușă a fost confirmat prin prezența următoarelor criterii: simptome tipice de insuficiență cardiacă (dispnee la efort fizic și în repaus, fatigabilitate, edeme pe gambe), semne tipice de insuficiență cardiacă (tahicardie, tahipnee, raluri pulmonare, dilatarea venelor jugulare, edeme periferice, hepatomegalie).

Insuficiența cardiacă cronică a fost confirmată prin prezența afectării progresive a funcției cardiace.

Insuficiența cardiacă congestivă a fost confirmată prin manifestările de congestie venoasă secundare creșterii presiunii venoase în insuficiența cardiacă.

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 [10, 189].

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, indicele de protrombină etc);
- teste ale funcției pulmonare (spirometrie): BPOC a fost diagnosticat în baza testului postbronhodilatare, 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 exacerbărilor 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 exacerbării 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 exacerbația BPOC, IRA (insuficiență respiratorie acută).
- Spitalizarea cardiacă primară (ICA – insuficiență cardiacă acută).

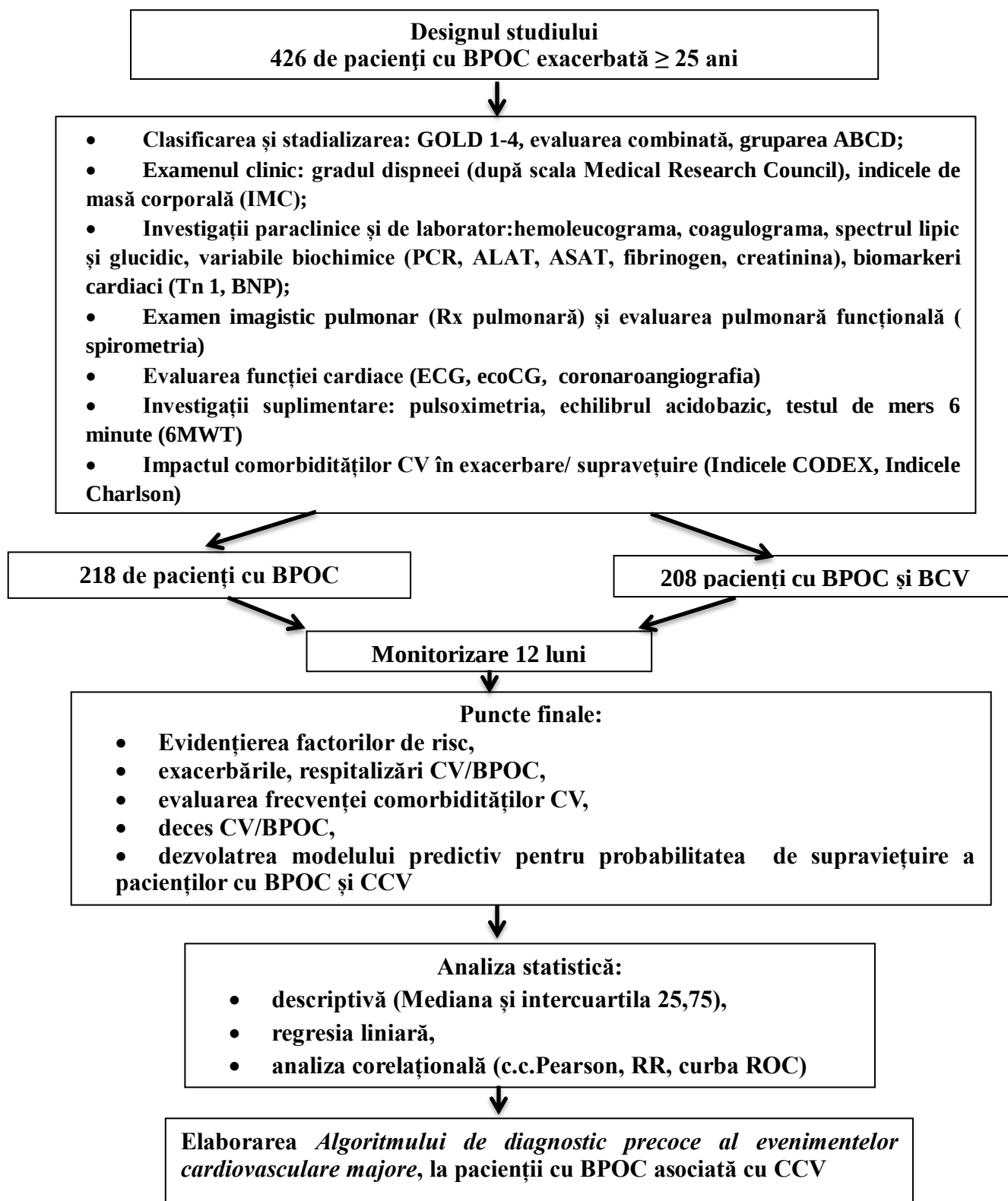


Figura 2.1. Design-ul studiului.

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

2.2. Criteriile de includere

Criteriile de includere în studiu au fost următoarele:

1. Pacienții de sex masculin sau feminin, cu vârsta ≥ 25 ani;
2. Istoricul stabilit clinic de BPOC pentru un minimum 12 luni, de orice tip de severitate.
3. VEMS / FVC $< 70\%$;
4. Fumătorii sau exfumatorii, cu un istoric de fumat de cel puțin 10 pachet-ani;
5. Rezultatul testului bronhodilatator cu salbutamol ($200 \mu\text{g}$) $\leq 15\%$ sau 200 ml;
6. Pacienții la care a fost posibilă efectuarea de: anamneză, completare a chestionarelor, examen fizic, investigații paraclinice;
7. Acordul informat al pacientului pentru includerea sa în studiu.

2.3. Criteriile de excludere

Criteriile de excludere din studiu au fost următoarele :

1. Pacienții la care nu a fost posibilă efectuarea de: anamneză, completare a chestionarelor, examen fizic, investigații paraclinice;
2. Diagnosticul de cancer, curent sau în ultimii 5 ani (pacienți în remisiune ≥ 5 ani pot fi incluși);
3. Pacienții diagnosticați cu pneumonii;
4. Prezența de tulburări/boli care pot provoca afectarea funcției pulmonare: chirurgie pulmonară (lobectomie/pneumectomie), neoplasme pulmonare, boli pulmonare interstițiale, abces pulmonar, pneumonie lobară, cicatrici postinfecțioase, atelectazii pulmonare, fibroză de radiație, pleurale (îngroșare pleurală difuză, mezoteliom, efuziune pleurală care nu se datorează insuficienței cardiace, pneumotorax);
5. Insuficiența cardiacă cronică IV NYHA;
6. Persoanele care și-au exprimat dezacordul de participare în studiu;
7. Dorința pacientului de a părăsi studiul;
8. Femeile însărcinate sau care alăptează;
9. Intervenția chirurgicală recentă (ultimele 3 luni).

2.4. Materialul de cercetare

Au fost evaluate: datele generale obținute (anchetarea, examenul clinic, antropometria, indicele masei corporale), cercetările paraclinice (glicemia, analiza generală și biochimică a sângelui, analiza generală a urinei) și cercetările speciale, pulmonare și cardiace.

Anchetarea: date generale despre pacient, statut socioeconomic, prezență a factorilor de risc, manifestări clinice, prezență a anamnesticalui agravat și a comorbidităților.

Examenul clinic a inclus evaluarea standard a pacienților.

- **Scala mMRC de evaluare a dispneei**

0. – absența dispneei – fără dispnee, cu excepția eforturilor fizice intense,
1. – dispnee ușoară – la mers rapid sau la urcarea unei pante line,
2. – dispnee moderată – mers mai lent decât la persoanele de aceeași vârstă datorită dispneei sau necesitatea de a face o pauză la urcarea unui etaj, în ritmul propriu,
3. – dispnee severă, pauză, după 100 m de mers, în ritm propriu, sau după câteva minute, la urcarea unui etaj,
4. – dispnee foarte severă – prea dispneic, pentru a părăsi casa sau pentru a se îmbrăca, sau a se dezbrăca [10].

- **Aprecierea datelor antropometrice.** Antropometria s-a estimat prin aprecierea masei corporale (m) și a înălțimii (h). IMC, care se aplică pentru stabilirea gradului de obezitate, s-a determinat prin formula: $IMC = \frac{kg}{m^2}$, unde kg reprezintă masa corporală în kilograme și m² – pătratul înălțimii în metri. În conformitate cu datele Organizației Mondiale a Sănătății și ale Institutului Național al Inimii (SUA), clasificarea obezității după IMC este prezentată în tabelul 2.3. Astfel, drept indice de obezitate a fost considerat un $IMC \geq 30 \frac{kg}{m^2}$.

Tabelul 2.3. Gradul de obezitate conform IMC (OMS, 1998)

IMC (kg/m²)	Greutatea corporală
<18.5	Subpondere
18.5-24.9	Greutate normală
25-29.9	Suprapondere
30.0-34.9	Obezitate, gradul I
35.0-39.9	Obezitate, gradul II
≥ 40.0	Obezitate, gradul III

Investigațiile paraclinice și cele de laborator

- **Hemoleucograma** este efectuată pentru aprecierea activității procesului patologic; prezența sindromului policitemic. Analiza generală a sângelui (hemoglobină, eritrocite, leucocite, trombocite) a fost centrată pe depistarea anemiei (hemoglobina-Hb $\leq 120g/l$, eritrocite $< 4.5 \times 10^{12}/l$).

Modificările hemoleucogramei:

- hematocritul (Ht) $> 47\%$, la femei, și $> 52\%$, la bărbați, reflectă o hipoxemie cronică;
- leucocitoza neutrofilă, cu devierea formulei leucocitare spre stânga;
- creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), în exacerbarea BPOC;

– sindromul policitemic (creșterea numărului de eritrocite, vâscozității sanguine, ↑Hb, ↑Ht, ↓VSH).

• **Coagulograma** s-a efectuat pacienților, cu o evoluție severă, progresivă, cu un diagnostic neclar în caz de policitemie, pentru stabilirea tratamentului anticoagulant.

• **Examenul biochimic al sângelui** s-a efectuat pentru identificarea exacerbarilor (PCR) și a comorbidităților (glicemie, calciemie, uree, creatinină, transaminaze etc.):

– **spectrul lipidic** s-a determinat din proba de sânge, colectată dimineața, după 12 ore de post alimentar. Colesterolul și lipoproteinele de densitate înaltă (HDL-colesterolul) s-au determinat prin metoda enzimatică fotometrică. Nivelul de trigliceride s-a determinat prin metoda colorimetrică enzimatică cu glicerol 3-fosfat oxidază. LDL-C a fost calculat prin formula *Friedwald*: $LDL-C = \text{colesterol total} - HDL-C - \text{trigliceride}/5.0$ (mg/dL). Modificările spectrului lipidic s-au apreciat în conformitate cu recomandările Societății Europene de Cardiologie și cu Protocolul clinic național [20, 26]. S-au considerat dislipidemie valori ale colesterolului >4.5 mmol/l (>175 mg/dl), LDL-Colesterol >2.5 mmol/l (>100 mg/dl), trigliceride >1.7 mmol/l (>150 mg/dl) și HDL-Colesterol <1.0 mmol/l (<40 mg/dl), la bărbați, și <1.3 mmol/l (<50 mg/dl), la femei. Următoarele valori au fost considerate drept țintă principală (primară) a terapiei hipolipemiante. Țintele terapeutice (ESC, 2011) în bolile cardiovasculare: colesterol < 4.5 mmol/l (< 175 mg/dl), LDL-Colesterol < 2.5 mmol/l (< 100 mg/dl);

– **PCR** – prin metoda latex-imunoturbidimetrică; PCR, valori de referință PCR >10 mg/l;

– **creatinkinaza MB** s-a apreciat prin metoda cinetică *Humalyzer 2000* cu reactivale firmei *Dia Sys Diagnostic Systems*;

– **creatinina** s-a determinat în ser prin metoda spectrofotometrică, valori de referință: în normă, la bărbați ≤107 μmol/l, la femei ≤88 μmol/l;

– **enzimele hepatice**: AlAT (alaninaminotransferază) și AsAT (aspartataminotransferază);

– **indicele protrombinic** – procent (%) din activitatea normală a protrombinei, domeniul măsurabil: 80%-120% prin metoda coagulometrică sau prin metoda spectrofotometrică, valori de referință 80%-105%;

– **fibrinogenul** – prin metoda coagulometrică (*Clauss*); fibrinogenul, valori de referință 2-4 g/l;

– **glicemia** s-a testat prin metodă de glucooxidare *a jeun* și postprandial, valori de referință 3.3-5.5 mmol/l, la non-diabetici. Glucoza serică *a jeun* (bazală) s-a determinat la internare și în dinamică pe parcursul spitalizării (în special, la pacienții diabetici). Diabetul zaharat a fost confirmat de prezența bolii în anamneză și/sau de medicația hipoglicemiantă,

administrată până în momentul spitalizării sau în cadrul depistării în staționar a valorii glicemiei ≥ 11.0 mmol/l și sau a glicemiei bazale ≥ 7.0 mmol/l;

- **examinarea biomarkerilor cardiaci** s-a efectuat pentru identificarea CCV:

- **troponina I** s-a determinat prin metoda imunocromatografică calitativă, valori de referință $< 0,4$ ng/mL;

- **BNP** s-a determinat prin metoda imunochimică, cu detectie prin electrochemiluminiscență (ECLIA). BNP este secretat predominant în ventricul ca răspuns la stresul parietal miocardic. Pro-BNP ce conține 108 aminoacizi este clivat într-o formă biologic activă – BNP (77-108) – și într-un fragment inactiv – NT-proBNP.

Pentru pacienții cu un debut acut sau cu agravare, pragul optim *cutt-off* de excludere este de 300 pg/ml pentru BNP. În cazul pacienților cu prezentare non-acută, valoarea *cutt-off* optimă de excludere este de 35 pg/ml. Valoarea BNP crește odată cu înaintarea în vârstă, dar, de obicei, rămâne între 0,5-30 pg/ml, în absența afectării structurii sau a funcției inimii. Vârstnicii și femeile prezintă niveluri normale ale BNP de 3 până la 4 ori mai mari decât acelea observate la tineri sau la bărbați.

Utilitatea clinică a BNP constă în evaluarea pacienților cu dispnee în condiții de urgență și a pacienților cu dispnee în condiții de ambulatoriu, criteriul de prognostic în insuficiența cardiacă cronică, în monitorizarea și în evaluarea tratamentului insuficienței cardiace cronice și stratificarea în funcție de risc a pacienților cu sindrom coronarian acut. Astfel, valorile crescute ale BNP, în faza subacută, constituie un indicator al mortalității, pentru termen lung, în special la pacienții fără semne de insuficiență cardiacă [12].

Alte aplicații clinice ale BNP în practica medicală este *screening*-ul disfuncțiilor ventriculare asimptomatice, la pacienții hipertensivi și diabetici, cu risc crescut, și detectarea disfuncției ventriculului stâng (VS), la pacienții cu bronșită cronică în acutizare, cu o sensibilitate de 94.4% și cu o specificitate de 68.2% la un *cut-off* de 935 pg/mL [13].

Examenul imagistic pulmonar

- **examenul radiologic toracic** permite evidențierea modificărilor pulmonare organice și s-a efectuat pentru a exclude alte patologii pulmonare: cancer pulmonar, tromboembolie pulmonară, boala bronsectatică, pneumonie, pneumotorace spontan, pleurezie.

Evaluarea pulmonară funcțională

- **Spirometria cu ajutorul testului bronhodilatator** s-a efectuat pe un aparat Spirolab III. Spirograma a fost evaluată în conformitate cu recomandările *Protocolului clinic național* Bronhopneumopatia cronică obstructivă (4,10). Spirometria determină volumele și debitele respiratorii, cu înregistrarea obligatorie a următoarelor indicii:

- volumul expirator maxim în prima secundă (VEMS);
- capacitatea vitală forțată (CVF);
- raportul VEMS/CVF (indicele *Tiffreau*).

Criterii spirometrice de diagnosticare BPOC:

- prezența unui raport VEMS/CVF <70% consecutive administrării unui bronhodilatator
- caracteristic pentru toate stadiile;
 - obstrucția bronșică este considerată cronică, dacă a fost înregistrată minimum de 3 ori per an în pofida tratamentului efectuat [10].

Evaluarea funcției cardiace

- **Examenul ECG** s-a efectuat în etapa de urgență, fiind ulterior repetat pe parcursul spitalizării, iar, la pacienții din secția terapie intensivă – monitorizarea ECG conform metodei standard. ECG în 12 derivații standard s-a efectuat cu aparatul „Fucuda” (Japonia) în poziție de decubit dorsal al pacientului, de obicei, în orele dimineții sau în timpul accesului anginos. S-au analizat: ritmul cardiac, prezența tulburărilor de ritm, prezența și gradul de subdenivelări (eventual, al supradenivelării) segmentului ST, numărul de derivați, cu modificări de ST, prezența modificărilor de undă T izolate sau în asocieră cu cele ale segmentului ST, supravegherea evoluției dinamice a traseului ECG, caracteristica acestuia la externare. ECG s-a indicat în diagnosticul cordului pulmonar, al comorbidităților cardiace; înregistrează semnele de hipertrofie a cordului drept, dereglări de ritm cardiac. Semnele hipertrofiei miocardului atriului drept: P-pulmonar în II, III, aVF, V1-V2. Semnele hipertrofiei miocardului ventriculului drept: devierea axului electric al inimii spre dreapta, subdenivelarea segmentului S-T în II, III, aVF, V1-V2, undă T negativă și asimetrică în II, III, aVF, V1-V2 [10,189].

- **Examenul ecocardiografic.** Examenul ecocardiografic transtoracic complet s-a efectuat în instituțiile nominalizate anterior, cu un transductor sectorial de 4,0 mHz și cu evaluarea ecocardiografică bidimensională (2D) și mod-M, utilizând tehnicile *Doppler*, spectral și color. Evaluarea ecocardiografică completă a inclus examinarea morfologiei și funcției tuturor cavităților cardiace, a valvelor și a marilor vase din multiple secțiuni. S-au determinat următorii indici: dimensiunile VS (ventriculul stâng) – diametrele telediastolic (DTDVS) și telesistolic (DTSVS) (mod-M sau ghidate 2D), fracția de ejeție a VS (Simpson biplan), identificarea anomaliilor de cinetică parietală a pereților VS, grosimea peretelui posterior VS (PPVS), grosimea SIV (septului interventricular) și fracția de ejeție VS (FEVS), apreciată după metoda Simpson. Volumele telediastolic și telesistolic ale VS au fost calculate în secțiunea apical 2 și 4 camere, utilizând metoda discurilor biplan; fracția de ejeție a VS a fost calculată conform tehnicii Simpson biplan. Diametrul anteroposterior al atriului stâng (AS) a fost măsurat în

secțiunea parasternal ax lung. Ecocardiografia s-a folosit în diagnosticare cordului pulmonar, comorbidităților cardiace și a gradului de hipertensiune pulmonară, disfuncția cordului drept. Valorile de referință au fost următoarele: aorta: inelul 18-24 mm, ascendentă <40 mm, arcul <35 mm, descendentă <40 mm; atriul stâng (anterior-posterior) 40 mm, DTDVS 35-56 mm, VTDVS (volumul telediastolic a VS) 53-156 ml, DTSVS 25-41 mm, VTSVS (volumul telesistolic a VS) 23-76ml, SIV 6-11mm, PPVS 6-11 mm, masa miocardului VS 67-224 g, VB (volumul-bătaie) 75-100 ml, DC $3,8 \pm 0,9$ l/min; VD (ventriculul drept) PLAX <30 mm; AD (atriul drept) <45 mm, superior-inferior 53 mm și PSAP (presiunea sistolică a arterei pulmonare) >25 mmHg. Semnele ecocardiografice ale hipertrofiei ventriculului drept sunt: creșterea grosimii peretelui VD (ventriculul drept) (norma: 4-5 cm)[10, 189].

- **Evaluarea coronaroangiografică**

Coronaroangiografia s-a efectuat în baza indicațiilor, în diferite etape de supraveghere a bolnavilor (în perioada inițială de spitalizare sau într-o anumită etapă de supraveghere, în dinamică). Pacienții au fost supuși cateterizării și angiografiei coronare, în conformitate cu tehnica standard *Judkins*. Această examinare constată prezența și gradul de stenozare a arterelor coronariene, precum și numărul de vase afectate, stabilind instantaneu și indicațiile pentru un tratament intervențional/chirurgical. În cazul unei creșteri a Tn, definită printr-un nivel seric care depășește 0,05 ng/ml (testul troponinei de înaltă sensibilitate), pacienții au fost confirmați eligibili pentru coronaroangiografie și erau transferați în secția de IMA, pentru a fi supuși îngrijirilor medicale specializate. În conformitate cu ghidurile *Societății Europene de Cardiologie*, boala arterială coronariană (BAC) a fost definită drept un grad de stenoză coronariană de 50%. Abordarea intervențională coronariană concretă a fost lăsată la discreția operatorului de tratament și de practică standard. Leziunile aterosclerotice cu 25%, 50%, 75%, 90%, 99% și cu 100% de obstrucție a lumenului arterei au fost cuantificate angiografic și au fost marcate cu 1 punct (25% stenoză), 2 puncte (50% stenoză), 4 puncte (75% stenoză), 8 puncte (90% stenoză), 16 puncte (99% stenoză) și 32 de puncte (100% stenoză, obstrucție totală), respectiv [189].

Investigațiile suplimentare:

- **Pulsoximetria** s-a indicat pentru măsurarea și pentru monitorizarea saturației periferice de oxigen (SaO_2), fapt ce permite aprecierea saturației hemoglobinei cu oxigen în sângele arterial în monitoringul pacienților, cu insuficiență, respiratorie și cardiacă, pentru efectuarea probelor cu efort fizic și de ventilație. În condiții de normă, SaO_2 constituie aproximativ 96%-98%, stare de lucruri explicată de inegalitatea raportului ventilație/perfuzie în plămâni și de o șuntare intrapulmonară nesemnificativă. Metoda este bazată pe diferența proprietăților optice ale

hemoglobinei oxigenate și a hemoglobinei reduse. Oximetrul măsoară SaO_2 cu ajutorul unei sonde prinse de degetul sau de urechea pacientului. Se măsoară absorbția pe două lungimi de undă ale luminii de către hemoglobină, din sângele pulsatil arterial, pe teritoriul cutanat. Din cauza gradului de absorbție diferit pe cele două lungimi de undă, la nivel de hemoglobină oxigenată, procentul de hemoglobină saturată cu O_2 (respectiv, cu SaO_2) poate fi calculat și afișat instantaneu. Scăderea gradului de saturație de sub 95% este considerat un semn de hipoxemie arterială [10].

Apresiasi rezultatelor pulsoximetriei: Valorile $\text{SaO}_2 > 95\%$ reprezintă norma, iar $\text{SaO}_2 < 95\%$ indică o insuficiență respiratorie: IR, gradul I – 90-94%; IR, gradul II – 75-89%; IR, gradul III – $< 75\%$. Informația obținută cu ajutorul acestui test este mai puțin semnificativă versus cea furnizată de măsurarea presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial (PaO_2), dată fiind forma curbei de disociere a oxihemoglobinei (relativ plată la valorile de PaO_2 peste 60 mm Hg), SaO_2 scade mai puțin, în timp ce PaO_2 scade considerabil [10].

- **Examinarea echilibrului acidobazic și cel al electroliților** s-a indicat bolnavilor cu o evoluție severă, progresivă, în cazurile de stabilire a unui diagnostic neclar, în aprecierea gradului de severitate a bolii, elaborarea algoritmului de conduită și de evaluare a eficacității tratamentului [10].

- **Testul de mers de 6 minute** s-a indicat pentru a evalua capacitatea de efort. Rezultatele sunt apreciate având drept reper distanța maximă parcursă timp de 6 minute. În stadiile incipiente, dereglările funcționale apar doar la supraefort fizic. La început și la final de test, s-a apreciat severitatea dispneei, după scala Borg (0-10 puncte), SaO_2 și pulsul. Testul a fost întrerupt în caz de instalare a unui grad pronunțat de dispnee, toracalgii, vertij, dureri în membrele inferioare și la scăderea SaO_2 până la 86%, în timpul testului. Conform *Protocolului clinic național „Bronhopneumopatia obstructivă cronică”*, normativele testului de efort 6 MWD (6 minute walking distance) sunt următoarele: pentru bărbați, limita de jos a normei este egală cu 153 m, iar pentru femei, respectiv, 139 m [10].

2.5. Evaluarea comorbidităților în prezicerea mortalității

Indicele de comorbiditate *Charlson*

Indicele *Charlson* (*Charlson Comorbidity Index*) reprezintă un scor al comorbidităților, cel mai folosit indice de comorbiditate în prognosticul mortalității, și scorul patologieilor cronice (*Chronic Disease Score*), un scor al comorbidităților, bazat pe medicația curentă a pacientului [10].

Indicele CODEX

Indicele CODEX include patru variabile: comorbiditățile evaluate utilizând indicele Charlson, VEMS (%), dispneea cuantificată cu scala MRC și numărul de exacerbări. Indicele CODEX poate oscila de la 0 până la 10 puncte (Tabelul 2.4) [10].

Tabelul 2.4. Indicele CODEX [10]

CODEX	Domen	Variabila	Scorul	0	1	2	3
C	Comorbiditățile	indecele Charlson		0-4	5-7	≥ 8	
O	Obstrucția	VEMS %		≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Dispneea	scala MRC		0-1	2	3	4
EX	Exacerbări anterioare	exacerbarea		0	1-2	>3	

2.6. 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 interval *Mediana* și intercuartil (Mn, Q25-Q75). Analizele *Boxplot* și *Whisker* a permis reprezentarea grafică a repartiției valorilor maxime/minime, ale *Mediane* și percentilelor – 2,5, 25, 50, 75 și 97,5, pentru variabile:

- $X_{\min}$ – Valoarea minimă, denumită și percentila 0, este cea mai mică valoare observată din șirul de valori, exceptând valorile aberante. Percentila este valoarea unei variabile sub care se încadrează („cade”) un anumit procent din observații. De exemplu, percentila 20 este valoarea sub care pot fi găsite 20% din observații.

- Q1 – *Cuartila inferioară* delimitează cele mai mici 25% din valorile observate. *Cuartila* este oricare dintre cele trei valori ale unei variații, care divid datele sortate în patru grupuri egale cu același număr de date observate; deci, fiecare grup reprezentând o pătrime din populația totală.

- Mn – *Mediana* delimitează 50% din valori (intervalul cuprins între cea mai mică valoare observată și mediană conține 50% din valorile observate, iar intervalul cuprins între valoarea mediană și cea mai mare valoare observată conține celelalte 50% din valorile observate). A doua cuartilă se confundă cu *Mediana*. Dacă numărul total de valori n este par,

Mediana este reprezentată de media aritmetică a celor două valori cu numerele de ordine $n/2$ și $n/2 + 1$, adică:

- Dacă numărul total de valori n este impar, atunci *Mediana* reprezintă valoarea observată al cărei număr de ordine este $(n+1)/2$:

- Q3 – Cuartila superioară delimitează cele mai mari 25% din valorile observate.

- $X_{\max}$ – Valoarea maximă denumită și a 100-a percentilă este cea mai mare valoare observată, exceptând valorile aberante.

- Intervalul dintre cuartile IQR (sau intercuartilă) este intervalul cuprins între Q3 și Q1.

Caracteristicile calitative au fost descrise prin frecvențe absolute (n) și/sau relative în procente. Interdependența statistică a parametrilor calitativi s-a prezentat în tabelele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și a coloanelor și pentru a compara parametrii, care nu respectă legea distribuției în limitele normei, s-a folosit criteriul X^2 . Studiul interacțiunii dintre 2 parametri cantitativi diferiți s-a efectuat prin calculul coeficientului de corelație *Pearson* (r). Acesta demonstrează intensitatea și direcția dependenței liniare între două variabile. Valoarea lui se află întotdeauna între +1 și -1. În cazul în care o variabilă crește, iar a doua variabilă, de asemenea, crește, atunci între ele există o corelație pozitivă, iar coeficientul de corelație este mai aproape de 1. Dacă o variabilă scade, în timp ce cealaltă variabilă crește, atunci între ele există o corelație negativă, iar coeficientul de corelare este mai aproape de -1. Valorile lui r , situate în intervalul 0,30 și 0,50, demonstrează o corelație slabă, valorile situate între 0,50 -0,75 atestă o corelație moderată, iar cele de peste 0,75 – o relație corelativă puternică. Coeficientul de corelație este interpretat concomitent cu valoarea p , care reprezintă probabilitatea de a obține rezultate scontate, dacă coeficientul de corelare ar fi egal cu zero, adică nu există nicio corelație (ipoteza nulă). Dacă această probabilitate este mai mică de 5% ($p < 0,05$), atunci coeficientul de corelație este statistic semnificativ.

În studiul respectiv, pacienții au fost selectați în funcție de criterii bine definite de includere și de excludere. În funcție de prezența CCV, pacienții au fost divizați în 2 loturi omoloage din punct de vedere al numărului de subiecți incluși. Pacienții au fost examinați conform unui protocol bine stabilit, care a inclus metode și procedee clinice și paraclinice (de laborator, imagistice și funcționale), incluse în ultimele protocoale de management al BPOC și al BCV. Pentru a obține rezultate valide, a fost utilizată formula de calcul în determinarea volumului eșantionului:

- $n = t^2 \cdot xp(1-p) / \Delta^2$, unde:

- n – volumul eșantionului reprezentativ;

- t – coeficientul testului de semnificație – 1,96;

p – incidența fenomenului – incidența BPOC – 20%;

Δ – eroarea maximă admisă – 0,05;

f – rata de non-răspuns – 10%;

$n = 243$;

$n \times \text{efectul de proiectare} = 243 \times 1,5 = 364$;

$364 / (1 - f) = 364 / 0,9 = 426$.

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”. Pentru aceasta au fost utilizați predictorii/biomarkerii potențiali, identificați la etapele precedente. Pentru model, au fost estimate și au fost analizate următoarele caracteristici: Coeficientul de corelație a rezultatelor prezise prin modelul elaborat și a rezultatelor reale ale variabilei de interes, coeficientul de determinare (*adjusted r squared*); suma pătratelor explicate; testarea ipotezei nule (indicatorul f); coeficienții nestandardizați ai regresiei, cu intervalele de încredere 95% și coeficienții standardizați, în evaluarea importanței parametrilor incluși în model; ecuația regresiei în prezicerea variabilei de interes; analiza coliniarității pentru a evita asocierile puternice între parametrii incluși în model.

Au fost calculați următorii indicatori:

Calculul RP (raportului probabilității)

Pondere de cazuri expuse: $a / (a + c) = a / n_1$.

Cota (odds) pacienților, cu patologie CV: $a / (a + c) : c / (a + c) = a / c$.

Cota (odds) pacienților, fără patologie CV: $b / (b + d) : d / (b + d) = b / d$.

Raportul cotelor (odds ratio) probabilității: $RP = (a / c) : (b / d) = (a d) : (b c)$.

Riscurile atribuibile

S-a determinat efectul unor factori în grupul expus riscurilor.

1. $RA = [(RP - 1) / RP]$, unde: RA – riscul atribuibil; RP – raportul probabilității.

2. $RAP = Po (RP - 1) / P(RP - 1) + 1$, unde: Po – prevalența E la martori (lotul control);

P – prevalența E la populația generală.

3. $FA (RA\%) = [(RP - 1) / RP] \times 100 \%$, unde: FA – fracția atribuibilă (% din riscul atribuibil).

Calcularea ÎÎ: $\hat{I}\hat{I} = RP^{(1 \pm z/x)}$, limita inferioară = $RP^{(1 - z/x)}$, limita superioară = $RP^{(1 + z/x)}$

Calculul riscului relativ (RR) a permis stabilirea raportului incidenței unei anumite manifestări a bolii la cei expuși și la non-expuși riscurilor. Riscul relativ poate lua valori: 1) egală cu 1, când gradul de risc, în cele două grupuri (expuși și neexpuși) este similar; 2) mai mare de 1, când există o asociere între factorul de risc și boala respectivă, deoarece riscul este mai mare în grupul cu pacienți expuși. Cu cât RR este mai mare decât 1, cu atât asocierea este

mai puternică; 3) mai mic de 1, când factorul studiat nu este unul de risc, ci de protecție, deoarece riscul de dezvoltare a bolii în grupul pacienților expuși este mai mic versus grupul de pacienți neexpuși. În scop de evidențiere a factorilor cu caracter predictiv, a fost utilizată determinarea RR, utilizând metoda regresiei liniare. Eficiența modelelor a fost măsurată cu ajutorul curbei ROC. Analiza curbelor ROC (*Receiver Operating Characteristic*) este utilă în interpretarea nivelurilor de sensibilitate și de specificitate și pentru determinarea valorilor critice ale variabilelor testate. Pe lângă aceasta, curbele ROC sunt ușor de folosit pentru a compara eficacitatea diagnostică a testelor, altfel greu de comparat, deoarece în analiză sunt folosite măsuri comune, la niveluri de sensibilitate și de specificitate. Valoarea AUC, pentru un clasificator aleatoriu, este de 0.5. Pentru o performanță rezonabilă, un clasificator trebuie să aibă un AUC de peste 0.5. Cu cât aria de sub curbă este mai mare (maximul este de 1), cu atât modelul este mai bun: $Aria > 0,9$ – excelent; $0,9 > aria > 0,8$ – foarte bun; $0,8 > aria > 0,7$ – bun; $0,7 > aria > 0,6$ – corect; $aria < 0,6$ – modelul se respinge. A fost analizată durata medie de supraviețuire a pacienților cu BPOC, asociată cu CCV, utilizând *Curba de supraviețuire Kaplan-Meier*.

2.7. Respectarea principiilor de etică a cercetării clinice

Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (numărul de omologare 17/12 din 11.12.2015).

2.8. Limitările studiului

În acest studiu, pacienții cu BPOC, neasociată cu CCV, au fost recrutați mai mulți (216 versus 200) în scopul menținerii ordinii internării în staționar.

2.9. Sinteza capitolului 2

Studiul a fost realizat pe un eșantion reprezentativ, bazat pe analiza unui lot de 426 de pacienți cu BPOC, repartizat în 2 loturi: Lotul I a inclus pacienți cu BPOC, Lotul II – pacienți cu BPOC, asociată cu CCV. Pentru atingerea scopului și a obiectivelor au fost supuse analizei și au fost stabilite criterii de selecție, s-au cercetat parametri clinici și cei paraclinici ai pacienților, încadrați în studiu. S-a elaborat *design*-ul cercetării, conduita de supraveghere și de monitorizare clinică și instrumentală a subiecților abordați. Investigațiile efectuate s-au bazat pe utilizarea metodelor contemporane clinice, paraclinice și statistice. Pentru colectarea datelor, au fost elaborate și au fost utilizate chestionare specifice de acumulare de date. În scopul stabilirii diagnosticului, au fost utilizați biomarkeri, ceea ce a permis confirmarea precoce a afectării cardiovasculare la pacienții cu BPOC. Analiza și prelucrarea statistică a fost realizată utilizând

programele SPSS, versiunea 23.0, *Medcalc* și *Microsoft Office Excel 2010*, cu aplicarea funcțiilor și modulelor acestor programe. Analiza datelor a fost realizată de către autor, utilizând prelucrarea statistică prin intermediul metodei de comparație cu media/mediana, calcularea intervalului quartil, deviația-standard pentru valorile relative și cu aprecierea diferențelor dintre loturi, în funcție de criteriile *t-Student*. Datele acumulate au fost analizate statistic prin metode descriptive, corelaționale și regresie logistică, fapt care a permis formularea unor concluzii veridice și elaborarea recomandărilor practice.

3. EVIDENȚIEREA FACTORILOR DE RISC, A PARAMETRILOR CLINICI ȘI PARACLINICI RELEVANȚI PENTRU STRATIFICAREA PACIENȚILOR CU BPOC ÎN EXACERBARE

3.1. Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu

Au fost investigați 426 de pacienți cu BPOC (Figura 3.1), dintre care bărbații au predominat (n – 268; 62,91%), în comparație cu femeile (n – 158; 37,09%, $p < 0,0001$).

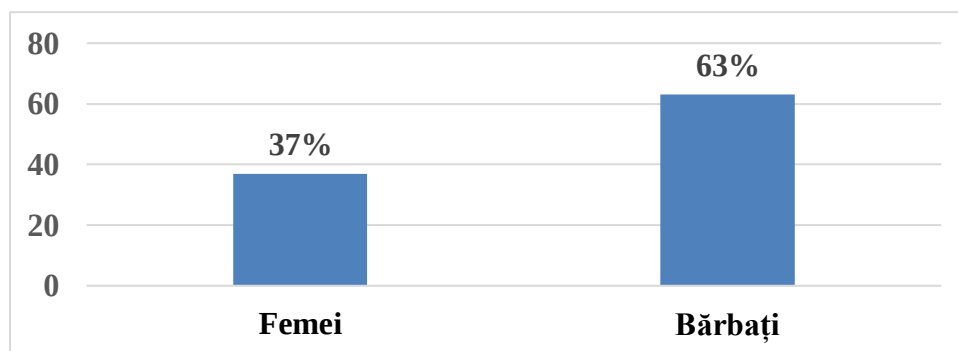


Figura 3.1. Distribuția pacienților din Lotul total cu BPOC, în funcție de sex.

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, $p < 0,05$).

Distribuția pacienților cu BPOC, în funcție de vârstă, arată frecvența maximă de 60-70 de ani, ultima fiind mai mare ca valoare (37,56% vs 27,69%) decât cei de 70-80 de ani. Grupul de vârstă de 40-50 de ani este reprezentat de 30 de cazuri (7,0%) – cel mai mic procent s-a înregistrat în grupul de vârstă < 40 de ani – 28 de cazuri (6,57%) și mai mult de 80 – în 36 de cazuri (8,45%).

Analizând mediul de proveniență al pacienților, s-a estimat că, din totalul de 426 de cazuri, incluse în Lotul de studiu, un număr de 296 de cazuri (69,48%) provine din mediul urban, iar 122 de cazuri (28,6%) – din mediul rural ($p < 0,001$).

Analizând structura Lotului din perspectiva mediului de activitate, se observă o preponderență semnificativă a pensionarilor – 248 (58,2%), în comparație cu pacienții încadrați în câmpul muncii – 178 (41,8%, $p < 0,001$). Din numărul de pacienți din Lotului total, au fost încadrați în muncă intelectuală 45 (10,56%), în munca fizică – 48 (11,27%) și în munca, expusă mediului poluant – 8 (1,88%). Neangajații în câmpul de muncă au constituit 30 (7,04%) de persoane, iar pacienții cu variate grade de invaliditate – 47 (11,03%).

Majoritatea (75,6%) pacienților au acuzat o durată a BPOC de la 10 până la 20 ani, durata medie a bolii fiind de 12,3% ($\pm 12,33$).

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 $> 0,05$) nu s-au atestat.

Analiza, în funcție de sex, a pacienților în loturile studiate constată un raport B:F identic ($p > 0,05$), care a constituit 1,73:1, în Lotul total; 1,47:1, în Lotul I; și 2,25:1, în Lotul II, deși în Lotul I s-a estimat o tendință de predominare a femeilor, în comparație cu Lotul II.

Tabelul 3.1. Vârsta pacienților cu BPOC, incluși în Lotul I și în Lotul II

Itemi		Lotul	
		I	II
Vârsta (ani)	Media	64,26	64,98
	Mediana	65,50	65,00
	Deviația-standard	13,47	11,18
	Minimum	25,0	28,00
	Maximum	88,0	84,00
	Percentile 25	57,00	60,00
	Percentile 75	75,00	73,75

Rezultatele investigației, la nivel de variabilă a vârstei (Tabelul 3.1), a demonstrat o omogenitate în loturile comparate: Lotul I vs Lotul II – estimarea de Mn (65,00 de ani vs 65,50 de ani, respectiv); de percentile 75 (75,00 de ani vs 73,75 de ani, respectiv); percentile 25 (60,00 de ani vs 57,00 de ani, respectiv). Vârsta medie a pacienților din aceste loturi a coincis: $64,26 \pm 0,3$ ani vs $64,98 \pm 0,9$ ani ($p > 0,05$), demonstrând nivelul de omogenitate de vârstă a pacienților din loturile de comparație. Numărul maxim de pacienți, din Lotul total cu BPOC – 160 (37,56%) s-a atribuit grupului de vârste cuprinse între 60 și 70 de ani; pacienții cu vârste cuprinse între 40 la 80 de ani au fost în număr de 362 (86,1%) de persoane. Cu vârste mai mari de 60 de ani au fost identificați 314 (73,8%) pacienți.

La examinarea pacienților, în funcție de sex, în ambele loturi de comparație au predominat bărbații – 130 (59,63%) vs femeile – 88 (40,37%) ($p < 0,0001$), în Lotul I; iar în Lotul II – 140 (67,30%) de bărbați vs femei – 68 (32,70%) ($p < 0,0001$), respectiv.

Distribuția pacienților cu BPOC, în Loturile I și II, în funcție de mediul de activitate, a reliefat același date statistice referitoare la numărul de pensionari, lucrul fizic/intelectual/ în mediu poluant, dar date diferențiale versus numărul de pacienți cu incapacitate de muncă ($p < 0,001$).

3.2. Evidențierea parametrilor clinici relevanți pentru stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare

Imaginea de ansamblu a pacienților cu BPOC, sub aspectul caracteristicilor personale, evidențiază predominarea prezența cianozei la inspecția tegumentelor, cu divers grad de intensitate, în 78,4% din cazuri, tegumentele roz-pale fiind depistate în 21,6% din cazuri. Cianoza s-a atestat la majoritatea pacienților din Lotul I (56,25%) și din Lotul II (68,42%). Dereglările trofice, cu deformări falangiene în „bețișoare de tobă”, au fost identificate în 24,6% din cazuri. Forma cutiei toracice de tip emfizematos, cu orizontalizarea coastelor, s-a observat la 51,6% dintre pacienți, iar sonoritatea pulmonară crescută – la 62,2% dintre bolnavi. Tahipneea s-a depistat în 97,3% din cazuri.

Tusea (cu o durată de mai mult de 3 luni) a fost prezentă (Tabelul 3.2) la majoritatea pacienților – 354 (83,09%), iar tusea, însoțită de o expectorație foarte dificilă – la 152 (35,68%) de persoane.

Tabelul 3.2. Distribuția pacienților cu BPOC în funcție de prezența tusei, dispneei și a fumatului

Itemi	Lotul I n(%)	Lotul II n(%)	pL1-L2
Tusea >3 luni	198 (90,8%)	156 (75,0%)	<0,0001
Dispneea	208 (95,4%)	170 (81,7%)	<0,0001
Fumatul	116 (53,21%)	111 (53,37%)	>0,05

Caracterul purulent al sputei s-a înregistrat la majoritatea pacienților, iar volumul sputei a fost minor (până la 50 ml în 24 de ore) în 27 de cazuri și major – (peste 50 ml în 24 de ore) – în 399 (93,66%) de cazuri.

Dispneea, cu caracter expirator, și *wheezing*-ul au fost principalele simptome, acuzate de majoritatea pacienților – 378 (90,60%) de cazuri, iar 40 (9,4%) de pacienți nu au prezentat dispnee. Durata dispneei, în medie, este de 7 ($\pm 1,5$) ani. Deși dispneea era prezentă la 208 (95,4%) de pacienți din Lotul I și la 170 (81,7%) de pacienți din Lotul II, mMRC nu se deosebea semnificativ între loturile de comparație ($p_{L1-L2} > 0,05$). La internare, IRA, gradele I-III s-a constatat la 257 (60,3%) de bolnavi: 155 (71,1%) de pacienți din Lotul I și 102 (49,0%) pacienți din Lotul II (ÎÎ 95%; 12.83-30.84, $p < 0,0001$).

Numărul total de exfumători și fumători activi a constituit 227 (50,9%) de pacienți, cu indicele fumătorului cumulativ, în medie de 32,29 ($\pm 13,83$) țigarete/zi, dintre care nefumători au fost în număr de 199 (46,7%, $p < 0,05$) de persoane. Debutul fumatului a variat de la vârsta de 13 ani până la 23 de ani, constituind în medie 18,5 ani. Fumatul, în prezența sindromului obstructiv,

a fost înregistrat la fiecare a doua pacientă cu BPOC – 68 (43,35%) de femei; și la 159 (58,89%) de bărbați ($p < 0,001$); durata fumatului printre femei fiind mai scurtă vs bărbați: $24,7 \pm 1,4$ ani și $36,8 \pm 0,6$ ani ($p < 0,001$).

Tabelul 3.3. Indicele fumătorului, la pacienții cu BPOC

Itemii		Loturile	
		I	II
Indicele fumătorului	Media	32,95	31,51
	Mediana	35,00	31,00
	Deviația-standard	12,57	15,21
Țigarete/zi	Minimum	10,00	10,00
	Maximum	61,50	82,50
	Percentile 25	20,00	20,00
	Percentile 75	40,00	40,00

Datele indicelui fumătorului (Tabelul 3.3) au relevat, la pacienții din Lotul I versus din Lotul II următoarele: estimarea Mn (35,00 vs 31,00 țigarete/zi, respectiv); nivelul de percentile 75 (40,00 vs 40,00 țigarete/zi, respectiv); percentilele 25 (20,00 vs 20,00 țigarete/zi, respectiv).

Nu au fost atestate diferențe statistic semnificative în compararea valorii Indicelui fumătorului la pacienții cu BPOC, din loturile de studiu.

În funcție de activitatea de muncă și de profesie 230 (53,99%) de pacienți au notat în anamnestice prezența unui factor potențial (infecția virală, infecția bacteriană), doi și mai mulți factori nocivi profesionali, asociați cu poluarea mediului ambiant, expunerea îndelungată la substanțe iritante – 106 (24,88%) pacienți, iar 90 (21,12%) de pacienți au invocat suprasolicitarea fizică.

Valoarea medie a IMC, în cohorta de pacienți cu BPOC, corespunde excesului de greutate corporală ($27,1 \pm 0,4$ kg/m²), fiind mai mare la femei cu BPOC ($27,9 \pm 0,7$ kg/m²) vs bărbați ($p = 0,005$).

Este important de menționat ponderea pacienților cu valoarea medie a IMC (Tabelul 3.4) este veridic mai mică în Lotul I ($18,95 \pm 2,52$ kg/m²), în comparație cu Lotul II ($26,53 \pm 2,28$ kg/m²), ÎI 95%: 7.5165-8.4835, $p < 0.0001$.

Tabelul 3.4. Repartizarea pacienților cu BPOC din Loturile I și II, în funcție de indicele masei corporale

IMC	Lotul I N (%)	Lotul II	IÎ 95%	p
subponderali	19 (8,70%)	14 (6,70%)	1.06 - 2.93	p<0.0001
<25	81 (37,20%)	106 (51,00%)	9.05-18.54	p<0.0001
25-30	68 (31,20%)	59 (28,40%)	13.90 -19.50	p= 0.7420
>30	50 (22,90%)	29 (13,90%)	6.83 -11.16	p<0.0001

Notă: IMC – indicele masei corporale.

Pacienții subponderali au constituit 33 (7,7%) de cazuri, cu predominare în Lotul I – 19 (8,7%), în comparație cu Lotul II – 14 (6,7%, p<0,0001). Numărul de pacienți normoponderali, în Lotul total, a constituit 187 (43,9%), iar cel din Lotul I a fost mai mic – 81 (37,2%) de cazuri, în comparație cu Lotul II – 106 (51,0%, p<0.0001). Pacienții supraponderali au constituit 127 (29,8%), fără diferențe per loturi de comparație. Numărul de pacienți obezi, în Lotul total, a constituit 79 (18,5%) de bolnavi, iar cel din Lotul I a fost mai mare – 50 (22,9%) de bolnavi versus Lotul II – 29 (13,9%), p<0.0001 de pacienți. Persoanele supraponderale și obeze au constituit 206 (48,3%), număr care nu se deosebea de numărul de pacienți normoponderali – 187(43,9%), IÎ 95%:2.28% – 11.03, p=0.1979).

3.3. 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: VEMS – la pacienții din Lotul I și la cei din Lotul II.

Tabelul 3.5. Indicii ventilației pulmonare în funcție de gradul de dereglare a permeabilității bronșice, la pacienții cu BPOC

Indicii	Lotul I	Lotul II	Deviația-standard	IÎ 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 3.5); atât la bărbați, cât și la femei [190].

Volumul expirator maxim 1 secundă (VEMS1), la pacienții din Lotul I, a constituit valoarea medie de $63,09 \pm 21,19$, iar, la cei din Lotul II, valoarea medie a constituit $43,45 \pm 21,19$, respectiv, ($p_{L1-L2} = 0.2903$). Capacitatea pulmonară a fost mai redusă la pacienții din Lotul II, în comparație cu cei din Lotul I ($59,09 \pm 29.26$ vs $64,08 \pm 29.26$, ÎÎ 95%: 4.2-14.09, $p = 0.0290$). Indicele *Tiffeneau* a fost mai redus la pacienții din Lotul II versus cei din Lotul I ($56,83 \pm 16.18$ vs $69,01 \pm 16.18$, ÎÎ 95%: 3.00-21.09, $p = 0.0093$).

Tabelul 3.6. Presiunea parțială a dioxidului de carbon, a oxigenului în sângele arterial, la pacienții cu BPOC

Indicii	Lotul I	Lotul II	Deviația-standard	ÎÎ 95%	p_{L1-L2}
pH	7,34	7,36	0.07	0.01 - 0.03	= 0.0034
PaCO ₂	45,83	34,00	15.32	8.91 - 14.74	<0,0001
PaO ₂	57,12	92,00	29.25	29.30 - 40.45	<0,0001
SaO ₂	94.87	93.22	6.56	2.99 - 6.45	> 0,05

Notă: PaCO₂ – presiunea parțială a dioxidului de carbon în sângele arterial; PaO₂ – presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial; SaO₂ – saturația în oxigen din sângele arterial.

Investigarea gazelor arteriale a arătat că: pH (Tabelul 3.6) a fost mai redus, la pacienții din Lotul II, în comparație cu cei din Lotul I ($7,36 \pm 0.07$ vs $7,34 \pm 0.07$, ÎÎ 95%: 0.01-0.03, $p = 0.0034$); presiunea parțială a bioxidului de carbon a fost mai redusă, la pacienții din Lotul II, în comparație cu cei din Lotul I ($34,00 \pm 15.32$ vs $45,83 \pm 15.32$, ÎÎ 95%: 8.9-14.74, $p < 0.0001$). Presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial, la pacienții cu BPOC, a fost mai redusă la pacienții din Lotul I, în comparație cu cei din Lotul II ($57,12 \pm 29.25$ vs $92,00 \pm 29.25$, ÎÎ 95%: 29.30-40.45, $p < 0.0001$), în timp ce saturația în oxigen din sângele arterial, care reprezintă concentrația de oxigen din circulația sistemică, nu se deosebea statistic la toți pacienții (93.22 ± 6.56 vs 94.87 ± 6.56 , ÎÎ 95%: 2.99-6.45, $p_{L1-L2} > 0,05$).

Prin urmare, la explorarea ventilației pulmonare, s-a identificat prezența sindromului bronhoobstructiv, la toți pacienții incluși în studiu, cu grade, moderat și sever, de dereglare a permeabilității bronhiilor.

Tabelul 3.7. Rezultatele saturației de oxigen în sângele periferic, la pacienții cu BPOC

SaO ₂	Lotul I, n(%)	Lotul II, n(%)	IÎ 95%	p
>98%	3 (1,4%)	49 (23,6%)	20.26-24.13	<0.0001
98%-90%	137 (62,8%)	100 (48,1%)	11.40 - 17.99	<0.0001
90%-60%	30 (13,8%)	21 (10,1%)	2.55- 9.91	= 0.2406
<60%	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2.15-2.24	= 1.0000

Notă: SaO₂ – saturația de oxigen în sângele periferic.

Rezultatele saturației de oxigen în sângele periferic (Tabelul 3.7), obținute cu ajutorul pulsoximetrului, la pacienții cu BPOC [191] au relevat reducerea concentrației de oxigen în sângele din în circulația periferică la 168 (77,06%) de pacienți, din Lotul I, și la 122 (58,65%) de pacienți, din Lotul II ($p < 0.0001$). Analiza detaliată a numărului de pacienți, repartizați conform procentelor SpO₂ (90%-60% și <60%), a relevat lipsa de diferențe între pacienții: (21 (10,1%) vs 30 (13,8%), $p = 0.2406$ și 1 (0,5%) vs 1 (0,5%), $p = 1.00$, respectiv.

3.4. Evidențierea trăsăturilor clinice pentru stratificarea pacienților cu BPOC

Stratificarea pacienților cu BPOC conform trăsăturilor clinice, date elucidate în tabelul 3.8, demonstrează alterarea funcției respiratorii externe și gradele de severitate a obstrucției bronșice. În baza cercetărilor, conform *Clasificării GOLD 2016*, s-a dovedit faptul că 181 (42,5%) de pacienți au suportat BPOC, grad moderat, 120 (28,17%) de pacienți au fost afectați cu BPOC, grad sever și 125 (29,3%) de pacienți – cu BPOC, grad foarte sever, stadiul IV.

Tabelul 3.8. Stratificarea pacienților cu BPOC, în funcție de trăsăturile clinice

Categoria	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%)

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 3.9. Repartizarea pacienților cu BPOC, în funcție de trăsături clinice și de sex

Grupul BPOC	Sexul	Î 95%	p
Grupul BPOC B 172 (40,40%)	bărbați n=94 (54.65%)	1.25 - 19.56	= 0.0850
	femei n=78 (45.35%)		
Grupul BPOC C 144 (33,80%)	bărbați n=91 (63,19%)	0.75 - 26.34	= 0.0651
	femei n= 53 (36,80%)		
Grupul BPOC D 110 (25,80%)	bărbați n=83 (75,45)	38.43 - 60.93	<0.0001
	femei n=27 (24,55%)		

Repartizarea pacienților cu BPOC, în funcție de trăsăturile clinice și de sex (Tabelul 3.9) a reliefat o proporția egală între sexe, în categoria B, și predominarea bărbaților, în categoriile C și D: 91 (63,19%) vs 53 (36,80%), respectiv, $p=0.0651$; și 83 (75,45) vs 27 (24,55%), respectiv; $p < 0.001$).

Tabelul 3.10. Repartizarea pacienților în funcție de sex, grupi și de durata BPOC

Grupul BPOC	Sexul	Durata BPOC (M $\pm$ m), ani	Î 95%	P
Grupul BPOC B 172 (40,40%)	bărbați (n=94)	9,28 $\pm$ 1,22	0.57-1.32	<0.0001
	femei (n=78)	8,33 $\pm$ 1,23		
Grupul BPOC C 144 (33,80%)	bărbați (n=91)	7,88 $\pm$ 0,52	0.57-1.32	<0.0001
	femei (n=53)	9,57 $\pm$ 1,24		
Grupul BPOC D 110 (25,80%)	bărbați (n=83)	8,41 $\pm$ 0,28	3.20 - 3.57	<0.0001
	femei (n=27)	11,80 $\pm$ 0,96		

Repartizarea pacienților în funcție de sex, categorii și de evoluție (Tabelul 3.10) a relevat o durată mai lungă a BPOC, la bărbați, versus femei din grupul B, iar femeile, din grupurile C și

D, au prezentat un istoric îndelungat: $9,57 \pm 1,24$ vs $7,88 \pm 0,52$, respectiv; $p < 0.0001$ și $11,80 \pm 0,96$ vs $8,41 \pm 0,28$, respectiv; $p < 0.0001$.

Tabelul 3.11. Modalitatea de solicitare a asistenței medicale și internarea

Modul de solicitare	Lotul I, n(%)	Lotul II, n(%)	pL1-L2
AMU	141 (64,7 %)	168 (80,8 %)	<0,001
AMP	37 (17,0%)	19 (9,1%)	<0,001
AMD	35 (16,1%)	16 (7,7%)	<0,001
Transfer din alte secții	5 (2,29%)	5 (2,40%)	<0,05

Notă: AMU – asistență medicală de urgență; AMP – asistență medicală primară; AMD – asistență medicală de sine stătător.

Exacerbarea moderată s-a depistat la 261 (61,27%) de pacienți, iar cea severă – la 110 (25,82%) bolnavi, fapt despre ce ne indică și modul de solicitare a asistenței medicale (Tabelul 3.11) și internarea: 64,7% dintre pacienții din Lotul I și 80,8% dintre pacienții din Lotul II au fost internați prin solicitarea de asistență medicală urgentă ($p < 0,001$).

Tabelul 3.12. Rata exacerbărilor per an, la pacienții cu BPOC

Rata exacerbărilor (exacerbări /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 exacerbărilor (Tabelul 3.12) a fost calculată în baza numărului de exacerbări per an, respectiv $2 \leq$ exacerbări per an și $3 \geq$ exacerbări per an. Rata exacerbărilor 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 exacerbărilor per an de ≤ 2 : 83 (38,07%) vs 47 de cazuri (22,59%, 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. 5. Rezultatele investigației imagistice, la pacienții cu BPOC

Radiografia toracelui a pus în evidență desenul bronhovascular accentuat în ariile inferioare, îngroșarea peretelui bronșic, reacțiile parahilare la toți pacienții, fără diferențe per loturi de comparație. Hiperinflația pulmonară, cu hemidiafragme aplatizate au fost depistate la 246 (57,7%) de pacienți, iar cardiomegalia – la 180 (42,3%) de pacienți din Lotul total, cu predominare la pacienții din Lotul II – 109 (50,4%) vs 71(32,6%), ÎÎ 95%: 1.20-7.39; $p = 0.0067$.

Examenul bronhoscopic, în cazuri selectate (154), a permis vizualizarea stării mucoasei bronșice și identificarea caracterului procesului inflamator în bronhii, depistându-se endobronșită

catară, în 59 (13,84%) de cazuri; bronșită mucopurulentă – în 65 (15,26%) de cazuri și atrofia bronșică – în 30 (7,04%) de cazuri.

3.6. Examenul microscopic al sputei

Rezultatul examenului microscopic al sputei (colorația *Gram*) s-a efectuat la 18 (8,45%) bolnavi. Eozinofilele în spută au fost prezente la 12 persoane, fiind într-o cantitate neînsemnată. Examenul microbiologic al sputei a identificat agenți patogeni în cantități mari, cu prezența prioritară a florei cocice – la 12 (66,67%) pacienți cu BPOC, izolată în perioada de exacerbare (asociere de microorganisme – în 6 (50,00%) cazuri). Dintre pacienții cu BPOC din Lotul I, agenții patogeni etiologic semnificativi au fost identificați în 10 (45,87%) cazuri și, în Lotul II – în 8 (44,44%) cazuri ($p > 0,05$). La pacienții cu BPOC din Lotul I, *S. pneumoniae* a fost principalul agent etiologic de exacerbare a bolii, comparativ cu pacienții din Lotul II.

3.7. Rezultatele testului CAT, Scorului mMRC, Indicelui de comorbiditate Charlson și a scorului CODEX

Rezultatele testului CAT a demonstrat o variabilitate neînsemnată ($p_{L2-L1} > 0,05$) între loturile de studiu – $14,14 \pm 6,45$ vs $15,13 \pm 6,45$, respectiv, și a fost mai mare la bărbații în vârstă, cu impact asupra calității vieții. Scorul total al testului CAT, la pacienții cu exacerbări frecvente din Lotul total era de $23,3 \pm 5,34$ puncte, iar la cei cu exacerbări rare – $11,6 \pm 5,36$ puncte ($p < 0.0001$).

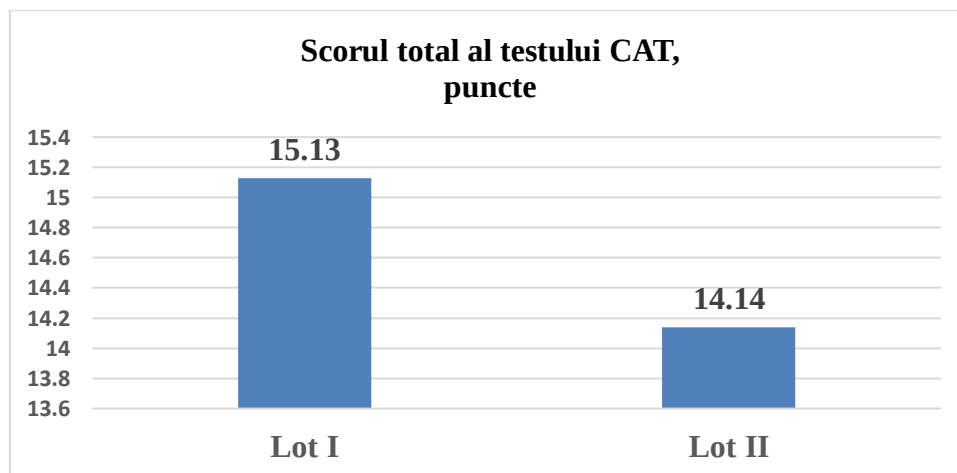


Figura 3.2. Rezultatele testului de evaluare a chestionarului CAT, la pacienții cu BPOC.

Diferențe semnificative, între pacienții din Loturile I și II ($15,13$ vs $14,14$ $p_{L2-L1} > 0,05$), în funcție de CAT și în scorul mMRC ($3,10$ vs $2,87$, respectiv, $p_{L2-L1} > 0,05$) nu au fost atestate, deși calitatea vieții evaluată în baza chestionarului CAT a fost afectată semnificativ, la pacienții cu exacerbări frecvente (Figura 3.2). Prelucrând datele obținute în baza chestionarului CAT, s-a

remarcat faptul că nivelul de speranță a vieții la pacienții cu BPOC, cu exacerbări frecvente, era sever afectat.

Atât Indicele de comorbiditate *Charlson*, cât și Scorul *CODEX* (Tabelul 3.13) au atestat valori semnificativ mai mari, la persoanele din Lotul II, față de cele din Lotul I ($4,25 \pm 1.21$ vs $3,77 \pm 1.21$, Î 95% 0.39-0.56, $p < 0,0001$) și $3,33 \pm 1.14$ vs. $2,43 \pm 1.14$, Î 95 0.81-0.98, $p < 0,0001$, respectiv).

Tabelul 3.13. Indicele de comorbiditate *Charlson* și Scorul *CODEX*, la pacienții cu BPOC

Itemi	Lotul I	Lotul II	Deviația-standard	Î 95%	pL1-L2
<i>Charlson</i>	3,77	4,25	1.21	0.39-0.56	<0,0001
<i>CODEX</i>	2,43	3,33	1.14	0.81-0.98	<0,0001

3.8. Evaluarea ratei comorbidităților generale

Analizând datele comorbidităților generale (Tabelul 3.14), 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%). Nu s-a observat nicio diferență importantă la nivelurile de sex și vârstă ($p > 0,05$).

Tabelul 3.14. 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

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

Rezultatele investigației paraclinice (Tabelul 3.15) nu au evidențiat diferențe statistice referitoare la nivelul de hemoglobină la pacienții din loturile comparate: Lotul I vs Lotul II, atât la estimarea Mn ($135,00$ 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 3.15. Parametrii paraclinici relevanți, la pacienții cu BPOC

Itemi		Lotul	
		I	II
Hb, g/L	Mediana	135,000	135,000
	Deviația-standard	22,4752	24,0371
	Minimum	56,0	13,7
	Maximum	202,0	179,0
	Percentilele 25	120,000	124,000
	Percentilele 75	150,000	146,000
Eritrocitele, $\times 10^{12}/L$	Mediana	4,7000	4,5000
	Deviația-standard	,69840	,64968
	Minimum	2,10	2,10
	Maximum	6,90	6,20
	Percentilele 25	4,3000	4,2000
	Percentilele 75	5,1000	4,9300
Leucocitele, $\times 10^9/L$	Mediana	10,6000	10,1000
	Deviația-standard	5,02193	4,71057
	Minimum	2,30	2,30
	Maximum	37,40	37,40
	Percentilele 25	7,9000	7,0000
	Percentilele 75	12,6000	12,6000
VSH-ul, mm/oră	Mediana	15,000	21,000
	Deviația-standard	14,4636	16,3677
	Minimum	0,0	2,0
	Maximum	66,0	66,0
	Percentilele 25	6,500	10,000
	Percentilele 75	25,000	34,000

Datele investigației hemogramei nu au relevat diferențe statistice referitoare la numărul de eritrocite în sângele periferic al pacienților din loturile comparate: Lotul I vs Lotul II, atât la estimarea Mn (4,70 vs 4,50, respectiv, cât și la nivel de percentile 75 (5,10 vs 4,93, respectiv) și la nivel de percentile 25 (4,30 vs 4,20, respectiv).

Estimarea de elemente ale sângelui periferic (Tabelul 3.16), la pacienții cu BPOC, a arătat o valoare medie a eritrocitelor de $4.58 \times 10^{12} \pm 0.67/L$, nivel mai înalt la pacienții din Lotul I versus pacienții din Lotul II ($4,64$ vs $4,52 \times 10^9 \pm 0.67$, ÎÎ 95% 0.00-0.23, $p_{L1-L2} < 0,05$).

S-a atestat tendința de anemie, la pacienții, cu tipul cutiei toracice emfizematos *pink puffer*, normoponderali, iar la cei, cu tipul bronșic *blue bloater*, obezi – policitemie, cu creșterea hemoglobinei $> 120g/l$ și a eritrocitelor de peste $5,64 \times 10^{12}/l$.

Tabelul 3. 16. 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	23,7 2	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 3.3.), la pacienții din loturile comparate: Lotul I vs Lotul II, atât la estimarea Mn (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).

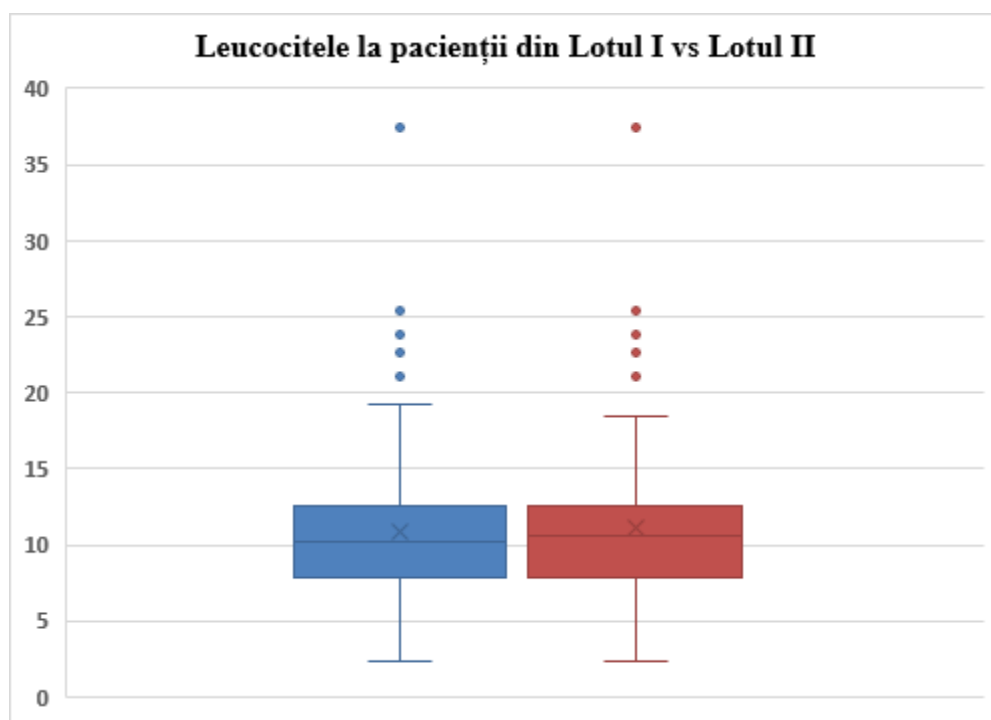


Figura 3.3. Analiza Box&Whisker a numărului de leucocite în sângele periferic, la pacienții cu BPOC.

Nivelurile medii ale raportului neutrofile/leucocite (RNL), la toți pacienții cu BPOC (Figura 3.4), 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).

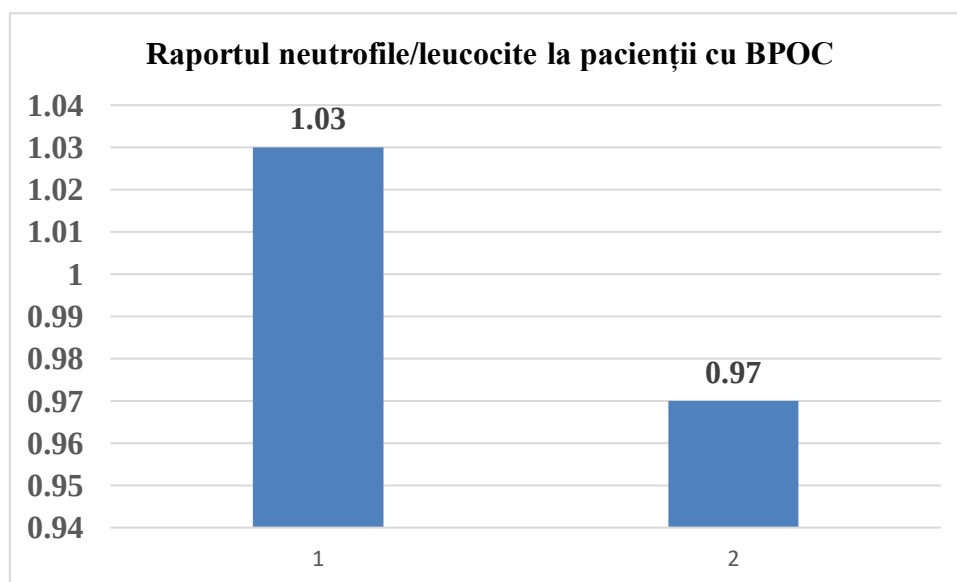


Figura 3.4. Raportul neutrofile/leucocite, la pacienții cu BPOC.

Creșterea concentrației de eozinofile în sânge a fost atestată la doar 76 (17,84%) din toți subiecții supuși studiului; a variat, predominant, la pacienții din Lotul I, spre deosebire de cei din Lotul II (2,1 vs 1,59, ÎÎ 95% 0.20-0.63, $p < 0,0001$, respectiv).

S-au atins diferențe statistice la nivel de comparare a VSH-ului, la pacienții din loturile cercetate: Lotul I vs Lotul II, atât la estimarea Mn (15,00 vs 21,00 mm/oră, respectiv), cât și la nivel de percentile 75 (34,00 vs 25,00 mm/h, respectiv) și la nivel de percentile 25 (6,50 vs 10,00 mm/ oră, respectiv).

Valoarea medie a VSH-ului, la pacienții incluși în studiu, a fost de $20.62 \pm 1,3$ mm/oră. La pacienții din Lotul I, VSH-ul a fost de $18,05 \pm 1,50$ mm/ oră, iar la pacienții din Lotul II – de $23,72 \pm 15.59$ mm/ oră. Nivelul mărit de VSH a fost depistat la 149 (34,98%) de persoane. din ambele loturi de comparație (Lotul II și Lotul I) și s-a estimat o diferență semnificativă ($p_{L1-L2} < 0,0001$).

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

Rezultatele investigației paraclinice (Tabelul 3.17) nu au evidențiat diferențe statistice la nivel de glicemie, la pacienții din loturile comparate: Lotul I vs Lotul II, atât la estimarea Mn (5,90 vs 5,95 mmol/L, respectiv, cât și la nivel de percentile 75 (7,47 vs 7,70 mmol/L, respectiv) și la nivel de percentile 25 (5,20 vs 5,20 mmol/l, respectiv). Valoarea medie a glicemiei s-a constatat a fi de 6.95 ± 3.11 mmol/l; la pacienții din Lotul I, valoarea medie a fost de $6,73 \pm 0,78$ mmol/L și, la pacienții din Lotul II – de $7,19 \pm 0,93$ mmol/L ($p_{L1-L2} < 0,001$).

Datele investigației, la nivel de variabilă creatinină, au fost comparabile la pacienții din loturile cercetate: Lotul I și Lotul II, atât la estimarea de Mn (79,50 vs 84,00 μ mol/L, respectiv), cât și de percentile 75 (100,25 vs 108,00 μ mol/L, respectiv) și de percentile 25 (68,00 vs 70,00 μ mol/L, respectiv).

La examenul biochimic al sângelui, nivelul de creatinină nu a depășit valorile de normă, valoarea medie fiind de $90,44 \pm 78,87$ μ mol/L, iar, la pacienții din Lotul II, a predominat, spre deosebire de cei din Lotul I ($98,92$ vs $82,74$ μ mol/L, Î 95% 5.67-26.68, $p < 0,05$, respectiv).

Rezultatele investigației, la nivel de variabilă uree, au fost comparabile la pacienții din loturile cercetate: Lotul I și Lotul II, atât la estimarea de Mn (8,05 vs 7,30 mmol/L, respectiv), cât și de percentile 75 (9,75 vs 9,40 mmol/L, respectiv) și de percentile 25 (6,30 vs 5,80 mmol/L, respectiv).

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, Î 95% 4.45-5.70, $p < 0,001$, respectiv).

Tabelul 3.17. Parametrii biochimici relevanți, la pacienții cu BPOC

Itemii		Lotul	
		I	II
Glucoza sângelui, mmol/L	Mediana	5,9000	5,9500
	Deviația-standard	2,64068	3,55600
	Minimum	3,30	3,30
	Maximum	18,90	23,90
	Percentilele 25	5,2000	5,2000
	Percentilele 75	7,4750	7,7000
Creatinina, μmol/L	Mediana	79,5000	84,0000
	Deviația-standard	56,29107	96,44992
	Minimum	,05	,05
	Maximum	490,00	880,00
	Percentilele 25	68,0000	70,0000
	Percentilele 75	100,2500	108,0000
Ureea, mmol/L	Mediana	8,050	7,3000
	Deviația-standard	11,6479	6,63666
	Minimum	3,6	3,50
	Maximum	90,0	80,00
	Percentilele 25	6,300	5,8000
	Percentilele 75	9,750	9,4000
ALAT, U/L	Mediana	29,000	34,000
	Deviația-standard	24,0983	25,1403
	Minimum	10,0	10,0
	Maximum	104,0	162,0
	Percentilele 25	18,000	20,500
	Percentilele 75	46,750	47,000
ASAT, U/L	Mediana	28,000	28,500
	Deviația-standard	24,2811	45,6963
	Minimum	9,0	5,0
	Maximum	191,0	239,0
	Percentilele 25	21,000	21,000
	Percentilele 75	39,000	50,900
Fibrinogenul, g/L	Mediana	3,3000	3,700
	Deviația-standard	1,25333	1,2212
	Minimum	1,90	1,9
	Maximum	9,00	9,0
	Percentilele 25	2,8000	2,800
	Percentilele 75	4,4000	4,600
Protrombina, %	Mediana	88,000	88,000
	Deviația-standard	15,2573	20,3327
	Minimum	3,0	3,0
	Maximum	120,0	120,0
	Percentilele 25	80,000	78,500
	Percentilele 75	97,000	100,000
VEMS, mm/oră	Mediana	61,000	65,000
	Deviația-standard	20,4329	21,9528
	Minimum	24,0	15,0
	Maximum	92,0	99,0
	Percentilele 25	35,500	45,750
	Percentilele 75	75,500	78,000

Valoarea medie a transaminazei ALAT a fost de $37.57 \pm 9,16$ U/L; la pacienții din Lotul I valoarea medie – de $36,26 \pm 1,09$ U/L, iar la cei din Lotul II – de $39,16 \pm 1,01$ U/L ($p_{1-2} > 0,05$).

Datele investigației, la nivel de variabilă ASAT, nu s-au deosebit la pacienții din loturile cercetate: Lotul I și Lotul II, atât la estimarea de Mn (28,50 vs 28,00 U/L, respectiv), cât și de percentile 25 (21,00 vs 21,00 U/L, respectiv), dar au fost mai mari la nivel de percentile 75, la cei din Lotul II (39,00 vs 50,90 U/L, respectiv). Valoarea medie ASAT a fost de 39.94 ± 35.91 U/L; la pacienții din Lotul I, valoarea medie – de $35,21 \pm 1,9$ U/L, iar la cei din Lotul II – de $45,68 \pm 1,67$ (pL1-L2<0,0001). Datele investigației, la nivel de variabilă fibrinogen, au fost comparabile la pacienții din loturile cercetate: Lotul I și Lotul II, atât la estimarea de Mn (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 (pL1-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 de Mn (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).

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

Investigarea biomarkerilor cardiaci (Tabelul 3.18) 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 3.18. 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, $\hat{I} \ 95\%: 0,46-0,61$, respectiv, $p_{L1-L2} < 0,0001$.

Datele investigației, la nivel de variabilă Tn I, au fost statistic mai mari la compararea pacienților din Lotul II față de cei din Lotul I, atât la estimarea de Mn ($0,59$ 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).

Tabelul 3. 19. Distribuția pacienților cu BPOC, din Lotul total, în funcție de valorile troponinei I cardiace

Valoarea Tr I (ng/ml)	Frecvența	Procentele	
0,06-1,1	164	38,5	$p < 0,0001$
1,2-2,2	16	3,8	
2,3-3,3	13	3,1	$p < 0,0001$
3,4-4,4	6	1,4	
4,5-6	2	0,5	$p > 0,05$
≥ 7	1	0,2	
În total:	224	47,4	

Distribuția pacienților cu BPOC (Tabelul 3.19) 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.

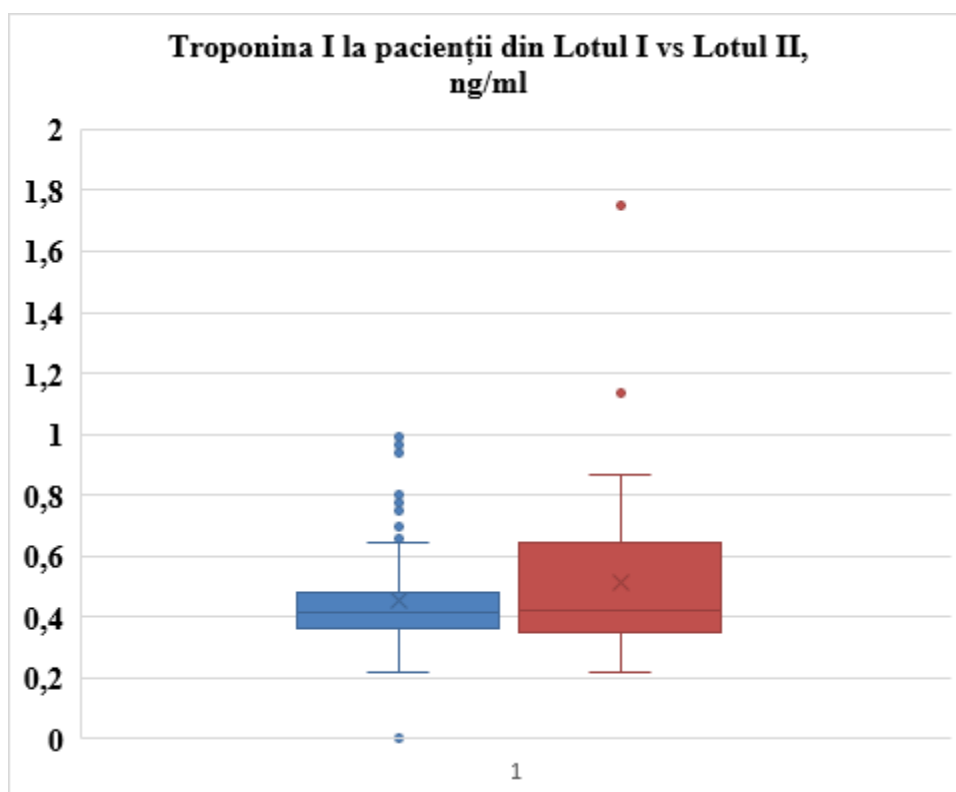


Figura 3.5. Valoarea troponinei I cardiace, la pacienții din Lotul I și din Lotul II.

Analiza Box&Whisker (Figura 3.5.) 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.

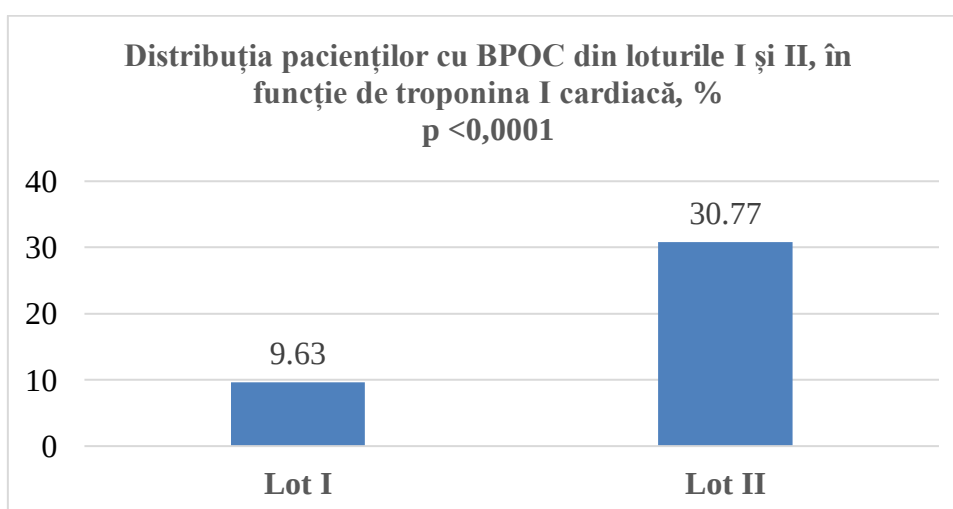


Figura 3.6. Distribuția pacienților cu BPOC din Loturile I și II, în funcție de troponina I cardiacă.

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 – 21 (9,63%) de cazuri; respectiv, ÎÎ 95%:13.65 - 28.47, $p < 0.0001$ (Figura 3.6).

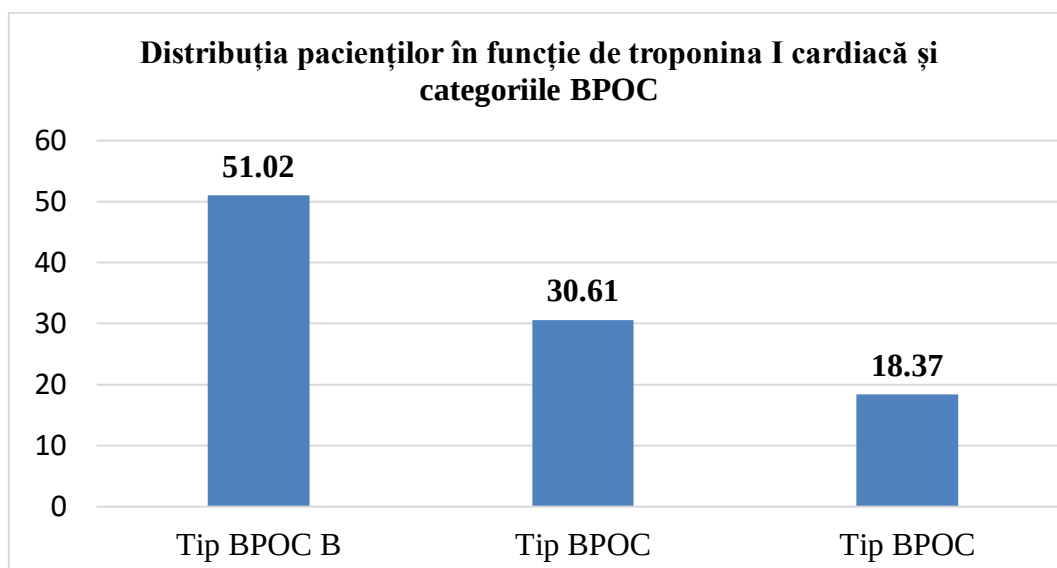


Figura 3.7. Distribuția pacienților, în funcție de troponina I cardiacă și de categoriile BPOC.

Distribuția pacienților cu BPOC din Lotul total, în funcție de troponina I (Tn I) cardiacă și de categoriile B, C, D (Figura 3.7.) 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, ÎÎ 95%: 4.32- 38.34, $p_{B-D} = 0.0154$ și, respectiv – 28 (60,86%) vs 20 (39,21%), ÎÎ 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 ($p > 0,05$).

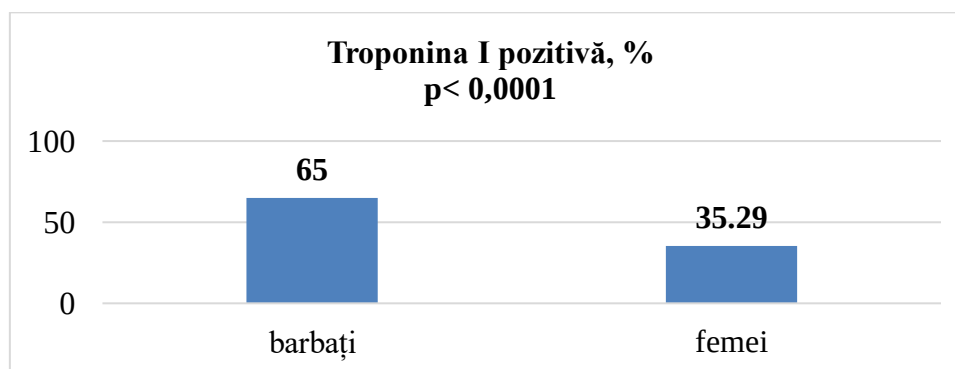


Figura 3.8. Distribuția pacienților cu BPOC din Lotul II, în funcție de troponina I cardiacă și de sex.

Distribuția pacienților cu BPOC din Lotul II în funcție de Tn I cardiacă și de sex (Figura 3.8.) a demonstrat predominarea bărbaților cu un biomarker cardiac pozitiv, în comparație cu femeile – 52 (65,00%) vs 12 (35,29%), respectiv, $p < 0.0001$.

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 Mn (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 Mn – 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; Î 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; Î 95%: 11.50-12.61; $p = 0.0120$. A existat o corelație semnificativă între concentrația serică a BNP și vârsta pacienților ($p = 0,01$).

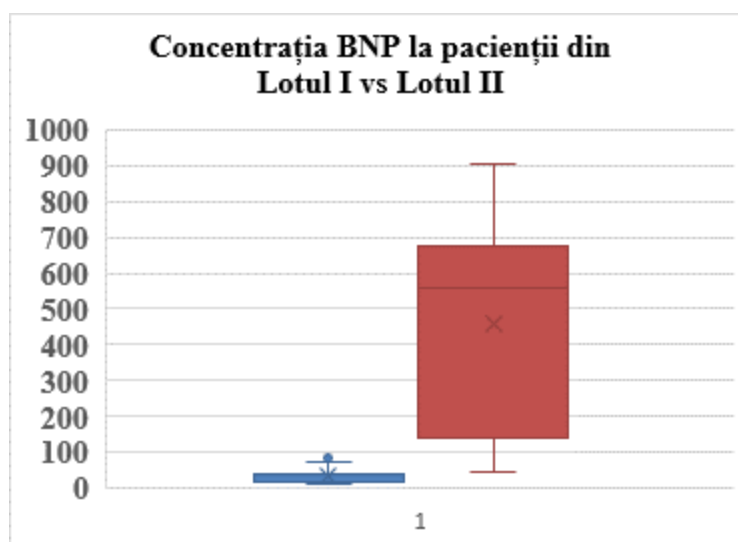


Figura 3.9. Analiza Box&Whisker. Peptida natriuretică la pacienții din Lotul I, în comparație cu cei din Lotul II.

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, Î 95%: 831.73-861.26, $p_{L1-L2} < 0,0001$, confirmat și prin analiza Box&Whisker. Pe diagramă de tip BoxpLot (Figura

3.9) 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 ($SpO_2 < 90\%$).

Tabelul 3.20. Distribuția pacienților cu BPOC din Lotul total, în funcție de valorile BNP

BNP (pg/ml)	Nr pacienți	%	p
>35,0	1	0,5	= 0.1811
35,1 - 100,0	10	4,8	
100,1 - 300,0	9	4,3	= 0.5022
300,1 - 500,0	4	1,9	
500,1 - 1000,0	26	12,4	= 0.3950
1000,1 - 1500,0	15	7,2	
>1500,1	22	10,5	

Distribuția pacienților cu BPOC (Tabelul 3.20) 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 pg/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 3.21. 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	pB-C = 0.0032 pB-D = 0.0009 pC-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; pB-C= 0.0032 (Tabelul 3.21).

Estimarea curbelor ROC pentru Tn I și BNP (Figura 3.10), 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 Tn I, care are o arie de 0,468 cu o performanță mai slabă decât BNP.

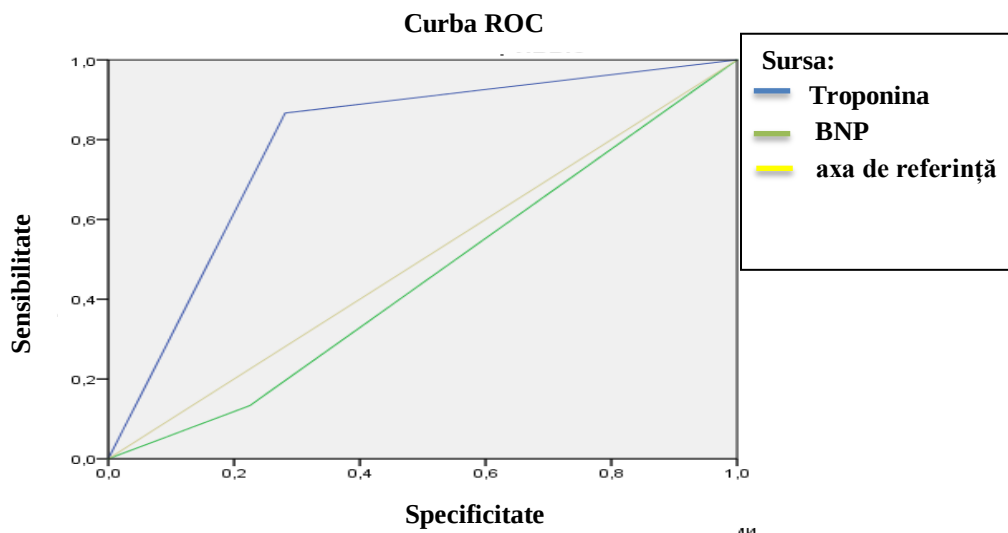


Figura 3.10. Curbele ROC pentru TnI și BNP, la pacienții din Lotul total.

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 Tn I (0,867 vs 0,468, respectiv).

Profilul lipidic standard (Tabelul 3.22) a inclus: nivelul de trigliceride, colesterolul total, precum și conținutul în colesterol al lipoproteinelor, cu o densitate înaltă (HDL-colesterol) și al lipoproteinelor, cu o densitate joasă (LDL-colesterol).

Tabelul 3.22. Valorile parametrilor lipidici, la pacienții cu BPOC din Loturile I și II

Parametrii lipidici, mmol/l	Lotul I	Lotul II	Deviația-standard	ÎÎ 95%	pL1-L2
CT	5,10	4,87	1.90	0.13 - 0.59	>0,05
TG	1,24	1,38	0.71	0.00-0.27	<0,05
HDL-C	3,96	1,19	0.60	2.64 - 2.89	<0,0001
LDL-C	1,36	2,53	1.16	0.94-1.39	<0,0001

Notă: CT – colesterolul total; TG – trigliceridele; HDL-C – lipoproteinele cu o densitate înaltă; LDL-C – lipoproteinele cu o densitate joasă.

Rezultatele investigației lipidogramei (Tabelul 3.22) au fost comparabile la pacienții din loturile cercetate: Lotul I și Lotul II, atât la estimarea Mn (5,85 vs 4,75 mmol/l, respectiv), cât și la nivel de percentile 75 (5,90 vs 5,88 mmol/l, respectiv) și la nivel de percentile 25 (4,00 vs 3,80 mmol/l, respectiv).

Valoarea medie a nivelului de colesterol a constituit 4.98 ± 1.90 mmol/l (Mn 4.80 ± 1.90 mmol/l) și nu s-a deosebit semnificativ la pacienții din Lotul II, în comparație cu pacienții din Lotul I – 4,87 vs 5,10, respectiv, $p_{L1-L2} > 0,05$.

Hipercolesterolemia de hotar existentă a fost înregistrată la 84 (19,71%) de pacienți: 47,9% dintre bărbați și 52,8% dintre femei. Hipercolesterolemie severă a fost atestată la doar 1,5% dintre bărbați ($p = 0,001$). Distribuția dintre grupuri de vârstă a fost omogenă, deși s-a observat o tendință de creștere odată cu vârsta ($p=0,01$).

Rezultatele investigației, la nivel de variabila LDL-Colesterol au arătat o diferență statistică, la pacienții din Lotul II față de cei incluși în Lotul I, atât la estimarea Mn (2,28 vs 1,28 mMol/l, respectiv), cât și la nivel de percentile 75 (3,43 vs 1,78 mMol/l, respectiv). Valoarea medie a nivelului de LDL-Colesterol, în Lotul general, corespundea valorilor în limitele normei – 2.26 ± 1.16 mmol/l; și a fost mai mare la pacienții din Lotul II, în comparație cu pacienții din Lotul I, constituind 2.53 ± 1.16 mmol/l vs 1.36 ± 1.16 mmol/l, Î: 95% 0.94-1.39; $p < 0.0001$.

Datele cercetării, la nivel de variabilă trigliceride (TG), au relevat următoarele: valoarea medie nu s-a deosebit statistic la pacienții din loturile cercetate: Lotul I și Lotul II, atât la estimarea de Mn (1,18 vs 1,20 mmol/l, respectiv), dar a fost mai mare la cei din Lotul II, la nivel de percentile 25 (0,80 vs 0,92 mmol/l, respectiv) și de percentile 75 (1,41 vs 1,75 mmol/l, respectiv). Mediana TG a fost de 1.18 ± 0.71 , la pacienții din Lotul total, și valoarea medie a fost mai mare, la pacienții din Lotul II, în comparație cu pacienții din Lotul I, constituind 1.38 ± 0.71 mmol/l vs 1.24 ± 0.71 mmol/l, Î 95%: 0.00-0,27, $p_{L1-L2} < 0,05$.

Tabelul 3.23. Valoarea colesterolului total la pacienți, în funcție de grupurile BPOC

Grupul BPOC	Sexul	Colesterolul total	p b-f
Grupul BPOC B	bărbați (n=94)	4.23 ± 0.12	$p < 0,001$
	femei (n=78)	5.43 ± 0.24	
Grupul BPOC C	bărbați (n=91)	4.68 ± 0.07	$p = 0,632$
	femei (n=53)	4.58 ± 0.08	
Grupul BPOC D	bărbați (n=83)	5.32 ± 0.08	$p = 0,125$
	femei (n=27)	5.65 ± 0.13	

Valoarea medie a colesterolului total, la bărbați (Tabelul 3.23), corespundea valorilor în limitele normei – $4,74 \pm 0,5$ mmol/l, dar, la femei, a fost comparabilă cu un nivel ridicat, de hotar, de hipercolesterolemie, în valoare de $5,22 \pm 0,9$ mmol/l.

3.12. 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).

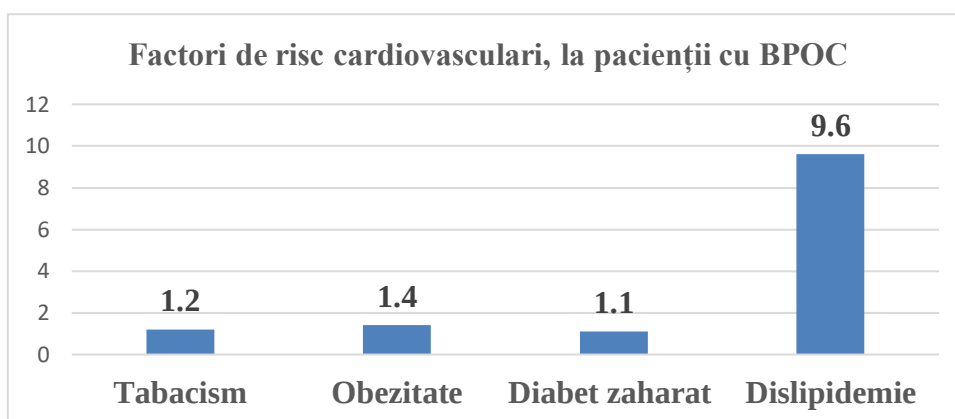


Figura 3.11. Raportul șanselor factorilor de risc, la pacienții cu BPOC.

3.13. Sinteza capitolului 3

Imaginea de ansamblu a pacienților cu BPOC, sub aspectul caracteristicilor personale, a evidențiat: predominarea paternului sindromului obstructiv, cu prezența cianozei, de diverse grade de intensitate, la inspecția tegumentelor; *weezing*; raluri sibilante; o formă a cutiei toracice de tip emfizematos, cu orizontalizarea coastelor; sonoritate pulmonară crescută; tahipnee; tuse prezentă la majoritatea pacienților și dispnee, cu caracter expirator, apreciată prin scala mMRC, care nu se deosebeau semnificativ între loturile de comparație ($p_{L1-L2} > 0,05$). Explorările ventilației pulmonare au confirmat prezența sindromului bronhoobstructiv la toți pacienții; astfel, volumul expirator maxim 1 secundă (VEMS), capacitatea pulmonară și Indicele *Tiffeneau* au fost mai reduse la pacienții cu BPOC, în prezența CCV. Prin explorarea ventilației pulmonare, s-a înregistrat prezența unui sindrom bronhoobstructiv, la toți pacienții incluși în studiu, cu grade moderat și sever de dereglare a permeabilității bronhiilor. Investigarea gazelor arteriale a relevat faptul că pH, presiunea parțială a dioxidului de carbon au fost mai reduse la pacienții cu BPOC, coexistentă cu CCV, deși presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial și saturația de oxigen în sângele arterial nu se deosebeau statistic. Rezultatele testului *CAT* a fost

mai mare la bărbații în vârstă, cu exacerbări frecvente, cu impact nociv asupra calității vieții ($p < 0.0001$). Atât Indicele de comorbiditate *Charlson*, cât și Scorul *CODEX* au arătat valori semnificativ mai mari, la persoanele din Lotul II versus cele din Lotul I ($p < 0,0001$). Prezența procesului inflamator a fost confirmat printr-un nivel înalt al raportului neutrofile/leucocite (RNL) și PCR, în sângele prelevat de la pacienți; semnificativ mai mare la pacienții din Lotul I, în comparație cu pacienții din Lotul II ($p < 0,0001$). Creșterea troponinei I cardiace (Tn I), 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 subiecții incluși în Lotul II, în comparație cu cei din Lotul I, în mod predominant, la bărbații cu BPOC, din grupul D. Rezultatele investigației, la nivel de variabilă BNP, au arătat creștere la 98 (23,00%) de pacienți, mai frecvent la bărbați, spre deosebire de femei – 54 (12,68%) vs 33 (7,74%), ÎI 95%: 11.50-12.61, $p = 0.0120$. A existat o corelație semnificativă între concentrația serică a BNP cu vârsta pacienților ($p = 0,01$) și cu hipoxemia, iar nivelul maxim al BNP a fost detectat la pacienții cu hipoxemie ($SpO_2 < 90\%$). Analizând *Raportul șanselor* (RȘ) s-a constatat: dintre factorii de risc studiați, toate valorile RȘ au fost mai mari de unu și intervalul de încredere cu valori apropiate de RȘ, calculate; sugerând interdependența pozitivă între factorii de risc cardiovasculari, cum ar fi obezitatea, dislipidemia, fumatul, diabetul zaharat și prezența CCV, la pacienții cu BPOC.

4. EVALUAREA ASOCIERILOR COMORBIDITĂȚILOR CARDIOVASCULARE CU VARIANTELE CLINICE ALE BPOC ÎN EVALUAREA PERSONALIZATĂ A PACIENȚILOR

4.1. 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.

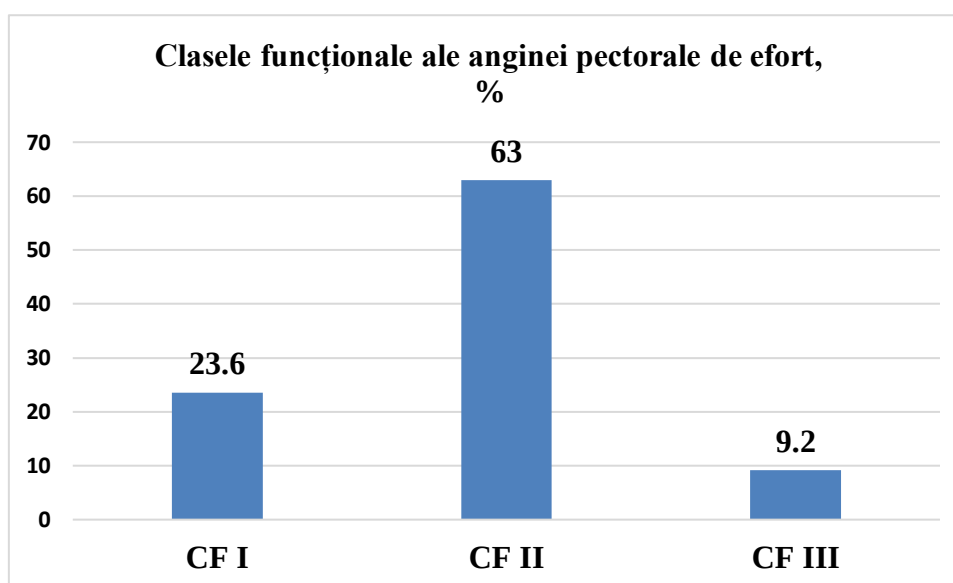


Figura 4.1. Distribuția pacienților cu BPOC și cu CPI, în funcție de clasele funcționale ale anginei pectorale de efort. Notă: CF – clasa funcțională.

Distribuția pacienților cu BPOC și cu CPI, în funcție de clasele funcționale (CF) ale anginei pectorale de efort (Figura 4.1), 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 4.2) a arătat

că la pacienții cu BPOC, atât bărbații, cât și femeile se confruntă cu un grad ridicat de hipertensiune arterială.

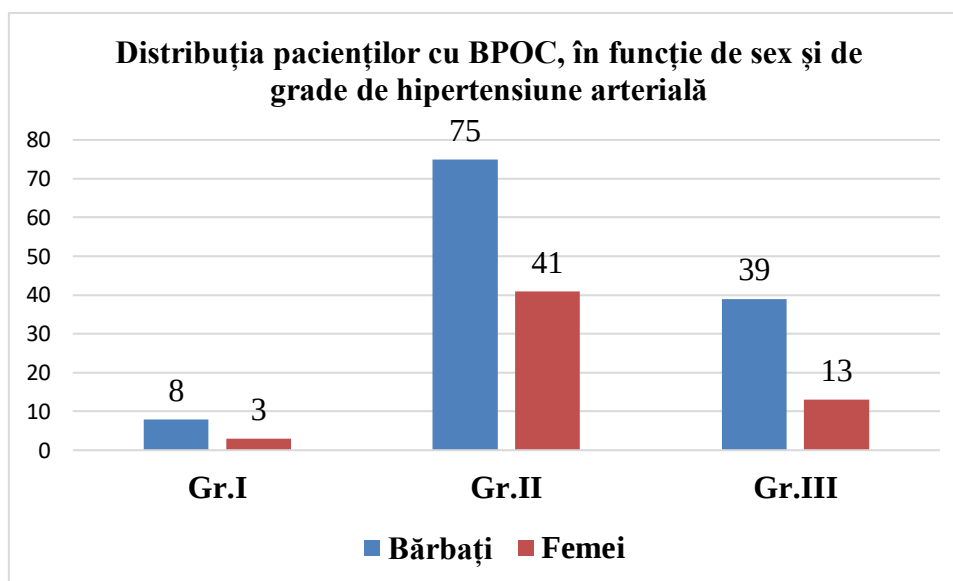


Figura 4.2. Distribuția pacienților cu BPOC din Lotul II, în funcție de sex și de grade de hipertensiune arterială.

Stratificarea pacienților din Lotul II, în funcție de sex, tipuri de BPOC și de grade de hipertensiune arterială, a reliefat diferențe statistice în sublotul de femei: numărul de femei cu HTA, gradul II, din categoria B a predominat categoriile C, D – 50 (11,73%) vs 23 (5,39%) vs 20 (4,69%), respectiv, $p_{B-C}=0.05$ și $p_{B-D}=0.05$. Distribuția pacienților cu BPOC, în funcție de categorii, *gender* și durata de manifestare a hipertensiunii arteriale a arătat că nu au fost găsite diferențe veridice. În rândul pacienților cu BPOC, durata de evoluție a hipertensiunii arteriale a fost înregistrată în medie de $9,2 \pm 0,5$ ani, durata BPOC – $8,6 \pm 0,2$ ani, iar la bărbații cu BPOC din grupul C, a depășit durata de dezvoltare a hipertensiunii arteriale în medie cu 2 ani.

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 4.1) 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 blocul complet de ram drept a fasciculusului 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 4.1. 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
Blocaj 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%), ÎÎ 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%), ÎÎ 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%), ÎÎ 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%), ÎÎ 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 pacienți cu BPOC, grade moderat și sever – în 24,6% din cazuri ($p = 0,07$).

4.2. 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 4.2).

Tabelul 4.2. 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.

Indicatorii ecocardiografici nu au relevat diferențe statistice referitoare la diametrul telediastolic al ventriculului stâng (DDVS), la pacienții din Lotul I și din Lotul II, atât la estimarea Mn (54,00 vs 54,00 mm, respectiv), cât și la nivel de percentile 75 (56,00 vs 55,00 vs 59,00 mm, respectiv) și la nivel de percentile 25 (48,00 vs 48,00 vs 50,00 mm, respectiv). Rezultatele ecocardiografice obținute nu au evidențiat deosebiri veridice referitoare la diametrul telesistolic al ventriculului stâng (DSVS), la pacienții din loturile comparate: Lotul I și Lotul II, atât la estimarea Mn (41,00 vs 41,00 mm, respectiv), cât și la nivel de percentile 75 (43,00 vs 47,00 mm, respectiv) și la nivel de percentile 25 (37,00 vs 37,00 mm, respectiv). S-au atins diferențe statistice privitoare la compararea indicatorului ecocardiografic DDVS, la pacienții din Lotul I și din Lotul II, atât la estimarea Mn (32,00 vs 41,00 mm, respectiv), cât și la nivel de percentile 75 (42,75 vs 53,00 mm, respectiv) și la nivel de percentile 25 (28,50 vs 53,00 mm, respectiv). S-a atestat reducerea veridică a procentajului fracției de ejeție a ventriculului stâng

(FE), estimat ecocardiografic, la pacienții din Lotul II față de cei din Lotul I, atât la estimarea Mn (46,00 vs 55,00 %, respectiv), cât și la nivel de percentile 25 (38,00 vs 48,00 mm, respectiv).

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) ($44,08 \pm 23,00$ vs $38,35 \pm 23,00$ mm, Î 95%: -10.11-1.34, $p < 0,01$, respectiv); DDVS ($54,57 \pm 9,11$ vs $51,19 \pm 9,11$ mm, Î 95%: 1.64-5.11, $p < 0,001$); DSVS ($48,65 \pm 18,82$ vs $40,13 \pm 18,82$ mm, 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 ($12,20 \pm 2,40$ vs $11,28 \pm 2,40$ mm, 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 4.2).

Concomitent cu progresia obstrucției bronșice, crește 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 ($46,73 \pm 1,23$ v.s $42,50 \pm 8,75$ mmHg, $p < 0,001$). Hipertensiunea pulmonară moderată, însoțită de dereglarea permeabilității bronșice moderate, a fost prezentă la toți pacienții, pe când hipertensiunea pulmonară severă, cu obstrucție bronșică moderată și severă, s-a constatată la 11 bolnavi. 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. Concomitent, majorarea presiunii sistolice a arterei pulmonare induce modificarea dimensiunilor diastolice ale VD. Astfel, la bolnavii cu o obstrucție severă, dimensiunea VD constituia $45,13 \pm 6,48$ mm și nu se deosebea de valoarea medie a VD $45,58 \pm 4,37$ mm, la pacienții din Lotul II; $p > 0,05$. Nu s-a atestat vreo diferență între indicatorii VD, la pacienții cu BPOC, însoțită de CCV, și la pacienții cu BPOC izolată ($p = 0,439$). 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.

4. 3. Performanța testului de mers timp de 6 minute

Distanța parcursă timp de 6 minute la 196 (46,00%) de pacienți a fost mai scurtă de <350 m (în medie: 248 ± 32 m), în timp ce restul subiecților – 230 (53%) de pacienți – au parcurs distanța >350 m (în medie: 435 ± 57 m). Pacienții, cu un parcurs al distanței de 6M < 350 m, au fost preponderent femei (60,20% dintre femei vs 39,80% dintre bărbați). Totodată, s-au atestat exacerbări spitalizate (12% vs 6%); dispneea mMRC cu grade moderat și sever (77% vs 38%); CCV, raportate de către pacienți (59% vs 50%) și utilizatorii de oxigen în timpul probei (16% vs 3%), spre deosebire de subiecții capabili să meargă >350 m. Prezența bolilor cardiovasculare, raportate de către pacienți, și antecedentele anterioare de spitalizare au afectat capacitatea de parcurs la testul de 6 minute.

4.4. 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 4.3).

Tabelul 4.3. Distribuția pacienților cu BPOC, în funcție de clasele funcționale în insuficiența cardiacă cronică, conform clasificării NYHA

ICC NYHA	Lotul I	Lotul II	ÎÎ 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

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%), ÎÎ 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%), ÎÎ 95%: 1.06-2.93, respectiv; $p < 0.0001$.

4.5. 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 (Tabelul 4.4), 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%), ÎÎ 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 asociere 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. Afectarea de perete anterior al ventriculului stâng a fost înregistrată în grupul principal la 38 (31,9%) de pacienți, de perete inferior – la 64 (53,8%), de perete lateral – la 17 (14,3%) pacienți.

Tabelul 4.4. Caracteristicile comparative ale leziunilor aterosclerotice ale patului coronarian în funcție de grupul BPOC, la pacienții cu BPOC din Lotul II

Grupul	1 vas	2 vase	3 vase	ÎÎ 95%	p
BPOC	19 (47,50%)	2 (5,00%)	17 (42,50%)	23.94-57.93 19.38- 53.22 16.12- 25.51	P1-2< 0.0001 P2-3= 0.0001 P1-3= 0.6551
Grupul B	8 (42,11%)	0	9 (52,94%)	25.64- 57.43 35.53-67.45 10.63-30.95	P1-2< 0.0001 P2-3= 0.0001 P1-3 = 0.3352
Grupul C	11 (57,89%)	2 (100,00%)	4 (23,52%)	25.64-57.43 59.03- 86.92 12.86-51.79	P1-2< 0.0001 P2-3= 0.0001 P1-3 =0.0019
Grupul D	0	0	4 (23,52%)	9.88-38.60	P2-3 = 0.0012

Numărul de stenoze, la nivelul trunchiului arterei coronare stângi (stenoze per total, semnificativ din punct de vedere hemodinamic) a fost comparabil în ambele grupuri.

Nivelul de semnificație statistică, pentru diferențele dintre loturi, a fost atins și pentru toate ocluziunile și stenozele critice, dar nu și pentru ocluziunile și stenozele critice ale ramurilor principale ale arterelor coronare; fapt explicat prin aceea că o mare parte dintre toți pacienții din ambele grupuri, au fost pacienți cu IM, care au suportat o astfel de leziune în arteră, asociată cu infarctul, stare de lucruri care ar putea nivela diferențele. La toate nivelurile arterelor coronare, proximale și distal, severitatea leziunii a fost evaluată în funcție de numărul total al stenzelor de toate tipurile, mai mare la pacienții cu BPOC, asociată cu IM, în comparație cu pacienții cu BPOC, nediagnosticați cu IM.

În grupul pacienților cu BPOC, stenozele ramurilor de ordinul doi au fost mai frecvente ($p = 0,003$). O altă caracteristică distinctivă a leziunilor aterosclerotice din grupul BPOC a fost predominanța stenzelor extinse la acești pacienți și leziunile difuze. Drept rezultat, s-au atins diferențe semnificative, veridice statistic, la aproape toți parametrii, ceea ce caracterizează leziunea patului coronarian, cu excepția leziunii la nivel de arteră coronară stângă și cu excepția calcificării. Numărul de stenturi per pacient, în grupul de studiu, la pacienții din Lotul II a fost de 1,4; la pacienții cu IM – de 1,14 și, respectiv, de 1,07; stenturile care eluează medicamente, în general, indiferent de forma CCV, au fost implantate la 26,1% dintre pacienții din Lotul II.

Drept model în afectarea coronariană, la pacienții cu BPOC, prezentăm un caz clinic. Pacientul B., 45 de ani, a fost spitalizat cu exacerbarea BPOC, grupul B, IF 12, IRA, gradul II. VEMS=72%, SpO2=86. Au fost identificați factorii de risc: diabetul zaharat de tipul II, HTA esențială de gradul II, obezitate, dislipidemie. La a 10-a zi de tratament, a dezvoltat angor pectoral atipic; s-a suspectat SCA, fără supradenivelarea segmentului ST, diagnosticat cu troponina I pozitivă.



Figura 4.3. ECG pacientului B. Ritmul sinuzal, FCC – 65/min, tulburări de repolarizare, blocajul complet de ram drept al fasciculului Hiss.

Pacientul a fost transferat în laboratorul de cateterizare, unde a fost supus angiocoronarografiei.

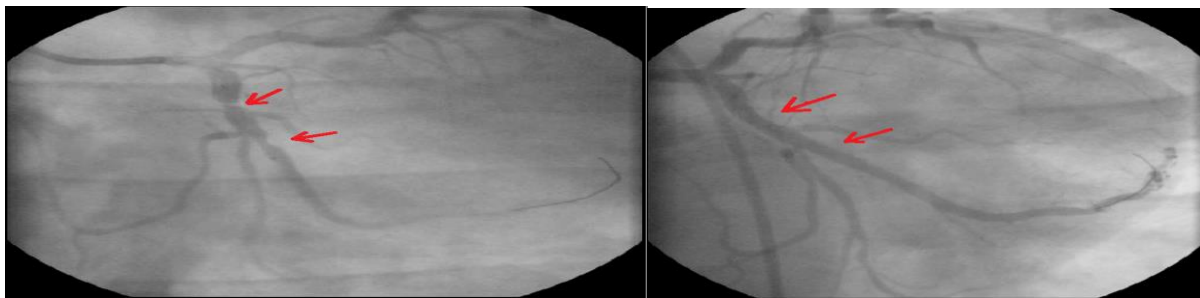


Figura 4.4. Angiogramul pacientului B.

Stenoza arterei coronare descendente 95%; a fost plasat cu succes un stent activ medicamentos.

Particularitățile acestui caz clinic au fost următoarele: deși tânăr (45 de ani) pacientul cu BPOC de tipul B, în exacerbare, IF 12, IRA de gradul II, prezenta o multitudine de factori de risc (diabet zaharat de tipul II, HTA esențială de gradul II, obezitate, dislipidemie), iar diagnosticul SCA s-a bazat pe pozitivitatea biomarkerului cardiac – Tr I, deși ECG nu a fost concludentă; tulburările de repolarizare și blocajul complet de ram drept al fasciculului Hiss sunt prezente și în cazul unui cord pulmonar. Managementul pacientului a inclus efectuarea angiogramului, cu depistarea stenozei arterei coronare descendente 95%, ceea ce a făcut posibilă revascularizarea coronariană oportună; tratamentul cu anticoagulate, antiplachetare, vasodilatatoare a permis supraviețuirea pacientului, externarea acestuia în stare hemodinamică stabilă, pentru reabilitarea cardiacă și socială, sub controlul medicului de familie. Monitorizarea timp de 12 luni a arătat o evoluție pozitivă, prin administrarea tratamentului bronhodilatator și a celui vasodilatator.

4.6. 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 4.5. Caracteristica generală a pacienților cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați

Itemi	Supraviețuitorii	Decedații	ÎÎ 95%	P _{S-D}
	N=402	N=24		
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±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%); $p<0,001$ (Tabelul 4.6). 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, ÎÎ 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 (ÎÎ 95%: 10.80- 27.33, $p= 0.0845$), deși în funcție de Indicele fumătorului nu s-au remarcat diferențe (31,64±13,50 vs 38,31±15,73, respectiv; $p= 0.4968$).

Tabelul 4.6. Stratificarea pacienților cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați, conform clasificării GOLD

Stadiile GOLD	Supraviețuitorii n=402	Decedații n=24	ÎÎ 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 4.6), 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%), respectiv, de supraviețuitori, ÎI 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, respectiv; ÎI 95%: 9.53 -4.44; $p<0.0001$, dar neconfirmat prin estimarea Mn (18,50 vs 15,00, respectiv; ÎI 95%: 7.87-23.16; $p= 0.6431$).

Tabelul 4.7. 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	ÎI 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%), respectiv; ÎI 95%: 26.52-61.98; $p<0.0001$ (Tabelul 4.7). 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%), respectiv; ÎI 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%), respectiv; ÎI 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 $69,21 \pm 21,44$, respectiv; ÎI 95%:4.58- 42.63; $p= 0.0133$, respectiv; de asemenea, Indicele Tiffeneau – 50,69 vs 69,95, ÎI 95%: 0.20-38.40; $p<0.0001$, respectiv (Tabelul 4.8).

Tabelul 4.8. Indicii ventilației la pacienții cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați

Indicii ventilației	Supraviețuitorii n=402	Decedații N=24	Deviația- standard	ÎI 95%	pL1-L2
VEMS	69,21	44,87	21,44	4.58- 42.63	= 0.0133
CV	68,25	68,66	29,67-7,77	15.98-20.05	= 0.9666
Indicele Tiffeneau	69,95	50,69		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%), ÎÎ 95%: 7.82-44.68; $p = 0.0009$, respectiv.

Tabelul 4.9. 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	ÎÎ 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 4.9) 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 4.10. Valoarea scorurilor *Charlson* și *CODEX*, la pacienții cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați

Scorurile	Supraviețuitorii n=402	Decedații N=24	Deviația- standard	Mediana	ÎÎ 95%	p
<i>Charlson</i>	3,99	4,333	1,46-1,20	4,00- 4,50	0.25-0.94	= 0.2600
<i>CODEX</i>	4,09	5,95	2,01	4,00- 7,00	1.03-2.69	< 0.0001

Au fost estimate diferențe veridice statistice la repartizarea pacienților cu BPOC, însoțite de comorbidități non-cardiace, decedați, în comparație cu pacienții cu BPOC, supraviețuitori: patologia sistemului nervos – 13 (54,16%) vs 78 (19,40%), ÎÎ 95%: 14.72-52.57, respectiv; $p = 0.0001$ și patologia aparatului digestiv – 14 (58,33%) vs 39 (9,70%), ÎÎ 95%: 28.55-65.74, respectiv ($p < 0.0001$).

Scorul *Charlson*, la pacienții cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați a atins valori echivalente ($p = 0.2600$), iar scorul *CODEX* – valori mai mari, la pacienții cu BPOC, decedați, fapt confirmat prin $Mn - 7,00 \pm 2,01$ vs $4,00 \pm 2,01$, ÎÎ 95%: -2.69 - 1.03, $p < 0.0001$ respectiv (Tabelul 4.10).

Tabelul 4.11. Rezultatele investigației paraclinice obținute la pacienții cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați

	Supraviețuitorii n=402	Decedații n=24	Mediana	Î 95%	pL II -L I
Eritrocitele ($\times 10^{12}/L$)	4,62	3,96	4,70-4,15	7.98-25.59	= 0.0002
Hb (g/l)	135,63	113,62	135,5-127,5	0.11-1.20	= 0.0171
Leucocitele ($\times 10^9/L$)	10,76	12,86	10,15-10,61	0.34-3.85	= 0.0195
Neutrofilele (%)	80.6	64.6		1.50-33.5	= 0.0746
RNL	0,74	1,03		0.16-0.41	< 0.0001
VSH-ul (mm/oră)	20,73	18,87	17,00-22,00	2.35-6.07	= 0.3865
Eozinofilele (%)	1,89	0,91	1,00-1,00	0.85- 1.10	< 0.0001

Analiza rezultatelor investigației paraclinice obținute, la pacienții cu BPOC, decedați (Tabelul 4.11), în comparație cu pacienții cu BPOC, supraviețuitori a evidențiat tendința de anemie, cu valori reduse ale numărului de eritrocite – 3,96 vs $4,62 \times 10^{12}/L$, respectiv, Î 95%: 7.98-25.59; $p=0.0002$ și nivelul de Hb – 113,62 vs 135,63, respectiv, Î 95%: 0.11-1.20; $p=0.0171$, asociată cu leucocitoză – 12,86 vs $10,76 \times 10^9/L$, respectiv, Î 95%: 0.34-3.85; $p=0.0195$, RNL – 1,03 vs 0,74, respectiv, Î 95%: 0.16-0.41, $p<0.0001$.

Interpretarea rezultatelor examenului biochimic (Tabelul 4.12), obținute la pacienții cu BPOC, decedați, în comparație cu pacienții cu BPOC, supraviețuitori a elucidat diferențe semnificative la estimarea activității enzimaticice prin ASAT – $56,11 \pm 42,00$ vs $39,14 \pm 28,00$ U/L, respectiv, Î 95%: 8.31-25.62; $p=0.0001$ și prin ALT – $59,00 \pm 20,00$ vs $36,52 \pm 31,00$ U/L, respectiv, Î 95%: 9.88-35.07; $p=0.0005$.

Tabelul 4.12. Rezultatele investigației biochimice obținute la pacienții cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați

Itemii	Supraviețuitorii n=402	Decedații n=24	Deviația- standard	Î 95%	p
Glicemia, mmol/L	6,89	7,85	5,90-7,00	0.40-2.32	= 0.1684
Creatinina, μmol/L	90.63	90,31	82,00-71,00	1.04- 1.68	= 0.6458
Ureea, mmol/L	9,46	9,12	7,70-8,80	1.02- 1.70	= 0.6253
ALAT, U/L	36,52	59,00	31,00-20,00	9.88-35.07	= 0.0005
ASAT, U/L	39,14	56,11	28,00-42,00	8.31-25.62	= 0.0001
PCR, mg/L	7,68	10,82	6,00-5,50	1.71-4.56	<0.0001
Fibrinogenul, g/l	3,80	3,20	3,50-3,25	0.24-0.54	= 1.0000
Protrombina, %	87,87	71,08	89,00-75,00	7.98-25.59	= 0.0002

Nivelul seric al PCR, la pacienții cu BPOC, decedați, în comparație cu pacienții cu BPOC, supraviețuitori, a atins valori veridice mai mari – $10,82 \pm 6,00$ vs $7,68 \pm 5,50$ mg/L, respectiv, Î 95%: 1.71-4.56; $p < 0.0001$.

Tabelul 4.13. Rezultatele investigației biochimice a biomarkerilor cardiaci obținute la pacienții cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați

Itemii	Supraviețuitorii n=402	Decedații N=24	Mediana	Î 95%	p
Troponina, (ng/ml)	0,548	0,847	0,31-0,44	0.17- 0.41 0.01-0.25	< 0.0001 = 0.0295
BNP, (pg/ml)	533,58	551,15	69,43-175,34	11.69-46.83 8.21-123.60	= 0.2387 < 0.0001

Aprecierea datelor examenului biochimic la pacienții cu BPOC, decedați, în comparație cu pacienții cu BPOC, supraviețuitori a relevat diferențe semnificative la estimarea activității enzimatică prin troponina I – confirmat prin Mn – 0,44 vs 0,31 ng/ml, respectiv, Î 95%: 0.01-0.25, respectiv; $p = 0.0295$. Nivelul BNP, la pacienții cu BPOC, decedați, în comparație cu pacienții cu BPOC, supraviețuitori a atins diferențe veridice Mn – 175,34 vs 69,43 pg/ml, respectiv, Î 95%: 8.21-123.60; $p < 0.0001$ (Tabelul 4.13).

Deși ponderea HTA, la pacienții cu BPOC, decedați, în comparație cu pacienții cu BPOC, supraviețuitori a fost echivalentă, HTA de gradul III a fost acuzată frecvent – 8 (42,10%) vs 97 (30,50%), respectiv; $p = 0.02338$.

Tabelul 4.14. Repartizarea pacienților cu BPOC, supraviețuitori, în comparație cu pacienții cu BPOC, decedați, în funcție de prezența clasei funcționale a cardiopatiei ischemice

CI	Supraviețuitori n=402	Decedați 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%)	-13.65- 7.02	= 0.6246
CFIII	5(1,23%)	0	-12.58-2.85	= 0.5852

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

Repartizarea pacienților cu BPOC, decedați, în comparație cu pacienții cu BPOC, supraviețuitori (Tabelul 4.14), 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, iar 11 (45,84%) – din cauza insuficienței respiratorii, cu o diferență statistică veridică, în ceea ce privește cauza decesului (p<0,001).

Tabelul 4.15. Repartizarea pacienților cu BPOC, decedați, în funcție de cauză și de sex

Pacienții decedați	ICA	IRA	p
Totalul	13 (54,16%)	11 (45,84%)	<0,001
Bărbați	10 (41,66%)	10 (41,66%)	=0,456
Femeile	3 (12,5%)	1 (4,16%)	<0,001

Notă: ICA – insuficiență cardiovasculară acută; IRA – insuficiență respiratorie acută.

Se atestă o rată a mortalității mai mare, în rândul bărbaților decedați, de etiologie cardiovasculară (Tabelul 4.15), spre deosebire de femei – 10 (41,66%) vs 3 (12,5%), respectiv, (p <0,001). De asemenea, în rândul bărbaților, s-a atins o semnificație statistică veridică în ceea ce se referă la decesul din cauza insuficienței respiratorii versus femeile – 10 (41,66%) vs 1 (4,16%), respectiv; p <0,0001. Cazurile de mortalitate cardiovasculară au fost mai frecvent

estimate la femei, spre deosebire de cazurile de mortalitate, provocată de insuficiența respiratorie – 3 (12,5%) vs 1 (4,16%), respectiv; $p < 0,001$; aceste diferențe de cauză nu au fost atestate la bărbații decedați ($p > 0,05$).

Cazurile de mortalitate, provocată de insuficiența respiratorie, au fost frecvente la pacienții din Lotul I, în comparație cu cei din Lotul II – 6 (25,50%) vs 4 (16,67%), ÎÎ 95%: 14.43-31.11%, respectiv; $p = 0,4581$; iar cazurile de mortalitate, generată de insuficiența cardiovasculară, au fost frecvente la pacienții din Lotul II, spre deosebire de cei din Lotul I – 9 (37,50%) vs 5 (20,83%), ÎÎ 95%: 8.87- 39.60%, respectiv; $p = 0,2087$.

Deși diferențele între cauzele decesului, în loturile de comparație, au fost atestate la nivel de tendință, totuși pacienții din Lotul II versus pacienții din Lotul I au decedat mai frecvent din cauză cardiovasculară – 9 (37,50%) vs 4 (16,67%), -ÎÎ 95%: 4.37- 42.99, respectiv; $p = 0,010$.

Tabelul 4.16. Repartizarea pacienților cu BPOC, decedați, în funcție de cauză, gradele HTA, DZ și de obezitate

Pacienții decedați		ICA	IRA	pICA-IRA
HTA	Gradul I	3 (12,5%)	0	
	Gradul II	8 (33,33%)	3 (12,5%)	$< 0,001$
	Gradul III	1 (4,16%)	3 (12,5%)	$< 0,001$
DZ		4 (16,66%)	3 (12,5%)	$< 0,05$
Obezitate		7 (29,16%)	4 (16,66%)	$< 0,001$

Notă: HTA – hipertensiune arterială; DZ – diabet zaharat; ICA – insuficiență cardiovasculară acută, IRA – insuficiență respiratorie acută.

Repartizarea pacienților cu BPOC, decedați, în funcție de cauză și de gradele HTA (Tabelul 4.16), a evidențiat predominarea subiecților cu HTA, de gradul II, în comparație cu cei cu HTA, gradele I și III, în mortalitatea de cauză cardiovasculară – 8 (33,33%) vs 3 (12,5%) vs 1 pacient, respectiv; $p < 0,001$. În subgrupul pacienților decedați din cauza insuficienței respiratorii acute, au fost prezenți doar pacienții cu grade înalte de HTA, gradele II, III și au lipsit pacienți cu HTA, gradul I. Nu s-au observat diferențe veridice la nivel de proporție, la pacienții cu HTA, gradele II și III, și la pacienții decedați din cauza insuficienței respiratorii acute. Prezența DZ a evidențiat o tendință de creștere a cazurilor de mortalitate cardiovasculară, spre deosebire de cele de origine respiratorie – 4 (16,66%) vs 3 (12,5%), respectiv, $p = 0,1$. La pacienții decedați obezi, s-a atestat mortalitatea cardiovasculară (ICA) mai frecvent decât cea respiratorie (IRA) – 7 (29,16%) vs 4 (16,66%), respectiv; $p < 0,001$.

Tabelul 4.17. Indicii paraclinici la pacienții cu BPOC, decedați

Persoanele decedate		TrI, ng/ml	L	CT	TG	Fib	VEM S	BNP, pg/ml	Vârsta	IF
ICA	N	3	4	4	4	4	4	3	4	4
	Deviația-standard	0,23	7,39	0,20	0,03	0,75	1,91	21,63	19,50	3,54
	Mediana	0,44	25,40	2,60	1,17	3,70	33,00	14,44	75,00	40,00
	Media	0,50	21,70	2,70	1,18	4,07	33,50	24,21	65,25	40,00
IRA	N	1	6	6	2	6	6	1	6	6
	Deviația-standard	0,03	3,56	1,06	0,03	1,08	24,34	2,03	1,03	12,21
	Mediana	0,29	14,50	1,70	1,65	1,90	33,50	10,81	62,00	61,50
	Media	0,29	12,20	3,03	1,65	2,60	46,33	10,81	61,33	61,50
p	ICA-IRA	0,001	0,001	>0,05	>0,05	0,001	<0,05	0,001	<0,05	0,001

Notă: ICA – insuficiență cardiovasculară acută; IRA – insuficiență respiratorie acută; BNP – peptida natriuretică; TrI – troponina I; L – leucocite; CT – colesterol total; TG – trigliceride; Fib – fibrinogen; IF – indicele fumătorului.

Pacienții cu BPOC, decedați din cauza ICA (Tabelul 4.17) au înregistrat valori la nivel de troponină I, fibrinogen, BNP, număr de leucocite și vârsta mai mari decât cei decedați din cauza insuficienței respiratorii acute; pacienții decedați din cauza IRA au atins valoarea indicelui fumătorului mai mare, spre deosebire de cei decedați din cauză ICA ($p < 0,001$).

Pacienții cu BPOC, însoțită de CCV, decedați din cauza ICA au atestat valori la nivel de troponină, fibrinogen, BNP, indice al fumătorului, număr de leucocite și vârsta mai mari decât cei cu BPOC, decedați din cauza insuficienței respiratorii acute ($p < 0,001$).

A fost analizată durata medie de supraviețuire a pacienților cu BPOC, asociată cu CCV, utilizând *Curba de supraviețuire Kaplan-Meier*, clasificată în funcție de nivelul BNP. Pacienții cu valori scăzute ale BNP (-) au prezentat o supraviețuire crescută ($p = 0,3$ prin testul *log-rank*), în comparație cu pacienții cu valori crescute ale BNP (+).

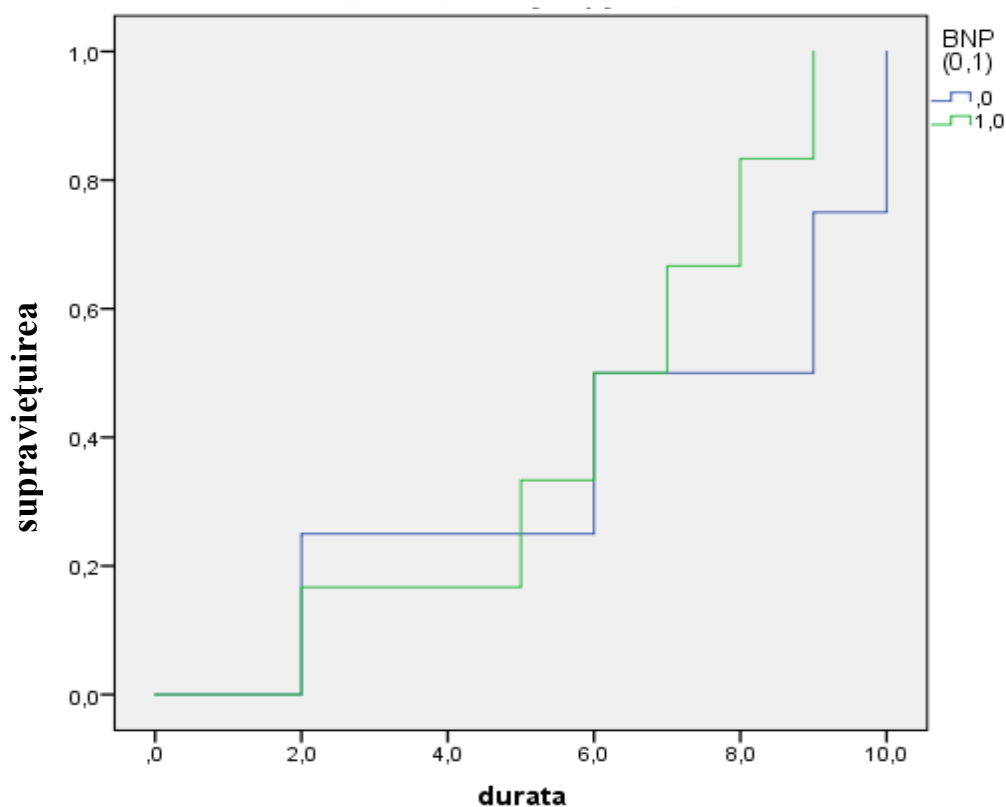


Figura. 4.5. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier în evaluarea pacienților cu BPOC, clasificată în funcție de nivelul BNP.

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

Calcularea riscului relativ predictiv de deces (Figura 4.5), 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).

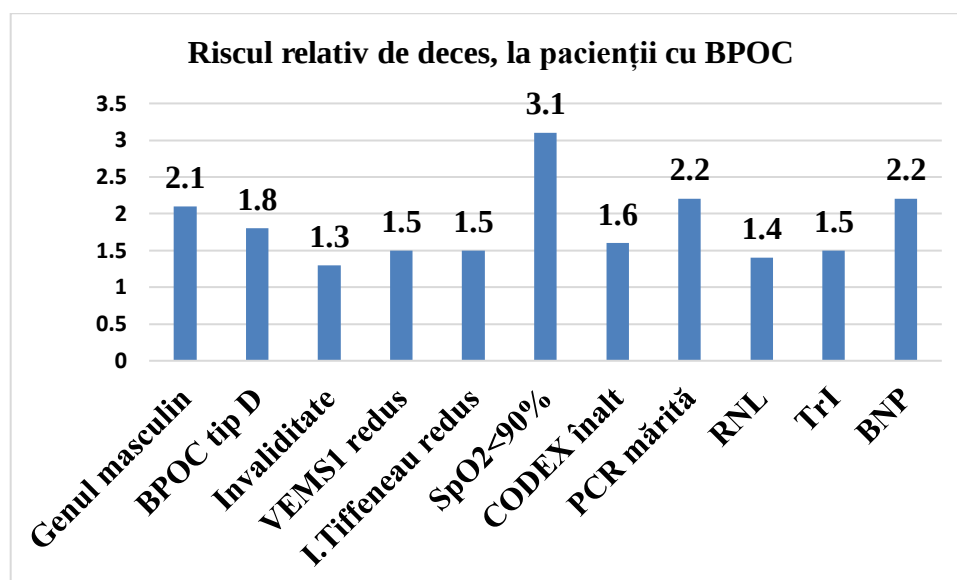


Figura 4.6. Riscul relativ predictiv de deces, la pacienții cu BPOC.

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 4. 18. 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 4.18).

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 4.19. 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 4.19) .

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 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 4.6.).

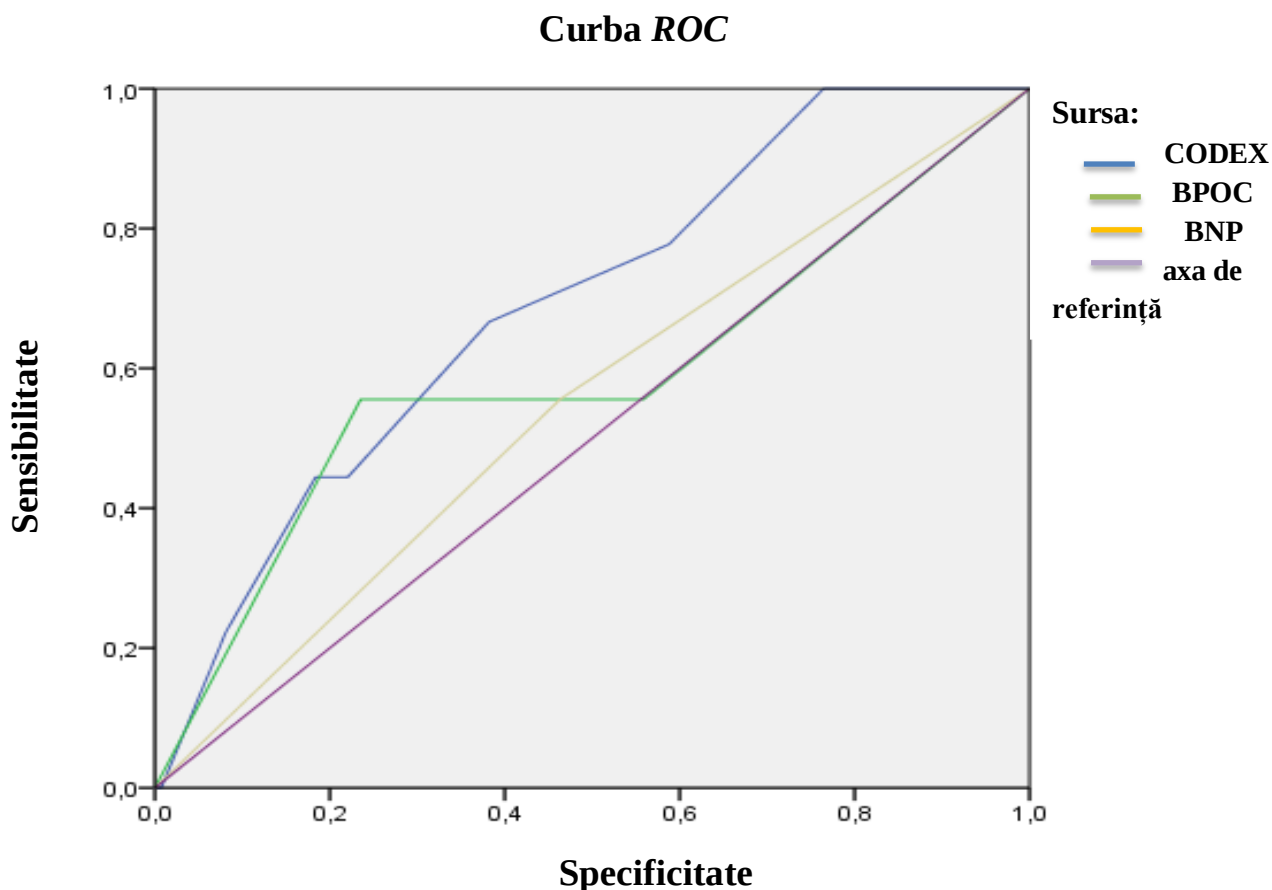


Figura 4.7. Curba ROC în modelul predictiv al probabilității de deces, la pacienții cu BPOC, asociată cu CCV, în funcție de BNP, VEMS și de CODEX.

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.

4.8. Corelarea indicatorilor hemodinamicii, pulmonare și intracardice, funcția respiratorie și compoziția gazelor din sânge, la pacienții cu BPOC

Analiza de corelare, efectuată la pacienții cu BPOC din Lotul II, a arătat prezența unor relații semnificative statistic. Rezultatele analizei de corelare între VEMS, compoziția gazelor din sânge și parametrii hemodinamici ai inimii, drepte și stângi, la pacienții cu BPOC, în combinație cu CCV indică faptul că există o relație între gradul de obstrucție bronșică și modificări ale hemodinamicii ventriculelor, drept și stâng.

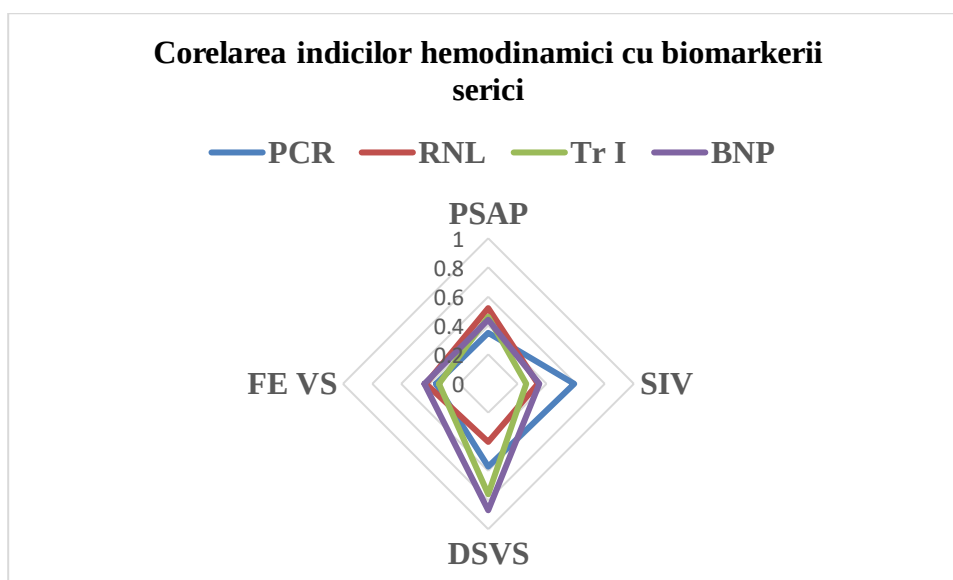


Figura 4.8. Analiza de corelare, efectuată la pacienții cu BPOC din Lotul II, între indicii hemodinamici și biomarkerii serici.

Notă: PCR – proteina C reactivă, RNL – raportul neutrofile/leucocite, TrI – troponina I, BNP – peptidul natriuretic de tip B, DSVS - diametrul telesistolic al ventriculului stâng, FE VS - fracția de ejeecție a ventriculului stâng, sept i/v- sept interventricular, PSAP presiunea sistolică a arterei pulmonare.

Analiza de corelare (Figura 4.7), efectuată la pacienții cu BPOC din Lotul II, a indicilor hemodinamici cu biomarkerii serici a relevat prezența unei corelații la nivelurile de DSVS, DDVS și PCR, TrI și BNP ($p < 0,05$).

La pacienții din Lotul II, nu a existat o corelare semnificativă la nivel de perturbare a gazelor arteriale din sânge și hipertrofia miocardică a VS, care s-ar datora, probabil, predominanței proceselor ischemice în miocardul VS și dilatației camerelor VS, la pacienții cu BPOC, grad sever. Nu au existat corelații semnificative ai indicatorilor de obstrucție bronșică și funcția diastolică a VS

În cazul unei asocieri a BPOC cu IM, a fost relevată corelația parametrilor obstrucției bronșice cu funcția sistolică a VS. În Lotul II, la pacienții cu BPOC, însoțită de scăderea VEMS, se constată o creștere a parametrilor volumetrici și o scădere a contractilității a VS, caracterizată prin dezvoltarea disfuncției sistolice a VS Această interdependență poate fi explicată prin dezvoltarea fenomenelor stagnante în circulația pulmonară și prin influența agravantă, în reciprocitate, a două boli comorbide. Având drept reper rezultatele obținute, observăm că atunci când BPOC este combinată cu CCV, la pacienții cu o patologie respiratorie moderată, scăderea permeabilității bronșice este însoțită de creșterea parametrilor volumelor și a funcției diastolice a VD. La pacienții cu BPOC, grad sever, cu dezvoltare de CCV, agravarea tulburărilor obstructive, hipoxemia și hipercapnia sunt asociate cu o scădere a contractilității miocardului. În

consecință, tulburările respiratorii obstructive, hipoxemia și hipercapnia, la pacienții cu BPOC, din momentul dezvoltării IMA, afectează procesul de remodelare ulterioară a inimii drepte.

A fost supusă analizei prezența unei corelații între modificările patului vascular, la pacienții cu BPOC, însoțit de IM, și istoricul fumatului, nivelul de marker inflamator sistemic, CRP și profilul lipidic al acestor pacienți. O corelare pozitivă, semnificativ statistic, a fost elucidată între experiența fumatului și numărul total de stenoze ($r_s = 0,71$; $p < 0,05$), precum și între numărul de stenoze semnificative hemodinamic ($RS = 0,46$; $p < 0,05$). Un tip similar de corelare a acestor indicatori angiocoronargrafici a fost obținut între antecedentele de fumat și nivelul proteinei C reactive ($r_s = 0,79$ și $r_s = 0,56$; $p < 0,05$, respectiv). Numărul de stenoze extinse a fost corelat semnificativ cu istoricul fumatului și cu nivelul proteinei C reactive ($RS = 0,46$; $p < 0,05$ și $r_s = 0,53$, respectiv; $p < 0,05$). În mod similar, numărul de stenoze semnificative, la nivel de ramuri principale ale arterei coronare, ocluziunile și leziunile acestora din segmentele proximale au corelat cu istoricul fumatului și cu nivelul CRP ($r_s = 0,55$, $r_s = 0,46$, $r_s = 0,64$; $p < 0,05$ și $r_s = 0,35$, $r_s = 0,54$, $r_s = 0,35$; $p < 0,05$, respectiv). Numărul de stenoze distale, inclusiv cele semnificative din punct de vedere hemodinamic, au fost corelate pozitiv cu istoricul fumatului și cu nivelul proteinei C reactive ($r_s = 0,64$, $r_s = 0,35$, $r_s = 0,37$; $p < 0,05$).

În baza analizei indicatorilor din lipidogramă, s-a relevat faptul că indicatorul de colesterol total corela cu numărul total de stenoze ($r_s = 0,54$; $p < 0,05$) și cu nivelul de lipoproteinele, cu o densitate mică (LDL) – cu numărul total de stenoze, cu numărul total de ocluziuni și de subocluziuni, cu numărul de stenoze distale, inclusiv cele semnificative ($r_s = 0,65$, $r_s = 0,39$, $r_s = 0,45$ și $r_s = 0,38$, respectiv; $p < 0,05$). S-a stabilit o corelare negativă semnificativă între numărul de stenoze ale arterelor coronare distale (inclusiv semnificative, din perspectivă hemodinamică) și nivelul de lipoproteinele, cu o densitate înaltă, ceea ce sugerează că o scădere a nivelului de fracție antiaterogenă a lipoproteinelor poate induce progresia aterosclerozei și creșterea numărului de stenoze coronariene ($r_s = -0,58$, $r_s = -0,45$; $p < 0,05$).

Analiza corelației la nivel de modificări ale patului vascular, la pacienții cu BPOC, asociată cu IM, cu indicatorii nominalizați anterior a relevat că există o interdependență semnificativă între numărul total de stenoze (inclusiv cele semnificative din punct de vedere hemodinamic) și istoricul fumatului, nivelul de colesterol, LDL colesterol și trigliceride. Numărul de stenoze ale coronarelor principale s-a corelat semnificativ cu nivelurile de colesterol total și de colesterol LDL; prin urmare, o scădere la nivel de fracție antiaterogenă a lipoproteinelor poate induce progresia aterosclerozei și creșterea numărului de stenoze coronariene distale ($r_s = -0,45$, $r_s = -0,69$; $p < 0,05$).

4.9. 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 exacerbarea BPOC. Abordarea terapeutică trebuie realizată în funcție de diagnosticul asociat cu decompensarea clinică acută. Tratatamentul 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, va include evaluarea complexă în etape (Figura 4.8):

- ✓ 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*;
- ✓ Biomarkerii serici: RNL, PCR, TrI, BNP;
- ✓ Examenul ECG;
- ✓ Examenul ecocardiografic;
- ✓ Evaluarea coronaroangiografică.

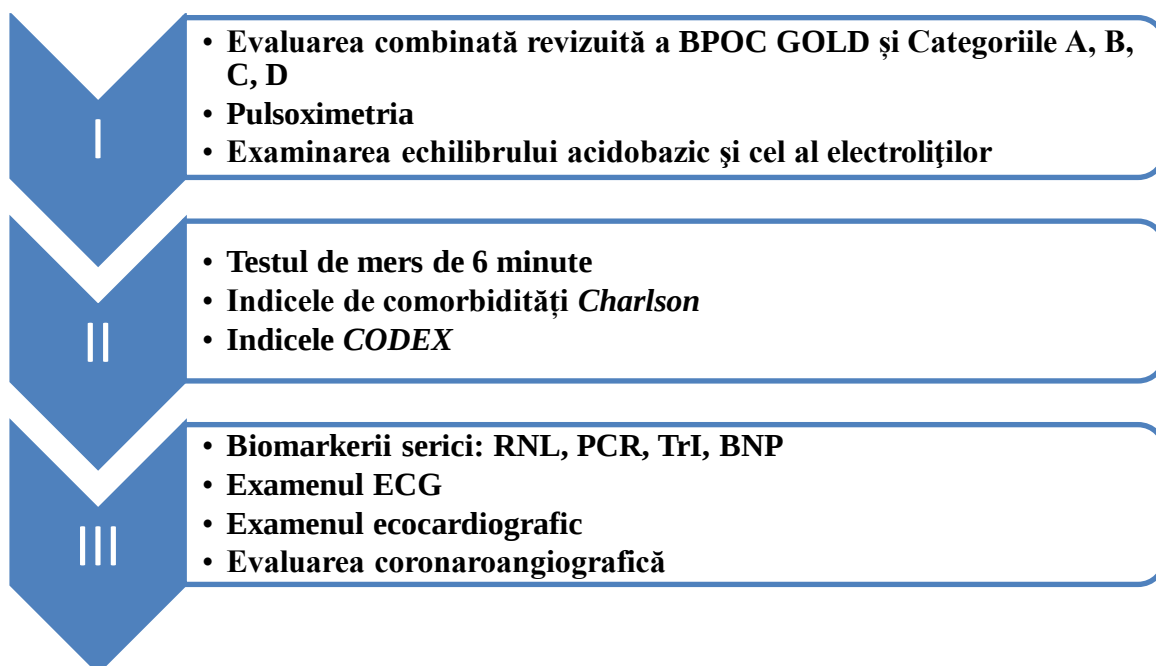


Figura 4.9. Algoritmul de diagnosticare precoce a evenimentelor cardiovasculare majore, la pacienții cu BPOC, asociată cu CCV.

Rezultatele acestui studiu indică faptul că Algoritmul este eficient în detectarea și în prezicerea 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 generalişti 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.

4.10. Sinteza capitolului 4

Asocierea BPOC și CCV scoate în evidență următoarele caracteristici, importante în progresia acestora: la 208 (48,82%) pacienți cu BPOC, evoluția bolii a fost combinată cu cardiopatia ischemică (CPI); dintre aceștia, 159 (76,44%) au prezentat angină tipică de efort

stabilă de CF II, 49 (23,56%) – infarct miocardic vechi, iar 40 (19,23%) de pacienți au fost supuși revascularizării miocardice; 54,5% dintre subiecți au prezentat IC, mai frecvent CF NYHA II. Paternul clinic al BPOC, asociat cu CCV, a fost însoțit de angină pectorală atipică și cu dificultăți de respirație, manifestări ale ischemiei miocardice tranzitorii. Hipertensiune arterială au prezentat 208 (100,0%) de pacienți din Lotul II, ceea ce constituie 48,82% din toată cohorta cercetată, în special, la femeile cu HTA, gradul II, categoria B a BPOC. În perioada de supraveghere, 24 (5,63%) de pacienți au decedat (cu vârsta medie $62,88 \pm 12,28$ ani, Me- 63,00); dintre care bărbați de 5 ori mai mulți decât femei – 20 (83,33%) vs 4 (16,66%); $p < 0,001$. Monitorizarea pacienților cu BPOC, asociată cu CV, în perioada spitalicească a identificat 15 pacienți cu caracteristici ale paternului clinic al SCA; în special, forme atipice de infarct miocardic. Paternul pacienților decedați a fost asociat cu stadiile III, IV GOLD (2016), cu o simptomatologie variată și cu risc mare de exacerbări frecvente – la pacienții din 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, HTA, gradul III, ICC NYHA II-III. Cauzele decesului pacienților în timpul monitorizării au fost următoarele: insuficiența respiratorie și insuficiența cardiacă: 13 (54,16%) pacienți decedați din cauza insuficienței cardiace acute, mai frecvent înregistrată la femei, iar 11 (45,84%) pacienți – din cauza insuficienței respiratorii acute ($p < 0,001$), mai frecvente la bărbați.

Rezultatele analizei de corelare între VEMS, compoziția gazelor din sânge și parametrii hemodinamici ai inimii, drepte și stângi, 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. La pacienții cu o patologie respiratorie moderată, o scădere a permeabilității bronșice este însoțită de creșterea parametrilor volumelor și a funcției diastolice a VD. La pacienții cu BPOC severă, cu dezvoltarea CCV, agravarea tulburărilor obstructive, hipoxemia și hipercapnia sunt asociate cu o scădere a contractilității miocardului și cu remodelarea ulterioară a inimii drepte. Analiza de corelare, efectuată la pacienții cu BPOC din Lotul II, între indicii hemodinamici și biomarkerii serici a relevat prezența corelației între DSVS, DDVS și PCR, Tr I și BNP ($p < 0$

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

În scop de a evalua comorbidităților cardiovasculare, la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică, în exacerbare și de a perfecționa algoritmul de diagnosticare precoce a riscului de apariție a complicațiilor cardiovasculare, la pacienții cu BPOC, au fost trasate următoarele obiective: identificarea de factori de risc, parametri clinici și paraclinici relevanți, și de trăsături clinice în stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare; evaluarea prevalenței comorbidităților cardiovasculare și asocierii lor cu variantele clinice ale BPOC, pentru evaluarea personalizată a pacienților; examinarea impactului comorbidităților cardiovasculare asupra mortalității și reinternărilor până la 1 an, după externare, și elaborarea unui algoritm de diagnosticare precoce al BPOC, cu stabilirea factorilor prognostici de risc, precum și stabilirea sferelor de impact major al comorbidităților cardiovasculare asupra pacientului cu BPOC.

În prezentul studiu, au fost incluși 426 de pacienți, internați cu exacerbarea BPOC în IMSP SCM „Sfânta Treime“, IMSP Clinica Institutului de Pulmonologie „Chiril Dragoniuc“, și în IMSP Institutul de Cardiologie, în perioada anilor 2015-2019. Toți subiecții au fost nativi, rezidenți în Republica Moldova și prezentau o structură socioeconomică și etnică comparabilă.

Diagnosticul clinic de BPOC a fost suspectat la pacienții, cu simptome respiratorii persistente (dispnee, tuse și /sau producere de spută), și cu limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor, la nivel de căi respiratorii și/sau alveole, generate, de regulă, de expunerea de durată la particule sau la gaze nocive; confirmat prin raportul VEMS /CVF<70% postbronhodilatator.

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, asociată cu CCV. Analizând vârsta medie a pacienților, s-a constatat că acest parametru a variat între 25 de ani 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; $p < 0,05$). Distribuția pacienților cu BPOC, în funcție de vârstă, arată o frecvență maximă de 60-70 de ani. În baza rezultatelor obținute în cercetarea respectivă, s-a evidențiat faptul că, la pacienții cu BPOC, dezvoltarea comorbidităților are loc la o vârstă mai fragedă.

Conform ultimei actualizări a datelor GOLD (2023), prevalența BPOC crește rapid odată cu înaintarea în vârstă, cea mai mare prevalență fiind atestată în rândul celor > 60 de ani [1].

Un alt studiu, efectuat de către Varmaghani M., care a cuprins un număr impunător de analize sistematice și meta-analize, demonstrează faptul că prevalența BPOC este considerabil mai mare: la fumători și la exfumători, în comparație cu nefumătorii; la cei cu vârsta ≥ 40 de ani, în comparație cu cei < 40 de ani; de asemenea, la bărbați în comparație cu femeile [7]. Agusti A.

indică o vârstă mai fragedă, la pacienții cu BPOC, în dezvoltarea comorbidităților cardiovasculare la pacienții cu BPOC [193].

Analizând structura, în funcție de sexul pacienților din loturile studiate, se înregistrează un raport B:F similar. Prin urmare, se atestă o prevalență semnificativă a pacienților de sex masculin, ceea ce corespunde datelor oficiale GOLD, care arată o prevalență globală a BPOC de 11,8% (SE 7,9), la bărbați, și de 8,5% (SE 5,8), la femei.

Conform GOLD 2023, BPOC este rezultatul final al interacțiunilor complexe, cumulative și dinamice gen-mediu de-a lungul vieții, care pot deteriora plămânii și/ sau modifica procesele lor normale de dezvoltare sau de îmbătrânire. Înțelegerea relațiilor și interacțiunilor dintre fondul genetic (G) al gazdei și diferiții factori de risc de mediu (E) de-a lungul vieții (T) necesită investigații suplimentare. Termenul GETomics a fost propus recent pentru a defini seria complexă și dinamică de interacțiuni dintre genetică și mediu de-a lungul timpului. În conformitate cu prezenta propunere GETomics, rezultatul final al unei anumite interacțiuni GxE depinde nu numai de G și E, dar, de asemenea, de T; astfel, după cum s-a menționat anterior, de vârsta individului (dezvoltare vs îmbătrânire) și de istoria anterioară a interacțiunilor GxE în decursul vieții individului (memorie biologică) [1].

Morbiditatea în BPOC este influențată de prezența CCV, diabetului zaharat și a fumatului. În ceea vizează fumatul, numărul total de exfumători și fumători activi a constituit 227 (50,9%) de pacienți, cu indicele fumătorului cumulativ în medie de 32,29 ($\pm 13,83$) țigarete/zi, dintre numărul de nefumători a fost de 199 (46,7%), $p < 0,05$ de persoane. Debutul fumatului a variat de la vârsta de 13 ani până la 23 de ani, constituind în medie 18,5 ani. Tabagismul și prezența sindromului obstructiv, a fost înregistrat la fiecare a doua pacientă cu BPOC, în număr de 68 (43,35%) femei, și la 159 (58,89%) de bărbați ($p < 0,001$). Durata experienței de fumat, la femei, este mai scurtă, în comparație cu cea a bărbaților: $24,7 \pm 1,4$ ani și $36,8 \pm 0,6$ ani ($p < 0,001$). Datele indicelui fumătorului a arătat că, la pacienții din Lotul I vs Lotul II, au fost comparabile la estimarea Mn (35,00 vs 31,00 țigarete/zi, respectiv).

Aceste date se relatează și în literatura de specialitate, explicate prin factorii de risc întâlniți, mai frecvent, la bărbați, cum ar fi tabagismul, un factor-cheie de risc în BPOC. Fumătorii de țigări au o prevalență mai mare, la nivel de dezvoltare a simptomelor respiratorii și a anomaliilor funcției pulmonare ; o rată anuală mai mare de scădere a VEMS și o rată mai mare a mortalității BPOC, spre deosebire de nefumători. Cu toate acestea, mai puțin de 50 % dintre fumătorii înrăiți, dezvoltă BPOC și se estimează că jumătate din toate cazurile de BPOC, la nivel mondial, se datorează altor factori de risc decât tutunul astfel, încât trebuie luați în considerare și alți factori patogeni.

Factorii de risc, la nefumători, constituie, în prezent, peste 50 % din ponderea globală a BPOC [194]. Lemnul, bălegarul animalier, reziduurile vegetale și cărbunele, arse în mod obișnuit în locuri deschise sau în sobe, care funcționează prost, pot induce niveluri foarte ridicate de poluare a aerului din gospodării [195]. Expunerea la poluarea atmosferică a gospodăriilor este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a BPOC în țările cu un venit redus [196]. A devenit evident că identificarea factorilor de risc, la nefumători, este un imperativ în aceste zone ale lumii. Concomitent, tabagismul rămâne a fi principalul factor de risc în BPOC, în țările cu venituri ridicate, reprezentând peste 70% din cazuri, iar, în țările cu un venit modest, tabagismul reprezintă aproximativ 30% -40 % din cazuri [194].

Aproape trei miliarde de oameni din întreaga lume folosesc biomasa și cărbunele drept principale surse de energie pentru gătit, încălzire și pentru alte nevoi ale gospodăriilor; astfel încât nivelul de populație, expusă riscului, la nivel mondial, este foarte înalt [197]. Există cercetări limitate referitoare la BPOC, generată de poluarea atmosferică a gospodăriilor, sau la intervențiile care ar putea reduce riscul de dezvoltare a BPOC [198].

În comparație cu BPOC, diagnosticată la fumători, BPOC, diagnosticată la nefumători este mai frecventă la femeile, din grupurile de vârstă mai tânără; prezintă simptome respiratorii mai ușoare și o rată mai mică de scădere a funcției pulmonare în timp, o tendință spre un număr mai mare de eozinofile în spută, obstrucție mai mare a căilor respiratorii mici [199].

Astfel, putem menționa că potențialele mecanisme moleculare în BPOC, la nefumători, includ: inflamația, stresul oxidativ, remodelarea căilor respiratorii și îmbătrânirea plămânilor.

În studiul nostru, s-a evaluat asocierea biomarkerilor cu riscul de ulterioare exacerbări, identificând asocieri semnificative între biomarkerii infamatori (RNL, fibrinogen, eozinofile) și riscul crescut de exacerbare, indice atestat cu un nivel mai ridicat și în alte studii.

Evidențierea parametrilor paraclinici relevanți și a trăsăturilor clinice în stratificarea pacienților cu BPOC, în exacerbare a arătat că nivelurile medii ale raportului neutrofile/leucocite (RNL), la toți pacienții cu BPOC, 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, ÎI 95% 2.75-4.00; $p < 0,0001$, respectiv).

Inflamația depistată în plămânii pacienților cu BPOC pare a fi o modificare a răspunsului inflamator normal la iritanții cronici, cum ar fi fumul de țigară. Mecanismele pentru această inflamație amplificată nu sunt, deocamdată, pe deplin clare, dar pot fi, cel puțin parțial, determinate genetic. BPOC se caracterizează prin creșterea numărului de macrofage în căile respiratorii periferice, parenchimul pulmonar și în vasele pulmonare, concomitent cu creșterea numărului de neutrofile activate și cu creșterea numărului de limfocite. Aceste celule inflamatoare, împreună cu celulele epiteliale și cu alte celule structurale, eliberează mai mulți

mediatori inflamatori [200], care atrag celulele inflamatoare din circulație (factori chemotactici), amplifică procesul inflamator (prin citokine proinflamatoare) și induc modificări structurale (prin factori de creștere), care pot persista după renunțarea la fumat, prin mecanisme neidentificate, deși autoantigenele și perturbațiile microbiomului pulmonar pot juca un rol important [201].

Mecanismele fiziopatologice și interacțiunea BPOC și BCV sunt complexe, implicând multiple mecanisme biologice și imune, care modulează efectele cardiace, respiratorii și sistemice. Impactul fiecărui mecanism, în ansamblul procesului, e dificil de estimat. În scop de a studia implicațiile fiziopatologice ale polipeptidei natriuretice, tipul B (BNP), secretat de ventriculele cordului, drept răspuns la supraîncărcarea de volum, determinată de insuficiența cardiacă, Bucșa S. și coautorii au cercetat, într-o manieră prospectivă, 84 de pacienți diagnosticați cu BPOC stabilă, conform criteriilor GOLD, fără semne și fără simptome de hipertensiune pulmonară; și un lot-martor de 70 de subiecți sănătoși, studiu desfășurat în România. Concentrațiile plasmatice de BNP au fost corelate cu prezența exacerbărilor, la pacienții cu BPOC, care au necesitat spitalizare în timpul exacerbării (> 2 episoade/an) [202].

BNP este secretat drept răspuns la creșterea tensiunii la nivelul pereților cardiaci și secreția este direct proporțională cu gradul acesteia. Orice cauză de supraîncărcare de volum generează creșterea secreției de BNP; cel mai frecvent, supraîncărcarea de volum este determinată de insuficiența cardiacă. Cea mai recunoscută utilizare în asistența medicală este aceea de *screening* în insuficiența cardiacă, în scopul de a identifica pacienții, care ar putea fi supuși evaluării ecocardiografice. Nivelul BNP este semnificativ crescut în hipertensiunea arterială pulmonară și pare să coreleze intens cu modificările hemodinamice, insuficiența și cu stresul cardiac, în hipertensiunea arterială pulmonară. Citokinele proinflamatorii, activarea sistemului nervos simpatic și hipoxia au fost identificați ca factori *trigger* în secreția de BNP. Eficacitatea diagnostică a determinării nivelului plasmatic al peptidului natriuretic, tipul B (BNP), la un pacient cu dispnee este acum bine cunoscută. Astfel, o valoare a BNP plasmatic mai mare de 500 pg/ml, la un pacient dispneic, diagnosticat cu BPOC, atenționează o situație de decompensare cardiacă. Un BNP > 500 pg/ml nu poate preciza cauza deteriorării clinice: cardiacă sau respiratorie; însă indică necesitatea inițierii sau a ajustării terapiei pacienților cu BPOC în ICC. Și, viceversa, un nivel al BNP plasmatic mai mic de 100 pg/ml reprezintă un argument contra decompensării cardiace drept cauză a deteriorării clinice a pacientului. Un nivel al BNP între 100- 500 pg/ml orientează către o insuficiență cardiacă dreaptă și/sau o insuficiență ventriculară stângă, moderată. Indiferent de valoarea plasmatică a BNP-ului, investigația imagistică cardiacă, non-invazivă, este necesară pentru a pune în evidență și a cuantifica disfuncția ventriculară. Valorile BNP pot avea variații în funcție de mai mulți factori, cel mai important fiind vârsta.

Rezultatele investigației date, la nivel de variabilă BNP au fost statistic distincte la compararea pacienților din Lotul I și Lotul II, atât la estimarea de Mn (12,47 vs 773,43 pg/ml, respectiv, cât și de percentile 75 (15,07 vs 1520,64 pg/ml, respectiv) și de percentile 25 (9,87 vs 386,67 pg/ml, respectiv). Concentrația de BNP a crescut la 98 (23,00%) de pacienți din Lotul total, nivelul valorii medii a fost de $631,05 \pm 110.4$ pg/ml, iar Mn, fiind de $853,23 \pm 69,43$ pg/ml. S-a relevat că mai mulți pacienți din Lotul II, în comparație cu cei din Lotul I au înregistrat o concentrație serică mărită a BNP – 86 (41,35%) vs 12 (5,50%), respectiv, ÎÎ 95%: 28.30-43.02; $p < 0.0001$. Distribuția pacienților cu BPOC din Lotul II, în funcție de concentrația serică mărită a BNP și de sex, a evidențiat, că bărbații, în comparație cu femeile au înregistrat o concentrație serică mărită a BNP – 54 (12,68%) vs 33 (7,74%), ÎÎ 95%: 11.50-12.61; $p = 0.0120$. A existat o relație semnificativă între concentrația serică a BNP și vârsta pacienților ($p = 0,01$), și hipoxemie, iar nivelul maxim al BNP a fost depistat la pacienții cu hipoxemie ($SpO_2 < 90\%$). Concentrația de BNP a crescut la 23,00% dintre pacienți cu CCV, concomitent, cu predilecție la bărbați, fără diferențe între grupurile BPOC.

Evaluarea asocierilor comorbidităților cardiovasculare cu variantele clinice ale BPOC, în cercetarea noastră, a evidențiat că, la 208 (48,82%) pacienți, BPOC a fost asociată cu CCV; dintre aceștia, 159 (76,44%) de pacienți au prezentat angină tipică stabilă de efort, 49 (23,56%) – infarct miocardic vechi, iar 40 (19,23%) de pacienți au fost revascularizați. Asocierea BPOC și boala coronariană agravează decursul clinic al BPOC și modifică manifestarea anginei pectorale, însoțită de o alterare marcantă a pasajului bronșic, în comparație cu BPOC izolată.

Asocierea BPOC și boala coronariană crește disfuncția miocardică a VS, care induce inflamație sistemică, hipoxemie; de asemenea, o incidență mai mare a insuficienței cardiovasculare acute la acești pacienți. Dezvoltarea asociată a BPOC și a BCV este însoțită de activarea semnificativă a citokinelor proinflamatoare, a biomarkerilor cardiaci; remodelarea cardiacă, la acești pacienți, este asociată cu inflamația sistemică și cu hipoxemia. Modificările structurale și funcționale ale inimii, în patologia asociată, vizează, în special, hipertrofia VS, remodelarea concentrică a VS, creșterea DDVS și VD și sunt însoțite de o creștere a nivelului de hipertrofie, concentrică și excentrică. Procesele de remodelare cardiacă, hemodinamica pulmonară sunt strâns legate de dezvoltarea procesului aterosclerotic.

În studiul dat s-au atins diferențe statistic veridice la compararea indicatorului ecocardiografic DDVS, la pacienții din Lotul I și din Lotul II, atât la estimarea de Mn (32,00 vs 41,00 mm, respectiv, cât și de percentile 75 (42,75 vs 53,00 mm, respectiv) și de percentile 25 (28,50 vs 53,00 mm, respectiv). S-a atestat o reducere veridică a procentajului FE, estimat

ecocardiografic, la pacienții din Lotul II și din Lotul I, atât la estimarea de Mn (46,00 vs 55,00 %, respectiv, cât de percentile 25 (38,00 vs 48,00 mm, respectiv).

Concomitent cu progresia obstrucției bronșice, crește presiunea sistolică a arterei pulmonare; astfel, valorile medii la pacienții cu obstrucție bronșică severă, depășeau $46,73 \pm 1,23$ mm din Lotul II, valorile analoage, la pacienții cu obstrucție bronșică moderată din Lotul I, depășeau $42,50 \pm 8,75$ mm. Presiunea sistolică a arterei pulmonare, la pacienții cu comorbiditate, a fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu BPOC izolat ($46,73 \pm 1,23$ vs $42,50 \pm 8,75$ mm; $p < 0,001$). Majorarea presiunii sistolice a arterei pulmonare a fost însoțită de TAFP (timpul de accelerare a fluxului pulmonar), care a fost statistic semnificativ mai mare decât la pacienții cu BPOC izolată. Concomitent cu majorarea presiunii sistolice a arterei pulmonare, se modifică dimensiunile diastolice ale VD. Astfel, la bolnavii cu obstrucție severă, dimensiunea VD constituia $45,13 \pm 6,48$ mm și nu se deosebea de valoarea medie a VD $45,58 \pm 4,37$ mm, la pacienții din Lotul II, $p > 0,05$. Nu s-a depistat nicio diferență între indicatorii VD, la pacienții cu BPOC, asociată cu CCV, și la cei cu BPOC izolată. Dimensiunea AD, în grupul de pacienți cu BPOC, asociată cu CCV, a fost semnificativ statistic mai mare decât la pacienții cu BPOC izolată.

Constatări similare au fost relatate și în studiul colegilor noștri, Țerna E., Matcovschi S., care au evidențiat faptul că starea hemodinamicii pulmonare depinde de gradul de exprimare a dereglărilor funcției respirației externe. La bolnavii cu modificări severe ale permeabilității bronhice, modificările hemodinamice au fost de caracter mult mai pregnant. S-a constatat: pe măsura progresia obstrucției bronșice crește rezistența pulmonară totală, crește presiunea în AP. Concomitent cu majorarea presiunii sistolice a arterei pulmonare, cresc și dimensiunile diastolice ale VD. Aceste modificări pot fi demonstrate atât prin corelația presiunii sistolice a arterei pulmonare și VEMS, cât și prin accentuarea legăturii dintre PSAP și VD, simultan cu agravarea permeabilității bronhice. În același timp, se observă modificarea funcției diastolice a ventriculului drept pe măsura creșterii obstrucției bronhice, ceea ce reflectă prevalarea fazei pasive asupra fazei active de umplere la obstructivii severi, în comparație cu pacienții ce manifestă obstrucție bronșică moderată [203].

Rezultatele studiului au demonstrat faptul că: istoricul exacerbărilor, severitatea bolii (grupul BPOC D), povara simptomelor, calitatea vieții și CCV sunt factorii majori în riscul de exacerbare și ar trebui luați în considerare, în eforturile ulterioare de cercetare, pentru a dezvolta instrumentele de prognostic în estimarea probabilității de apariție a exacerbării BPOC.

Analizând *Raportul șanselor* (RȘ) al factorilor prognostici în exacerbări, s-a relevat faptul că, dintre factorii de risc cardiovascular studiați, toate valorile RȘ au fost mai mari de unu și intervalul de încredere, cu valori apropiate de RȘ, calculat, deci putem conchide că există o

asociere pozitivă între factorii de risc, cum ar fi tabagismul (1.08), obezitatea (1.46), diabetul zaharat (1.08), dislipidemia (9.5741) și prezența CCV, la pacienții cu BPOC.

Datele noastre au tangență cu postulatele analizei lui Çolak Y. și colegii săi, care au evaluat factorii de risc în exacerbările BPOC moderat până la sever și au aratat că există asocieri la nivel de mai multe caracteristici demografice și boli cu exacerbări în BPOC, permițând identificarea pacienților cu ulterioare exacerbări [204].

Este de menționat că mulți factori de prognostic în exacerbări, cum ar fi severitatea simptomelor, calitatea vieții și CCV, sunt modificabili odată cu tratamentele farmacologice și nonfarmacologice optime. În general, dovezile sugerează că, luate împreună, prezicerea și reducerea riscului de exacerbare este un obiectiv realizabil în BPOC. Pacienții, cu una sau mai multe exacerbări severe, au fost mai predispuși să prezinte exacerbări mai severe vs exacerbări moderate. În schimb, pacienții cu antecedente de una sau mai multe exacerbări moderate au fost mai predispuși să prezinte exacerbări moderate în continuare vs exacerbări severe [204].

Prezența înaltă a CCV s-a dovedit a crește semnificativ riscul de exacerbări moderate până la severe. Un studiu olandez de cohortă a constatat că 88% dintre pacienții cu BPOC au avut cel puțin o comorbiditate; hipertensiunea arterială (35%) și boala coronariană (19%) fiind cele mai răspândite [205].

Un studiu observațional retrospectiv din Bulgaria, realizat pe un eșantion reprezentativ de 426 de pacienți, a raportat că BCV au fost înregistrate la peste 80% dintre pacienți și toți au raportat mai mult de două exacerbări și mai mult de două spitalizări în ultimul an. Cea mai frecventă CCV raportată a fost hipertensiunea arterială, care a fost prezentă la 88% dintre bărbați și la 89% dintre femei. Datele au arătat o corelație pozitivă, stabilită între riscul cardiovascular și progresia bolii. Hipertensiunea arterială, boala cardiacă ischemică și insuficiența cardiacă au predominat în populația supusă studiului. Odată cu avansarea BPOC, au crescut și numărul de BCV și scorul CAT și durata de spitalizare.

Aceasta s-ar putea datora faptului că BPOC și BCV împărtășesc o serie de factori de risc, inclusiv fumatul și îmbătrânirea. Studiul nostru confirmă datele publicate anterior, și anume, odată cu avansarea BPOC, comorbiditățile se dezvoltă de două ori mai mult și prezintă un eventual risc de dezvoltare a mai multor complicații.

Numărul CCV crește odată cu progresia bolii, fapt datorat suprapunerii factorilor de risc, asociați cu ambele boli. Hipertensiunea arterială, boala cardiacă ischemică și insuficiența cardiacă predomină în populația supusă studiului. Odată cu progresia BPOC, crește numărul de CCV. A fost înregistrată o creștere a scorului CAT, un indicator în deteriorarea stării de sănătate și în creșterea ratei de spitalizare și a duratei de spitalizare [206].

Un studiu, realizat de către Santos N. și colegii săi, a evidențiat cele mai frecvente comorbidități BPOC: hipertensiunea arterială (interval, 17%-64,7%), boală coronariană (19,9%-47,8%), diabetul (10,2%-45%), osteoartrita (18%-43,8%), afecțiunile psihiatrice (12,1%-33%) și astmul (14,7%-32,5%). Mai multe comorbidități au avut un impact asupra frecvenței și severității exacerbărilor BPOC, calității vieții și riscului de mortalitate; în special, malignități, boala coronariană, insuficiența cardiacă cronică și aritmiile cardiace [207].

Datele obținute în studiul nostru sunt comparabile cu datele oferite de către Dransfield M. și coautorii, care au studiat asocierea exacerbărilor BPOC și riscul de evenimente cardiovasculare. Riscul de evenimente cardiovasculare era semnificativ crescut în timpul unei exacerbări moderate (rata de pericol [HR], 2,63 [95% CI, 2,08-3,32]) sau severă (HR, 21,84 [95% CI, 17,71-26,93]) și a rămas sporit, timp de 30 de zile, după o exacerbare (moderată: HR, 1,63 [95% CI, 1,28-2,08]; severă: HR, 1,75 [95% CI, 0,99-3,1; nesemnată]). Rezultatele au fost consecvente, indiferent de istoricul de exacerbare, riscul cardiovascular sau tratamentul aplicat [208].

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 comorbidității 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 exacerbări frecvente – apartenență la grupul BPOC D, SpO₂ <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 exacerbării 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), SpO₂<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 exacerbarea 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 prognosticul 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., Scalețchi V., Simionica I., Condrațchi 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. Varmaghani M., Dehghani M., Heidari E., Sharifi F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J.* 2019 Mar 19;25(1):47-57. doi: 10.26719/emhj.18.014. PMID: 30919925.
8. Blanco I., Diego I., Bueno P., et al. Geographic distribution of COPD prevalence in the world displayed by Geographic Information System maps. *European Respiratory Journal* 2019 54: 1900610; DOI: 10.1183/13993003.00610-2019
9. Anuarul statistic al Republicii Moldova, edițiile 2002-2022. Ocrotirea sănătății. <https://statistica.gov.md> (vizitat 22.08.23).
10. Sofroni S., Moscovciuc A., Bârdan L. Protocol clinic național „Bronhopneumopatia cronică obstructivă”. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2013, 29 pps.
11. Ntritsos G., Franek J., Belbasis L., Christou M.A. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 May 10;13:1507-1514. doi: 10.2147/COPD.S146390. PMID: 29785100; PMCID: PMC5953270.
12. Zysman M, Raherison-Semjen C. Women's COPD. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jan 3;8:600107. doi: 10.3389/fmed.2021.600107. PMID: 35047517; PMCID: PMC8761805.
13. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M. et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2021 Jan;57(1):61-69. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.024. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32950310.
14. Ancochea J., Miravittles M., García Río F., Muñoz L. Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción. *Arc. Bronconeumol.* 2013; 49 : 223-229
15. García Castillo E., Alonso Pérez T., Peláez A. et al. Trends Of Copd In Spain: Changes Between Cross Sectional Surveys 1997, 2007 And 2017. December 2022. *Archivos de Bronconeumología* 59(Suppl. 16)DOI:10.1016/j.arbres.2022.11.014

16. Condrațchi D., Pisarenco S. Bronhopneumopatia obstructivă cronică ca cauză de incapacitate temporară de muncă. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019, nr. 3(63), pp. 275-281. ISSN 1857-0011.
17. Pasquale M.K., Sun S.X., Song F., Hartnett H.J. Impact of exacerbations on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:757–764.
18. Ornek T., Tor M., Altin R. Clinical factors affecting the direct cost of patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Med Sci*. 2012;9(4):285–290.
19. Patel J., Nagar S., Dalal A. Indirect costs in chronic obstructive pulmonary disease: a review of the economic burden on employers and individuals in the United States. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:289–300.
20. Rehman AU, Hassali MAA, Muhammad SA, et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: results from a systematic review of the literature. *Eur J Health Econ*. 2020; **21**: 181-194.
21. Agarwal D. COPD generates substantial cost for health systems. Vol 11, ISSUE 8, E1138-E1139, 2023. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00304-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00304-2) www.thelancet.com/
22. Løkke A, Lange P, Lykkegaard J, et al. Economic Burden of COPD by Disease Severity - A Nationwide Cohort Study in Denmark. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021 Mar 10;16:603-613. doi: 10.2147/COPD.S295388. PMID: 33731990; PMCID: PMC7956888.
23. Kirsch, F., Schramm, A., Schwarzkopf, L. et al. Direct and indirect costs of COPD progression and its comorbidities in a structured disease management program: results from the LQ-DMP study. *Respir Res* **20**, 215 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1179-7>
24. Shah CH, Onukwugha E, Zafari Z, Villalonga-Olives E, Park JE, Slejko JF. Economic burden of comorbidities among COPD Patients hospitalized for acute exacerbations: an analysis of a commercially insured population. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2022 Jun;22(4):683-690. doi: 10.1080/14737167.2021.1981291. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34530664.
25. Stavila E., Botnaru V., Rusu D., Corlăteanu A. Comorbiditățile în bronhopneumopatia cronică obstructivă (revista literaturii). Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2021, nr. 1(69), pp. 165-169. ISSN 1857-0011.10.52692/1857-0011.2021.1-69.33
26. Doos L., Uttley J., Onyia I., Iqbal Z. Mosaic segmentation, COPD and CHF multimorbidity and hospital admission costs: a clinical linkage study. *J Public Health (Oxf)* 2014;36(2):317–324.
27. Darnell K., Dwivedi A.K., Weng Z., Panos R.J. Disproportionate utilization of healthcare resources among veterans with COPD: a retrospective analysis of factors associated with COPD healthcare cost. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013;11:13.
28. Wang M., Wang F., Shi J. et al. Comorbidities contributing to high-cost hospital care for patients with COPD exacerbation. Research Square. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2831870/v1>.
29. Valente S., Pasciuto G., Bernabei R., Corbo G.M. Do we need different treatments for very elderly COPD patients? *Respiration*. 2010;80(5):357–368.

30. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. Susceptibility to Exacerbation in COPD, ECLIPSE Investigators. *N Engl J Med.* 2010;363:1128-1138.33
31. Pisarenco S., Condrațchi D. Calitatea vieții la pacienții cu BPOC în funcție de vârstă și severitatea bolii. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2012, nr. 4(36), pp. 116-118. ISSN 1857-0011.
32. Karloh M., Mayer A.F., Maurici R., Pizzichini M.M. The COPD Assessment Test: what do we know so far? A systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages. *Chest* 2016;149:413-425
33. Țernă E., Matcovschi S., Borosean D. Calitatea vieții la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”.* 2012, nr. 3(13), pp. 252-256. ISSN 1857-1719.
34. Charlson M.E, Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–338.
35. Corlăteanu A., Botnaru V., Rusu D., Scutaru E. Assessment of health-related quality of life in different phenotypes of COPD. In: *Current Respiratory Medicine Reviews.* 2017, nr. 2(13), pp. 105-109. ISSN 1573-398X. 10.2174/1573398X13666170719154703
36. Xiong W., Xu M., Zhao Y.. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017. 12: 615-625.
37. Durmus E., Kivrak T., Gerin F.. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*, 2015. 105(6): 606-613.
38. Wang X., Fan X., Ji S. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure patients. *Clin Chim Acta*, 2018. 485: 44-49.
39. Ahn Y., Lee K.S., Park J.H. Independent Risk Factors for Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Who Undergo Comprehensive Cardiac Evaluations. *Respiration* 2015;90:199-205 <https://doi.org/10.1159/000437097>
40. Hodge S., Hodge G., Nairn J.. Increased airway granzyme B and perforin in current and ex-smoking COPD subjects. *COPD.* 2006;3(4):179187.
41. Ranzani O., Godinho Z., Neves F. C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts 90-Day Mortality of Septic Patients. *PLoS One*, 2013: e59321.
42. Pascual-Gonzalez Y., Lopez-Sanchez M., Dorca J. Defning the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COPD: a systematic literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018. 13: 3651-3662
43. Vikjord S., Mai X.M., Brumpton B. The association of anxiety and depression with mortality, symptom burden and health care utilization in a COPD cohort. The HUNT Study, Norway. *Eur Respir J* 2019; 54: Suppl. 63, PA4428.
44. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. Susceptibility to Exacerbation in COPD, ECLIPSE Investigators. *N Engl J Med.* 2010;363:1128-1138.,
45. Garcia-Rio F., Miravittles M., Soriano J.B.. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res.* 2010;11:63.
46. Afshari A., Harbarth S. Procalcitonin as diagnostic biomarker of sepsis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(5):382-384.
47. Vestbo J., Anderson W., Coxson H.O. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). *Eur Respir J.* 2008;31:869-873.51

48. Kostikas K., Papathanasiou E., Papaioannou A. Blood eosinophils as predictor of outcomes in hospitalized COPD exacerbations: results from a prospective study. *Eur Respir J* 2019; 54: Suppl. 63, OA2147.
49. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 965–974. doi:10.1164/rccm.201509-1869O
50. Calverley P., Jenkins C., Wedzicha J.A. Eosinophil counts as a predictor of future COPD exacerbations in the DYNAGITO trial. *Eur Respir J* 2019; 54: Suppl. 63, OA 2149.
51. Mathioudakis A., Foden P., Vestbo J. Blood eosinophil count (EOS) can accurately predict responsiveness to inhaled corticosteroids (ICS) in COPD, but only if measured while patients are not receiving steroids. *Eur Respir J* 2018; 52: Suppl. 62, OA2125.
52. van Manen JG, Bindels PJ, Dekker EW, Ijzermans CJ, Bottema BJ, van der Zee JS, Schadé E. Added value of co-morbidity in predicting health-related quality of life in COPD patients.
53. Condrăţchi D., Pisarenco S.. Comorbiditatea în bronhopneumopatia cronică obstructivă. *Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină*. 2017, nr. 3(73), pp. 100-102. ISSN 1729-8687.
54. Roca M, Mitu F, Mitu O, Roca IC, Leon MM, Mihăescu T. Characteristics of respiratory mechanics in chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2015 Apr-Jun;119(2):361-7. PMID: 26204637.
55. Roca M, Mihăescu T. Afectarea musculaturii periferice în BPOC [Peripheral muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease]. *Pneumologia*. 2012 Jul-Sep;61(3):178-82. Romanian. PMID: 23173381.
56. Patel AR, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med*. 2011 Oct;5(5):647-62. doi: 10.1586/ers.11.62. PMID: 21955235.
57. Soriano J., Visick G., Muellerova H., Payvandi N. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2099-107. doi: 10.1378/chest.128.4.2099. PMID: 16236861.
58. Li J., Agarwal S.K., Alonso A. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2014; 129(9): 971–980.
59. Curkendall S., DeLuise C., Jones J.K., Lanes S. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006 Jan;16(1):63-70. doi: 10.1016/j.annepidem.2005.04.008. Epub 2005 Jul 21. PMID: 16039877.
60. Schneider C., Bothner U., Jick S. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 2010;25:253–60. 10.1007/s10654-010-9435-7 - DOI – PubMed
61. Mullerova H., Agusti A., Erqou S., Mapel D.W. Cardiovascular comorbidity in COPD: Systematic literature review. *Chest* 2013, 144, 1163–1178.
62. Echave-Sustaeta J., Comeche C. L., Cosio G., Soler-Cataluña J. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. Related to disease severity. *International Journal of bolilor pulmonare obstructive cronice*. 2014.1307-1314.

63. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006, 28, 1245–1257.
64. Wise R.A., McGarvey L.P., John M., Anderson J.A. Reliability of cause-specific mortality adjudication in a COPD clinical trial. In *Proceedings of the American Thoracic Society Annual Meeting*, San Diego, CA, USA, 19–24 May 2006; p. A12067
65. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J., Hubbard R.B. Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke Following Exacerbation of COPD. *Chest* 2010, 137, 1091–1097.
66. Feary J.R., Rodrigues L.C., Smith C.J. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010; 65: 956–962.
67. Țernă E., Matcovschi S., Vlasov L., Dumitraș T., Tcaciuc A. Semnificații clinice ale terapiei anticolinergice la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016, nr. 2(66), pp. 56-58. ISSN 1729-8687.
68. Sode B.F., Dahl M., Nordestgaard B.G. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals. *Eur Heart J.* 2011; 32: 2365-2375
69. Caproș N., Matcovschi S., Dumitraș T.. Intercorelații între severitatea bronhopneumopatiei obstructive cronice și fibrilația atrială. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, nr. 1(50), pp. 95-98. ISSN 1857-0011.
70. Baty F., Putora P.M., Isenring B., Blum T. Comorbidities and burden of COPD: a population based case-control study. *PLoS One*. 2013 May 17;8(5):e63285. doi: 10.1371/journal.pone.0063285. PMID: 23691009; PMCID: PMC3656944.
71. Brekke P.H., Omland T., Smith P., Soyseth, V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD—Cardiac infarction injury score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir. Med.* 2008, 102, 1243–1247.
72. Rutten F.H., Vonken E.J., Cramer M.J. Cardiovascular magnetic resonance imaging to identify left-sided chronic heart failure in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Heart J.* 2008;156(3):506–512.
73. Le Jemtel T.H., Padeletti M., Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 49, 171–180.
74. Almagro P., Lopez Garcia F., Cabrera F., Montero L.. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respiratory Medicine*. 2010;104(2):253–9. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.09.019
75. Huang B., Yang Y., Zhu J., Liang Y.. Clinical Characteristics and Prognostic Significance of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a Multicenter Atrial Fibrillation Registry Study. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15(8):576–81. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.04.009
76. Brusselle G.G., Joos G., Bracke K. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2011;378(9795):1015–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60988-4
77. Karch A., Vogelmeier C., Welte T., Bals R. The German COPD cohort COSYCONET: Aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respir. Med.* 2016, 114, 27–37

78. Obbling N., Backer V., Hurst J.R., Bodtger U. Nasal and systemic inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respiratory Medicine*. volume 195, 106774, april 2022. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106774>.
79. McAllister D.A., Maclay J.D.M., Mills N.L., Mair G. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007, 176, 1208–1214.
80. Pavasini R., d'Ascenzo F., Campo G., Biscaglia S. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol*. 2015, 191, 187–193
81. Williams M.C., Murchison J.T., Edwards L.D., Agusti A. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. *Thorax* 2014, 69, 718–723
82. Papaioannou A.I., Mazioti A., Kiropoulos T., Tsilioni I. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD. *Respiratory Medicine*. 2010;104(2):275–82. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.09.016
83. Curkendall S.M., deLuise C., Jones J.K., Lanes S. Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Annals of Epidemiology*. 2006;16(1):63–70. DOI: 10.1016/j.annepidem.2005.04.008
84. Brekke P.H., Omland T., Smith P., Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD—Cardiac infarction injury score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir. Med*. 2008, 102, 1243–1247
85. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L., Leitch A. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalization for exacerbation of COPD. *Eur. Respir. J*. 2012, 39, 1097–1103.
86. Kunisaki K.M., Dransfield M.T., Anderson J.A., Niewoehner D.E. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events: A Cohort Analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018, 198
87. Rothnie K.J., Connell O., Müllerová H., Smeeth L. Myocardial Infarction and Ischaemic Stroke Following Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2018, 15, 935–946
88. Corlăteanu A., Odajiu I., Botnaru V., Cemîrtan S. From smoking to COPD - Current approaches. *Pneumologia*. 2016, nr. 1(65), pp. 20-23. ISSN 2067-2993.
89. Garcia Rodriguez L.A., Wallander M-A., Martin-Merino E., Johansson S. Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in COPD patients: A UK primary care study. *Respiratory Medicine*. 2010;104(11):1691–9. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.04.018.
90. Bodrug N., Barba D., Calancea V. et al. Optimizarea tratamentului complex al pacienților cu bronhopneumopatie cronică obstructivă asociată cu cardiopatie ischemică la pacienții vârstnici. *Info-Med*. 2016, nr. 2(28-2), pp. 143-148. ISSN 1810-3936.
91. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke Following Exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137(5):1091–7. DOI: 10.1378/chest.09-2029.
92. Rothnie K.J., Smeeth L., Herrett E. et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart*. 2015;101(14):1103–10. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307251

93. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. i wsp. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2388–2442
94. Corlăteanu A., Plahotniuc A., Corlăteanu O. et al. Multidimensional indices in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 2021, nr. 185, p. 0. ISSN 0954-6111. 10.1016/j. rmed.2021.106519.
95. Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, George SN, Garcha DS, Wedzicha JA, Hurst JR. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Nov 1;188(9):1091-9. doi: 10.1164/rccm.201306-1170OC. PMID: 24033321; PMCID: PMC3863745.
96. Wheaton A.G., Ford E.S., Cunningham T.J., Croft J.B. Chronic obstructive pulmonary disease, hospital visits, and comorbidities: National Survey of Residential Care Facilities, 2010. *J. Aging Health* 2015, 27, 480–499.
97. Mills N.L., Miller J.J., Anand A., Robinson S.D. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax* 2008, 63, 306–311.
98. De Luca N., Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.F. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J. Hypertens*. 2004, 22, 1623–1630.
99. Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R., Lee E.T. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: The Strong Heart Study. *Hypertension* 2007, 50, 197–203.
100. Wang K.L., Cheng H.M., Chuang S.Y., Spurgeon H.A. Central or peripheral systolic or pulse pressure: Which best relates to target organs and future mortality? *J. Hypertens*. 2009, 27, 461–467.
101. Pini R., Cavallini M.C., Palmieri V., Marchionni N., Di Bari M. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: The ICARE Dicomano Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008, 51, 2432–2439.
102. Protogerou A.D., Stergiou G.S., Vlachopoulos C., Blacher J. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: Evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr. Pharm. Des*. 2009, 15, 272–289.
103. Manisty C.H., Hughes A.D. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2013, 75, 79–92.
104. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P., Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: The EXPLOR study. *Hypertension* 2010, 55, 1314–1322.
105. Eriksson B., Lindberg A., Muellerova H., Rönmark E., Lundbäck B. Association of heart diseases with COPD and restrictive lung function – results from a population survey. *Respir Med*. 2013;107(1):98–106.
106. Rutten FH., Cramer M., Lammers J., Grobbee D., Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? *Eur J Heart Fail*. 2006;8(7):707–711.

107. Pisarenco S., Martîniuc C., Levadeanschi O., Simionica I. Caraiani O. Caracteristicile disfuncției endoteliale la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016, nr. 2(66), pp. 40-42. ISSN 1729-8687.
108. Hawkins N., Jhund P., Simpson C. Primary care burden and treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:17-24.
109. Kwon B., Kim D., Jang S., Yoo K. Prognosis of heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and coexistent chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(12):1339–44. DOI:10.1093/eurjhf/hfq157
110. Sidney S., Sorel M., Quesenberry CP., DeLuise C. COPD and incident cardiovascular disease. Hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128(4):2068–2075.
111. Garcia-Rodriguez L., Wallander M., Martin-Merino E., Johansson S. Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in COPD patients: a UK primary care study. *Respir Med*. 2010;104(11):1691–1699.
112. Mascarenhas J., Lourenco P., Lopes R., Azevedo A., Bettencourt P. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *Am Heart J*. 2008;155(3):521–525
113. Moscovciuc A., Martîniuc C., Scaletchi V., Simionica I., Condrățchi D. Capacitatea de muncă fizică la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016, nr. 2(66), pp. 35-38. ISSN 1729-8687.
114. Hawkins N., Jhund P., Simpson C. Primary care burden and treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:17-24
115. Chhabra S.K., Gupta M. Coexistent chronic obstructive pulmonary disease-heart failure: mechanisms, diagnostic and therapeutic dilemmas. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2010;52:225-238.
116. Corlăteanu A., Mendez Y., Wang Y., Garnica R., Botnaru V., Siafakas N. M. Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art. *Pulmonology*. 2020, nr. 2(26), pp. 95-100. ISSN 2531-0429.10.1016/j.pulmoe.2019.10.006
117. Wedzicha J., Seemungal T. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *The Lancet*. 2007;370(9589):786–96. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61382-8
118. Nieminen M., Brutsaert D., Dickstein K., Drexler H. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *European Heart Journal*. 2006;27(22):2725–36. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl193
119. Abroug F., Ouane-Besbes L., Nciri N., Sellami N. Association of Left-Heart Dysfunction with Severe Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnostic Performance of Cardiac Biomarkers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;174(9):990–6. DOI: 10.1164/rccm.200603-380OC
120. Regan E., Lynch D., Curran-Everett D., Curtis J. Clinical and Radiologic Disease in Smokers with Normal Spirometry. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(9):1539–49. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.2735

121. Minasian A., van den Elshout F., Dekhuijzen P., Vos P. Serial pulmonary function tests to diagnose COPD in chronic heart failure. *Translational Respiratory Medicine*. 2014;2(1):12. DOI: 10.1186/s40247-014-0012-5
122. Ponikowski P., Voors A., Anker S., Bueno H. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
123. Wannamethee S., Shaper A., Papacosta O., Lennon L. Lung function and airway obstruction: associations with circulating markers of cardiac function and incident heart failure in older men—the British Regional Heart Study. *Thorax*. 2016;71(6):526–34. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206724
124. Rutten F., Cramer M., Grobbee D., Sachs A.P. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Heart J*. 2005, 26, 1887–1894.
125. Macchia A., Rodriguez Moncalvo J.J., Kleinert M., Comignani P.D. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur. Respir. J*. 2012, 39, 51–58
126. Rusinaru D., Saaidi I., Godard S., Mahjoub H. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome of patients hospitalized for heart failure. *Am. J. Cardiol*. 2008, 101, 353–358.
127. Brenner S., Guder G., Berliner D., Deubner N. Airway obstruction in systolic heart failure—COPD or congestion? *Int. J. Cardiol*. 2013, 168, 1910–1916
128. Hawkins N., Petrie M., Jhund P. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:130-139
129. Hawkins N., Virani S., Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: The challenges facing physicians and health services. *Eur. Heart J*. 2013, 34, 2795–2803
130. Flessas N., Alexanian I., Parissis J., Kremastinos D. Plasma activity of B-type natriuretic peptide in patients with biventricular heart failure versus those with right heart failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiovasc. Med*. 2014, 15, 476–480.
131. Caruana L., Petrie M.C., Davie A.P., McMurray J.J. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from “diastolic heart failure” or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000, 321, 215–218
132. Mühle A., Obst A., Winkler J., Ewert R. Cardiopulmonary Exercise Testing in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)—Breath-functional Characterization and Disease Severity Assessment. *Pneumologie* 2015, 69, 534–544
133. Rutten F.H., Cramer M.J., Zuithoff N.P., Lammers J.W. Comparison of B-type natriuretic peptide assays for identifying heart failure in stable elderly patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Heart Fail*. 2007, 9, 651–659.
134. Lipworth B., Skinner D., Devereux G., Thomas V. Underuse of beta-blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart* 2016, 102, 1909–1914.
135. Leitaio Filho F.S., Choi L., Sin D.D. Beta-blockers in chronic obstructive pulmonary disease: the good, the bad and the ugly. *Curr Opin Pulm Med*. 2021 Mar 1;27(2):125-131. doi: 10.1097/MCP.0000000000000748.

136. Lainscak M., Podbregar M., Kovacic D., Rozman J. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Respir. Med.* 2011, 105 (Suppl. 1), S44–S49
137. Hohlfeld J.M., Vogel-Claussen J., Biller H., Berliner D. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): A double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir. Med.* 2018, 6, 368–378.
138. Roca M, Mitu F, Roca IC, Mihăescu T. Heart rate variations in chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2013 Jul-Sep;117(3):616-22. PMID: 24502025.
139. Lee H.M., Lee J., Lee K., Luo Y., Sin D.D., Wong N.D. Relation Between COPD Severity and Global Cardiovascular Risk in US Adults. *Chest.* 2012;142(5):1118–25. DOI: 10.1378/chest.11-2421
140. Bhatt S.P., Dransfield M.T. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Translational Research.* 2013;162(4):237–51.DOI: 10.1016/j.trsl.2013.05.001].
141. Buch P., Friberg J., Scharling H., Lange P., Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *The European Respiratory Journal.* 2003;21(6):1012–6. PMID:12797497
142. Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;64(21):e1–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022
143. Knuiman M., Briffa T., Divitini M., Chew D., Eikelboom J., McQuillan B. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busselton Health Study. *European Journal of Epidemiology.* 2014;29(3):181–90. DOI: 10.1007/s10654-013-9875-y
144. Miyazaki M., Nakamura H., Chubachi S., Sasaki M., Haraguchi M., Yoshida S. Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. *Respiratory Research.* 2014;15(1):13. DOI:10.1186/1465-9921-15-13
145. Roca M., Verduri A., Corbetta L., Clini E., Fabbri L.M., Beghe B. Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Clinical Investigation.* 2013;43(5):510–21. DOI: 10.1111/eci.12064
146. Ekstrom M.P., Jogleus C., Strom K.E. Comorbidity and Sex-Related Differences in Mortality in Oxygen-Dependent Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e35806. DOI: 10.1371/journal.pone.0035806
147. Terzano C., Romani S., Conti V., Paone G. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014, 18, 2908–2917
148. Huang B., Yang Y., Zhu J. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: results from a multicenter atrial fibrillation registry study. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(8):576–581
149. Konecny T., Park J.Y., Somers K.R. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol.* 2014;114(2):272–277.

150. Li J., Agarwal S.K., Alonso A. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2014;129(9):971–980.
151. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213–220.
152. Butorov I., Butorov S., Antonova N. et al. Optimization of the treatment of chronic cor pulmonale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Archives of the Balkan Medical Union Suppliment*. 2014, nr. S1(49), p. 89. ISSN 0041-6940.
153. Agarwal S.K., Heiss G., Barr R.G. i wsp. Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur. J. Heart Fail*. 2012; 14: 414–422.
154. Huerta C., Lanes S.F., Garcia R., Respiratory medications and the risk of cardiac arrhythmias. *Epidemiology* 2005, 16, 360–366. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
155. Van der Hooft C.S., Heeringa J., Brusselle G.G., Hofman A. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch. Intern. Med*. 2006, 166, 1016–1020
156. Kirchhof P., Benussi S., Kotech D. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J*. 2016, 37, 2893–2962.
157. McCord J., Borzak S. Multifocal atrial tachycardia. *Chest* 1998, 113, 203–209.
158. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective β -blockers in patients with reactive airway disease: A meta-analysis. *Ann. Intern. Med*. 2002, 137, 715–725
159. Hayashi T., Fukamizu S., Hojo R. Prevalence and electrophysiological characteristics of typical atrial flutter in patients with atrial fibrillation and chronic obstructive pulmonary disease. *Europace*. 2013;15(12):1777–1783.
160. Chaouat A., Naeije R., Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(5):1371–1385.
161. Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(2):189–194.
162. Feary J.R., Rodrigues L.C., Smith C.J. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010; 65: 956–962.
163. Doehner W., Haeusler K.G., Endres M., Anker S.D., MacNee W., Lainscak M. Neurological and endocrinological disorders: orphans in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2011;105(Suppl 1):12–19
164. Vaidyula V.R., Criner G.J., Grabianowski C., Rao AK. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Res*. 2009;124(3):259–261.
165. Undas A., Kaczmarek P., Sladek K. Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Beneficial effects of simvastatin treatment. *Thromb Haemost*. 2009;102(6):1176–1182.
166. Corlăteanu A., Covașev S., Mathioudakis A. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Stroke. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018, nr. 4(15), pp. 405–413. ISSN 1541-2555. 10.1080/15412555.2018.1464551

167. Finkelstein J., Cha E., Scharf S.M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:337–349.
168. Weitzenblum E., Sautegeau A., Ehrhart M., Mammosser M., Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131(4):493–498.
169. Tillie-Leblond I., Marquette C.H., Perez T. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med*. 2006;144(6):390–396.
170. Gunen H., Gulbas G., In E., Yetkin O., Hacievliyagil S.S. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1243–1248.
171. Chen W.J., Lin C.C., Lin C.Y. Pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *COPD*. 2014;11(4):438–443
172. Calancea V. Hemodinamica pulmonară în bronhopneumopatia obstructivă cronică (Trei decenii de studii în Republica Moldova). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2021, nr. 1(69), pp. 146-152. ISSN 1857-0011. 10.52692/1857-0011.2021.1-69.30
173. Barr R.G., Mesia-Vela S., Austin J.H. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1200–1207.
174. Roca M, Mitu F, Roca IC, Mihăescu T. Body composition alterations in chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2013 Apr-Jun;117(2):337-43. PMID: 24340514.
175. Song Y., Klevak A., Manson J.E., Buring J.E., Liu S. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and type 2 diabetes in the Women's Health Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90(3):365–371
176. Covantsev S., Corlateanu O., Volkov S.I., Botnaru, V., Corlateanu, A. COPD and Diabetes Mellitus: Down the Rabbit Hole *Current Respiratory Medicine Reviews*, 2022, 18(2), pp. 95–103
177. Botnaru V., Corlăteanu A., Sîrcu V., et al. Obezitatea morbidă cu manifestări respiratorii. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2018, nr. 3(17), pp. 90-93. ISSN 2345-1467.
178. Fabbri L.M., Luppi F., Beghé B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31(1):204–212.
179. Seshasai S.R., Kaptoge S., Thompson A. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829–841.
180. Baker E.H., Janaway C.H., Philips B.J. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61(4):284–289.
181. Parappil A., Depczynski B., Collett P., Marks GB. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology*. 2010;15(6):918–922.
182. Simionica I., Pisarenco S., Simionica V. Particularitățile semnelor endoscopice ale inflamației mucoasei bronhiilor în bronhopneumopatia cronică obstructivă. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016, nr. 2(66), pp. 51-53. ISSN 1729-8687.

183. Ferguson G.T., Calverley P.M., Anderson J.A. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the Towards a Revolution in COPD Health Study. *Chest*. 2009;136(6):1456–1465.
184. Graat-Verboom L., Wouters E.F., Smeenk F.W., van den Borne B.E. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(1):209–218.
185. Janssens W., Bouillon R., Claes B. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax*. 2010;65(3):215–220.
186. Maggi S., Siviero P., Gonnelli S. EOLO Study Group Osteoporosis risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO study. *J Clin Densitom*. 2009;12(3):345–352.
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].
188. 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>
189. <https://www.cardioportal.ro/ghiduri-src> (accesat 05.01.2016).
190. 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)
191. 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.
192. 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
193. Agusti A., Noell G., Brugada J., Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med* 2017; 5(12): 935-45.)
194. Yang I.A., Jenkins C.R., Salvi S.S. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med* 2022; 10(5): 497-511.
195. Orozco-Levi M., Garcia-Aymerich J., Villar J, Ramirez-Sarmiento A. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27(3): 542-6.
196. Mortimer K., Montes de Oca M., Salvi S. Household air pollution and COPD: cause and effect or confounding b other aspects of poverty? *Int J Tuberc Lung Dis* 2022; 26(3): 206-16.
197. Assad N.A, Balmes J., Mehta S., Cheema U., Sood A. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36(3): 408-21.
198. Ramirez-Venegas A., Velazquez-Uncal M., Aranda-Chavez A. Bronchodilators for hyperinflation in COPD associated with biomass smoke: clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 1753-62.
199. Guldaval F., Polat G., Doruk S. What are the Differences Between Smoker and Non-smoker COPD Cases? Is it a Different Phenotype? *Turk Thorac J* 2021; 22(4): 284-8

200. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(1): 16-27.
201. Sze M.A., Dimitriu P.A., Suzuki M. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(4): 438-45.
202. Bucşa S., Calistru P., Voinea C. Modificări ale nivelului seric de BNP (Polipeptid natriuretic tip B) asociate exacerbarilor bronhopneumopatiei cronice obstructive ISSN 1454-3389 | e-ISSN 2069-6051 ISSN-L 1454-3389 DOI: 10.37897/RJID.
203. Țernă E., Matcovschi S., Tcaciuc E., Caproș N. Dereglările hemodinamicii pulmonare în bronhopneumopatia cronică obstructivă. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2016, nr. 1(50), pp. 88-91. ISSN 1857-0011.
204. Çolak Y., Afzal S., Marott J.L. et al. Prognosis of COPD depends on severity of exacerbation history: a population-based analysis. *Respir Med.* 2019;155:141–7. 12. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, Quint JK. Natural history of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a general practicebased population with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:464–71.
205. Westerik J., Metting E., van Boven J., et al. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD. *Respir Res.* 2017;18:31.
206. Dimitrova M., Kamusheva M., Tachkov K. Cardiovascular co-morbidity in patients with COPD in Bulgaria, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2020, 34:1, 918-924, DOI: 10.1080/13102818.2020.1810591.
207. Santos N., Miravitlles M., Camelier A. Et al. Prevalence and Impact of Comorbidities in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review *Tuberc Respir Dis.* 2022;85(3):205-220. DOI: <https://doi.org/10.4046/trd.2021.0179>.
208. Dransfield MT, Criner GJ, Halpin DMG, Han MK, Hartley B, Kalhan R, Lange P, Lipson DA, Martinez FJ, Midwinter D, Singh D, Wise R, Kunisaki KM. Time-Dependent Risk of Cardiovascular Events Following an Exacerbation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Post Hoc Analysis From the IMPACT Trial. *J Am Heart Assoc.* 2022 Sep 20;11(18):e024350. doi: 10.1161/JAHA.121.024350. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36102236; PMCID: PMC9683674.

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, легочные болезни, ВИЛ-инфекция*, № 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 tangență. *Conferința științifico-practică "Actualități în fiziopulmonologie"*. 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

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





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

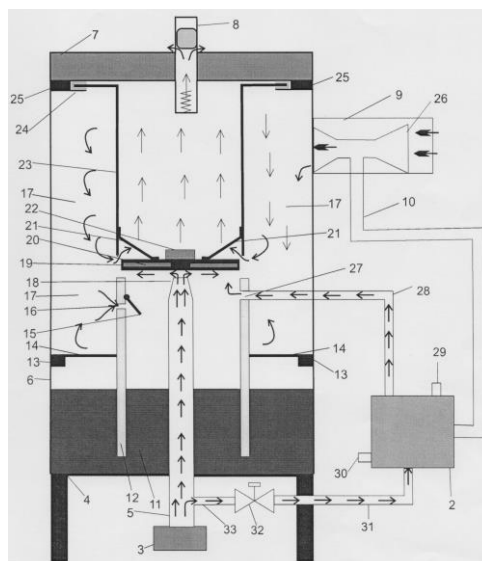
În termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție de scurtă durată, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: s 2018 0102 (22) Data depozit: 2018.11.08	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 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)



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” IASI	 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 Proiectat pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al AȘM, prof. univ. dr. hab. șt. med. Stanislav GROPPA <i>februarie</i> 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: nr. 5970 din 03 ianuarie 2023 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. _____ Oleg CRUDU Șef Departament Cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ. _____ Elena RAEVSCHI <i>Dr. Popa</i>		

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe proprie răspundere că materialele prezentate în teza de doctor habilitat, se referă la propriile activități și realizări, în caz contrar urmând să suport consecințele, în conformitate cu legislația în vigoare.

Popa Ana

11.10.2023

CV AL AUTORULUI POPA ANA



INFORMAȚII PERSONALE

Str. Căramidarilor, 83, or. Chișinău, Republica Moldova

+373 69710359

popaana2805@gmail.com

Data nașterii: 28 mai 1987

Cetățenie: Republica Moldova

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

2020- prezent, cercetător științific, Laboratorul de Geriatrie și Gerontologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

2021- prezent, Șef secție Terapie generală 2, IMSP SCM" Sf.Treime", str. Alecu Russo 11, Chișinău, R. Moldova

2019- 2021, Șef secție Terapie generală 2-Covid-19, IMSP SCM" Sf.Treime", str. Alecu Russo 11, Chișinău, R. Moldova

2019-2020, medic geriatru, IMSP Spitalul Clinic Al Ministerului Sănătății, Muncii Și Protecției Sociale, Str. A. Pușkin, 51, Chișinău, R. Moldova

2017- 2019, medic internist, IMSP SCM" Sf.Treime", str. Alecu Russo 11, Chișinău, R. Moldova

2017- 2019, medic funcționalist, IMSP Spitalul Clinic Al Ministerului Sănătății, Muncii Și Protecției Sociale, Str. A. Pușkin, 51, Chișinău, R. Moldova

EDUCAȚIE ȘI FORMARE

2006-2012 Diplomă de medic, specialitatea Medicină generală, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

2012-2015 Diplomă de medic specialist Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

2015- 2019 Studii post-universitare prin doctorat, Disciplina sinteze clinice, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

COMPETENȚE PERSONALE

Limba maternal: Română

Limbi străine cunoscute: Rusă, Franceză

EXPERIENȚĂ DE CERCETARE

Cercetător științific, Proiect național: „Fragilitatea: diagnosticul și profilaxia în coraportul problemelor medico-psiho-sociale ale vârstnicului vulnerabil”, Laboratorul de Geriatrie și Gerontologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

DOMENII DE INTERES ȘTIINȚIFIC

Bronhopneumopatia obstructivă cronică, cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială

COMPETENȚE TEHNICE

Cunoaștere a pachetului de programe Microsoft Office (Word, Excel, PowerPoint, etc), Corel Draw, Internet, PDF, SPSS 23, Photoshop.

PROIECTE

2020-2023, Proiect național: „Fragilitatea: diagnosticul și profilaxia în coraportul problemelor medico-psiho-sociale ale vârstnicului vulnerabil”, Laboratorul de Geriatrie și Gerontologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE ȘI ȘTIINȚIFICO-METODICE PUBLICATE

Autor și co-autor al mai mult de 25 articole publicate în importante publicații medicale naționale și internaționale

PARTICIPĂRI LA FORURI ȘTIINȚIFICE (NAȚIONALE ȘI INTERNAȚIONALE)

Speaker la peste 15 conferințe internaționale și naționale.