

MEDICINĂ INTERNĂ

PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI BRONHOPNEUMOPATIEI OBSTRUCTIVE CRONICE LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

Butorov Serghei¹, Calancea Valentin¹, Talmaci Cornelia¹, Barba Doina¹, Podoroghin Marina¹, Andronati Vladimir¹,

1-IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Medicină internă

REZUMAT

Coexistența bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) și sindromului metabolic (SM) la aceeași persoană este atât o problemă medicală, cât și socială. Astfel de pacienți prezintă nu numai semne de patologie pulmonară, dar și cardiacă, metabolică. Comorbiditățile care însoțesc BPOC pot avea un impact mai nefast asupra pronosticului maladiei, decât dereglarea permeabilității bronșice și reducerea funcției pulmonare. Veriga principală de legătură între BPOC și componentele SM este inflamația sistemică subclinică. Mai mult de atât, la pacienții cu asocierea BPOC și SM crește morbiditatea și mortalitatea prin boli cardiovasculare.

SUMMARY

The coexistence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and metabolic syndrome (MS) at the same patient is both a medical and social problem. Those patients had not only pulmonary pathology but also cardiac diseases and metabolic syndromes. Accompanying comorbidities of COPD may have a most negative impact on disease prognosis than disruption of bronchial permeability and reduce lung function. The main link connection between COPD and metabolic syndrome is subclinical system inflammation. Moreover, in patients with COPD and in association with metabolic syndrome increases morbidity and mortality of cardiovascular diseases.

În societatea contemporană, conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) își găsește cert locul printre patologiile cu impact socio-economic [1, 2, 3, 5]. În conformitate cu prognozele experților OMS, în anul 2020, BPOC va deveni a treia cauză de deces în lume [1, 9].

În prezent, cea mai frecventă patologie de fond a pacienților cu BPOC este sindromul metabolic (SM) [2, 3, 5, 15]. Actualmente, conform datelor OMS, răspândirea SM a căpatat un caracter de pandemie [3]. În țările economic dezvoltate numărul pacienților cu SM se caracterizează printr-o tendință fermă de creștere, atingând o pondere de 43,5% la pacienții cu vârsta de peste 60 de ani [15]. Conform studiilor epidemiologice de ultimă oră, numărul bolnavilor cu SM este de 2 ori mai mare decât numărul pacienților cu diabet zaharat, și se prognozează o majorare o ponderii SM cu 25% în următorii 25 de ani [11, 15].

Actualmente, în legătură cu creșterea rapidă a BPOC și SM, deosebit de actuală devine problema coexistenței acestor două patologii [2, 3, 15]. Pacienții cu BPOC frecvent prezintă semne ale SM (obezitate abdominală, hiper- și dislipidemie, hipertensiune arterială, intoleranță la glucoză și/sau insulinorezistență). Pentru pacienții cu acest fenotip de BPOC este caracteristică frecvența înaltă a patologiilor cardio-vasculare [2, 3, 5, 11]. E cunoscut faptul că comorbiditățile care însoțesc BPOC pot avea o influență mai nefastă asupra pronosticului maladiei, decât dereglarea permeabilității bronșice și reducerea funcției pulmonare [3, 5, 7]. În favoarea acestei afirmații sunt

rezultatele studiilor epidemiologice, conform cărora principala cauză a deceselor pacienților cu BPOC nu este afectarea pulmonară. Astfel, cel mai frecvent (25% din cazuri) pacienții cu BPOC decedează din cauza patologiilor cardiovasculare coexistente [7]. Unii savanți afirmă că BPOC poate fi considerat drept marker independent al unor componente ale SM, precum intoleranța la glucoză sau diabetul zaharat tip 2, hipertensiunea arterială (HTA) sau reducerea densității minerale a țesutului osos [3, 11, 15].

E binecunoscut faptul, că durata vieții pacienților cu BPOC corelează cu indicii de masă corporală (IMC). Excesul de masă corporală are legatură directă cu dezvoltarea bronșitei cronice [12]. La persoanele cu mod sedentar de viață și obezitate cu IMC > 30 se determină o poziție înaltă a diafragmei, ceea ce conduce la micșorarea amplitudinii respirației și scăderea permeabilității bronșice, se micșorează și se înrăutățește clearance-ul mucociliar [8].

Veriga principală de legătură a BPOC și componentele SM, este reprezentată prin dezvoltarea inflamației sistemice subclinice. Concepția de sindrom inflamator sistemic în BPOC este relativ nouă [6]. Principiul inflamației locale constă în localizarea acesteia la nivelul căilor aeriene mici, dar inflamația este prezentă și la nivelul căilor aeriene mari, în parenchimul pulmonar și la nivelul vaselor sanguine pulmonare. În caz de BPOC, frecvent se determină creșterea markerilor de inflamație sistemică în sângele periferic: proteina C reactivă, fibrinogenul, leucocitele, citokinele proinflamatorii (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) [6, 10].

Este important de menționat faptul că intensitatea activității proinflamatorii în BPOC corelează strâns cu riscul de apariție a SM și a DZ tip 2 [6, 10, 15]. De remarcat că la pacienții din cohorta cu diabet zaharat tip 2 și BPOC în stadiul avansat se depistează concentrații crescute de proteină C reactivă, fibrinogen, IL-6, TNF- α , nivelului de albumină plasmatică, comparativ cu pacienții fără BPOC, indiferent de vârstă și sex [6, 10].

SCOPUL LUCRĂRII

Evaluarea particularităților clinice și a nivelului markerilor de inflamație sistemică la bolnavii cu BPOC în asociere cu SM.

MATERIAL ȘI METODE

Au fost examinați 41 bolnavi cu BPOC cu vârsta cuprinsă între 52 și 70 ani, vârsta medie fiind $61,8 \pm 3,7$ ani, dintre care 39 bărbați și 2 femei. Durata bolii, în mediu, a constituit $16,2 \pm 3,5$ ani. Durata tabagismului a fost de $21,9 \pm 2,2$ ani.

Diagnosticul de BPOC stadiul I a fost determinat la 11 pacienți, stadiul II - la 21 pacienți, stadiul III - la 9 pacienți. În mod aleatoriu, pacienții au fost divizați în două loturi, indiferent de vârstă, sex, durata bolii. Lotul de bază a fost constituită din 20 de bolnavi cu BPOC asociat cu sindrom metabolic. În lotul martor au fost incluși 21 de bolnavi doar cu BPOC. La pacienții lotului de bază a fost depistat diabet zaharat la 7 (35%) pacienți, intoleranța la glucoză la 13 (65%) pacienți, hipertensiune arterială la 15 (65%) pacienți.

Diagnosticul de BPOC a fost stabilit în conformitate cu recomandările GOLD (2011). Criteriile SM au fost cele propuse de Federația Internațională de Diabet (IDF 2005). Gradul de obezitate s-a determinat în conformitate cu recomandările Grupei de Obezitate (IOTFWHO 2000). Clasificarea hipertensiunii arteriale s-a efectuat în conformitate cu recomandările Societății Europene a Cardiologilor (ESC, 2013). Diagnosticul de cardiopatie ischemică a fost stabilit în conformitate cu recomandările de diagnostic și tratament ale bolnavilor cu cardiopatie ischemică conform recomandărilor American College of Cardiology și American Heart Association [4,13,14].

Pentru atingerea scopului propus a fost efectuată o examinare clinică amplă a pacienților cu determinarea parametrilor antropometrici, incluzând indicii de masă corporală (IMC), circumferința abdominală (CA) și circumferința șoldurilor (CS), cu calcularea raportului CA/CS.

Investigațiile de laborator au inclus determinarea nivelului colesterolului total, trigliceridelor, LDL-, VLDL-, HDL- colesterol, ureei, creatininei, acidului uric, indicilor coagulogramei, fibrinogenei, proteinei C reactive, citokinelor proinflamatorii (IL-6, IL-8, TNF- α). Explorările instrumentale au inclus ECG standard, radiografia cutiei toracice, spirometria, ECO-CG, pulsoximetria. Rezultatele investigațiilor au fost evaluate în procente din valorile prezise. Determinarea nivelului de interleukine (IL-6, IL-8, TNF- α) s-a efectuat prin metoda ELISA cu utilizarea test-sistemei Citokin (Sankt-Petersburg), urmând instrucțiunile producătorului.

Analiza statistică a datelor obținute s-a efectuat utilizându-se setul de programe Statistica 6 care include determinarea mediilor parametrilor (M), erorii mediilor (m). A fost utilizat criteriul Student pentru determinarea prezenței/absenței diferențelor semnificative din punct de vedere statistic între mediile a două loturi. Veridicitatea statistică a fost considerate pentru $p < 0,05$.

REZULTATELE OBȚINUTE

Examinarea clinică a pacienților cu BPOC din ambele loturi a depistat prezența aceluiași acuze, dar cu diferit grad de exprimare. În lotul pacienților cu BPOC și SM, principalele acuze au fost: tusea productivă cu expectorații muco-purulente la 17 (85%) pacienți, dispneea - 12 (60%) pacienți, edemele gambiene și plantare - la 10 (50%) pacienți. În lotul martor acuzele au fost următoarele: tusea productivă cu expectorații mucoase sau muco-purulente la 15 (71,4%) pacienți, dispneea - la 9 (42,9%) pacienți, pastozitatea gambelor - la 7 (33,3%) pacienți.

În lotul de bază au predominat pacienți cu tip mixt de BPOC - 13 (65,0%), în lotul martor astfel de pacienți au fost 8 (38,1%). Frecvența tipului bronșitic al BPOC în lotul de bază și în cel martor a fost identică și a constituit a câte 5 pacienți (25% și 23,5% respectiv). BPOC tip emfizematos a fost depistat în primul lot la 2 (10,0%) pacienți, constituind cu 33% mai puțin decât în lotul martor (9 bolnavi, 42,9%).

Ponderea factorilor ereditari, a poluanților casnici și din mediul extern în dezvoltarea maladiai a fost aceeași în ambele loturi. La pacienții cu BPOC asociată cu SM, durata și intensitatea fumatului au fost mai mare în comparație cu lotul martor. Frecvența exacerbărilor mai mult de 4 ori pe an, conform datelor anamnestice, au fost depistate la 8 (40,0%) pacienți din I lot, iar în lotul cu BPOC fără SM - la 3 (14,3%) bolnavi.

Conform datelor explorărilor clinice, insuficiența respiratorie (IR) gr.I s-a depistat la 4 (20,0%) pacienți din lotul de bază și la 6 (28,6%) bolnavi din lotul martor; IR gr.II s-a depistat la 10 (50,0%) pacienți din lotul de bază și la 11 (52,4%) bolnavi din lotul martor; IR de gr.III a fost diagnosticată la 6 (30,0%) pacienți din lotul de bază și la 4 (19%) bolnavi din lotul martor. Așa dar, IR gr. II-III, s-a depistat mai frecvent la pacienții cu BPOC și SM.

Semne de insuficiență cardiacă cronică au fost prezente mai frecvent la pacienții din lotul de bază - la 11 (55,0%), în comparație cu cei din lotul martor - la 8 (38,1%) pacienți. În lotul de bază, mai frecvent s-a determinat insuficiența ventriculară stângă CF I-II, decât în lotul martor.

În lotul de bază evoluția ușoară al exacerbărilor BPOC s-a determinat la 5 (25,0%) pacienți, iar în lotul martor la 8 (38,1%) pacienți. Exacerbări cu evoluție de gravitate medie s-au determinat la 11 (55,0%) pacienți din lotul de bază și la 10 (47,6%) pacienți din lotul martor. Exacerbări cu evoluție gravă au fost la 4 (20,0%) pacienți din lotul de bază și la 3 (14,3%) pacienți din lotul martor.

Acrocianoza și cianoza difuză s-au observat la 12 (60,0%) pacienți din lotul de bază și, respectiv, la 5 (25,0%) pacienți, în lotul martor - la 5 (23,8%) și, respectiv, 4 (19,0%) pacienți. Participarea în actul de respirație a grupelor suplimentare de mușchi s-a observat la 6 (30,0%) pacienți din primul lot și la 2 (9,5%) pacienți din lotul doi.

În urma efectuării spirografiei, la pacienții cu patologie asociată s-a înregistrat dereglarea ventilației pulmonare, predominant de tip mixt.

Semnele hipertrofiei atriului drept și ventriculului drept (AD, VD) s-au observat la 7 (33,3%) și, respectiv, 6 (28,6%) pacienți din lotul de bază, și la 6 (28,6%) și, respectiv, 2 (9,5%) pacienți din lotul martor. Semnele hipertrofiei ventriculului stâng (VS) au fost diagnosticate la 9 (45,0%) pacienți din lotul de bază, pe când în lotul martor la 4 (19,0%) pacienți.

Indicii SaO_2 și PaCO_2 în ambele loturi au diferențiat nesemnificativ, dar nivelul PaO_2 la pacienții din lotul I a fost semnificativ mai jos decât în lotul martor ($p < 0,05$).

Obezitatea s-a observat predominant la pacienții lotului de bază, unde IMC era de $35,2 \pm 1,1 \text{ kg/m}^2$, iar în lotul martor IMC a fost de $25,9 \pm 0,74 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,01$).

La pacienții cu BPOC asociat cu SM, mai frecvent au fost depistate alte comorbidități. Astfel, în lotul de bază HTA s-a depistat la 17 (85,0%) pacienți, iar în lotul martor - la 10 (47,6%) pacienți. Hipertensiunea arterială gr. I în lotul de bază nu s-a depistat, de gr. II s-a înregistrat la 8 (40,0%) pacienți și de gr. III la 9 (45,0%) pacienți. În lotul martor HTA gr. I s-a depistat la 2 (9,5%) pacienți, de gr. II la 5 (23,8%) pacienți și de gr. III la 1 (4,8%) pacient. Astfel, HTA s-a depistat mai frecvent la pacienții cu BPOC și SM, fiind cu evoluție mai severă decât în lotul persoanelor fără SM.

Nivelul hemoglobinei serice în ambele loturi nu s-a diferențiat: $148,5 \pm 3,35 \text{ g/l}$ la pacienții lotului cu SM și la pacienții lotului fără SM - $156,1 \pm 3,21 \text{ g/l}$, $p > 0,05$. Dar în lotul pacienților cu BPOC și SM policitemia ($\text{Hb} > 150 \text{ g/l}$) s-a depistat cu 36,2% cazuri mai frecvent decât în lotul martor. Anemia ($\text{Hb} < 110 \text{ g/l}$) a fost depistată în mod egal în ambele loturi.

Volumul expirator maxim în 1 sec (VEMS) în primul lot a constituit $46,6 \pm 2,91\%$ din valorile prezise, în lotul martor - $38,5 \pm 3,22\%$ din prezis ($p > 0,05$). Raportul dintre VEMS și capacitatea vitală (CV), în primul lot a constituit $56,3 \pm 2,46$, iar în al doilea lot - $57,7 \pm 2,38$ ($p > 0,05$). Nu s-au determinat diferențe statistice veridice între indicii permeabilității bronșice din cele două loturi.

La toți pacienții cu patologie asociată au fost depistate modificări ale indicatorilor lipidogramei. S-a determinat creșterea nivelului de colesterol total - $6,4 \pm 0,2 \text{ mmol/l}$, trigliceride - $2,5 \pm 0,1 \text{ mmol/l}$, iar în lotul martor, nivelul colesterolului era $4,9 \pm 0,3 \text{ mmol/l}$ ($p < 0,05$), trigliceridele - $1,6 \pm 0,1 \text{ mmol/l}$ ($p < 0,01$). S-a determinat scăderea nivelului de LDH, concentrația căruia constituia $1,2 \pm 0,04 \text{ mmol/l}$ la pacienții cu BPOC izolat și $0,8 \pm 0,03 \text{ mmol/l}$ ($p < 0,01$) la pacienții cu BPOC în asociere cu SM. Nivelul LDL-colesterolului a crescut substan-

țial în ambele loturi, atingând nivelul maxim în lotul de bază $2,3 \pm 0,18 \text{ mmol/l}$, iar în lotul martor - $1,3 \pm 0,11 \text{ mmol/l}$ ($p < 0,05$). Prezența BPOC a determinat și creșterea VLDL. Astfel, în lotul pacienților cu BPOC și SM, VLDL a fost de $1,4 \pm 0,1 \text{ mmol/l}$, iar în lotul pacienților cu BPOC izolat - $0,9 \pm 0,03 \text{ mmol/l}$ ($p < 0,01$).

Evaluarea dereglărilor metabolismului glucidic a demonstrat că în lotul de bază acestea s-au depistat la toți pacienții: DZ tip 2 la 6 (30,0%) bolnavi și intoleranța la glucoză la 14 (70,0%) pacienți, vs 4 (19,0%) pacienți și la 8 (38,1%) pacienți din lotul cu BPOC fără SM. În afară de aceasta, la pacienții cu patologie asociată, DZ decompensat a fost depistat mai frecvent (la 4 pacienți, 20%) decât în lotul pacienților cu BPOC izolat (1 pacient, 4,8%), iar DZ compensat, din contra, s-a depistat mai rar în primul lot (2 pacienți, 10%), vs lotul doi (3 pacienți, 14,3%). Nivelul glucozei în lotul cu SM avansat a constituit, în mediu, $6,7 \pm 0,11 \text{ mmol/l}$, iar în lotul martor - $5,3 \pm 0,15 \text{ mmol/l}$, $p < 0,05$. În cazul explorării markerilor inflamației nespecifice (proteina C reactivă, fibrinogenul) s-a determinat că creșterea lor a fost mai marcată în lotul cu patologie concomitentă și a constituit, în mediu, fibrinogenul - $6,3 \pm 0,2 \text{ g/l}$, proteina C reactivă - $0,29 \pm 0,01 \text{ mg/dl}$, în timp ce în lotul cu BPOC izolat - $4,2 \pm 0,1 \text{ g/l}$ ($p < 0,01$), respective, $0,18 \pm 0,01 \text{ mg/dl}$ ($p < 0,05$), ceea ce ne vorbește despre creșterea riscului de exacerbări ale BPOC.

În conformitate cu rezultatele obținute, la pacienții cu BPOC s-a observat creșterea activității serice a citokinelor proinflamatorii, fiind mult mai exprimată la pacienții cu patologie concomitentă. Astfel, nivelul IL-6 la pacienții din lotul de BPOC asociat cu SM a fost $14,7 \pm 1,8 \text{ pg/ml}$, în timp ce în lotul pacienților cu BPOC izolat a fost de $5,9 \pm 1,3 \text{ pg/ml}$ ($p < 0,05$), nivelul IL-8 în lotul de bază a fost, în mediu $12,1 \pm 1,6 \text{ pg/ml}$, în lotul martor $3,4 \pm 1,1 \text{ pg/ml}$ ($p < 0,05$), nivelul TNF- α - $30,5 \pm 1,3 \text{ pg/ml}$ și respectiv $12,8 \pm 1,2 \text{ pg/ml}$ ($p < 0,01$).

CONCLUZII

În cazul asocierii BPOC și SM tabloul clinic se caracterizează printr-o evoluție mai gravă, iar datele de laborator se manifestă prin creșterea certă a citokinelor proinflamatorii, proteinei C reactive și fibrinogenului.

BIBLIOGRAFIE

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised
2. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28:523-32.
3. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holgulin F., Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008;32:962-9.
4. 2012 ACCF/AHA/ACP Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease/ *Circulation* 2012, p. e354-e471.
5. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease: Current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
6. Man S.F., Connett J.E., Anthonisen N., C reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006; 61:849-53.
7. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. *et al.*, 2013 ESC guidelines of the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology/ *Eur. Heart J.* September 1 2013. Vol. 3.
8. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO) Technical Report Series, N°894; <http://whqlidoc.who>.
9. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, *et al.* Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
10. Stanciu S., Marinescu R., Iordache M., *et al.* Are systemic inflammatory profiles different in patients with COPD and metabolic syndrome as compared to those with COPD alone? *Rom. J. Intern Med.* 2009; 47(4):381-386.2011
11. M. N. Мамедов Консенсус международной федерации диабета по определению метаболического синдрома: факты и комментарии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2009;6:47-50.g
12. Бесен Д.Г., Кушнир Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение. М.: ЗАО «Изд. БИНОМ», 2004.- 240 стр.
13. Рекомендации по ведению стабильной коронарной болезни сердца Европейского общества кардиологов 2013.
14. Рекомендации ESH/ESC 2013 по лечению артериальной гипертензии *Journal of Hypertension* 2013;31 (7):1281-1357.
15. Филатова Ю.И., Перфильева М.В., Чернов А.В. Особенности клиники и терапии хронической обструктивной болезни легких на фоне метаболического синдрома. Молодые ученые. 2014;7:220-222.