

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 multifacțată 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,

aritmii, insuficiența cardiacă sau accidentul vascular cerebral. De asemenea, în stadiile avansate ale bolii pulmonare, se asociază importante modificări morfofuncționale ale musculaturii scheletale, osteoporoza și cașexia. Aceste manifestări sistemice contribuie semnificativ la alterarea calității vieții și la creșterea mortalității pacienților cu BPCO. Severitatea bolii pulmonare influențează riscul pentru anumite determinări extrapulmonare. Astfel, în formele ușoare și moderate de BPCO predomină co-morbiditățile cardiovasculare și cancerul, iar în formele avansate, osteoporoza, cașexia și afectarea musculaturii periferice.

Deși recent aceste fenomene au fost acceptate drept clinic relevante, mecanismul lor fiziopatologic rămâne parțial cunoscut [3, 4, 5]. Se presupune că inflamația sistemică și stresul oxidativ sunt implicate în patogenia tuturor manifestărilor sistemice ale BPCO descrise până în prezent [6, 7], dar nu există nici un studiu de lungă durată, care ar demonstra că reducerea stresului oxidativ sau inflamației sistemice rezultă în micșorarea efectelor sistemice.

Disfuncția musculaturii scheletice se caracterizează prin reducerea forței și anduranței musculare și creșterea fatigabilității musculare. În dezvoltarea disfuncției musculaturii scheletice un rol important îl au inflamația sistemică și nivelul crescut de TNF- α [4].

Pierderea ponderală apare la circa 50% dintre pacienții cu BPCO severă, datorându-se de cele mai multe ori pierderii masei musculare scheletice, în special la nivelul extremităților inferioare, și fiind un factor de prognostic nefavorabil [5, 7]. Pacienții cu BPCO severă au de obicei necesitățile metabolice crescute, cauzate de suprasolicitarea musculaturii respiratorii, inflamația sistemică, hipoxia tisulară *etc* [1].

Inflamația sistemică persistentă cu grad scăzut joacă un rol esențial și în patogeneza aterotrombozei, fiind responsabilă de apariția fenomenelor acute cardiovasculare, nivelele crescute de proteină C reactivă (PCR) și IL-6 asociindu-se cu un risc cardiovascular crescut atât la bărbați, cât și la femei (risc relativ este de 1,79 la indivizii cu PCR peste 3 mg/dl) [8, 9, 8]. Identificarea recentă a unui nivel bazal semnificativ crescut de markeri inflamatori circulanți la pacienții cu BPCO, precum TNF- α și IL-6, ce nu corelează cu nivelul din spută, îndepărtează ipoteza "*overspill*" (inflamația plasmatică este generată de către cea pulmonară prin migrarea mediatorilor) și plasează această boală în cadrul unei entități recent definite - *sindromul inflamator sistemic cronic* [10, 11]. Pentru a fi încadrat în acest sindrom, un pacient trebuie să îndeplinească trei din următoarele componente diagnostice: 1) vârsta peste 40 ani; 2) statut de fumător peste 10 pachete/an; 3) simptomatologie și funcție pulmonară compatibilă cu BPCO; 4) insuficiență cardiacă cronică; 5) sindrom metabolic și 6) proteina C reactivă crescută [10].

Unele boli cronice, ca BPCO, aproape niciodată nu se dezvoltă izolat, dar invariabil evoluează cu una sau mai multe boli asociate. Prevalența și severitatea celor mai importante patologii cronice și potențial evitabile (bolile cardiovasculare, bolile respiratorii cronice și diabetul zaharat) crește cu vârsta [12].

În studiile multiple a fost demonstrat că nu se mai poate vorbi de BPCO, ci de o „sumă“ de BPCO, un „sindrom“ derivat din interferarea multiplelor fenotipuri. B. Celli subîmpărțea BPCO în fenotipuri date de gradul de hiperinflație (hiperinflatori precoce sau tardivi), de frecvența exacerbărilor BPCO, de asocierea cu comorbidități, de polimorfismul genelor care codifică receptorii β_2 , etc. A fost stabilit că există o interferență largă între BPCO și bolile asociate cauzată de: factori de risc comuni (fumatul, sedentarismul); mecanisme patogenice comune (inflamația sistemică, stresul oxidativ, mecanisme autoimune, hipoxia,); unele scheme terapeutice comune.

Fumatul reprezintă un factor de risc major pentru BPCO și de asemenea pentru toate patologiiile cronice și pentru cancer. Fumatul cauzează inflamație pulmonară și sistemică, stresul oxidativ sistemic, schimbări endoteliale și vasomotorii exprimate și creșterea concentrației substanțelor procoagulante [13]. Efectele sistemice ale fumatului pot contribui semnificativ nu doar la dereglările respiratorii, la apariția simptomelor și micșorarea toleranței la efort fizic asociate cu BPCO, dar și la evoluția comorbidităților cronice [14]. În particular, cașexia, anormalitățile musculare scheletice, hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică, insuficiența

cardiacă, infecțiile pulmonare, cancerul, tromboembolismul pulmonar sunt cele mai importante comorbidități, responsabile pentru manifestările clinice și evoluția naturală a BPCO [15, 13].

Obezitatea reprezintă un alt factor major de risc pentru afecțiunile cardiovasculare și alte patologii [16]. Obezitatea (de sine stătător) afectează profund funcția pulmonară, dar asocierea ei cu BPCO este studiată insuficient.

La unii indivizi, acești doi factori de risc major pot interacționa sinergic, fumatul și obezitatea sunt asociate cu rezistența la insulină, stresul oxidativ și concentrațiile crescute de diferite citokine, ce eventual generează disfuncția endotelială și afecțiuni cardiovasculare [17].

Din cauza criteriilor de excludere, în trialurile clinice axate pe problema bolilor cronice au fost studiate persoane mai tinere și cu stadii mai ușoare de BPCO și, în rezultat, a fost subestimată frecvența comorbidităților la pacienții cu BPCO, care poate atinge 80-90% în populația vârstnică [15]. De exemplu, trialurile clinice au demonstrat prezența BPCO numai la 20% dintre pacienții cu ICC, pe când studiile populaționale au arătat o prevalență mult mai mare [15, 18]. Astfel, comorbiditățile sunt foarte frecvente și importante, ele pot contribui la severitatea manifestărilor clinice și pot îngreuna diagnosticul și tratamentul ulterior.

Comorbiditățile semnificativ influențează evoluția, severitatea și prognosticul BPCO, în realitate, mulți pacienți cu BPCO decedază din cauza patologiilor nonrespiratorii, ca bolile cardiovasculare (25%), cancerul (în majoritate cazurilor cu localizare pulmonară, 20-30%) și alte boli (30%). Patologiile pulmonare, în general insuficiența respiratorie generată de exacerbările BPCO, au fost evidențiate în 4-35% cazuri de decese [19]. Rata mortalității de cauză pulmonară atât de variabilă poate fi explicată prin criterii diferite folosite în diferite studii, severitatea heterogenă a BPCO sau subestimarea rolului patologiei pulmonare.

Bolile cardiovasculare reprezintă cea mai importantă comorbiditate a BPCO. În multiple studii clinice a fost demonstrat riscul crescut de moarte la cardiopatii cu BPCO în comparație cu pacienții cardiovasculari fără BPCO. Într-un studiu, care a durat 3 ani, au fost incluși 4284 de pacienți, care a primit tratament pentru CPI, rata mortalității la pacienții cu BPCO a constituit 21% versus 9% la pacienți fără BPCO ($p < 0,001$).

La pacienții cu BPCO, în prezența unor nivele crescute de PCR, riscul cardiovascular crește de două ori, sugerându-ne un rol important al inflamației împreună cu mecanismul obstructiv pulmonar în dezvoltarea CPI. Astfel, în studiul retrospectiv al pacienților vârstnici (NHANES - *National Health and Nutrition Examination Survey*) a fost demonstrat că între BPCO moderată sau severă, inflamația sistemică de grad scăzut și CPI evidențiată prin ECG există o asociere strânsă [9, 13].

În studii prospective a fost arătat că nivelele scăzute ale VEMS constituie un bun predictor atât al mortalității generale, cât și al celei de cauză cardiovasculară, comparabil cu valoarea predictivă a colesterolului, bolile cardiovasculare constituind și principala cauză de mortalitate la acești pacienți.

Pacienții cu BPCO frecvent prezintă unul sau mai multe criterii pentru sindromul metabolic (rezistența la insulină, dislipidemie aterogenă, hipertensiune arterială, statut proinflamator și protrombotic) și osteoporoză, care se dezvoltă independent de folosirea steroizilor și/sau de activitatea fizică redusă.

Reducerea densității minerale osoase este o modificare frecventă în BPCO. La pacienții cu forme severe de boală, prevalența osteopeniei este de 60% iar a osteoporozei de 10% la bărbați, în timp ce la femei prevalența este de 76% pentru osteopenie și 33% pentru osteoporoză. În consecință, bolnavii cu BPCO au un risc crescut de fracturi osteoporotice, mai important la cei care sunt subponderali sau care prezintă exacerbări frecvente ale bolii pulmonare. Folosirea corticoizilor inhalatori crește suplimentar riscul de osteoporoză.

Cauzele implicate în reducerea densității minerale osoase sunt fumatul, deficiența de vitamină D, reducerea greutății corporale, hipogonadismul, utilizarea corticoizilor în tratament și, nu în ultimul rând, inflamația sistemică din cadrul BPCO.

Inflamația cronică poate fi considerată ca un factor de risc pentru alterările metabolice, precum diabetul zaharat de tip 2 sau sindromul metabolic, fiind cunoscut rolul citokinelor

proinflamatorii (IL-6, TNF- α , PCR) în geneza insulinorezistenței, ce caracterizează patogenicele cele două afecțiuni. Mecanismul inflamator sistemic comun întâlnit atât în BPCO, cât și în DZ tip 2 ar putea explica relația de predicție dintre aceste boli cuantificată prin riscul relativ: pacienții cu BPCO au risc crescut (risc relativ = 1,8) de a dezvolta DZ tip 2, relație care nu a fost obiectivată între astm și DZ tip 2 (risc relativ = 1).

K. Marquis (2005) a evaluat prezența sindromului metabolic la pacienții cu BPCO, care au participat într-un program de reabilitare cardiopulmonară și a caracterizat asocierea ca fiind frecventă în baza analizei descriptive (47% din pacienții cu BPCO față de 21% fără BPCO au asociat 3 dintre elementele sindromului metabolic). De asemenea, a fost arătată diferența dintre VEMS între obezii și nonobezii cu BPCO, fiind semnificativă statistic (52% respectiv 32% din valoarea prezisă, $p < 0,05$). Pacienții cu sindrom metabolic fără BPCO asociază disfuncție respiratorie restrictivă posibil ca rezultat al dispoziției abdominale a țesutului adipos ce afectează expansiunea cutiei toracice. În prezent, nu există studii asupra mecanismelor fiziopatologice, care să explice diferența unei disfuncții respiratorii obstructive la pacienții obezi cu BPCO cu sau fără sindrom metabolic comparativ cu cei nonobezi cu BPCO.

Stabilirea diagnosticului și aprecierea severității BPCO pot fi influențate puternic de prezența comorbidităților. Evaluarea funcțională respiratorie, aprecierea noninvasivă a stării sistemului cardiovascular și metabolic și determinarea concentrației plasmatică a markerilor de inflamație (proteina C reactivă) poate contribui la evaluarea mult mai exactă a pacienților cu BPCO. De asemenea, intervențiile profilactice și terapeutice necesită abordare complexă [15].

În concluzie, putem să conchidem că BPCO reprezintă o boală multifacțată datorită diverselor fenotipuri din care este constituită. Marea variabilitate a simptomelor și a comorbidităților BPCO impune o abordare diagnostică și terapeutică complexă în scopul reducerii simptomatologiei, prevenirii exacerbărilor, îmbunătățirii toleranței la efort și a calității vieții pacienților. Aceste scopuri pot fi realizate prin reducerea factorilor de risc, evaluare a comorbidităților, dar și tratarea concomitentă a acestora pentru realizarea unui management stabil al bolii.

Bibliografie

1. Agusti A, Noguera A., Saulea J. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. In: Eur Respir J. 2003, vol. 21, 347-360.
2. Gan W, Man S., Senthilselvan A., Sin D Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. In: Thorax. 2004, vol. 59, 574-580.
3. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels R.A Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanism. In: Eur Respir J. 2004, vol. 22, 672-688.
4. Gan W, Man P Systemic effects and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. In: BC Medical Journal. 2008, vol. 50 (3), 148-151.
5. Tkáč J, Man P., Sin D Review: Systemic consequences of COPD Therapeutic Advances in Respiratory Disease. In: Therapeutic Advances in Respiratory Disease. 2007, vol. 1 47-59.
6. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). In: Proc Am Thorac Soc. 2007, vol. 4, 522-525.
7. Wouters E. F. Systemic effects of COPD. In: Thorax. 2002, vol. 57, 1067-1070.
8. Chung K, Adcock I Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. In: Eur Respir J. 2008, vol. 31, 1334-1356,Sevenoaks M. Stockley R Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity - a common inflammatory phenotype. In: Respiratory Research. 2006, vol. 7, 70-79.
9. Man S.F, Connett JE., Anthonisen NR. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. In: Thorax. 2006, vol. 61, 849-853.
10. Fabbri L, Rabe K. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome. In: Lancet. 2007, vol. 370, 797-799.

11. Vernooy J. Local and systemic inflammation in patient with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. In: Am J Respir Crit Care Med. 2002, vol. 166, 1218-1224.
12. Fabbri L, Ferrari R. Chronic disease in the elderly: back to the future of internal medicine. In: Breathe. 2006 vol. 3 41-49.
13. Wouters E, Celis M, Breyer M. Co-morbid manifestations in COPD. In: Respiratory medicine: COPD update. 2007, vol. 3, 135-151.
14. Balasubramanian V, Varkey B. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. In: Curr Opin Pulm Med. 2006, vol. 12, 106-112.
15. Fabbri L, Luppi L, Beghe C. Complex chronic comorbidities of COPD. In: Eur Respir J. 2008, vol. 31, 204-212.
16. Stevens J, Cai J, Evenson K, Thomas R. Fitness and fatness as predictors of mortality from all causes and from cardiovascular disease in men and women in the lipid research clinics study. In: Am J Epidemiol. 2002, vol. 156, 832-841.
17. Epping-Jordan J, Galea G, Tukuitonga C, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: taking stepwise action. In: Lancet. 2005, vol. 366, 1667-1671.
18. Havranek E, Masoudi F, Westfall K. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project. In: Am Heart J. 2002, vol. 143, 412-417.
19. Sin D, Man S. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. In: Proc Am Thorac Soc. 2005, vol. 2, 8-11.
19. Antonelli-Incalzi R, Pedone C, Scarlata S. Correlates of mortality in elderly COPD patients: Focus on health-related quality of life. In: Respirology. 2009, vol. 14, 98-104.

FACTORII DE RISC ÎN DEPISTAREA TARDIVĂ A TUBERCULOZEI PULMONARE

Constantin Iavorschi¹, Oleg Emelianov², Valentina Bolotnicov²,

Albina Brumar², Valentina Vilc¹

¹Catedra Pneumoftiziologie USMF "Nicolae Testemițanu"

²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc"

Summary

Risk factors in late detection of pulmonary tuberculosis

There were examined 43 late-detected patients (with pulmonary fibro-cavitary tuberculosis) in the years from 2007 to 2010 in Chisinau and Orhei and 61 comparison group of patients detected timely (with nodular and infiltrative pulmonary tuberculosis without destruction). The data obtained testifies the important role of social factors in late detection of pulmonary tuberculosis. The number of patients detected in time by controlling prophylaxis was 9,6 times greater than the number among late-detected patients. This news speaks of active detection in preventing the development of advanced forms of tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, fibro-cavitary, social, risk factors.

Rezumat

Au fost examinați 43 bolnavi tardiv depistați (cu tuberculoza pulmonară fibro-cavitară) în anii 2007-2010 în municipiul Chișinău și raionul Orhei, și grupa de comparare - 61 bolnavi depistați oportun (cu tuberculoza pulmonară nodulară și infiltrativă fără distrucție). Datele obținute mărturisesc despre rolul important a factorilor cu caracter social în depistarea tardivă a tuberculozei pulmonare. Numărul bolnavilor depistați oportun prin controlul profilactic era de 9,6 ori mai mare decât acest număr printre bolnavi tardiv depistați. Acest fapt vorbește despre actualitatea depistării active în prevenirea dezvoltării formelor avansate de tuberculoză.

Cuvinte-cheie: tuberculoza, fibro-cavitară, statut social, factorii de risc