

4. Canvin J. R., Marvin A. P., Sivakumaran M., et al. The role of pneumolysin and autolysin in the pathology of pneumonia and septicemia in mice infected with a type 2 pneumococcus. *J Infect Dis* 1995; 172: 119-123.
5. Felmingham D. Comparative antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens. *Chemotherapy* 2004; 50 (1): 3-10.
6. Jacobs M. R., Koornhof H. J., Robins-Browne R. M., et al. Emergence of multiply resistant pneumococci. *NEJM* 1978; 299: 735-740.
7. Klugman K. P. Bacteriological evidence of antibiotic failure in pneumococcal lower respiratory tract infections. *Eur Resp J* 2002; 20 (36): 3s-8s.
8. Metlay J. P., Hofmann J., Cetron M. S., et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 520-528.
9. Nahaba V., Bortă V., Anghel R., Balan G. Metoda difuziometrică de determinare a sensibilității microbiene la antibiotice (recomandări metodice). Chișinău, 2005, 46 p.
10. Piroth L., Martin L., Coulon A., et al. Development of new experimental model of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia and amoxicillin treatment by reproducing human pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2484-2492.
11. Siira L., Rantala M., Jalava J., et al. Temporal trends of antimicrobial resistance and clonality of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Finland, 2002 to 2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53 (5): 2066-2073.
12. Slavcovici A., Lupșe M., Zanc V., et al. Etiologia bacteriană și sensibilitatea la antibiotice în pneumoniile acute comunitare și nosocomiale. *Revista Română de Boli Infecțioase* 2006, Vol. I, Nr. 1-2, p. 10-14.
13. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* (2010). doi: 10.1136/thx.2009.129502
14. Yanagihara K., Otsu Y., Ohno H., et al. Clinical characteristics of pneumonia caused by penicillin resistant and sensitive *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *Intern Med* 2004; 43 (11): 1029-1033.

MODIFICĂRILE TESTELOR FUNCȚIONALE RESPIRATORII LA PACIENȚII CU SARCOIDOZĂ ENDOTORACICĂ

Diana Calaraș

Clinica medicală Nr.2

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Summary

Pulmonary function test abnormalities in patients with intrathoracic sarcoidosis

Lung functional disturbances in sarcoidosis are often described as restrictive, lately obstructive functional changes are increasingly found in patients with sarcoidosis, which are associated with a poor prognosis. A prospective, observational study was performed on 54 patients with intrathoracic sarcoidosis, followed up at Institute of Pulmonology and Tuberculosis "Cyril Draganiuc", Chisinau. Besides other usual investigations, patients underwent respiratory function tests, which were analyzed in our study. The aim of the study was to describe the lung function abnormalities and to determine the functional pattern frequently encountered in patients with pulmonary sarcoidosis. Results: Among all 54 patients, 8 (14.81%) subjects were detected with restriction, 13 (24.1%) with obstruction, and the remaining 33 (61.1%) - without pathological functional changes. Decrease in DLCO and MEF₂₅ disorders were most common. In conclusion, the obstructive pattern in pulmonary sarcoidosis is frequently met, and these patients should be carefully followed up.

Rezumat

Modificările funcționale din sarcoidoză sunt frecvent calificate ca fiind de tip restrictiv, în ultimul timp se pune accent tot mai mult pe modificările funcționale de tip obstructiv, care la pacienții cu sarcoidoză sunt asociate cu un prognostic nefavorabil. Studiul efectuat este de tip observațional prospectiv, pe un lot de 54 pacienți cu sarcoidoză endotoracică, evaluați în cadrul IFP „Chiril Draganiuc”, Chișinău. Au fost analizate rezultatele testelor funcționale respiratorii. Scopul studiului este de a descrie tulburările funcționale pulmonare și de a determina pattern-ul funcțional mai frecvent întâlnit la pacienții cu sarcoidoză pulmonară. Rezultate: Din numărul total de pacienți, 8 (14,81%) au fost depistați cu restricție, 13 pacienți (24,1%) cu obstrucție, și restul 33 (61,1%) fără modificări funcționale patologice. Scăderea DLCO și MEF₂₅ au fost tulburările cel mai frecvent întâlnite. În concluzie, pattern-ul obstructiv în sarcoidoza pulmonară este întâlnit frecvent, iar acești pacienți necesită o abordare deosebită în evaluarea evoluției bolii.

Actualitatea

Sarcoidoza este o patologie cronică, granulomatoasă, multisistemică, de cauză necunoscută, care apare cu predilecție la adulții tineri și se prezintă mai frecvent cu adenopatie hilară bilaterală, infiltrate pulmonare și leziuni ale pielii sau ochilor, implicarea pulmonară fiind întâlnită la peste 90% dintre pacienți [1].

Sarcoidoza este aproape cea mai frecventă pneumopatie interstițială difuză (PID) [2]. Această patologie face parte dintr-un grup de PID, care este caracterizat prin diverse manifestări clinice și histopatologice, dar căruia i se atribuie în mod uzual un pattern restrictiv ca și tulburarea funcțională respiratorie de bază [3].

Testele funcționale pulmonare sunt utilizate în mod curent pentru a crea o impresie generală despre tulburarea funcțională prezentă la un pacient cu PID. Indicii spiromografici, bodipletismografici și factorul de transfer gazos sunt parametrii funcționali cei mai utili pentru evaluarea inițială a unui pacient cu PID și care, în complex, furnizează o informație suficientă despre gradul de extindere a bolii, precum și permite monitorizarea ei în timp [3].

La pacienții cu sarcoidoză pulmonară, insuficiența respiratorie este un sindrom clinic răspândit, care în majoritatea cazurilor complică evoluția bolii și care se soldează cu formarea cordului pulmonar, cu modificări hipoxice la nivelul tisular, și care, în final, duc la invalidizarea bolnavilor. Insuficiența respiratorie apare ca și consecință a tulburărilor oricăror dintre procesele ce au loc la nivel pulmonar: ventilație, perfuzie și difuziune alveolo-capilară a gazelor. Multe aspecte în patogenia insuficienței respiratorii în sarcoidoza pulmonară rămân neclare. Unii autori califică modificările funcționale din sarcoidoză ca fiind de tip restrictiv [4], alții - dimpotrivă, în rândul mecanismelor patogenetice de apariție a insuficienței respiratorii pun accent tot mai mult pe modificările funcționale de tip obstructiv [5].

Scopul studiului este de a descrie tulburările funcționale pulmonare și de a determina pattern-ul funcțional mai frecvent întâlnit la pacienții cu sarcoidoză pulmonară.

Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică.

Material și metode

Lotul de studiu constă din 54 pacienți cu sarcoidoză endotoracică (43 femei (79,6%) și 11 bărbați (20,4%)) examinați în cadrul IFP „Chiril Draganiuc” pe o perioadă de timp de 8 luni. Au fost luate în calcul doar primele rezultate ale testelor funcționale respiratorii la pacienții care au fost examinați repetat, astfel încât la majoritatea pacienților examinați nu se administra tratament la momentul primei investigații.

La majoritatea absolută dintre pacienți (85,2%, 46 pacienți din 54), diagnosticul a fost confirmat morfologic: prin biopsie de țesut pulmonar – la 35 (64,8%) pacienți, prin biopsie cutanată – 8 (14,8%) pacienți, prin biopsie de ganglioni limfatici periferici – la 8 (14,8%) pacienți. La un număr mic de pacienți - 8 (14,8%), la care nu s-a reușit confirmarea morfologică, pentru stabilirea diagnosticului de sarcoidoză au fost utilizate aspectele clinice (sindromul

Löfgren, regresia bolii pe fundal de tratament), aspectul imagistic, precum și excluderea altor cauze de limfadenopatie hilară, în conformitate cu consensul Societății Europene de Respirologie (ERS)/ Societatea Americană Toracică (ATS)/ Societatea mondială a bolilor granulomatoase (WASOG) din 1999 [1].

Stadializarea bolii a fost efectuată în baza aspectului radiologic în concordanță cu același consens [1].

Toți pacienții au fost evaluați după un algoritm standard care includea: anamnezic, examenul fizic, radiografia toracică, HRCT toracică, spirometrie, bodipletismografie și capacitatea de difuziune (DLCO) a gazelor după metoda respirației unice. Toți pacienții au fost informați să nu utilizeze inhalatoare bronhodilatatoare și să se abțină de la fumat timp de 24 ore înainte de efectuarea investigațiilor funcționale. Au fost respectate cerințele ghidurilor ERS pentru măsurările parametrilor funcționali [6]. Capacitatea vitală (VC), Capacitatea vitală forțată (FVC), Volumul expirator maxim în prima secundă (FEV1), indicele Tiffneaux (FEV1/FVC), Debitul mediu expirator maxim între 25% și 75% din capacitatea vitală forțată (MMEF₂₅₋₇₅), Debitul mediu expirator la 25% din FVC (MEF₂₅), Volumul rezidual (RV), Capacitatea pulmonară totală (TLC), Raportul dintre volumul rezidual și capacitatea pulmonară totală (RV/TLC), Capacitatea reziduală funcțională (FRC) capacitatea de difuziune a gazelor (DLCO), au fost determinate pe sistemul MasterScreen (Jaeger, Würzburg, Germania). Valoarea FEV1/FVC<70% a fost considerată ca indicatoare a pattern-ului obstructiv [7]. Pattern-ul restrictiv a fost definit ca micșorarea valorii TLC sub 80% din prezis [8].

Analiza statistică. Au fost evaluate diferențele între stadiile bolii în funcție de parametrii funcționali utilizând metoda de analiză dispersională (ANOVA). Testul Levene nu a depistat nici o neomogenitate a varianței. Pentru compararea variabilelor parametrice, a fost utilizat testul t-Student, iar pentru cele non-parametrice categoriale a fost utilizat testul χ^2 . O valoare de $p < 0.05$ a fost considerată ca și semnificativă. Datele statistice au fost prelucrate utilizând programele SPSS, versiunea 17.0, Statistica 7.0.

Rezultate

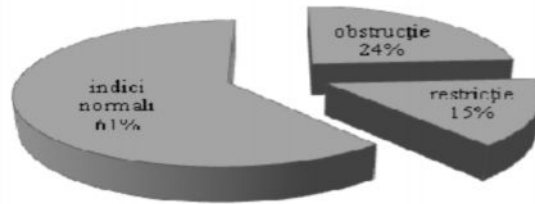
Vârsta medie a pacienților este de $49,02 \pm 8,41$ ani, dintre care 43 (79,6%) erau femei, iar bărbați - 11(20,4%).

În stadiul radiologic I se aflau 12 (22,2%) pacienți, în stadiul II – 36 (66,7%) pacienți, în stadiul III – 4 (6,9%) pacienți, în stadiul IV – 2 (3,7%). Din totalul de 54 pacienți, fumători curenți erau 3 pacienți (5,5%), foști fumători -2 (3,7%) pacienți. (Tabelul 1)

Tabelul 1 Caracteristica pacienților cu sarcoidoză stratificați în funcție de stadiul bolii

	Stadiul I	Stadiul II	Stadiul III	Stadiul IV
Nr	12 (22,2%)	36 (66,7%)	4 (7,4%)	2 (3,7%)
Rata b/ f	2:1 (50%)	5:1 (20%)	3:1 (33,3%)	2:0 (0%)
Vârsta medie	44,7(31;57)	50,7 (30;65)	44,0 (36;55)	55,5 (53;58)
Fumător:				
• curent:	1 (8,3%)	2 (5,5%)	0	0
• ex-fumător:	1 (8,3%)	1 (2,8%)	0	0
• ne fumător:	10 (83,4%)	33 (91,7%)	4 (100%)	2 (100%)
Pacienți cu obstrucție	2 (16,7%)	9 (25,0%)	2 (50%)	0
Pacienți cu restricție*	0	6 (16,7%)	0	2 (100%)
				Notă: *- p <0,05

Fig. 1 Proportia pattern-urilor functionale in lotul de studiu



Pattern-ul restrictiv a fost depistat în 8 (14,81%) din totalul de 54 pacienți cu sarcoidoză. În grupul pacienților cu restricție DLCO era redus în 75% cazuri, și în același raport se mai constata și deviere după cel puțin încă 4 parametri funcționali. Alți 11 pacienți au avut un FVC micșorat, dar cu TLC normal (pattern nespecific). Din numărul total de 30 pacienți cu volume pulmonare normale, la 15 (50%) dintre ei DLCO era redus.

Pattern-ul obstructiv a fost depistat la 13 pacienți (24,1%). În baza criteriilor GOLD de clasificare a severității obstrucției [7], o ușoară obstrucție s-a depistat la 3 pacienți, moderată la 7 și gravă la 3 pacienți.

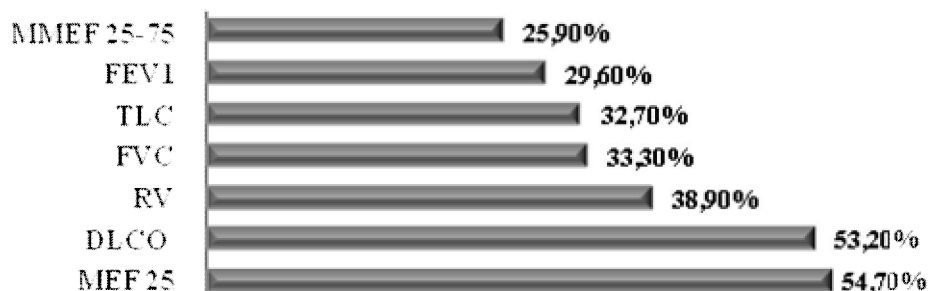
Cele mai frecvente tulburări ale testelor funcționale respiratorii întâlnite în lotul de studiu au fost reducerea MEF₂₅ și DLCO depistate în 54,7% și respectiv 53,2% cazuri. (Fig. 2)

Analiza dispersională a pus în evidență faptul că stadiul bolii este un predictor pentru nivelul de TLC ($p < 0,001$) și DLCO ($p < 0,05$), la fel, vârsta pacienților are impact asupra următorilor parametri funcționali: MMEF_{25-75%} ($p = 0,002$) și FRC pleth ($p < 0,05$), iar sexul - asupra FRC pleth ($p < 0,001$).

Tabelul 2 Caracteristica pacienților cu sarcoidoză divizați în funcție de prezența sau lipsa obstrucției

	FEV1/FVC <70%	FEV1/FVC >70%	Valoarea p
Nr. pacienți	13 (24,1%)	41 (75,9%)	
Vârsta medie	50,38 (43; 64)	48,58 (30;65)	0,506
Rata bărbați/femei	1:12 (8,3%)	1:3,1 (32,3%)	0,968
Fumător/nefumător	0/13	1/12,7	0,304
MMEF₂₅₋₇₅	12 (92,3%)	2 (4,9%)	0,000
MEF₂₅	12 (92,3%)	17 (41,46%)	0,000
FEV₁ micșorat	11 (84,6%)	5 (12,2%)	0,000
RV majorat	2 (15,4%)	14 (34,1%)	0,359
TLC majorat	2 (15,4%)	7 (17,9%)	0,674
DLCO micșorat	9 (36%)	16 (64%)	0,081

Fig. 2 Frecvența tulburărilor funcționale în lotul de studiu



Discuții

Ca rezultat al evaluării testelor funcționale respiratorii în acest grup de pacienți cu sarcoidoză pulmonară, pattern-ul restrictiv a fost depistat la doar 14,81% dintre ei, în pofida implicării parenchimului pulmonar după radiografia toracică în aproape $\frac{3}{4}$ de cazuri (stadiul radiologic II, III și IV).

Deși implicarea parenchimului pulmonar este descrisă ca fiind cea mai frecventă [1], implicarea căilor respiratorii care favorizează îngustarea lumenului bronșic și apariția de bronșiectazii contribuie la apariția obstrucției. În mecanismul limitării fluxului aerian la pacienții cu sarcoidoză sunt incriminați câțiva factori, inclusiv: inflamarea reversibilă a căilor aeriene, masele endobronșice, îngustarea căilor aeriene datorate compresiei extrinseci și stenozei bronșice cicatriciale și fibrozei [9]. Ca și confirmare la cele enunțate anterior, examenul pieselor morfologice obținute de la pacienții cu sarcoidoză, demonstrează o predilecție a leziunilor granulomatoase pentru zonele peribronhiale și asocierea lor cu stenoza de bronhii de calibru mic [10, 11,12].

Rezultatele studiului nostru pun în evidență pattern-ul obstructiv ca fiind mai frecvent întâlnit (24,1% cazuri) (gradul de semnificație scăzut, posibil din cauza lotului mic de pacienți) față de cel restrictiv (14,81%) (Fig.1). Alte studii relevă faptul că frecvența pattern-ului obstructiv la spirometrie variază de la 4% la 67% dintre pacienții cu sarcoidoză, în funcție de rasă și de definirea obstrucției [9].

Analizând parametrii funcționali utilizați în mod curent pentru a evidenția pattern-ul obstructiv (FEV_1 , $MMEF_{25-75}$, MEF_{25} , RV majorat, TLC majorat), dintre toți, FEV_1 , $MMEF_{25-75}$, și MEF_{25} s-au arătat ca și indici cu sensibilitate înaltă în depistarea obstrucției.

Unii cercetători au arătat că subiecții cu $FEV_1/FVC < 70\%$ au un risc mai înalt de mortalitate (odds ratio 1.9), comparați cu cei cu $FEV_1/FVC > 70\%$ [13], afirmație din care reiese importanța depistării oportune a obstrucției la pacienții cu sarcoidoză pulmonară.

Lotul mic de pacienți nu ne-a permis să evaluăm dacă DLCO este un parametru sensibil în depistarea tulburărilor funcționale în sarcoidoză, așa cum afirmă *Sietsma K., Boros P, și colegii* în studiile lor [14, 15].

În baza analizei datelor spirometrice și de la bodipletismografie putem concluziona că o dată cu avansarea bolii la pacienții cu sarcoidoză are loc micșorarea DLCO, coeficientul de regresie fiind de 1.47, însemnând că DLCO scade cu 1,47% cu fiecare stadiu de boală. Unele studii relevă o tendință de mortalitate mai înaltă la pacienții cu sarcoidoză cu DLCO diminuat [16].

Concluzie

Frecvența pattern-ului obstructiv la pacienții cu sarcoidoză în lotul nostru de studiu este de 24,1% față de pattern-ul restrictiv de 14,81%. Stadiul bolii, este un factor ce se află în relație inversă cu gradul de micșorare a DLCO. Reieșind din prognosticul nefavorabil raportat al pacienților cu sarcoidoză și modificări funcționale obstructive, aceștia din urmă necesită o abordare mai specială în evaluarea evoluției bolii.

Bibliografie

1. Statement on Sarcoidosis. Joint Statement ATS, ERS and WASOG. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):736-755.
2. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:967-72.
3. ILD guideline. *Thorax* 1999;54 (Suppl 1):S1
4. James D. G, ed. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Marcel Dekker, Inc, New York, 1994.
5. Cieslicki J, Zych D, Zielinski J. Airways obstruction in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1991;8(1):42-44.

6. Standardized lung function testing. Official statement of the ERS. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:1-100
7. GOLD. Spirometry for health care providers. Updated in 2010; <http://www.goldcopd.org>
8. V. Brusasco, R. Crapo, G. Viegi. Series "ATS/ERS task force. Standardization of lung function testing". Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948-968
9. Laohaburanakit P, Chan A. Obstructive sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 25:115–129
10. Carrington CB. Structure and function in sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 278:265–283
11. Kitaichi M. Pathology of pulmonary sarcoidosis. *Clin Dermatol* 1986; 4:108–115
12. Nishimura K, Itoh H, Kitaichi M, et al. Pulmonary sarcoidosis: correlation of CT and histopathologic findings. *Radiology* 1993; 189:105–109
13. Viskum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J* 1993; 6:349–353
14. Sietsma K. Sarcoidosis and the diffusing capacity for carbon monoxide. *Sarcoidosis* 1990;7(1):12-14.
15. Boros P, Radwan L, Kowalski J. Cst and DLco as markers of lung function impairment in nonrestrictive ILD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165 (Suppl. 8)(8):A139.
16. González EL, Vigliano C, Cáneva J. Sarcoidosis. Clinical presentation and prognosis. *Medicina (B Aires)*. 2010;70(6):499-502.

VIZIUNI NOI ÎN BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

Alexandru Corlăteanu

Clinica medicală nr.2, Departamentul Medicina Internă,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Summary

New insights in chronic obstructive pulmonary disease

COPD is multifaceted disease, which consists of different phenotypes. Attentive assessment of comorbidities must enter in the routine evaluation of COPD patients, and appreciation of pulmonary function must be done in patients with cardiovascular, metabolic manifestations. Treatment of comorbidities can reduce morbidity and mortality in COPD patients.

Rezumat

BPCO este o boală multifățetată datorită diverselor fenotipuri din care este constituită. Examinarea atentă a comorbidităților trebuie să intre în rutina evaluării pacienților suferinzi de BPCO, iar la rândul ei, aprecierea funcției pulmonare trebuie efectuată la pacienții cu manifestări cardiovasculare, metabolice, etc. Tratamentul comorbidităților poate reduce morbiditatea și mortalitatea pacienților cu BPCO.

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) este definită ca o boală, pentru care este caracteristică limitarea fluxului aerian, care este parțial reversibilă, și produce unele efecte sistemice [1]. În multiple studii a fost dovedit că patogenia și manifestările clinice ale BPCO nu se limitează doar la inflamația pulmonară și remodelarea structurală la acest nivel, deoarece există și o asociere cu semnificație clinică a unor alterări sistemice (extrapulmonare) [2].

Evoluția naturală este marcată de episoade de exacerbare acută a simptomelor, fiecare accentuând declinul funcției pulmonare. În afară de modificările tipice pulmonare, bonavii cu BPOC au un risc crescut de a dezvolta numeroase manifestări extrapulmonare. S-a constatat astfel o prevalență mai mare a complicațiilor cardiovasculare, cum sunt cardiopatia ischemică,