

## ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATII OBSTRUCTIVE CRONICE

Constantin MARTÎNIUC<sup>1</sup>,  
Sergiu MATCOVSCHI<sup>2</sup>, Serghei PISARENCO<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> IMSP Institutul de Ftziopneumologie Chiril Draganiuc,

<sup>2</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu

### Summary

#### *Actual aspects of diagnostic of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease*

*There were presented analysis of recent views about importance, prognostic value and real incidence of pulmonary hypertension in patients with different grade of severity of chronic obstructive pulmonary disease. Also there were illustrated possibilities of modern diagnostic investigations and new clinical approach in pulmonary hypertension treatment in patients with pulmonary obstructive pathology.*

**Keywords:** *chronic obstructive lung disease, diagnostic and treatment, pulmonary hypertension, correlation*

### Резюме

#### *Актуальные аспекты диагностики легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью лёгких*

*Представлен анализ современных данных о важности, влиянии на прогноз основного заболевания, реальной распространённости легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких. Подробно описаны диагностические возможности функциональных и инструментальных методов исследования при определении степени выраженности легочной гипертензии при хронической обструктивной патологии лёгких.*

**Ключевые слова:** *хронические обструктивные заболевания лёгких, диагноз и лечение, легочная гипертензия, корреляция*

### Introducere

Hipertensiunea pulmonară (HP) și cardiopatia pulmonară sunt printre cele mai frecvente cauze de invalidizare timpurie și mortalitate a pacienților cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) [1, 2, 6]. După datele literaturii, BPOC este asociată cu hipertensiune pulmonară în 30-50(60)% din cazuri [5, 6, 14]. Prognosticul vital al pacienților cu BPOC devine nefavorabil la asocierea hipertensiunii pulmonare și dezvoltarea insuficienței cardiace.

Atitudinea față de hipertensiunea pulmonară din BPOC este foarte diferită și neunivocă. Există o opinie cum că HP este un mecanism de compensare la pacienții cu afecțiuni bronhopulmonare. Exame-

nul morfologic la pacienții cu HP depistează foarte frecvent hipertrofia pronunțată a tunicii medii și celei interne ale arterelor pulmonare mici, care, posibil, apare în urma vasoconstricției [11, 14]. Până în prezent se discută intens faptul dacă spasmul arterelor pulmonare este cauza primară a maladiei sau acesta apare în urma progresării ei. Indiferent de aceste controverse, vasoconstricția se consideră la moment ca fiind una dintre cele mai importante verigi patogenice ale HP [14, 18]. Circulația pulmonară este diferită de cea sistemică prin rezistență precapilară mult mai redusă, moment prin care, în condiții fiziologice, presiunea în artera pulmonară este puțin mai mare decât presiunea capilară medie. Adicional, vasoconstricția hipoxică nu se întâlnește în alte organe decât în plămâni. Poate de aceea până în prezent nu există o opinie unică privind necesitatea și metodele de tratament al hipertensiunii pulmonare din BPOC.

De exemplu, nu s-au precizat rațiunile pentru diagnosticarea dirijată a hipertensiunii pulmonare la toți pacienții cu BPOC și de a indica terapia cu tratament ce vizează anume HP, sau de prelungit terapia tradițională până la dezvoltarea cordului pulmonar [3, 5].

S-a constatat că supraviețuirea pe parcursul a 5 ani a pacienților cu BPOC este de 36% printre bolnavii cu presiunea pulmonară medie în artera pulmonară de peste 45 mmHg și, respectiv, de 62% printre persoanele cu presiunea medie în artera pulmonară <25 mmHg [2, 3]. Totodată, s-a consemnat faptul că nici indicele VEMS1 (volumul expirator maxim în 1 sec.), nici gradul hipoxiei și al hipercapniei nu au valoare prognostică de considerat. În cercetările efectuate de M. Burgess [15] a fost confirmată valoarea prognostică semnificativă a prezenței hipertensiunii pulmonare și a disfuncției ventriculului drept pentru supraviețuirea prin BPOC.

Rămân în continuare neclare cauzele scăderii declinului funcției contractile a ventriculului drept, cum este în viciile cardiace congenitale și în cele dobândite, în HP idiopatică și tromboembolia arterei pulmonare, când presiunea arterială din circuitul mic atinge valorile presiunii sistemice (100-120 mmHg). Se consideră că ventriculul drept (VD) poate suporta o suprasolicitare cu presiunea care depășește de 2-3 ori cifrele normative, fără ca acesta să prezinte semne de decompensare [13, 14]. În același timp, este un fapt confirmat că la acutizarea procesului de inflamație la pacienții cu BPOC, în prezența insuficienței respiratorii pronunțate și în debutul decompensării cordului pulmonar cronic, hipertensiunea pulmonară nu atinge cifre înalte, iar presiunea din artera pulmonară se ridică în medie cu până la 45-50 mmHg [13]. De aceea, este greu de explicat prin ce mecanisme

hipertensiunea pulmonară poate cauza disfuncția VD și scăderea considerabilă a contractilității lui.

Studierea rolului sistemului renină–angiotenzină–aldosteron (SRAA) în apariția și progresarea HPP prezintă un interes aparte. Rezultatele cercetărilor sub acest aspect ar putea determina tactica tratamentului pacienților cu HP [13, 14], mai ales în condiția când, până în prezent, patogenia acestei maladii rămâne în obscuritate și deci nu se poate vorbi de o abordare standardizată a tratamentului adresat pacienților cu această maladie complexă.

Valoarea inhibitorilor enzimei de conversie (IEC) – preparate ce blochează SRAA la etapa conversiei angiotenzinei I în vasoconstrictorul de forță – angiotenzina II – în terapia hipertensiunii sistemice este cunoscută la scară largă, dar cu referire la armentariul farmacologic pentru hipertensiunea pulmonară evidențele sunt mai puțin elocvente. În experimente a fost demonstrat rolul inhibitorilor enzimei de conversie în prevenirea dezvoltării hipertensiunii pulmonare în hipoxia cronică; de exemplu, utilizarea cilazapriei în hipertensiunea pulmonară hipoxică cronică duce la micșorarea hipertrofiei tunicii medii a vaselor pulmonare [6, 11].

Există o opinie cum că nu atât de important este efectul vasodilatator al IEC, cât posibilitatea activității lor umorale. În acest caz este posibilă utilizarea dozelor cu mult mai mici de IEC, pentru ca, pe de o parte, să reușim blocarea SRAA și concomitent să activăm prin bradichinină calea endotelială de formare a L-argininei /oxidului nitric (II), iar pe de altă parte, să nu provocăm o hipotensiune sistemică nedorită pentru a influența pozitiv asupra stării pacienților cu hipertensiune pulmonară avansată [11].

La pacienții cu BPOC, stresul hemodinamic sau hipoxia duc la alterarea endoteliului vaselor pulmonare mici și medii și, ca urmare, la micșorarea eliminării factorului endotelial dependent de relaxare (EDFR); ulterior survine diminuarea vasodilatării, cauzate de EDFR și creșterea rezistenței vaselor pulmonare. Disfuncția endotelială în vasele pulmonare mici și medii se depistează atât în stadiul terminal al BPOC, cât și în etapele incipiente ale maladii.

Actualitatea estimării disfuncției endoteliale la pacienții cu BPOC și în afecțiunile mixte cardiopulmonare este legată cu faptul că severitatea disfuncției endoteliale poate influența gravitatea tabloului clinic al maladii, dezvoltarea timpurie a insuficienței respiratorii și cardiace și, desigur, asupra supraviețuirii pacienților cu hipertensiune pulmonară.

Actualitatea problemei constă în faptul că, în pofida anumitor succese obținute în domeniul corecției medicamentoase a complicațiilor cardiovasculare ale BPOC, metodele contemporane de tratament (cu utilizarea blocantelor canalelor de

calciu de generația III, nitraților, diureticelor, glicozidelor cardiace) nu asigură acțiunea complexă asupra verigilor principale de dezvoltare a HP și formarea cardiomiopatiei pulmonare, de aceea rezultatele pe termen scurt și efectele terapiei de durată rămân nesatisfăcătoare.

### **Incidența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC**

Hipertensiunea pulmonară este diagnosticată în cazul când la cateterismul cardiac drept presiunea medie în artera pulmonară depășește 25 mmHg în repaus sau este >30 mmHg la efort fizic, cu condiția ca valorile presiunii arteriale pulmonare „blocate” (PCB) sau presiunea telediastolică în ventriculul drept să fie ≤15 mmHg, iar rezistența vasculară pulmonară >3 unități Wood (sau  $240 \text{ din} \times \text{cm}/\text{c}^5$ ) [1, 3, 5]. Hipertensiunea pulmonară, conform prognosticului, este o complicație nefavorabilă pentru evoluția BPOC. Într-un studiu multicentric prospectiv, efectuat în Europa, s-a demonstrat că cordul pulmonar se postează pe locul doi în ceea ce privește mortalitatea globală la pacienții diagnosticați cu BPOC, cedând locul întâi doar insuficienței respiratorii.

Incidența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC nu este stabilită integral [18], deoarece nu au fost realizate cercetări clinice în studii mari, cu utilizarea unor metode contemporane de estimare a presiunii medii și celei sistolice în artera pulmonară, ca, de exemplu, cateterizarea venelor centrale și cateterismul cardiac drept [3, 5, 14]. Conform analizei necropsice, semne de hipertrofie a ventriculului sunt depistate la 40% din totalul pacienților cu BPOC decedați [3].

În studii clinice cu participarea unui număr relativ mic de pacienți, la 35% din totalul celor cu BPOC de evoluție gravă s-au constatat date similare: prin metode invazive de estimare a presiunii în artera pulmonară PMAP era >20 mmHg în stare de repaus. Frecvența hipertensiunii pulmonare și a cordului pulmonar depinde în mare parte de severitatea dereglărilor funcționale: în prezența valorilor exponente, volumul expirator forțat în I-a secundă ( $FEV_1$ ) este <600 ml, iar incidența cardiopatiei pulmonare consecutive se apropie de 70%. G. Thabut [4] a estimat evoluția hemodinamicii pulmonare la 251 de pacienți cu BPOC, care erau candidați la efectuarea unui transplant pulmonar sau la efectuarea unei intervenții chirurgicale de reducere a volumului pulmonar (mediu  $FEV_1 = 24 \pm 12\%$ ). PMAP >25 mmHg s-a constatat la 50,2% din bolnavi, la majoritatea pacienților investigați intensitatea PMAP se determina în diapazonul 25-35 mmHg.

În majoritatea cazurilor, hemodinamica pulmonară la bolnavii de BPOC poate fi afectată ușor sau

moderat. Concomitent, pe fundalul BPOC poate fi relevată și o hipertensiune pulmonară gravă. Astfel, în 2 cercetări clinice efectuate recent, PMAP > 40 mmHg a fost depistată la 27 (2%) din 998 de pacienți cu BPOC și, respectiv, la 16 din 215 pacienți cu BPOC (7%). Pentru toți pacienții cu BPOC ce asociază hipertensiune pulmonară manifestă s-a estimat ca fiind caracteristică scăderea considerabilă a capacității de difuzie pulmonară, hipoxemia gravă fără hipocapnie și scăderea considerabilă a FEV<sub>1</sub> (~ 50%) [14].

Conform interpretărilor tradiționale, pacienții cu BPOC pot fi împărțiți în 2 mari grupuri: de tip bronșitic – „blue bloater” și de tip enfizematos – „pink puffer” [3]. Se consideră că dezvoltarea hipertensiunii pulmonare este caracteristică pentru tipul „blue bloater”, însă nu demult cercetările au relevat neașteptat frecvența înaltă a hipertensiunii pulmonare la pacienții cu enfizem pulmonar. Într-un studiu prospectiv, efectuat de către S. Sharf [11], la care au participat 120 de pacienți cu enfizem grav (FEV<sub>1</sub>=27% și presiunea parțială a oxigenului (PaO<sub>2</sub>) de 66 mmHg), ponderea pacienților cu PMAP >20 mmHg în repaus a constituit 91%.

### Valoarea prognostică a hipertensiunii pulmonare la bolnavii cu BPOC

Hipertensiunea pulmonară este unul dintre factorii esențiali pentru estimarea diagnosticului pacienților cu BPOC. În majoritatea studiilor științifice raportate s-a consemnat importanța anumitor factori, cum ar fi disfuncția ventriculului drept [15, 16], PMAP și rezistența vasculară pulmonară (RVP) [1, 2, 6, 14]. În studiul B. Burrows [5], care a supravegheat, pe parcursul a 7 ani, 50 de pacienți cu BPOC, s-a demonstrat că RVP este unul dintre cei mai puternici predictorii de supraviețuire: niciunul din pacienții cu valorile RVP de peste 550 din/sec/cm<sup>-5</sup> nu a supraviețuit mai mult de 3 ani.

Conform datelor acumulate pe parcursul unor cercetări de lungă durată, mortalitatea prin BPOC depinde foarte mult de severitatea hipertensiunii pulmonare: la pacienții cu nivelul PMAP între 20 și 30 mmHg supraviețuirea la 4-5 ani este de 70-90%; la cei cu PMAP în limitele 30-50 mmHg supraviețuirea la acest termen constituie 30%, iar la o hipertensiune pulmonară severă (PMAP > 50 mmHg) supraviețuirea la 5 ani este practic egală cu 0 [1, 2, 6].

Date similare s-au constatat și în cercetările publicate recent de către un grup de cercetători din Strasbourg. Autorii au comparat supraviețuirea pacienților cu BPOC și PMAP <20 mmHg, de 20-40 mmHg și > 40 mmHg și au constatat o letalitate semnificativ mai înaltă la pacienții cu hipertensiune pulmonară severă (p<0,01) [14].

Nivelul presiunii în artera pulmonară este nu numai un factor prognostic, dar și principalul indiciu de spitalizare a pacienților cu BPOC. În studiul efectuat de către R. Kessler, cu participarea a 64 de pacienți cu BPOC, s-a dovedit că nivelul presiunii medii în artera pulmonară, apreciat în stare de repaus a fi > 18 mmHg, este un factor mult mai relevant și mai independent de creștere a riscului de spitalizare (p=0,001) [12]. O consecință destul de importantă a acestei legături este posibilitatea de a identifica cei mai vulnerabili pacienți, care au nevoie de tratamente mai agresive, precum și de a corecta în regim activ hipertensiunea pulmonară la bolnavii cu BPOC, ceea ce poate îmbunătăți semnificativ statutul funcțional și poate reduce numărul de spitalizări în secțiile de profil [14].

### Mecanismele principale în dezvoltarea HP la pacienții cu BPOC

Sistemul micului circuit sangvin poate fi caracterizat ca având o rezistență scăzută și o autoasigurare solidă, astfel că pentru o creștere semnificativă a PMAP la un individ sănătos este necesar ca debitul cardiac să crească de peste 2,5 ori. Creșterea semnificativă a presiunii în arterele circuitului mic se poate produce doar în prezența unor modificări semnificative în vasele pulmonare. La pacienții cu BPOC ușoară/moderată, valorile PMAP și RVP pot fi în limite normale sau puțin ridicate în stare de repaus, dar care pot crește la efectuarea efortului fizic. Pe măsură ce BPOC progresează, indicii PMAP și ai RVP pot crește și în stare de repaus, dar mult mai semnificativ în cadrul efortului fizic [18].

Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC, de regulă, este condiționată de mai mulți factori, mai exact – de o combinație din câțiva factori, care pot avea o influență activă sau pasivă asupra hemodinamicii pulmonare [14, 18].

Cauza principală a hipertensiunii pulmonare (HP) este **hipoxemia** arterială [6, 11, 18]. Pentru prima dată, rolul hipoxiei alveolare în dezvoltarea vasconstricției pulmonare a fost demonstrat în anul 1946 de către U. Von Euler și G. Lijstrand. În câteva cercetări efectuate, aceștia au demonstrat o dependență inversă între severitatea hipertensiunii pulmonare și stadiul hipoxemiei arteriale. În afară de aceasta, ei au demonstrat că progresarea hipoxemiei la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică este aproape permanent însoțită de creșterea hipertensiunii pulmonare. Hipoxia alveolară duce la apariția vasconstricției, care poate fi declanșată de multiple mecanisme directe și indirecte [18].

Efectul direct al hipoxiei poate fi asociat cu dezvoltarea depolarizării celulelor musculare vasculare netede și de reducerea celulelor. În prezent

este dovedit faptul că depolarizarea celulelor musculare netede și vasconstricția pulmonară modifică funcția canalelor de potasiu ale membranei celulare. La mecanismul indirect al *vasconstricției pulmonare* hipoxice se referă influența asupra pereților vasculari a mediatorilor endogeni, cum sunt leucotrienele, histamina, serotonina, catecolaminele și angiotenzina-II. Toți acești mediatori se referă la grupul de vasconstrictori, iar productivitatea lor crește considerabil în prezența hipoxiei.

Alte dereglări ale metabolismului gazos, cum ar fi hipercapnia (creșterea presiunii parțiale a bioxidului de carbon în sângele arterial - PaCO<sub>2</sub>), precum și acidoza, de asemenea pot induce dezvoltarea hipertensiunii pulmonare. În principiu, creșterea presiunii în artera pulmonară în cazul dat se referă doar indirect la vasoconstricție, mai degrabă aceasta apare în urma creșterii debitului cardiac.

În ultimii ani se discută foarte activ **disfuncția endoteliului vascular pulmonar**, aparută pe fundalul hipertensiunii pulmonare de diferite origini [18]. Hipoxemia cronică duce la deteriorarea endoteliului vascular, care este însoțit și de o scădere a productivității factorilor de relaxare endogeni, precum și a prostaglandinei E<sub>2</sub>, prostacilinei și a oxidului nitric (NO). De importanță deosebită în geneza hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC se consideră lipsa eliberării de NO. Sinteza de NO endogen este reglementată de NO-sintază, care, la rândul ei, se manifestă permanent prin intermediul celulelor endoteliale (eNOS). Hipoxemia duce la perturbarea producerii și eliminării NO.

Disfuncția endoteliului vaselor pulmonare la pacienții cu BPOC poate fi cauzată nu numai de hipoxia cronică, ci și de o inflamație. R. Zieche [14] a demonstrat că inflamația cronică duce la scăderea semnificativă a expresiei NO-sintazei III și prin aceasta – a producției de NO. În adventicea arteriolelor musculare mici la pacienții cu BPOC de gravitate ușoară și la fumători se poate depista infiltrarea cu CD8 limfocite, prezență ce poate asocia o reacție inflamatoare, corelată cu îngroșarea intimei și disfuncția endotelială.

Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare cronice la bolnavii cu BPOC este în permanență însoțită de **schimbarea structurală a pereților vasculari**, cu *remodelarea vaselor pulmonare*, caracterizată prin proliferarea mediei, migrarea și proliferarea celulelor musculare netede în intimă, prin fibroelastoza intimei și îngroșarea adventiceii. Cu toate acestea, remodelarea arterelor pulmonare poate fi observată nu numai în etapele tardive ale BPOC, dar și la pacienții depistați cu stadii incipiente de maladie.

Alți factori structurali care pot induce dezvoltarea hipertensiunii pulmonare din BPOC se referă la

reducerea patului vascular capilar, care este însoțit de distrugerea parenchimului pulmonar, de compresia vaselor pulmonare, ca urmare a hiperinflației pulmonare severe (efectul de formare a zonei West II), care de asemenea poate fi observată și pe fond de emfizem pulmonar grav.

Policitemia (ca o consecință a hipoxemiei arteriale cronice) este un factor independent de hipoxemie, dar care cauzează o creștere a PMAP și a RVP la pacienții cu BPOC. Policitemia crește viscozitatea sângelui și totodată este un factor de risc pentru dezvoltarea tromboemboliilor, care de asemenea pot crește PMAP și RVP. Un alt mecanism al majorării RVP în prezența policitemiei este efectul ei inhibitor asupra relaxării vasculare endoteliului-dependente ca răspuns la acetilcolină. Efectul dat este legat de capacitatea concentrațiilor înalte de hemoglobină de a forma legături cu NO (*scavenge effect*) în fluxul sangvin pulmonar, care, la rândul său, accentuează vasoconstricția hipoxică pulmonară.

Este de consemnat în acest context și o altă cauză a hipertensiunii pulmonare la pacienții cu afecțiuni pulmonare obstructive cronice: amplificarea notorie a presiunii negative inspiratorii intratoracice poate avea un efect hemodinamic pronunțat, inclusiv majorarea considerabilă a presiunii în artera pulmonară.

### **Examinarea pacienților cu semne de hipertensiune pulmonară**

#### ***Radiografia și tomografia computerizată a toracelui***

Unul dintre cele mai certe semne radiografice ale hipertensiunii pulmonare la bolnavii cu BPOC este creșterea diametrului arterei pulmonare descendente > 16 mmHg. În studiul efectuat de către R. Matthay [7], s-a demonstrat că simptomul dat a lipsit la 43 din cei 48 de bolnavi cu BPOC cu hipertensiune pulmonară (sensibilitatea fiind de 98%). Creșterea dimensiunii hililor pulmonari și oligoemia periferică de asemenea sunt semne ale hipertensiunii pulmonare. Alte semne pot fi cardiomegalia, creșterea raportului cardiotoracic >0,5 și dispariția spațiului retrosternal (pe imaginea laterală), cu toate că acestea sunt depistate foarte rar și doar atunci când este prezentă o hipertensiune pulmonară severă.

**Tomografia computerizată (TC)** a pulmonilor poate măsura cu exactitate diametrul trunchiului arterei pulmonare. Creșterea lui de peste 29 mm poate servi drept un bun indicator pentru hipertensiunea pulmonară în maladiile pulmonare parenchimatose; sensibilitatea și specificitatea acestui simptom este de 84% și, respectiv, 75% [17]. Combinația a două simptome, ca dilatarea trunchiului arterei pulmonare și majorarea proporției arterei segmentare /

bronhie >1, cresc specificitatea TC în hipertensiunea pulmonară până la 100%.

**Electrocardiografia.** Simptomele electrocardiografice (ECG) ale hipertensiunii pulmonare în BPOC de obicei nu au o mare însemnătate ca în alte forme ale hipertensiunii pulmonare, care pot fi asociate cu o creștere relativ mare a PMAP și influența hiperinflației pulmonare asupra modificărilor poziționale ale cordului. Criteriile de bază ECG în hipertensiunea pulmonară sunt:

- 1) Devierea axei electrice a cordului >110° (în lipsa blocului de ram drept al fasciculului Hiss);
- 2) R<S în derivația V6;
- 3) Amplitudinea undei P>0,20 mm V în derivațiile II, III ale VF și rotația axei electrice a undei P>90°;
- 4) Bloc (deseori incomplet) de ramură dreaptă a fasciculului Hiss;
- 5) Simptomul S<sub>1</sub>S<sub>2</sub>S<sub>3</sub>;
- 6) Simptomul S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>;
- 7) Amplitudinea redusă a QRS (microvoltaj).

Unele dintre aceste criterii pot avea o valoare de pronostic foarte importantă. În studiul efectuat de către R. Incalzi au fost investigați 263 de bolnavi cu BPOC timp de 13 ani și s-au depistat următoarele modificări la ECG: suprasolicitarea atriului drept și axa electrică S1S2S3, care sunt niște indici ce reflectă riscul de mortalitate a pacienților [14].

**Ecocardiografia** este una dintre cele mai informative metode neinvazive de apreciere a presiunii în artera pulmonară. În afară de aceasta, examenul ecocardiografic poate măsura diametrul telesistolic și telediastolic al camerelor și grosimea pereților cordului, funcția contractilă globală și regională a miocardului, dinamica și forma fluxului intracardiac [15, 16]. Hiperinflația pulmonară este un fenomen permanent la pacienții cu BPOC, un factor ce complică vizualizarea clară a structurii cordului și îngustează „fereastra ecocardiografică”. Doar utilizând regimul - M se poate specifica o hipertensiune pulmonară în prezența unor simptome, cum ar fi: încetinirea deschiderii valvei arterei pulmonare, închiderea sistolică înjumătățită și creșterea raportului: timpul de ejecție a VD la timpul total de ejecție.

Ecocardiografia bidimensională indică asupra gradului de hipertrofie a ventriculului drept. Dacă grosimea peretelui liber al VD depășește 10 mm, putem constata o hipertrofie semnificativă a VD, care de obicei poate fi întâlnită la pacienții cu cord pulmonar cronic (în normă acest indice este < 4-5 mm, în hipertensiunea pulmonară gravă grosimea pereților VD poate ajunge până la 6-8 mm [15, 16]. Corelația dintre suprafața VD și suprafața ventriculului stâng denotă cel mai fidel dilatarea VD. Dacă acest raport este de 0,6-1,0, se poate vorbi despre o dilatare ușoară a VD, în prezența unei valori de peste 1,0 se anunță

o dilatare severă. EcoCG bidimensională estimează cinetica septului interventricular, astfel că o mișcare sistolică paradoxală anunță despre o hipertensiune pulmonară severă, care în ritm cu scăderea fluxului venos pulmonar duce la dereglarea relaxării izometrice a ventriculului stâng [15].

Ecocardiografia cu Doppler pulsatil se folosește pentru a măsura PMAP prin cercetarea parametrilor fluxul sistolic sangvin în artera pulmonară. De obicei, se utilizează formula propusă de către A. Kitabatake [9]:

$$\text{Log } 10(\text{Ppa}) = - 2,8 \times (\text{AT}/\text{ET}) + 2,4,$$

unde AT este timpul de accelerare a fluxului pulmonar în tractul de ejecție a ventriculului drept, ET – timpul de ejecție (sau timpul de eliminare a sângelui din ventriculul stâng).

Valoarea PMAP obținută prin intermediul metodei date la pacienții cu BPOC se corelează fidel cu datele investigației invazive (r=-0,82; p<0,001) și oferă posibilitatea de a obține un semnal sigur de la artera pulmonară în timpul fazei impulsive a ecografiei Doppler, ce depășește 90%.

Presiunea sistolică maximală în artera pulmonară poate fi determinată prin ecocardiografie cu Doppler continuu după viteza de regurgitare tricuspida (modifică nivelul Bernoulli):

$$\text{PAPS} = 4 \times \text{Vmax}^2 + \text{RAP},$$

unde Vmax este viteza fluxului de regurgitare tricuspida, RAP – presiunea în atriul drept.

Vizualizarea fluxului transtricuspidian la pacienții cu BPOC este mai dificilă, în comparație cu fluxul transpulmonar. Cercetările efectuate anterior aveau posibilitatea de a determina PAPS doar la rata de 30%, dar în prezent, datorită tehnologiilor moderne de măsurare a gradientului transtricuspidian, tehnica devine rezultativă la aproximativ 75% din numărul total de bolnavi cu BPOC. Corelația dintre PAPS măsurate cu Doppler continuu și eficiența metodelor directe invazive, la pacienții cu BPOC, poate depăși în medie 0,7. Deși în cifre absolute eroarea, de obicei, constituie 5-9 mmHg, metoda neinvazivă mai des subestimează valorile reale ale PAPS.

Recent au fost propuse încă două metode de ecocardiografie cu Doppler pentru estimarea presiunii în artera pulmonară la pacienții cu BPOC: **I tehnică** se bazează pe măsurarea vitezei sistolice și a fluxului diastolic în venele jugulare, **cea de a II-a** permite măsurarea vitezei minime de vârf a fluxului din vena cavă superioară în timpul expirației. Dar toate aceste noi testări nu permit decât efectuarea unor analize mai mult calitative decât cantitative ale hipertensiunii pulmonare. În plus, datele privind utilizarea acestor metode în practica clinică sunt puține și nesistematizate. De interes aparte este indicele de măsurare a *funcției globale* contractile a VD (**Tei**),

care poate fi apreciată prin Doppler pulsatil, ca fiind proporția sumei timpului contractării izovolumice sistolice a VD [16] și timpului relaxării izovolumice diastolice.

La determinarea indicelui Tei nu influențează semnificativ nici tahicardia, nici prezența sau absența regurgitării tricuspide, nici gradul de dilatare a VD [51]. Conform datelor preliminare, indicele Tei poate fi calculat la toți pacienții cu BPOC. În studiul efectuat de către *M. Burgess* [15] au fost supravegheați 87 de pacienți cu BPOC timp de 15,5 luni, testele apreciind că Tei este un factor de pronostic bun. Acest parametru s-a dovedit esențial la pacienții BPOC care au decedat, comparativ cu cei care au supraviețuit ( $0,58 \pm 0,24$  și, respectiv,  $0,45 \pm 0,21$ ).

**Tomografia de rezonanță magnetică (TMR)** este o metodă relativ nouă de diagnostic al hipertensiunii pulmonare [17]. Această metodă poate estima cu exactitate grosimea pereților ventriculari și volumul camerei VD. Conform datelor raportate de *S. Kruger* [17], depistarea prin tomografia cu rezonanță magnetică a unui diametru supranormativ al arterei pulmonare este un semn foarte specific pentru hipertensiunea pulmonară. De asemenea, se constată o corelare înaltă ( $r=0,89$ ) a indicelui TMR de hipertrofie a VD cu PMAP la pacienții cu BPOC. Metoda de TMR este destul de costisitoare, de aceea este disponibilă deocamdată doar în anumite centre specializate [17].

**Cateterizarea arterei pulmonare.** Cateterizarea cavităților drepte ale cordului și a arterei pulmonare este „standardul de aur” în diagnosticarea hipertensiunii pulmonare. Această metodă permite măsurarea cu cea mai mare exactitate a presiunilor din atriul și ventriculul drept, din artera pulmonară, estimează presiunea ocluzivă din artera pulmonară, ajută la calcularea debitului cardiac (deseori se utilizează metoda termodiluției, mai rar – metoda Fick), PVR, la determinarea oxigenării sângelui venos ( $PvO_2$  și  $SvO_2$ ). Metoda poate aprecia gradul de severitate a hipertensiunii pulmonare și a disfuncției VD, de asemenea este utilizată pentru estimarea efectului vasodilatatoarelor (de obicei, în probe acute).

Deoarece procedeul este destul de invaziv, cateterizarea arterei pulmonare la pacienții cu BPOC cu hipertensiune pulmonară se efectuează după indicații speciale: în forma gravă de hipertensiune pulmonară (PMAP > 45 mmHg), în acutizări frecvente ale insuficienței VD, acutizare severă a BPOC însoțită de hipotonie sistemică și de șoc, în pregătirea preoperatorie a bolnavilor cu volumul pulmonar redus în caz de transplant pulmonar. La momentul actual există catetere speciale, dotate cu micromanometre, care nu necesită corectarea nivelului zero al transductorului exterior și care

permite efectuarea unui monitoring permanent al presiunii la pacienții cu hipertensiune pulmonară. Metoda a fost testată recent în BPOC ce asociază hipertensiune pulmonară: s-a demonstrat că efortul fizic, chiar și activitățile de rutină, precum și somnul duc la o creștere pronunțată a PMAP (~60 mmHg), care poate provoca o suprasolicitare hemodinamică semnificativă a VD [14, 15].

**Peptida natriuretică cerebrală.** Unul dintre cei mai sugestivi markeri biologici ai hipertensiunii pulmonare este peptida natriuretică cerebrală (*brain natriuretic peptide* – BNP) [19]. BNP este secretată de miocitele ventriculare, urmând eliberarea ei în circulația sistemică; este direct proporțională cu gradul de suprasolicitare cu volum sau cu presiune a ventriculelor. În prezent sunt utilizate pe scară largă mai multe metode de diagnostic pentru determinarea BNP și a segmentului terminal – N (NT-pro-BNP) în plasma sangvină. La pacienții cu disfuncție sistolică a VS, concentrația plasmatică a BNP corelează cu presiunea capilară pulmonară blocată, cu diametrul telediastolic al ventriculului stâng și cu fracția de ejeție. Multe studii au demonstrat că la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică congestivă, nivelul BNP crește proporțional cu limitarea efortului fizic și corespunde clasei funcționale de insuficiență cardiacă congestivă.

În câteva studii s-a demonstrat că în plasma sangvină concentrația BNP crește pe fond de disfuncție a VD. De obicei, nivelul BNP în hipertensiunea pulmonară nu depășește 500 pg/ml, iar variațiile NT pro-BNP cuprind un diapazon mult mai larg – de la 250 până la 1000 pg/ml, și chiar poate trece de 1000 pg/ml. La pacienții cu hipertensiune pulmonară și disfuncție ventriculară stângă asociată, concentrația BNP de obicei este mai înaltă.

În hipertensiunea pulmonară, pe fundal de afecțiuni obstructive pulmonare cronice, determinarea nivelului de BNP poate avea o valoare de diagnostic și de pronostic destul de importantă. În studiul efectuat de către *H. Leuchte* [12], la care au participat 176 de pacienți cu diverse afecțiuni pulmonare cronice (BPOC, fibroză chistică, sarcoidoză, fibroză pulmonară), s-a observat că la cei cu hipertensiune pulmonară severă (PMAP > 35 mmHg) nivelul BNP era mult peste cifrele pacienților fără hipertensiune pulmonară ( $297 \pm 54$  pg/ml și vs  $26 \pm 4$  pg/ml respectiv:  $p > 0,001$ ). Pentru diagnosticarea hipertensiunii pulmonare, nivelul BNP în plasmă > 33 pg/ml a avut o sensibilitate de 87% și o specificitate de 81%.

Mai mult decât atât, nivelul BNP a fost și de valoare prognostică foarte importantă: supraviețuirea pacienților cu BNP înaltă este mai redusă decât cea a pacienților cu BNP normală ( $24,29 \pm 3,07$  mec. vs  $33,44 \pm 1,93$  mec.,  $p < 0,01$ ). Valoarea titrelor de BNP

(AUC – 67,3), ca factor de prognostic pentru mortalitatea pacienților, a fost comparabilă cu presiunea medie din artera pulmonară (AUC – 72,9) și relativ mai înaltă decât cea a volumului pulmonar total (AUC - 38,5), PaO<sub>2</sub> (AUC – 29,2) și a tuturor celorlalți parametri funcționali și hemodinamici [19].

### Bibliografie

1. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. *Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease*. In: Thorax, 1981; nr. 36, p. 752-758.
2. Hida W., Tun Y., Kikuchi Y. et al. *Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management*. In: Respiration, 2002; nr. 7, p. 3-13.
3. Weitzenblum E. *Chronic cor pulmonale*. In: Heart, 2003; nr. 89, p. 225-230.
4. Thabut G., Dauriat G., Stern J.B. et al. *Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation*. In: Chest, 2005; nr. 127, p. 1531-1536.
5. Burrows B., Kettel L.J., Niden A.H. et al. *Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease*. In: N. Engl. J. Med., 1972; nr. 286, p. 912-918.
6. Weitzenblum E., Chaouat A. *Hypoxic pulmonary hypertension in man: what minimum daily duration of hypoxaemia is required?* In: Eur. Respir. J., 2001; nr. 18, p. 251-253.
7. Matthay R.A., Schwarz M.I., Ellis J.H. et al. *Pulmonary artery hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: determination by chest radiography*. In: Invest. Radiol., 1981; nr. 16, p. 95-100.
8. Naeije R., Torbicki A. *More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited*. In: Eur. Respir. J., 1995; nr. 8, p. 1445-1449.
9. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. *Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique*. In: Circulation, 1983; nr. 68, p. 302-309.
10. Yock P.G., Popp R.L. *Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultra sound in patients with tricuspid regurgitation*. In: Circulation, 1984; nr. 70, p. 657-662.
11. Scharf S.M., Iqbal M., Keller C. et al. *Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema*. In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2002; nr. 166, p. 314-322.
12. Leuchte H.H., Holzappel M., Baumgartner R.A. et al. *Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension*. In: J. Am. Coll. Cardiol., 2004; nr. 43, p. 764-770.
13. Peacock A., Rubin L.J. *Pulmonary Circulation Diseases and their treatment*. Second ed., Ed. Arold, 2004.
14. Jardim C., Hoette S., Souza R. *Contemporary issues in pulmonary hypertension*. In: Eur. Respir. Rev., 2010; nr. 19, p. 266-271.
15. Burgess M.I., Mogulkoc N., Bright-Thomas R.J. et al. *Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease*. In: J. Am. Soc. Echocardiogr., 2002; nr. 15, p. 633-639.
16. Tei C., Dujardin K.S., Hodge D.O. et al. *Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function*. In: J. Am. Soc. Echocardiogr., 1996; nr. 9, p. 838-847.
17. Kruger S., Haage P., Hoffmann R. et al. *Diagnosis of pulmonary arterial hypertension and pulmonary embolism with magnetic resonance angiography*. In: Chest, 2001; nr. 120, p. 1556-1561.
18. Mac Nee W. *Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease*. In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1994; nr. 150, p. 833-852, 1158-1168.
19. Fijalkowska A., Kurzyna M., Torbicki A. et al. *Serum N - Terminal Brain Natriuretic Peptide As A Prognostic Parameter In Patients With pulmonary Hypertension*. In: Chest, 2006, nr. 129, p. 1313-1321.
20. Eickelberg O., Seeger W. *Pulmonary hypertension: pathophysiology, genetics and functional genomics*. In: Internist, 2005, nr. 46(7), p. 759-768.

**Constantin Martiniuc**, dr. în med., conf. cercet.,  
Laboratorul *Boli nespecifice ale aparatului respirator*, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie Chiril Draganiuc  
Tel.: (+372 22) 57 22 64; mob. 069363161  
E-mail: [kim612003@mail.ru](mailto:kim612003@mail.ru)