

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE „CHIRIL DRAGANIUC”**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.233-007.272-036.12:616.131-008

MARTÎNIUC CONSTANTIN

**DIAGNOSTICUL PRECOCE ȘI TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII PULMONARE
LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ȘI
PATOLOGIE CARDIOPULMONARĂ MIXTĂ**

321.07 – FTIZIOPNEUMOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

CHIȘINĂU, 2017

Teza a fost elaborată în Laboratorul Boli nespecifice ale aparatului respirator, IMSP Institutul Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Consultanți științifici:

Matcovschi Sergiu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Grib Livi, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Referenți oficiali:

Bodrug Nicolae, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Sain Dumitru, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Todorico Lilia, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Universitatea de Stat din Bucovina, Ucraina

Componența Consiliului științific specializat:

Tîbîrnă Ion, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Haidarlî Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Bacinschi Nicolae, doctor habilitat în științe medicale profesor universitar

Istrati Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Caproș Natalia, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Djugostran Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Balica Ion, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Ghinda Serghei, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Susținerea va avea loc la 07.06.2017, ora 14.00 în ședința Consiliului științific specializat DH 54.321.07-04 din cadrul IMSP Institutul Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” (MD, 2025, Chișinău, str. C. Vîrnab 13)

Teza de doctor habilitat în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” și pagina web a CNAA (www.cnaa.md)

Autoreferatul a fost expediat la 05.05.2017

Secretar al Consiliului științific specializat

doctor în științe medicale,
conferențiar cercetător

Elena Tudor

Consultanți științifici:

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Matcovschi Sergiu

doctor habilitat în științe medicale,
conferențiar universitar

Grib Livi

Autor:

doctor în științe medicale,
conferențiar cercetător

Martîniuc Constantin

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. HP și cardiopatia pulmonară sunt printre cele mai frecvente cauze de invalidizare precoce și mortalitate a pacienților cu BPOC [1,2,19]. Conform datele literaturii, BPOC este asociată cu HP în 30-60% de cazuri [3,5,9]. Pronosticul vital al pacienților cu BPOC devine nefavorabil la asocierea HP și dezvoltarea insuficienței cardiace.

Atitudinea față de HP din BPOC este foarte diferită și neunivocă. Există opinia că HP este un mecanism de compensare la pacienții cu afecțiuni bronho-pulmonare. Până în prezent se discută faptul dacă spasmul arterelor pulmonare este cauza primară a maladiei sau acesta apare în rezultatul progresării ei. Indiferent de aceste controverse, vasoconstricția se consideră la moment ca fiind una din cele mai importante verigi patogenetice ale HP [14,20,21]. Adicional, vasoconstricția hipoxică nu se întâlnește în alte organe decât în pulmoni. Posibil, din acest motiv până în prezent nu există o opinie unică privind necesitatea și metodele de tratament al HP din BPOC. De exemplu, nu s-au precizat rațiunile pentru diagnosticarea dirijată a HP la toți pacienții cu BPOC și de a indica tratamentul, ce vizează anume HP, sau de prelungit terapia tradițională până la dezvoltarea cordului pulmonar [1,3,20]. S-a constatat, că supraviețuirea pe parcursul a 5 ani a pacienților cu BPOC este de 36% printre bolnavii cu PMAP de peste 45 mmHg și, respectiv, de 62 % printre persoanele cu presiunea medie în artera pulmonară de <25 mmHg [1,6,8]. Totodată, s-a consemnat faptul, că nici indicele VEMS₁ (volumul expirator maxim în prima secundă), nici gradul hipoxiei și al hipercapniei nu au valoare pronostică. În cercetările efectuate de M. Burgess [22], a fost confirmată valoarea pronostică semnificativă a prezenței HP și a disfuncției VD pentru supraviețuirea pacienților cu BPOC.

Neclare rămân în continuare cauzele declinului funcției contractile a VD, care se întâlnește în cazul viciilor cardiace congenitale și dobândite, HP idiopatică și tromboembolia arterei pulmonare, când presiunea arterială din circuitul mic atinge valorile presiunii sistemice (100-120 mmHg). Se consideră, că VD poate suporta o suprasolicitare cu presiunea, care depășește de 2-3 ori cifrele normative, fără ca acesta să prezinte semne de decompensare [20,22]. În același timp, este un fapt confirmat, că la acutizarea procesului de inflamație la pacienții cu BPOC, în prezența insuficienței respiratorii pronunțate și la debutul decompensării cordului pulmonar cronic, hipertensiunea pulmonară nu atinge cifre înalte, iar presiunea din artera pulmonară se ridică în mediu cu până la 45-50 mmHg [1,2,3,10].

Studierea rolului sistemului renină-angiotenzină-aldosteron (SRAA) în apariția și progresarea HP prezintă un interes aparte. Rezultatele cercetărilor sub acest aspect ar putea determina tactica tratamentului pacienților cu HP [7,12,14], mai ales în condiția în care până în prezent patogenia acestei maladii rămâne în obscuritate și, deci, nu se poate vorbi de o abordare standardizată a tratamentului pacienților cu această maladie complexă [15,16]. Eficacitatea inhibitorilor enzimei de conversie (IEC), preparate, ce blochează SRAA la etapa conversiei angiotenzinei I în vasoconstrictorul de forță - angiotenzină II, în terapia hipertensiunii arteriale este cunoscută pe scară largă, dar cu referire la utilizarea lor pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare, evidențele sunt mai puțin elocvente. Disfuncția endotelială în vasele pulmonare mici și medii se depistează, atât în stadiul terminal al BPOC, cât și la etapele incipiente ale maladiei [9,17]. Actualitatea estimării disfuncției endoteliale la pacienții cu BPOC și în afecțiunile cardio-pulmonare mixte este legată cu faptul, că severitatea disfuncției endoteliale poate influența gravitatea tabloului clinic al maladiei, dezvoltarea precoce a insuficienței respiratorii și cardiace și, desigur, asupra supraviețuirii pacienților cu HP.

Actualitatea problemei tratamentului HP 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, diureticilor, glicozidelor cardiace) nu asigură acțiunea complexă asupra verigilor principale de dezvoltare a HP și formare cardiopatiei pulmonare, din acest motiv rezultatele de termen scurt și efectele terapiei de durată rămân nesatisfăcătoare [9,5,14,15,24].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de studiu.

Hipertensiunea pulmonară, conform pronosticului, este o complicație nefavorabilă pentru evoluția BPOC. Într-un studiu multicentric prospectiv, efectuat în Statele Europene, s-a demonstrat, că cordul pulmonar se postează pe locul 2 în ceea ce privește mortalitatea globală la pacienții diagnosticați cu BPOC, cedând locul I doar IR [1,18,19].

Incidența HP la pacienții cu BPOC nu este stabilită integral, deoarece nu s-au realizat cercetări clinice în studii mari cu utilizarea unor metode contemporane de estimare a PMAP și PSAP în artera pulmonară, ca de exemplu, cateterizarea venelor centrale și cateterismul cardiac drept [4,9]. Conform analizei necropsice, semne de hipertrofie a VD sunt depistate la 40% din totalul pacienților cu BPOC decedați [24]. 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 PMAP era $> 20\text{mmHg}$ în stare de repaus. Frecvența HP și a cordului pulmonar depinde în mare parte de severitatea dereglărilor funcționale: în prezența valorilor exponente volumul expirator forțat în prima secundă (FEV_1) este $< 600\text{ ml}$, iar incidența cardiopatiei pulmonare consecutive se apropie de 70%. *G. Thabut* și coaut. [7] au 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 ($FEV_1=24\pm 12\%$). PMAP $> 25\text{ mmHg}$ s-a constatat la 50,2% de bolnavi, la majoritatea pacienților investigați intensitatea PMAP se determina în diapazonul 25-35 mmHg.

În majoritatea cazurilor hemodinamica pulmonară la bolnavii cu BPOC poate fi afectată ușor sau moderat. Concomitent, pe fundalul BPOC poate fi relevată și o HP. Astfel, în 2 cercetări clinice, efectuate recent, PMAP $>40\text{mmHg}$ 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 și HP avansată s-a constatat o reducere considerabilă a capacității de difuzie pulmonară, hipoxemie gravă fără hipocapnie și scăderea considerabilă a FEV_1 (~ 50%) [9, 10].

HP este unul dintre factorii esențiali la estimarea diagnostică a pacienților cu BPOC. În majoritatea studiilor științifice raportate s-a consemnat importanța disfuncției VD [22,23], PMAP și rezistenței vasculare pulmonare (RVP) [22]. În studiul *B. Burrows* și coaut. [5], care a supravegheat pe parcursul a 7 ani 50 de pacienți cu BPOC, s-a demonstrat, că RVP este unul din cei mai semnificativi predictorii de supravețuire: nici unul din pacienții cu valorile RVP de peste 550 din/sec/cm⁻⁵ 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 HP: la pacienții cu nivelul PMAP între 20 și 30 mmHg supraviețuirea la 4-5 ani este de 70-90%; la pacienții cu PMAP în limitele 30-50 mmHg supraviețuirea la acest termen constituie 30%, iar la o HP severă (PMAP $> 50\text{mmHg}$) supraviețuirea la 5 ani este practic egală cu 0 [1,4,6].

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 $< 20\text{ mmHg}$, de 20 - 40 mmHg și $> 40\text{mmHg}$ și au constatat o letalitate semnificativ mai înaltă la pacienții cu HP severă ($p<0,01$) [9,17]. 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* și coaut., cu participarea a 64 de pacienți cu BPOC, s-a dovedit că nivelul PMAP, apreciat în stare de repaus $> 18\text{mmHg}$, este un factor mult mai relevant și mai independent de creșterea riscului de spitalizare ($p=0,001$)[6]. 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 HP la pacienții cu BPOC, ceea ce poate îmbunătăți semnificativ statutul funcțional și reduce numărul de spitalizări în secțiile de profil [1,5,6].

Scopul lucrării: Studiarea aspectelor clinico-patogenice, elaborarea criteriilor de diagnosticare precoce și optimizarea tratamentului hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică și patologie cardiopulmonare mixtă.

Obiectivele lucrării:

1. Studierea hemodinamicii centrale și pulmonare, metabolismului gazos și mecanicii respirației pulmonare la pacienții cu BPOC;
2. Cercetarea hemodinamicii centrale și pulmonare, metabolismului gazos și mecanicii respirației pulmonare la pacienții cu cardiopatie ischemică;
3. Studierea hemodinamicii centrale și pulmonare, metabolismului gazos, mecanicii respirației pulmonare la pacienții cu BPOC în acocierea cu cardiopatie ischemică ;
4. Estimarea capacității de difuzie alveolo-capilară a gazelor (transfer-factorului pulmonar) la patologie pulmonară, cardiacă și cardiopulmonară mixtă;
5. Cercetarea disfuncției endoteliale la pacienții cu BPOC și patologia cardiopulmonară mixtă;
6. Determinarea efectelor antagonistului receptorilor a angiotenzinei II valsartan asupra hemodinamicii pulmonare și centrale, disfuncției endoteliale, capacității de difuzie pulmonară, mecanicii respirației și toleranței la efort fizic la pacienții cu BPOC;
7. Analiza efectelor inhibitorilor enzimei de conversie (moexipril, enalapril, fosinopril) asupra hemodinamicii pulmonare, disfuncției endoteliale și capacității de difuzie pulmonară la pacienții cu BPOC;
8. Studierea efectelor beta-adrenoblocantului ultraselectiv nebivolol asupra hemodinamicii pulmonare, disfuncției endoteliale și capacității de difuzie pulmonară la pacienții cu BPOC;
9. Stabilirea eficienței terapiei cu analogul prostaglandinei E₁ vasoprostan și inhibitorului fosfodiesterazei sildenafil asupra hemodinamicii pulmonare, disfuncției endoteliale și capacității de difuzie pulmonară la pacienții cu hipertensiune pulmonară avansată;
10. Optimizarea tratamentului patogenetic combinat al HP la pacienții cu BPOC și tratamentului HP în afecțiunile cardiopulmonare mixte.

Metodologia cercetării științifice. Studiul realizat a fost de tip monocentric, controlat, prospectiv (în cazul unor fragmente - retrospectiv), în cazul cercetării eficacității valsartanului, nebivololului, IEC - simplu orb. Tipul de studiu: în cazul fragmentelor retrospective - observațional, în celelalte cazuri - de tip intervenție-observație (caz-control).

Noutatea și originalitatea științifică. În premieră a fost efectuată analiză multifactorială a HP și a fost dată aprecierea complexă a indicilor structural - funcționali a circuitului mic și a VD în patologia pulmonară, cardiacă și cardiopulmonară mixtă.

În premieră a fost estimată disfuncția endotelială a vaselor pulmonare și analizată dependența ultimei de gradul de severitate a dereglărilor ventilatoriale și hipoxemie cu evidențierea rolului disfuncției endoteliale în patogenia și progresarea modificărilor funcționale ale VD și circuitului mic la afecțiunile cardiopulmonare mixte. S-a apreciat necesitatea și eficacitatea utilizării inhibitorilor enzimei de conversie angiotenzinei II moexipril și fosinopril (în comparație cu enalapril), beta-adrenoblocantului ultraselectiv nebivolol, analogului prostaglandinei E₁ vasoprostan și antagonistului receptorilor a angiotenzinei II valsartan asupra capacității de difuzie pulmonare, hemodinamicii circuitului mic, disfuncției endoteliale pentru aprecierea rolului lor în terapia complexă a afecțiunilor bronho - pulmonare și patologia cardio-pulmonară mixtă.

Problema științifică soluționată în teza constă în determinarea particularităților dezvoltării, stabilirii și evoluției HP pulmonare la pacienții cu BPOC, optimizarea tratamentului patogenetic al hipertensiunii pulmonare avansate în BPOC și patologia cardiopulmonară mixtă, elaborarea algoritmului tratamentului al hipertensiunii pulmonare în afecțiunile cardiopulmonare mixte, evidențierea precoce a factorilor de risc, care favorizează dezvoltarea complicațiilor fatale vasculare la distanță a maladiei de bază.

Semnificația teoretică a lucrării. În aspect teoretic, au fost acumulate și expuse date noi despre răspândirea, particularitățile instalării și manifestările clinice ale HP la pacienții cu BPOC și afecțiunile mixte cardiopulmonare, precum și relația HP cu severitatea hipoxemiei, disfuncției endoteliale, disfuncțiile ventilației pulmonare și capacității de difuzie pulmonare, cu stadiile

BPOC. Rezultatele obținute în urmă utilizării IEC, valsartanului și nebivololului la BPOC vor contribui în ajustarea adecvată a tacticii terapiei patogenetice a HP.

Valoarea aplicativă a lucrării. Diagnosticarea precoce a HP, disfuncției endoteliale, dereglărilor incipiente ale hemodinamicii pulmonare și capacității de difuzie pulmonare va spori semnificativ eficacitatea tratamentului patogenetic al BPOC și a la afecțiunilor cardiopulmonare mixte. Metodele optimizate de diagnostic funcțional și regimurile farmacoterapiei combinate sunt propuse pentru aplicare în activitatea ftiziopneumologilor, cardiologilor, medicilor de familie, interniştilor și medicilor de diagnostic funcțional.

Principiile de bază înaintate pentru susținere.

1. Hipertrofia și/sau dilatarea VD drept, care reprezintă esența termenului "cord pulmonar cronic" sau „cardiomiopatia pulmonară” sunt semne tardive și ireversibile ale afectării cordului, și reprezintă apogeul dereglărilor precedente ale hemodinamicii pulmonare și intracardiace. Nici hipertrofia, nici dilatarea nu constituie cauza apariției dereglărilor sus indicate, dar, alăturându-se, complică devierile hemodinamice la etapele tardive ale maladiilor (BPOC și CPI). Esența problemei mai adecvat reflectă termenul „HP secundară” - după analogie cu HP de altă genă.
2. La **toți** pacienții cu BPOC de tipurile B, C și D se constată HP, inclusiv ușoară - la 89% (PSAP<55mmHg) și moderată - la 11% (PSAP>55mmHg). Afectarea prin emfizem pulmonar a bronhiilor mari și celor mici, a spațiilor alveolare cu remodelare vasculară constituie mecanisme patologice de dezvoltare a HP și a cordului pulmonar cronic la pacienții cu BPOC. Concomitent cu progresiunea obstrucției bronșice, hiperinflației pulmonare și accentuarea emfizemului pulmonar are loc majorarea presiunii în artera pulmonară.
3. La pacienții cu forme grave și severe de afecțiuni pulmonare s-au relevat cele mai înalte valori ale presiunii sistolice în artera pulmonară - $52,88 \pm 2,65$ mmHg ($p < 0,001$). PMAP și timpul accelerării fluxului pulmonar a constituit $27,95 \pm 3,52$ mmHg și respectiv, $102,65 \pm 16,06$ msec. Analiza comparată a modificărilor hemodinamicii la pacienții cu HP ușoară (PSAP<55 mmHg) și HP moderată (PSAP>55 mmHg) n-a relevat diferențe semnificative, ci doar niște tendințe spre hipertrofie VD (PAVD mede - $8,34 \pm 0,85$ mm) și spre dilatare a camerei VD ($28,7 \pm 4,04$ mm; $p > 0,05$).
4. Analiza funcției endoteliale în dependență de fenotipul BPOC constatat o funcție endotelială redusă la toți pacienții - $6,24 \pm 9,15\%$ (variații între -20% și $+34\%$), fără diferențe semnificative între fenotipurile BPOC. Grosimea complexului intimă-medie și volumul sanguin pe secundă în a. brahială se deosebea considerabil la pacienți cu tip emfizematos: $0,72 \pm 0,035$ mm și, respectiv, $612,12 \pm 640,75$ ml/min ($p < 0,05$) în comparație cu tipul bronșitic și cel mixt. Diametrul inițial al arterei brahiale era practic egal la toate cele trei fenotipuri de afect pulmonar și a constituit $4,10 \pm 0,79$ mm. La pacienții cu BPOC disfuncția endotelială se corelează clar cu rigiditatea arterială. Posibil, că anume dezvoltarea disfuncției endoteliale și a rigidității arteriale sunt o verigă între afecțiunile cardiovasculare și BPOC.
5. Hipoxemia arterială de gradul I - II, asociată cu alcaloză respiratorie, acidoză metabolică, majorarea coeficientului de utilizare a O₂ în plămâni și creșterea indexului de utilizare a O₂ în țesuturile periferice - au fost înregistrate la 94% pacienți cu CPI, 98% pacienți cu BPOC, 100% pacienți cu CPI și BPOC și nu s-a remarcat la persoanele cu sindromul de hiperventilație. Dereglările mecanicii respirației (stenoza expiratorie a căilor aeriene), ca rezultat al congestiei vaselor pulmonare, s-au depistat la 47%, a bronhiilor - la 90% de pacienți cu CPI. Analiza perioadelor sistolei VD la pacienții cu CPI a demonstrat, că valorile perioadei de contracție izometrică se află în dependența directă de nivelul PSAP și sunt considerabil mărite la pacienții cu CPI. Acești indici pot fi utilizați pentru diagnosticarea precoce a HP la aceasta categorie de pacienți.
6. La pacienții cu BPOC asociată cu hipertensiune arterială de gradul 2 și insuficiență cardiacă ușoară-moderată (CF I-II NYHA), IEC conversie a angiotenzinei II *enalapril*, *moexipril* și *fosinopril* determină nu numai scăderea considerabilă a valorilor medii ale tensiunii arteriale ,

- ci și diminuarea presiunii sistolice și medii în artera pulmonară, efecte remarcate după 2 luni de tratament, paralel cu îmbunătățirea difuziei alveolo-capilare pentru CO.
7. Tratamentul cu antagonistul receptorilor angiotensinei II *valsartan* reduce important presiunea sistolică și cea medie în artera pulmonară cu creșterea concomitentă a timpului de accelerare a fluxului pulmonar; se ameliorează considerabil funcția endotelială, capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO, rezistența bronhială totală și toleranța la efort fizic - efecte de valoare esențială pentru supraviețuirea pacienților cu BPOC. Valsartan nu afectează permeabilitatea bronșică și mecanica respirației pulmonare.
 8. La pacienții cu BPOC creșterea progresivă a presiunii în artera pulmonară se produce în paralel cu remodelarea, în primul rând, a compartimentelor drepte ale cordului. Cu timpul, în dependență de creșterea HP, procesele de remodelare a cordului interesează și părțile stângi ale cordului. Se pot distinge etapele formării HP: ea apare, crește și la fiecare etapă de progresiune este asociată cu modificări structural-funcționale caracteristice ale cordului. Posibil, că unul din mecanismele de creștere a presiunii în artera pulmonară și de remodelare a camerelor cordului să fie activarea SRAA. Această ipoteză se confirmă prin rezultatele pozitive, reușite în urma utilizării IEC la toate etapele de formare a HP în BPOC, când se poate reuși stagnarea progresiei HP și a remodelării cardiovasculare.

Aprobarea rezultatelor științifice. Principiile de bază stipulate în lucrare au fost prezentate și discutate la diferite foruri științifice naționale și internaționale: 4-ый съезд кардиологов Украины, Киев, 1993; Prima Conferința Republicana de cardiologie. Chisinau, 1993; Конгресс кардиологов Средней Азии и Казахстана. Бишкек, 1993; Al 5 Congres Național de Cardiologie. Sinaia, 1994; Al X-lea Congres Național de Farmacie. Cluj-Napoca, 1994; A 29-a Conferința Națională de Cardiologie. Sinaia, 1995; I Conferința Internațională de științe medicobiologice. Mecanismele morfofunctionale de adaptare și corecția dereglărilor patologice. Chișinău, 1995; Consfătuirea Națională a Secției de Cardiologie Preventivă și Recuperare. Sibiu, 1995; Actualități în diagnosticul și tratamentul bolilor cardiovasculare. Conferința a doua a Cardiologilor RM, Chișinău, 1996, Conferința practico-științifică Moldo-Americană „Parteneriat în Sanatatea Publica”. Chișinău, 1996; 4- th World Congress on Heart Failure. Jerusalem, Israel, 1996; Second International Meeting on Heart Failure. Cologne, Germany, 1997; 5th World Congress on Heart Failure. Washington, USA, 1997; 1 Конгресс Ассоциации кардиологов стран СНГ. Москва, 1997; Conferința științifico-didactică anuală, ULIM. Chișinău, 1998; Imagistica Medicală (Conferința Societății Române de Radiologie, Imagistică și Medicina Nucleară), București, 1998; IV (XIV) Съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров. Йошкар-Ола, 1999; A IX Conferință a ftiziopneumologilor, consacrată aniversării a 40 ani a Institutului de ftiziopneumologie. Chișinău, 1999; Primul Congres a Imagiștilor și Radioterapeuților din Republica Moldova. Probleme actuale ale Imagisticii medicale și terapiei cu Radiații ionizante. Chișinău, 2000; Юбилейная научная сессия, посвящённая 80-летию Центрального НИИ туберкулёза РАМН; Актуальные проблемы фтизиатрии. Москва, 2001; Conferința științifico-practică anuală Institutului de Ftiziopneumologie. Actualități în epidemiologia, depistarea, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și bolilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2001; XXVII Semaine Medicale Balcanique tenue a Chișinau (Union Medicale Balcanique), 2002; Conferința științifico-practică anuală Institutului de Ftiziopneumologie. Actualități în diagnosticul și tratamentul tuberculozei și bolilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2002; Conferința a III de urologie, conferința II de nefrologie, dializă și transplant renal din RM. Chișinău, 2002; The 63rd National Congress of Cardiology. Rome, Italy, 2002; 16 Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. 2-й Конгресс Евро-Азиатского Респираторного Общества, Санкт-Петербург, 2006; Al III-lea Congres Național de Ftiziopneumologie din RM, Chișinău, 2007; III-й Конгресс Евро-Азиатского Респираторного Общества, Астана, Казахстан, 2007; XVIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, Екатеринбург, Россия, 2008; Al VI-lea Congres Național de ftiziopneumologie din Republica Moldova (cu participarea internațională) consacrat jubileului de 50 ani al Institutului

de ftizio pneumologie „Chiril Draganiuc ”. Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2009; XX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, Москва, 2010; III Конгресс Кыргызского торакального общества, Бишкек, 2011; Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, Москва, 2012; Congresul al III-lea al medicilor imagiști din Republica Moldova cu participarea internațională, Chișinău, 19-20.09.2012; Научно-практическая конференции с международным участием „Актуальные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены туберкулеза”, Львов, 2013; XXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, Москва, 2013; VIII Congress of Euro-Asiatic Respiratory Society, Bishkek, 2013; XXIV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, Москва, 2014; XXV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, Москва, 2015; Научно-практическая конференции с международным участием „Актуальные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены туберкулеза”, Львов, 2015; The Xth International Congress of Geneticists and Breeders. 28 Junie -1 Julie 2015, Chisinau, Republic of Moldova; Conferința Științifică consacrată aniversării a 85 de ani de la nașterea Medicului Emerit Chiril Draganiuc cu genericul „ Actualități în Ftizio pneumologie”, Chișinău, 2016.

Implementarea rezultatelor științifice. Unele aspecte științifico-didactice, emergente din rezultatele obținute în teza, au fost incluse în 2 brevete de invenție. Rezultatele cercetărilor obținute în cadrul studiului științific, aplicarea metodelor complexe de diagnostic și tratament au fost implementate în secțiile clinice ale IMSP Institutului de Ftizio pneumologie „Chiril Draganiuc” , în Secțiile Diagnostic funcțional a aparatului cardiovascular (fotopletismografie computerizată) și Secție Ecocardiografie cu studiul vaselor magistrale (Estimarea presiunii sistolice și medii în artera pulmonară, utilizând timpul de accelerare a fluxului pulmonar sistolic în tractul de ejecție a ventriculului drept, la pacienții cu bronhopneumopatii cronice obstructive și patologii mixtă cardio-pulmonară poate fi efectuată cu aplicarea metodei neinvazive: Doppler EcoCG) a IMSP Centrului Republican de Diagnosticare Medicală; USMF „Nicolae Testemițanu”.

Publicații la tema tezei. Rezultatele studiului sunt reflectate în lucrări științifice: **47** articole, **64** teze și **1** monografie. În reviste științifice naționale recenzate au fost publicate **44** articole, **16** articole fără coautori (Categoria B - 16 , Categoria C - 10); brevete de invenție-**2**.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe 218 pagini text de bază și conține adnotările în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, șase capitole de cercetări proprii, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie ce conține 260 de surse citate, 4 anexe, declarația privind asumarea răspunderii și CV- ul autorului. Materialul tezei este ilustrat cu 50 de tabele și 7 figuri.

Cuvinte-cheie: ВРОС, hipertensiune pulmonară, disfuncție endotelială, funcția pulmonară, patogenie, diagnosticul, caracteristici clinice, tratament, valsartan, nebivolol, sildenafil, inhibitorii enzimei de conversie.

Key words: COPD, pulmonary hypertension, endothelial dysfunction, pulmonary function, pathogenesis, diagnosis, clinical features, treatment, valsartan, nebivolol, sildenafil, vasaprostan, ACE inhibitors.

Ключевые слова: ХОБЛ, легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, функции легких, патогенез, диагностика, клиника, лечение, валсартан, небиволол, силденафил, вазaproстан, ингибиторы АПФ.

CONȚINUTUL TEZEI

1. PATOGENIA, DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ȘI PATOLOGIE CARDIO-PULMONARĂ MIXTĂ

Acest capitol conține analiza critică a surselor accesibile ce țin de tematica cercetării, din care numai 35 sunt autohtone, iar 225 - din străinătate. O atenție specială este acordată interrelațiilor și interdependențelor diferitor mecanisme compensatorii, factori cauzali ale dereglărilor patogenice în patologiile pulmonare, cardiace sau mixte, care se referă la remodelarea arteriilor pulmonare și remodelarea miocardului biventricular și la diagnosticul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC și patologie cardiopulmonară mixtă. Capitolul conține o sinteză a rezultatelor expuse în literatura de specialitate privind clasificarea, particularități clinico-evolutive, paraclinice, factorii de risc și condițiile clinice asociate ale HP. Sunt prezentate informațiile care se eferă la momentele diagnostice și curative ale HP la pacienții cu afecțiunile pulmonare obstructive cronice, expuse în literatura accesibilă. Aceste premise au impus necesitatea unui studiu complex asupra diagnosticului precoce și tratamentului HP la pacienții cu BPOC și patologia cardiopulmonară mixtă, influenței diferitor regime terapeutice.

2. METODOLOGIA CERCETĂRII

Sunt prezentate caracteristica generală a pacienților, incluși în studiu, metodele de tratament, design-ul studiului și metodele de prelucrare statistică a rezultatelor obținute. Studiul a fost realizat pe 156 pacienți cu BPOC, 53 pacienți cu cardiopatie ischemică și 35 pacienți cu patologia cardiopulmonară mixtă. Design-ul cercetării: studiul a fost de tip monocentric, controlat, prospectiv (în cazul unor fragmente - retrospectiv), randomizat; în cazul cercetării eficienței preparatelor valsartan și nebivolol - simplu orb. *Tipul de studiu:* în cazul fragmentelor retrospective - observațional, în celelalte cazuri - de tip intervenție-observație (caz-control). Studiul a constat în efectuarea examenului clinic și paraclinic al pacienților spitalizați în secțiile clinice ale IMSP Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, inclusiv: metodele instrumentale (pulsoximetria, spirografia, bodipletismografia, determinarea capacității de difuzie pulmonară pentru CO, radiografia cutiei toracice, metodele microbiologice, endoscopice (fibrobronhoscopie), estimarea funcției endoteliale cu aplicarea fotopletismografiei computerizate și ultrasonografiei de rezoluție înaltă; electrocardiografie standard și Ecocardiografie cu Doppler, cicloergometrie și testul de mers plat de 6 minute (pentru estimarea toletanței la efort fizic a pacienților cu BPOC). Pacienții, incluși în studiu, au fost repartizați în loturile de bază și de referință în dependență de regimurile terapeutice administrate. Pe perioada selectării s-au luat în calcul criteriile de includere și excludere din cercetare. Toți bolnavii s-au conformat metodelor de cercetare și au dat consimțământul. În **lotul de bază (I)** au fost incluși 156 pacienți cu BPOC, diagnosticul cărora a fost confirmat în baza anamnesticalui, tabloului clinic, metodelor radiologice și funcționale [29].

Criteriile de includere în cercetare:

1. BPOC (diagnosticul a fost confirmat conform criteriilor GOLD [29]); 2. Tratament de fond BPOC; 3. Capacitatea bolnavului de a efectua procedurile inițiate în cadrul cercetării; 4. Consimțământul bolnavilor de a participa în procesul cercetării.

Criteriile de excludere din cercetare:

1. Patologia concomitentă gravă, inclusiv maladii ce conduc la remodelarea miocardului și/sau hipertensiunii pulmonare (bolile oncologice, pneumonia, anomalii cardiace, infarctul miocardic, cardiomiopatii, sindrom coronarian acut, tromboembolia arterei pulmonare, diabet zaharat, hepatitele de etiologie diversă, glomerulonefrite cronice); 2. Incapacitatea de a efectua procedurile planificate în cadrul cercetării; 3. Refuzul pacientului de a participa în

cercetări.

In lotul II - au fost incluși 53 pacienți (6 femei în vârstă 40-53 ani și 47 bărbați în vârstă 33-66 ani) cu cardiopatie ischemică (IC NYHA I-II) și fără alte maladii asociate. Vârsta medie a pacienților din lotul II a constituit $54 \pm 1,1$ ani. Merită de menționat, că pe parcursul acestui studiu vârsta reală a pacienților varia în limitele 3-4 ani, mulți din ei au fost investigați repetat de 2-5 ori. Vechimea bolii a constituit 1-18 ani (medie $4,2 \pm 0,52$ ani). La 20 pacienți fost constatată angina pectorală stabilă de efort, la 18 - cardioscleroză postinfarctică după un singur infarct miocardic (IM) și la 15 bolnavi - cardiocleroză postinfarctică după 2-3 IM. Din studiu au fost excluși pacienții cu fibrilație atrială, bloc complet de ram dreapt și stâng a fasciculului Hiss, aneurism cardiac, insuficiență cardiacă severă (NYHA, CF III-IV) și hipertensiune arterială. La toți pacienții a fost suspendat tratamentul precedent minimum cu 2-3 zile până la inițierea investigațiilor.

In lotul III au fost incluși 35 bolnavi cu cardiopatie ischemică asociată cu BPOC, inclusiv 30 bărbați și 5 femei, în vârstă de 41-63 ani (medie $55 \pm 0,9$ ani).

Tratamentul hipertensiunii pulmonare

S-a realizat evaluarea eficacității a două preparate medicamentoase cu influență asupra stării funcționale a endoteliului și HP la bolnavii cu BPOC și HP. Astfel la 25 de pacienți (bărbați) cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform standardului GOLD), cu vârsta de 45-68 ani (media $50,5 \pm 4,34$ ani) și vechimea maladiei de bază de 6-22 ani (media $15,2 \pm 7,5$ ani) conform indicațiilor s-a administrat *valsartan*. La 22 de pacienți (bărbați) cu BPOC de gravitate moderată (indicele Tiffneau $< 70\%$; $50\% \leq \text{VEMS} < 80\%$ și HTA gr. 2, de vârstă 45-56 ani (media $52,6 \pm 2,54$ ani) și cu vechimea maladiei de fond 7-20 ani (media $14,3 \pm 7,7$ ani). conform indicațiilor s-a administrat *nebivolol*. 30 pacienți în *grupul de control* au primit terapie standard (conform protocolului național).

- 1. Valsartan.** Denumirea comercială: Nortivan. Denumirea internațională: valsartan. Grupa farmacoterapeutică: Antagoniștii receptorilor AT1 angiotensinei II. Producătorul «Ghedeon Richter» Ungaria. Forma medicamentoasă: comprimate. Mod de administrare: câte 40-80 mg pe zi, timp de 5 săptămâni.
- 2. Nebivolol.** Denumirea comercială: Nebilet. Denumirea internațională: nebivolol. Grupa farmacoterapeutică: β -blocanți selectivi (cu acțiune vazodilatatoare prin remodelare ON). Producătorul „Berlin-Chemie AG (Menarunu Group, Germania)”. Forma medicamentoasă: comprimate. Mod de administrare: câte 5 mg pe zi într-o singură priză, timp de 5 săptămâni.
- 3. Enalapril.** Au fost examinați 61 pacient (40 bărbați și 21 femei), vârstă 18-65 (medie $46,1 \pm 1,3$) ani, vechimea bolii 1-20 (medie $8,4 \pm 0,9$) ani cu BPOC de gravitate moderată (indicele Tiffneau $< 70\%$; $50\% \leq \text{VEMS} < 80\%$) în asocierea cu HTA gr. 2, vârstă medie $52,6 \pm 2,54$ ani cu durata maladiei de bază $14,3 \pm 7,7$ ani - inițial și după 8 săptămâni de tratament cu enalapril (Ednyt, „Gedeon Richter”, Ungaria).
- 4. Moexipril.** S-a realizat evaluarea eficacității și influență asupra stării funcționale, capacității de difuzie pulmonară și hipertensiunii arteriale la 24 pacienți cu BPOC de gravitate moderată (8 bărbați și 16 femei, vârstă medie $54,4 \pm 6$ ani), tratați cu 7,5 mg moexipril (Moex, „Schwarz Pharma”, Germania) pe zi (într-o singură priză) - inițial și după 60 zile de tratament.
- 5. Monopril.** 26 pacienți (12 bărbați și 14 femei, vârstă medie $56,3 \pm 0,9$ ani) cu formele similare de BPOC au fost 8 săptămâni tratați cu fosinopril (Monopril, „Bristol Myers Squibb”, UK) în doza medie 5-10mg/zi (medie $7,3 \pm 0,5$ mg). S-a efectuat evaluarea eficacității preparatului și influență asupra hemodinamicii centrale și cei pulmonare, capacității de difuzie pulmonară și hipertensiunii arteriale - inițial și după cură scurtă de tratament.
- 6.** La 7 pacienți (vârstă medie $22,3 \pm 0,9$ ani) cu hipertensiune pulmonară idiopatică s-a studiat efectele analogului prostaglandinei E1 **vasaprostan** („Schwarz Pharma”, Germania) și inhibitorului selectiv a fosfodiesterazei **sildenafil** (Viagra, „MSD”, USA) asupra hemodinamicii pulmonare, disfuncției endoteliale și capacității de difuzie pulmonare - inițial și după 8

săptămâni de tratament.

Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a efectuat cu ajutorul programelor aplicate "Statistica for Windows", rezultatele fiind prezentate sub formă de tabele și teste statistice. Corespunderea repartizării datelor cantitative la legea nominală a fost determinată cu ajutorul criteriilor Sapir-Wilk. La prelucrarea statistică a rezultatelor s-au calculat datele medii ale indicilor și devierea standard. Veridicitatea varietății parametrilor dintre diferite grupe în caz de distribuire parametrică a lor a fost estimată cu aplicarea t-criteriului impar Student. (diferențele au fost veridice în cazul $p < 0,05$). Corelația dependentă s-a calculat după Spirman și Pirson (pentru parametrii distribuiți normal), diferențele sunt veridice în cazul $p < 0,05$.

3. DIAGNOSTICUL HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

3.1. Caracteristicile hipertensiunii pulmonare în funcție de fenotipul BPOC

În tabloul clinic al BPOC sunt prezente atât elementele de bronșită, cât și cele de emfizem, iar funcție de prevalența unuia sau altui afect se disting două tipuri de BPOC: BPOC cu predominanța bronșitei cronice și BPOC cu predominanța emfizemului, la care se adaugă o a treia formă - mixtă a BPOC.

La pacienții cu BPOC cu predominarea *emfizemului* pulmonar s-au constatat dereglări severe ale funcției ventilației pulmonare de tip obstructiv: dereglări severe ale permeabilității bronșice de caracter obstructiv ($FVC = 49,57 \pm 3,82\%$; $FEV_1 = 30,78 \pm 3,12\%$; $TT = 48,96 \pm 2,18\%$; $MMEF = 17,44 \pm 1,74\%$) cu creșterea pronunțată a rezistenței globale de flux a căilor aeriene ($R_{tot} = 274,49 \pm 41,23\%$) și a rezistenței efective de flux ($R_{eff} = 228,85 \pm 32,51\%$), hiperinflație pulmonară severă ($RV = 299,12 \pm 37,43\%$) cu obstrucție periferică severă ($TLC = 146,08 \pm 12,49\%$). A fost relevată diminuarea severă a transferului gazos prin membrana alveolo-capilară ($DLCO_c = 40,91 \pm 7,48\%$) cu hipoxemie arterială de gr. I ($SaO_2 = 90,59 \pm 1,53\%$). Presiunea oxigenului în sângele venos a fost în limitele normei ($PvO_2 = 39,17 \pm 3,24$ mmHg) cu HP ușoară ($PSAP = 42,37 \pm 0,95$ mmHg). Raportul RV/TLC a constituit $+44,58 \pm 8,76\%$, volumul alveolar - $79,03 \pm 7,06\%$, raportul $DLCO_c/VA$ - $63,21 \pm 17,81\%$.

La pacienții cu BPOC cu predominarea *bronșitei cronice* au fost observate dereglări severe ale permeabilității bronșice de caracter obstructiv: $FVC = 59,74 \pm 2,32\%$; $FEV_1 = 41,64 \pm 1,85\%$; $TT = 55,09 \pm 1,22\%$; $MMEF = 24,72 \pm 1,74\%$. Paralel a fost relevată creșterea severă a rezistenței globale de flux a căilor aeriene ($R_{tot} = 331,01 \pm 37,24\%$) și a rezistenței efective de flux în căile aeriene ($R_{eff} = 267,79 \pm 27,22\%$) cu hiperinflația pulmonară pronunțată ($RV = 224,22 \pm 19,32\%$) și obstrucția periferică moderată ($TLC = 121,57 \pm 7,64\%$). A fost relevată diminuarea moderată a transferului gazos prin membrana alveolo-capilară ($DLCO_c = 60,97 \pm 4,84\%$), hipoxemie arterială de gr. I ($SaO_2 = 94,27 \pm 0,50\%$) cu hipoxemie venoasă de gr. I ($PvO_2 = 35,53 \pm 1,56$ mmHg) și hipertensiune pulmonară ușoară ($PSAP = 42,92 \pm 1,15$ mmHg). Raportul RV/TLC a constituit $+26,97 \pm 9,54\%$, volumul alveolar - $88,50 \pm 3,41\%$, raportul $DLCO_c/VA$ - $72,14 \pm 5,70\%$. La pacienții cu bronhopneumopatie cronică de fenotip *mixt* se observă obstrucția severă a permeabilității bronșice: $FVC = 47,38 \pm 2,36\%$; $FEV_1 = 29,84 \pm 1,76\%$; $TT = 49,99 \pm 1,45\%$; $MMEF = 16,76 \pm 0,99\%$. Rezistența globală de flux a căilor aeriene a fost crescută sever ($R_{tot} = 306,84 \pm 64,44\%$) cum și rezistența efectivă de flux în căile aeriene ($R_{eff} = 329,48 \pm 73,07\%$) cu hiperinflație pulmonară severă ($RV = 241,36 \pm 28,86\%$) și obstrucție periferică pronunțată ($TLC = 130,19 \pm 8,93\%$). A fost depistată diminuarea marcată a transferului gazos prin membrana alveolo-capilară ($DLCO_c = 43,12 \pm 5,82\%$), hipoxemie arterială de gr. II ($SaO_2 = 91,09 \pm 0,92\%$), hipoxemie venoasă de gr. I ($PvO_2 = 35,78 \pm 3,82$ mmHg) și hipertensiune pulmonară ușoară ($PSAP = 45,00 \pm 1,08$ mmHg). Raportul RV/TLC a constituit $+42,07 \pm 12,14\%$, volumul alveolar - $75,78 \pm 7,79\%$, raportul $DLCO_c/VA$ - $52,93 \pm 7,78\%$.

Prin urmare, dereglări mai severe ale funcției de ventilație pulmonară au prezentat

pacienții cu BPOC cu predominanța emfizemului pulmonar, decât pacienții cu predominanța bronșitei cronice, dar PSAP era la același nivel ($42,37 \pm 0,95$ mmHg, $42,92 \pm 1,15$ mmHg; $p > 0,05$). Valorile PSAP erau mai elevate la pacienții cu forma mixtă: $45,0 \pm 1,08$ mmHg.

3.2. Expresia hipertensiunii pulmonare la BPOC în funcție de severitatea bolii

La pacienții cu BPOC *moderat* s-a stabilit obstrucția severă a permeabilității bronșice (FVC= $81,67 \pm 2,17\%$; FEV₁= $61,14 \pm 1,79\%$; TT= $59,33 \pm 1,71\%$; MMEF= $34,84 \pm 2,85\%$), hiperinflație pulmonară severă (RV= $231,20 \pm 64,17\%$); obstrucție periferică moderată (TLC= $124,29 \pm 21,15\%$). A fost relevată diminuarea moderată a transferului gazos prin membrana alveolo-capilară (DLCO= $69,82 \pm 5,27\%$), creșterea marcată a rezistenței bronșice totale (R_{tot}= $193,50 \pm 13,42\%$) și a rezistenței bronșice efective (R_{eff}= $161,08 \pm 16,89\%$) cu HP ușoară (PSAP= $40,32 \pm 1,18$ mmHg). Raportul RV/TLC a constituit $+27,21 \pm 3,15\%$, volumul alveolar - $94,85 \pm 3,22\%$, raportul DLCO_c/VA - $75,91 \pm 6,08\%$. SaO₂ era în limitele normei, la fel ca și presiunea oxigenului în sângele venos (PvO₂= $37,96 \pm 2,73$ mmHg) (Tabelul 3.12). La pacienții cu BPOC *gravă* se observă obstrucția severă a pasajului bronșic: FVC= $59,16 \pm 1,38\%$; FEV₁= $39,60 \pm 0,74\%$; TT= $54,00 \pm 1,42\%$; MMEF= $22,46 \pm 1,06\%$. Rezistența bronșică măsurată prin bodipletismografie a fost majorată subit (R_{tot}= $232,42 \pm 11,39\%$) la fel și rezistența bronșică efectivă (R_{eff} = $266,01 \pm 26,59\%$). Hiperinflația pulmonară severă a fost documentată prin creșterea RV($276,11 \pm 72,23\%$), obstrucția periferică severă - prin creșterea TLC ($144,31 \pm 11,20\%$). S-a relevat diminuarea pronunțată a capacității de difuzie pulmonare (DLCO_c = $58,32 \pm 3,92\%$), hipoxemia arterială de gr. I (SaO₂ = $93,75 \pm 0,71\%$), hipoxemia venoasă pronunțată de gr. II (PvO₂= $32,41 \pm 1,83$ mmHg) cu hipertensiunea pulmonară ușoară (PSAP= $43,51 \pm 1,24$ mmHg). Raportul RV/TLC a constituit $+29,28 \pm 6,10\%$, volumul alveolar - $83,16 \pm 4,94\%$, raportul DLCO_c/VA - $66,94 \pm 11,24\%$ (Tabelul 3.12).

La pacienții cu BPOC *gravă* progresează rapid obstrucția bronșică: FVC = $38,01 \pm 1,36\%$; FEV₁ = $22,03 \pm 0,65\%$; TT = $47,81 \pm 1,22\%$; MMEF= $13,11 \pm 0,58\%$. Se atestă o creștere severă a rezistenței bronșice totale (R_{tot}= $388,57 \pm 24,15\%$) și efective (R_{eff}= $398,90 \pm 50,03\%$), hiperinflație pulmonară severă (RV= $314,56 \pm 89,81\%$) cu obstrucție periferică severă (TLC = $153,18 \pm 13,41\%$). A fost depistată diminuarea pronunțată a capacității de difuzie pulmonare (DLCO_c = $44,31 \pm 2,48\%$), hipoxemie arterială de gr. II (SaO₂ = $90,16 \pm 0,85\%$) cu HP ușoară (PSAP= $44,91 \pm 0,9$ mmHg). Raportul RV/TLC: a constituit $+33,22 \pm 7,12\%$, volumul alveolar - $69,43 \pm 6,08\%$, raportul DLCO_c/VA - $50,94 \pm 8,21\%$. Presiunea oxigenului în sângele venos este în limitele normei (PvO₂= $38,55 \pm 2,55$ mmHg).

Analiza parametrilor funcționali ai respirației pulmonare și ai capacității de difuzie la pacienții cu BPOC moderate, grave și severe a relevat declinul tuturor indicilor în dependența de gradul severității BPOC ($p < 0,05$). S-a constatat faptul că gradul de hipertensiune pulmonară se află în dependența de gradul hipoxemiei. Diferența de creștere a hipertensiunii pulmonare în funcție de gradul severității BPOC este de $+3,2\%$ în BPOC gravă față de BPOC moderată ($p > 0,05$), iar între BPOC severă și BPOC moderată aceasta este de $+1,4\%$ ($p > 0,05$). Este o diferență nesemnificativă ($p > 0,05$), de aceea, în pofida înrăutățirii funcției ventilației pulmonare, PSAP apare majorată ușor - până la 40-44 mmHg.

3.3. Expresia hipertensiunii pulmonare în funcție de evaluarea integrală a BPOC

În paralel cu cercetarea HP în funcție de severitatea limitării fluxului de aer (FEV₁) (Tab. 3.13) s-a estimat și exprimarea HP în funcție de evaluare integrală a BPOC¹. Astfel, pe fundalul BPOC de *tipul B*¹ s-au atestat diferite dereglări ale funcției de ventilație pulmonară: obstrucția severă a permeabilității bronșice: FVC= $70,76 \pm 2,31\%$; FEV₁= $51,98 \pm 1,97\%$; TT= $57,62 \pm 1,47\%$; MMEF= $30,36 \pm 1,94\%$. A fost depistată o creștere severă a rezistenței bronșice totale

¹ Tip BPOC A, B, C sau D conform GOLD.

($R_{tot}=197,33\pm 25,48\%$), a rezistenței la flux efective ($R_{eff}=175,73\pm 23,54\%$) și hiperinflație pulmonară pronunțată - $RV=210,09\pm 17,02\%$ cu obstrucție periferică moderată ($TLC=125,61\pm 7,75\%$).

Tabelul 3.13. Indicatorii ventilației pulmonare, transfer -factorul pulmonar, nivelul gazelor sanguine și PSAP, estimați la pacienții cu BPOC

Indicatori	Tip			P
	B N = 48	C N = 29	D N = 79	
	$M_1\pm m_1$	$M_2\pm m_2$	$M_3\pm m_3$	
FVC, %	70,76±2,31	52,12±3,08	42,59±1,68	p1,3***; p1,2***; p2,3***
FEV ₁ , %	51,98±1,97	33,19±1,63	25,37±1,07	p1,3***; p1,2***; p2,3***
IT, %	57,62±1,47	53,38±2,08	48,09±1,14	p1,3*; p1,2*; p2,3*
PEF, %	36,95±2,04	24,02±1,54	19,83±0,87	p1,3***; p1,2***; p2,3***
MMEF, %	30,36±1,94	18,20±1,08	14,75±0,84	p1,3***; p1,2***; p2,3*
R _{tot} , %	197,33±25,48	302,97±63,95	397,15±39,10	p1,3***; p1,2***; p2,3*
R _{eff} , %	175,73±23,54	284,70±58,03	343,92±36,34	p1,3***; p1,2***; p2,3**
RV, %	210,09±17,02	271,80±29,18	261,98±24,51	p1,3***; p1,2***; p2,3***
TLC, %	125,61±7,75	141,20±13,08	128,48±8,41	p1,3***; p1,2***; p2,3*
RV/TLC, %	+26,14±3,13	+27,32±6,18	+29,28±6,93	p1,3***; p1,2***; p2,3*
DLCOc, %	69,01±5,05	46,40±5,48	40,55±4,05	p1,3***; p1,2***; p2,3*
SaO ₂ , %	95,29±0,43	93,07±0,80	90,07±0,91	p1,3***; p1,2***; p2,3*
PSAP, mmHg	41,51±1,14	40,86±1,45	45,85±0,92	p1,3***; p1,2***; p2,3*
	43,59±3,22			

Notă: *- p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

Paralel a fost relevată diminuarea moderată a capacității de difuzie pulmonare (DLCOc=69,01±5,05%) cu SaO₂ în limitele normei (95,29±0,43%), hipoxemie venoasă de gr. I (PvO₂=36,46±2,57mmHg) și HP ușoară (PSAP=41,51±1,14mmHg). Raportul RV/TLC a constituit +26,14±3,13%, volumul alveolar - 93,23±4,11%, iar raportul DLCOc/VA - 82,51±8,28% (Tabelul 3.13).

La *tipul C* s-a constatat progresiunea tulburărilor funcției de ventilație pulmonară cu obstrucția severă a permeabilității bronșice: FVC=52,12±3,08%; FEV₁=33,19±1,63%; TT=53,38±2,08%; MMEF=18,20±1,08%. A fost observată creșterea severă a rezistenței bronșice totale (R_{tot}=302,97±63,95%) și a rezistenței bronșice efective (R_{eff} = 284,70 ± 58,03%) cu hiperinflație pulmonară severă (RV=271,80±29,18%) și obstrucție periferică severă (TLC=141,20±13,08%). A fost relevată diminuarea pronunțată a transferului gazos prin

membrana alveolo-capilară ($DLCO_c=46,40\pm 5,48\%$), hipoxemie arterială de gr. I ($SaO_2=93,07\pm 0,80\%$) cu presiunea oxigenului în sângele venos $37,77\pm 4,82$ mmHg și hipertensiune pulmonară ușoară ($PSAP=40,86\pm 1,45$ mmHg). Raportul RV/TLC a constituit $+49,23\pm 5,12\%$, volumul alveolar - $62,03\pm 29,18\%$, iar raportul $DLCO_c/VA$ - $52,33\pm 8,87\%$.

La pacienții cu BPOC de *tipul D* modificările funcționale au atins un grad sever de tulburări funcționale: obstrucție severă a pasajului bronșic - $FVC=42,59\pm 1,68\%$; $FEV_1=25,37\pm 1,07\%$; $TT=48,09\pm 1,14\%$; $MMEF=14,75\pm 0,84\%$. Rezistența bronșică totală (R_{tot}), măsurată prin metoda bodipletismografiei, a sporit de patru ori ($397,15\pm 39,10\%$), rezistența bronșică efectivă ($Reff$) a sporit triplu - până la $343,92\pm 36,34\%$. A fost depistată hiperinflație pulmonară severă ($RV=261,98\pm 24,51\%$), obstrucție periferică pronunțată ($TLC=128,48\pm 8,41\%$) cu diminuarea severă a capacității de difuzie pulmonare ($DLCO_c=40,55\pm 4,05\%$), hipoxemie arterială de gr. II ($SaO_2=90,07\pm 0,91\%$), hipoxemie venoasă de gr. I ($PvO_2=36,37\pm 1,94$ mmHg) și HP ușoară ($PSAP=45,85\pm 0,92$ mmHg). Raportul RV/TLC a constituit $+29,28\pm 6,93\%$, volumul alveolar $78,65\pm 2,76\%$, iar raportul $DLCO_c/VA$ - $53,97\pm 5,19\%$.

Prin urmare, progresiunea modificărilor funcționale pulmonare duce la schimbări în circuitul mic cu majorarea presiunii în AP. Expresia HP observată în funcție de parametrii integrali ai BPOC s-a constatat prin creșterea PSAP cu până la $41,51$ mmHg la *tipul B* și de până la $45,85$ mmHg - la *tipul D* al BPOC ($+4,3$ mmHg; $p>0,05$).

3.4. Caracteristicile transfer-factorului pulmonar la pacienții cu BPOC în funcție de hipertensiunea pulmonară

Hipertensiunea pulmonară s-a constatat la toți pacienții cu BPOC de diferite grade de severitate, care au fost examinați prin EcoCG în scopul determinării presiunii din artera pulmonară. La 89% (136) de pacienți s-a determinat HP ușoară ($PSAP<55$ mmHg), 11% (16) aveau valori specifice unei HP moderate ($PSAP>55$ mmHg). Valoarea medie a PSAP a fost de $43,59\pm 3,22$ mmHg la toți 152 de pacienți cu BPOC, adică un la nivelul ușor ridicat. La pacienții cu HP *ușoară* s-au determinat dereglări severe de tip obstructiv ale funcției de ventilație pulmonară: diminuarea pronunțată și severă a volumelor dinamice și a fluxurilor aeriene: $FVC=54,24\pm 1,72\%$, $FEV_1=35,97\pm 1,40\%$, $TT=52,08\pm 0,95\%$, $MEFM_{75/25}=20,57\pm 1,05\%$. A fost depistată creșterea severă a rezistenței globale la flux în căile aeriene ($R_{tot}=287,08\pm 22,63\%$) și a rezistenței efective la flux ($Reff=248,38\pm 18,65\%$), hiperinflația pulmonară severă ($VR=247,39\pm 15,08\%$, $FRC=167,07\pm 10,25\%$) cu creșterea pronunțată a capacității pulmonare totale ($TLC=129,92\pm 5,37\%$). A fost relevată diminuarea considerabilă a transferului gazos prin membrana alveolo-capilară ($DLCO_c=52,69\pm 3,86\%$). Raportul RV/TLC a constituit $+39,94\pm 3,68\%$, volumul alveolar - $83,64 \pm 3,26\%$, iar raportul $DLCO_c/VA$ - $65,63\pm 5,35\%$. Datele funcționale pulmonare reflectă un tablou funcțional tipic pentru BPOC severă (Tabelul 3.14).

La pacienții cu hipertensiune pulmonară *moderată* s-au constatat dereglări semnificative ale funcției de ventilație pulmonară: rezistența bronșică R_{tot} , era crescută de 6 ori ($614,50\pm 159,34\%$), rezistența bronșică efectivă ($Reff$) - majorată de 5 ori - până la $578,80\pm 160,97\%$. A fost relevată reducerea severă a tuturor indicilor permeabilității bronșice ($FVC=46,77\pm 4,24\%$; $FEV_1=29,01\pm 2,83\%$; $TT=49,53\pm 2,71\%$; $MMEF=17,88\pm 1,94\%$), hiperinflație pulmonară semnificativă ($VR=195,08\pm 76,53\%$ și $FRC=138,37\pm 52,23\%$) cu capacitatea pulmonară totală (TLC) $112,98\pm 16,14\%$ și diminuarea pronunțată a capacității de difuzie ($DLCO_c=45,83\pm 2,54\%$).

Tabelul 3.14. Indicatorii ventilației pulmonare și transfer factorului pulmonar în funcție de valorile PSAP la pacienții cu BPOC

Indicatori	Valorile PSAP			P
	< 55 mmHg n=136	> 55 mmHg N=16	Total n=152	
	M ₁ ±m ₁	M ₂ ±m ₂	M ₃ ±m ₃	
VC, %	52,49±2,64	44,35±2,15	67,53±3,51	p1,3**; p1,2*; p2,3**
FVC, %	54,24±1,72	46,77±4,24	59,60±2,65	p1,3*; p1,2*; p2,3**
FEV ₁ , %	35,97±1,40	29,01±2,83	39,22±2,21	p1,3*; p1,2*; p2,3**
IT, %	52,08±0,95	49,53±2,71	52,02±1,52	p1,3; p1,2; p2,3
PEF, %	26,67±1,12	21,60±2,37	29,77±1,79	p1,3; p1,2*; p2,3*
MEF ₂₅ , %	20,04±0,98	17,48±1,81	23,47±1,55	p1,3*; p1,2*; p2,3**
MEF ₅₀ , %	17,24±0,99	15,01±1,78	18,32±1,78	p1,3; p1,2; p2,3*
MEF ₇₅ , %	20,68±1,04	18,54±2,29	20,01±1,71	p1,3****, p1,2****, p2,3****
MMEF, %	20,57±1,05	17,88±1,94	20,29±1,79	p1,3****, p1,2****, p2,3****
R _{tot} , %	287,08±22,63	614,50±159,34	316,13±30,19	p1,3*, p1,2***, p2,3***
R _{eff} , %	248,38±18,65	578,80±160,97	275,28±27,32	p1,3*, p1,2***, p2,3***
FRC, %	167,07±10,25	138,37±52,23	166,04±11,49	p1,3****, p1,2*, p2,3*
RV, %	247,39±15,08	195,08±76,53	244,58±16,89	p1,3****, p1,2*, p2,3*
TLC, %	129,92±5,37	112,87±29,71	128,98±6,14	p1,3****, p1,2*, p2,3*
RV/TLC, %	+39,94±3,68	+49,23±5,12	+47,15±4,21	p1,3*, p1,2*, p2,3****
DLCO _c , %	52,69±3,86	45,83±2,54	53,06±4,08	p1,3*, p1,*, p2,3*
VA, %	83,64±3,26	79,76±12,73	86,18±2,71	p1,3****, p1,2*, p2,3*
DLCO _c /VA, %	65,63±5,35	62,43±14,13	65,98±5,64	p1,3****, p1,2*, p2,3*

Notă: *- p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 - diferențe semnificative între loturi .

Raportul RV/TLC a constituit +49,23±5,12%, volumul alveolar - 79,76±12,73%, iar raportul DLCO_c/VA - 62,43±14,13%. Datele funcționale pulmonare dobândite astfel reflectă un tablou funcțional tipic pentru BPOC severă (Tabelul 3.14).

Prin urmare, studierea dereglărilor funcției de ventilație pulmonară, cele ale transfer factorului pulmonar și PSAP la pacienții cu BPOC relevă accentuarea obstrucției bronșice (R_{tot}, R_{eff}, RV/TLC) la pacienții cu HP moderată, cu diminuarea volumelor dinamice (VEF₁, PEF), statice (RV, TLC) și a factorului de transfer pulmonar (DLCO_c, DLCO_c/VA), ceea ce înseamnă, că la pacienții cu HP moderată structurile elastice sunt distruse semnificativ. Tendința de diminuare a capacității pulmonare totale (TLC=112,87±29,71%) cu reducerea transferului gazos prin membrana alveolo-capilară (DLCO_c=45,83±2,54%) poate fi interpretată ca fiind semn a dezvoltării a pneumosclerozei și a progredienței emfizemului pulmonar.

3.5. Modificările Electrocardiografei Standard (ECG).

Cele mai frecvente modificări ale ECG (vezi Tabelul 3.14) : aspect P-pulmonar, prezența semnelor de hipertrofie VD (S-tip de hipertrofie dreaptă), axa QRS deviată spre dreapta, amplitudinea R/S în $V_6 < 1$ și semne calitative de hipertrofie ventriculară stângă (la pacienții cu hipertensiune arterială asociată).

Cercetarea modificărilor electrocardiografice în dependență de gradul severității maladiei atestă răspândirea aspectului de P - pulmonar (semne de suprasolicitare sistolică a atriului drept) care este de 2 ori mai frecvent apreciat la pacienții cu BPOC de forme grave decât în cazul formelor ușoare și moderate (0,96% vs 3,8 și 36,0%, $p < 0,05$). Tendințe similare s-au observat și la analiza de amplitudine a $R > S$ care apare cu deviere spre stânga de la V_1 (semne calitative de hipertrofie ventriculară dreaptă conform codului Minnesota): practic jumătate din pacienți în fiecare lot (50%, 52% și, respectiv, 58,9%) au avut semne de hipertrofie ventriculară dreaptă la ECG, dar care ulterior nu s-a confirmat și Ecocardiografic. Rezultatele apreciate ne fac să considerăm, că în formele ușoare și moderate de BPOC electrocardiograma standard este puțin informativă și practic inutilă pentru recunoașterea hipertrofiei VD. Cel mai frecvent au fost depistate semne de suprasolicitare atrială dreaptă și bloc de ramură dreaptă, incomplet sau complet, uneori și semne cantitative de hipertrofie ventriculară dreaptă.

Analiza modificărilor ECG în dependență de fenotipul BPOC a relevat frecvența mai înaltă a devierilor în grupul pacienților de tip emfizematos în comparație cu tipurile bronșitic și mixt (vezi Tabelul 1): aspectul de P - pulmonar predomina considerabil și semnificativ la pacienții de tipul emfizematos (80% vs 21,2% și 35,9% respectiv; $p < 0,05$); semnele de hipertrofie ventriculară dreaptă (36,7% vs 12,1% și, respectiv, 16,7%; $p < 0,05$); bloc de ramură dreaptă a fascicolului Hiss incomplet sau complet (23,3% vs 4,5% și 11,7% respectiv; $p < 0,05$); microvoltaj al complexelor QRS (10,0% vs 3,0% și 3,3% respectiv, $p < 0,05$). Fenomenul acesta poate fi explicat prin faptul, că majoritatea pacienților cu tip emfizematos, incluși în studiu, a avut evoluție gravă și foarte gravă a maladiei de bază. Analiza comparativă a modificărilor ECG la pacienții cu HP ușoară (PSAP < 55 mmHg), cu HP moderată (PSAP > 55 mmHg) nu a relevat diferența semnificativă, au fost observate unele tendințe spre creșterea semnelor calitative de hipertrofie VD și aspectului de P-pulmonar (semne de suprasolicitarea sistolică a atriului drept) în grupul pacienților de tip emfizematos ($p > 0,05$).

Analiza modificărilor ECG în dependență de fenotipul BPOC a evidențiat frecvența mai înaltă a devierilor în grupul pacienților cu tip emfizematos în comparație cu tipurile bronșitic și mixt. Cele mai răspândite modificări ale ECG au fost: aspectul P-pulmonar, prezența semnelor de hipertrofie ventriculară dreaptă (S-tip de hipertrofie dreaptă), axa QRS deviată la dreapta, amplitudinea R/S în $V_6 < 1$ și semne calitative de hipertrofie ventriculară stângă (la pacienții cu hipertensiune arterială asociată).

3.6. Analiza parametrilor hemodinamicii centrale și a celei pulmonare estimați prin Doppler Ecocardiografie

Analiza parametrilor hemodinamicii centrale și celei pulmonare a demonstrat (vezi Tabelul 3.15) că concomitent cu dimensiunile normale ale ventriculului și atriului stâng ($49,59 \pm 6,24$ mm / $35,20 \pm 1,57$ mm), numai la pacienți cu formele grave a evoluției maladiei de bază se observa tendința spre dilatarea camerei atriului stâng ($44,7 \pm 0,77$ mm). Dimensiunile VD au fost moderat crescute (diametrul telediastolic a VD a constituit $29,91 \pm 4,56$ mm și varia între 17,5 și 43,0 mm). La 24 (15,3%) pacienți din grupul cercetat diametrul AS depășea 40 mm, iar la 95 (60,9%) s-a determinat diametrul telediastolic a VD > 26 mm. În subgrupul cu BPOC gravă și foarte gravă diametrul telediastolic al VD a constituit în medie $32,01 \pm 0,78$ mm (variind între 28,5 și 43,0 mm). În paralel cu tendințele consemnate s-au apreciat parametri practic normali ai grosimii miocardului VD (medii $5,38 \pm 1,05$ mm, variații între 4,2 și 9,0 mm) cu hipertrofie

ușoară a miocardului VS (grosimea peretelui posterior al VS a constituit - $11,88 \pm 0,45$ mm, grosimea septului intraventricular - $12,54 \pm 0,72$ mm).

Practic nu s-au observat diferențe pentru grosimea miocardului VD în dependență de severitatea evoluției BPOC ($p > 0,05$). Numai în subgrupul cu BPOC grave și severe grosimea miocardului VD a atins $6,26$ mm (variații între $5,8$ și $9,0$ mm; $p < 0,005$). miocardului VD a atins $6,26$ mm (variații între $5,8$ și $9,0$ mm; $p < 0,005$).

Valorile PMAP în lotul cercetat devansau semnificativ valorile normale ($43,59 \pm 0,22$ mmHg), variind în limite largi - de la $32,0$ până la $66,0$ mmHg. Cele mai înalte valori ale PSAP s-au relevat la pacienții cu forme grave și foarte grave - $52,88 \pm 2,65$ mmHg ($p < 0,001$). Presiunea medie în artera pulmonară și timpul de accelerare a fluxului pulmonar a fost de $27,95 \pm 3,52$ mmHg și, respectiv, $102,65 \pm 16,06$ msec. Timpul de accelerare a fluxului pulmonar < 100 msec s-a înregistrat în cazul formelor foarte grave de BPOC, situație tipică pentru prezența HP severe, și poate fi utilizat ca criteriu predictiv în diagnosticarea hipertensiunii pulmonare avansate.

Tabelul 3.15. Parametrii hemodinamicii centrale și pulmonare la pacienții cu BPOC

Indicatori	Lotul de control ² n=50	Total pacienți cu BPOC n=156	Intervale de variație
Peretele anterior al VD, mm	$4,1 \pm 0,2$	$5,38 \pm 1,05$	4,2–9,0
Diametrul telediastolic al VD, mm	$20,3 \pm 0,5$	$29,69 \pm 4,56$	17,5–43,0
Diametrul telesistolic al AD, mm	$14,1 \pm 0,5$	$18,6 \pm 0,4$	16,2–20,7
$\Delta S\%$ VD	$30,5 \pm 2,2$	$26,4 \pm 1,8$	17,2–32,4 ^{***}
H/D VD	$0,21 \pm 0,01$	$0,20 \pm 0,01$	0,17–0,25
Diametrul telediastolic al AD, mm	$32,2 \pm 0,9$	$35,9 \pm 0,8$	30,7–41,4 ^{***}
Timpul de accelerare a fluxului sistolic, AT, msec	$145,2 \pm 2,2$	$102,65 \pm 16,06$	68–134
DT, msec	$332,5 \pm 3,9$	$351,0 \pm 4,1$ ^{***}	325,3–388,0
AT /DT	$0,432 \pm 0,002$	$0,362 \pm 0,004$	0,342–0,422
Presiunea sistolică în AP, mmHg	$25,44 \pm 2,12$	$43,59 \pm 3,22$	32,0–66,0
Presiunea medie în AP, mmHg	$18,6 \pm 3,34$	$27,95 \pm 3,52$	23,0–45,0
PV Vmax., m /s	$0,78 \pm 0,02$	$0,82 \pm 0,03$	0,71–0,88
Fracția de ejeție a VS, %	$65,0 \pm 7,14$	$61,16 \pm 8,29$	48,0–80,0
Diametrul telediastolic al VS, mm	$46,54 \pm 4,40$	$49,59 \pm 6,24$	34,0–70,0
Diametrul AP, mm	$18,22 \pm 2,5$	$21,45 \pm 2,24$	17,0–70,0

Dimensiunile arterei pulmonare în cele trei loturi nu depășeau limitele normei, valorile medii au constituit $21,45 \pm 2,24$ mm, și numai la 4 pacienți cu forme foarte grave de maladie diametrul a.pulmonare a depășit 26 mm. Funcția de contractilitate a miocardului VS era păstrată la toți pacienții, inclusiv în formele grave și foarte grave ($FE = 61,16 \pm 8,29\%$, $Vcf = 1,78 \pm 0,4 \text{ sec}^{-1}$). Regurgitarea tricuspidiană de gr. 1 s-a relevat la $20,5\%$ de pacienți, gr. 2 – la $55,5\%$, gr. 2-3 – la $14,0\%$, gr. 3 - numai la 10% din pacienți. Analiza modificărilor ecocardiografice în dependența de fenotipul BPOC a demonstrat, că cele mai semnificative devieri ale hemodinamicii centrale și celei pulmonare s-au observat la pacienții cu tip emfizematos: mai mult de jumătate din cercetați au avut dilatarea VD ($29,80 \pm 9,6$ mm) și cele mai ridicate valori ale presiunii sistolice și presiunii medii în AP, dar cu dimensiuni normale ale camerelor stângi ale cordului. Cele mai expresive devieri ale hemodinamicii, dependente de gradul de severitate (tip BPOC conform GOLD), s-au

releuat în grupul D (VD – $28,66 \pm 7,6$ mm și PAVD a VD de $8,55 \pm 1,6$ mm) în comparație cu grupurile B și C, unde toți indicatorii cantitativi erau practic în limitele normei. Analiza comparată a modificărilor hemodinamicii la pacienții cu HP ușoară (PSAP < 55 mmHg) și HP moderată (PSAP > 55 mmHg) n-a relevat diferențe semnificativă, s-au observat unele tendințe spre hipertrofie ventriculară dreaptă (valorile medii ale PAVD $8,34 \pm 0,85$ mm) și dilatarea camerei VD ($28,7 \pm 4,04$ mm; $p > 0,05$). Conchidem din cele consemnate, că în toate formele de gravitate evolutivă a BPOC *momentul de bază* în aprecierea stării funcționale a sistemului cardio-vascular îl constituie creșterea presiunii sistolice și medii în artera pulmonară, dimensiunile VD fiind considerabil mărite numai în formele severe de bronhopneumopatie.

Asfel, cele mai înalte valori ale PSAP s-au relevat la pacienții cu forme grave și foarte grave - $52,88 \pm 2,65$ mmHg ($p < 0,001$). Presiunea medie în artera pulmonară și timpul accelerării fluxului pulmonar au fost de $27,95 \pm 3,52$ mmHg și, respectiv, $102,65 \pm 16,06$ msec. Dimensiunile VD au fost moderat crescute (diametrul telediastolic al VD a constituit în medie $29,91 \pm 4,56$ mm și varia între 17,5 și 43,0mm). Analiza comparată a modificărilor hemodinamicii la pacienții cu HP ușoară (PSAP < 55 mmHg) cu HP moderată (PSAP > 55 mmHg) nu a relevat diferențe semnificative, au fost observate doar unele tendințe spre hipertrofie VD (valorile medii ale PAVD $8,34 \pm 0,85$ mm) și dilatarea camerei VD ($28,7 \pm 4,04$ mm) ($p > 0,05$). dilatarea camerei VD ($28,7 \pm 4,04$ mm) ($p > 0,05$).

3.7. Toleranța de efort fizic a pacienților în dependență de fenotip și gradul de severitate a BPOC definită în proba 6-MWT și la cicloergometrie

Cicloergometria ne-a permis să trasăm o caracteristică obiectivă a toleranței la efort fizic a pacienților cercetați în dependența de fenotipul BPOC, de gradul de severitate a maladiei (conform standardului GOLD) și de severitatea HP. S-a observat o toleranță de efort fizic redusă în mediu la toți pacienții - $44,47 \pm 21,07$ Wt, dar mai considerabil - la pacienții cu forme grave severe și foarte severe ale BPOC ($28,13 \pm 3,13$ Wt, $p < 0,01$; Tabelul 3.16).

Durata efortului fizic efectuat și frecvența maximală a contracțiilor cardiace a fost de $251,80 \pm 148,31$ sec și, respectiv, $132,79 \pm 14,87$ băț/min fără diferențe statistic semnificate între loturile studiate ($p > 0,05$). Cea mai redusă toleranță de efort fizic a fost înregistrată la pacienții cu forme severe de maladie, la care s-au estimat $127,50 \pm 28,77$ sec și, respectiv, $139,0 \pm 5,17$ băț/min ($p < 0,01$). A fost observată corelație între dilatarea camerei VD cu scăderea considerabilă a toleranței la efort fizic (durata efortului fizic efectuat și frecvența maximă a contracțiilor cardiace atinsă la sfârșitul testului). Analiza toleranței la efort fizic în dependență de fenotip BPOC (Tabelul 3.16) a demonstrat, că cele mai semnificative modificări le prezintă pacienții cu tipul emfizematos și mixt: intensitatea ultimului efort foarte redusă – $40,22 \pm 24,0$ Wt; FCC la ultimul efort cea mai înaltă - $140,22 \pm 12,0$ băț./min, paralel cu proba de 6-MWT cea mai negativă - $315,71 \pm 124,30$ ($p < 0,05$). Ca și parametrii hemodinamicii centrale și pulmonare, rezultatele analizei toleranței de efort fizic, dependent de gradul de severitate (tipul BPOC conform GOLD), a relevat, că în grupul D, comparativ cu grupurile B și C, toți indicatorii cantitativi sunt mult mai reduși ($p < 0,05$). Analiza toleranței la efort fizic în dependență de fenotipul BPOC a demonstrat, că cele mai semnificative modificări sunt prezente la pacienții cu tip emfizematos și mixt. Ca și parametrii hemodinamicii centrale și pulmonare, rezultatele analizei privind toleranța de efort fizic funcție de gradul severității (tipul BPOC conform GOLD), a depistat, că în grupul D toți indicatorii cantitativi sunt mult inferiori celor atestați în grupurile B și C ($p < 0,05$).

Tabelul 3.16. Dinamica toleranței la efort fizic în dependență de fenotipul BPOC

Indiciatori	Fenotip			Total n=156	P
	Emfizematos n=30	Bronșitic n=66	Forma mixtă n=60		
Intensitatea primului efort, Wt	50	50	50	25,0	–
Intensitatea ultimului efort, Wt	40,22±24,0	45,24±22,0	43,8±20,78	44,47±21,07	>0,05
FCC la primul efort, băț. /min	90,14±10,56	86,0±11,51	88,0±20,11	88,13± 11,71	>0,05
FCC la ultimul efort, băț. / min	140,22±12,0	128,56 ±18,7	133,14±22,11	132,79±14,87	<0,05
Durata efortului fizic, sec	244,77±180,13	284,50±155,13	257,82±151,9	251,80±148,31	<0,05
6-MWT, m	315,71±124,30	346,50±117,0	321,34±104,52	310,55±107,42	<0,05
SaO ₂ , % inițială	93,55±4,11	96,8±3,04	95,78±4,89	95,05±3,07	>0,05

3.8. Parametrii funcției endoteliale la bolnavii cu BPOC estimați prin tehnici noninvazive

Indicele funcției endoteliului de sub 10% denotă disfuncția endoteliului și este un semn al afecțiunii cardiovasculare efectiv prezentă. Analiza rezultatelor acumulate sub acest aspect (Tabelul 3.17) a constatat o funcție endotelială redusă la toți pacienții - 6,24±9,15% (variații între -20% și +34%), fără diferențe semnificativă între fenotipurile BPOC. Numai 4 pacienți au prezentat valori normale ale funcției endoteliale. Grosimea complexului intimă-medie și volumul sanguin pe secundă în a. brahială se deosebeau considerabil la pacienți cu tipul emfizematos: 0,72±0,035 mm și, respectiv, 612,12±640,75 ml/min ($p<0,05$) în comparație cu tipul bronșitic și cel mixt. Diametrul inițial al arterei brahiale era practic egal la toate cele trei fenotipuri de afect pulmonar și a constituit 4,10±0,79 mm.

Tabelul 3.17. Funcția endotelială prezentată în dependență de fenotipul BPOC

Indicatori	Fenotip			Total n=156	P
	Emfizematos n=30	Bronșitic n=66	Forma mixtă n=60		
Diametrul inițial al arterei brahiale, mm	4,25±0,77*	4,0±0,34	4,14±0,76	4,10±0,79	>0,05
Funcția endotelială vasculară, %	5,96±8,11*	8,47±9,10	6,46± 7,33	6,24±9,15	<0,05
Grosimea complexului intimă-medie, mm	0,72±0,035*	0,36±0,032	0,32±0,042	0,40±0,032	<0,05
Volumul sanguin pe secundă, ml / min	612,12±640,75*	833,40±520,35	712,33±420,32	699,25±740,99	<0,05
Presiunea sistolică în AP, mmHg	42,37±0,95	42,92±1,15	45,00±1,08	43,59±3,22	<0,05

La 13 pacienți, după 3 minute de strangulare pe artera brahială, reacția vasculară a fost paradoxal negativă (între -12,6 și 0%): în loc de dilatare vasculară, după proba cu hiperemie

reactivă s-a înregistrat reacția spastică a vasului cercetat, în pofida rezultatelor prognozate. Acest fenomen poate fi explicat prin faptul, că toți cei 7 pacienți urmau o evoluție gravă a maladiei de bază (BPOC), mai mult ca atât, la toți s-au depistat modificări aterosclerotice avansate ale vaselor periferice: plăci aterosclerotice pe a. carotidă comună și la bifurcația a. carotide cu semne de stenoză a lumenului vascular de cca 20 - 40% în absența oricăror manifestări clinice. Acest fapt ne-a sugerat că în formele severe ale BPOC evoluția aterosclerozei și cardiopatiei ischemice este mai accelerată, comparativ cu formele ale evoluției moderate. La pacienții cu BPOC rigiditatea arterială corelează semnificativ cu disfuncția endotelială. Posibil, anume dezvoltarea rigidității arteriale și disfuncției endoteliale este *veriga de conexiune* între afecțiunile cardio-vasculare și BPOC. Modificările rigidității arteriale au valoare pronostică și, cel mai important, ghidează abordările terapeutice ale afecțiunilor aparatului respirator.

3.9. Corelația hipertensiunii pulmonare sistolice cu parametrii clinico-funcționali ai pacienților cu BPOC

Datele analizei **corelaționale** între hipertensiunea pulmonară sistolică și parametrii clinico-funcționali ai pacienților cu BPOC sunt reflectate în *Tabelul 3.18*.

Tabelul 3.18. Corelația între hipertensiunea pulmonară sistolică și parametrii clinico-funcționali ai pacienților cu BPOC

Indicii estimați	R	P
Grosimea peretelui anterior al VD	0,404	0,0001
Diametrul telediastolic al VD	0,359	0,0001
Timpul de accelerare a fluxului sistolic, AT	-0,925	0,0001
Gradul de regurgitare tricuspidiană	0,460	0,0001
Fracția de ejeție a VS	-0,36	0,0001
IC NYHA Clas	0,234	0,0038
Gradul IR	0,234	0,0038
Gradul de severitate a BCD	0,247	0,002
Diametrul telediastolic al VS	0,341	0,0001
Diametrul a. pulmonare	0,446	0,0001
DLCOc	-0,35	0,0055
VA	-0,66	0,001
DLCOc/VA	-0,33	0,001
Rtot	0,340	0,018
REF	0,394	0,0056
VEMS	-0,22	0,0065
FVC	-0,222	0,0099
6-MWT	-0,224	0,01
Indice funcției endoteliale	-0, 24	0,05
Durata efortului fizic (CEM)	-0,231	0,01

Analiza corelației între PSAP și parametrii clinico-funcționali la pacienții cu BPOC, prezentați în Tabelul 3.18, nu a stabilit dependența HP de vârstă ($r=0,013$, $p=0,87$), de sexul pacienților ($r=0,013$, $p=0,87$), de vechimea bolii, de co-morbidități ($r=-0,88$, $p=0,276$), inclusiv de prezența cardiopatiei ischemice ($r=-0,162$, $p=0,46$), de valorile HTA ($r=0,011$, $p=0,89$), de nivelul actual al tensiunii sistolice și diastolice ($r=-0,11$, $p=0,18$), de frecvența cardiacă ($r=0,124$, $p=0,129$), de consumul tabagic și de alte aspecte sociale și educaționale. Este cunoscut

faptul, că HTA are un puternic potențial asupra presiunii sistolice și medii din artera pulmonară, astfel încât pe fundalul dezvoltării hipertensiunii arteriale crește considerabil riscul de apariție a HP. În lotul cercetat nu s-a relevat o corelație semnificativă între HP și TA, ci doar niște tendințe, iar pentru mai multă certitudine se cere a crește considerabil numărul respondenților incluși în studiul ulterior.

Un interes deosebit prezintă corelarea semnificativă și fidelă între nivelul HP și unii indici ai hemodinamicii pulmonare și celei centrale: cel mai mare coeficient de corelare s-a constatat între HP și timpul de accelerare a fluxului sistolic în tractul de ejecție a VD ($r=-0,925$, $p=0,0001$), gradul de regurgitare tricuspidă ($r=0,46$, $p=0,0001$), DLCOc ($r=-0,35$, $p=0,0055$) și volumul alveolar ($r=-0,66$, $p=0,001$). Grosimea peretelui anterior al VD și diametrul telediastolic al VD se află în corelație directă și semnificativă cu presiunea sistolică în artera pulmonară: $r=0,404$, $p=0,0001$ și, respectiv, $r=0,359$, $p=0,0001$. Așa parametri, cum ar fi gradul IR, IC NYHA, gradul de severitate a BPOC (conform criteriilor GOLD), intensitatea dispneei (mMRC), fracția de ejecție a VS și VEMS s-au corelat semnificativ cu HP sistolică și medie ($p<0,001$).

În lotul cercetat nu s-au găsit legături de corelare între durata efortului fizic (conform CEM și probei 6-MWT), FCC maximală (testul CEM), puterea ultimului efort (CEM) și PaCO_2 ($p>0,05$). De importanță majoră pentru prognosticul vital și supraviețuirea pacienților cu BPOC legăturile corelative semnificative depistate între funcția endotelială, indicatorii rigidității arteriale și nivelul PSAP ($r=-0,24$, $p=0,005$). Paralel s-a observat, că la pacienții cu BPOC rigiditatea arterială depinde semnificativ de funcția endotelială ($r=0,44$, $p=0,002$). Conform ghidului Societății Europene de Cardiologie în HTA, parametrii *rigidității* peretelui arterial sunt incluși în categoria organelor-țintă, fiind testați pentru depistarea alterațiilor subclinice ale HTA, și atribuiți factorilor ce influențează considerabil prognosticul pacienților cu HTA și HP. Din evidențele acumulate am conturat și prezentăm în cele ce urmează o nouă cauză a mecanismelor patogenice ale HP. Așadar, modificările structurale ale arterei pulmonare se corelează veridic cu valorile PSAP și ce afișează în paralel cu semnele funcționale de hiperinflație a plămânilor. Nivelul PMAP nu este dominant în dezvoltarea hipertrofiei VD. În schimb RVP influențează semnificativ asupra PMAP și PSAP (24%). Este important și impactul clasei de IC (NYHA), determinat drept foarte înalt (38%). Este clar conturată legătura între expresivitatea hipoxemiei ($\text{PaO}_2<55$ mmHg) și severitatea hipertensiunii pulmonare, deși în opinia lui R. Kessler (1999) la pacienții cu BPOC cu $\text{PaO}_2>60$ mmHg vasoconstricția hipoxică nu deține un rol primordial în dezvoltarea HP.

Analiza de corelare a relevat interconexiunea hiperinflației pulmonare cu remodelarea arterelor pulmonare, precum și cu apariția semnelor certe de HP. Pe fundalul modificărilor obstructive pronunțate numai apariția semnelor funcționale a emfizemului pulmonar (hiperinflația pulmonară, scăderea raportului DLCOc/VA) se poate însoți cu HP.

În faza de *remisie* la pacienții cu BPOC cele mai clare corelații se atestă între PMAP și RV/TLC ca indice al hiperinflației (emfizemului) ($r=0,37$), Reff ($r=-0,39$) și indicatorul dereglărilor obstructive. În temeiul celor consemnate, putem propune drept criteriu de prognostic valorile PMAP crescute cu peste 25 mmHg, ale RV/TLC de $>50\%$ și ale Reff de $<48\%$ de la valorile normative. Sensibilitatea criteriului dat se apropie de 65%, specificitatea atinge 90%, eficacitatea - 80%. Indicii RV/TLC și Reff pot fi utilizați în calitate de screening - diagnostic al gradului de HP la pacienții cu BPOC în faza de remisie. Creșterea PMAP și PSAP este însoțită de scăderea neliniară a indicilor ce țin de viteza respirației pulmonare, valorile VEMS și ventilația maximală pulmonară la scăderea indicelui MEF_{25} . La valorile VEMS de sub 50%, PMAP crește cu peste 26 mmHg.

4. DIAGNOSTICUL HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU CARDIOPATIE ISCHEMICĂ ȘI LA PACIENȚII CU CARDIOPATIE ISCHEMICĂ ȘI LA PACIENȚII CU PATOLOGIA CARDIOPULMONARĂ MIXTĂ

4.1. Hemodinamica centrală la pacienții cu cardiopatie ischemică

Parametrii hemodinamicii centrale la pacienții cu CPI în comparație cu grupul de control (persoane în vârstă de 40-49 ani, fără afectarea sistemului cardiovascular) sunt prezentate în tabelul 4.1. Analiza comparată a grupelor I și II a consemnat, că pe lângă dimensiunile normale ale VS (48,2/35,0 mm), la pacienții cu CPI se observă tendința spre dilatare a AS (38,0±0,53 mm) și VD (VTD 23,12±0,72 mm). La 21 (39,6%) pacienți din grupul I diametrul AS depășea 40 mm, iar la 18 (34,6%) s-a determinat DTDvd de > 26 mm. Concomitent cu tendințele relevate s-a observat o hipertrofie ușoară a miocardului VS (GPPvs 10,35 ± 0,20, Gsiv - 2,02±0,57 mm) și VD (GPAvd - 4,76±0,12 mm), la 6 pacienți GPAvd depășea 6 -7 mm. Funcția de pompă a miocardului VS era păstrată (FE - 58,7%, Vcf - 1, 72±0,79 sec-1). Repartizarea tipurilor hemodinamicii centrale conform valorilor indexului cardiac a fost următoarea:

- tipul normokinetic (IC = 2,5 - 3,2 l/min×m-2) - 16 pacienți (30,8%);
- tipul hipokinetic (IC < 2,5 l/min×m-2 - 26 pacienți (50%);
- tipul hiperkinetic (IC > 3,2 l/min×m-2) - 11 pacienți (19,2%).

Tabelul 4.1. Parametrii hemodinamicii centrale la pacienții cu cardiopatie ischemică

Indicii evaluați	Pacienți cu CPI	Grupul de control
	(n = 53)	(n = 26)
FCC, băț/min	7.87 ± 1.77	80.42 ± 1.50
TAS, mmHg	137.60 ± 2.65	142.74 ± 1.58
TAD, mmHg	88.34 ± 1.35	82.14 ± 2.11
DTS, mm	35.0 ± 0.87	32.5 ± 0.19
DTD, mm	48.25 ± 1.13	51.60 ± 0.19
VTS, ml	54.27 ± 3.48	44.0 ± 6.35
VTD, ml	117.86 ± 4.42	129.0 ± 11.0
VE, ml	70.19 ± 2.41	85.0 ± 5.1
Ind E, ml/m ₂	36.24 ± 1.21	45.70 ± 2.24
DC, ml/min	5110.80 ± 208.12	6835.71 ± 312.48
IC, l/min m-2	2.68 ± 0.1	3.67 ± 0.27
RPVT, din sec cm-5	1763.57 ± 77.17	11.80 ± 2.10
RVTP, unități	41.43 ± 1.90	27.52 ± 2.10
FE, %	58.70 ± 0.87	67.4 ± 2.21
delta S, %	36.80 ± 5.50	37.10 ± 1.70
Vcf, sec-1	1.72 ± 0.79	1.17 ± 0.05
GPPvs, mm	10.35 ± 0.20	10.70 ± 0.05
GSIV, mm	12.2 ± 0.57	11.0 ± 0.02
Dao, mm	33.0 ± 0.64	33.20 ± 0.15
Das, mm	38.0 ± 0.53	30.20 ± 0.12
DTD vd, mm	23.12 ± 0.27	18.67 ± 0.84
GPA vd, mm	4.76 ± 6.12	3.12 ± 0.09

4.2. Studiarea fluxului sistolic în artera pulmonară cu aplicarea Doppler EcoCG la pacienții cu cardiopatie ischemică

Estimarea *calitativă* a formei fluxului sistolic în tractul de ejecție al VD și în orificiul valvulelor pulmonare (Tabelul 4.2) a depistat câteva tipuri de fluxuri sanguine în dependența de formele spectrului. *Primul* tip al fluxului avea forma unei cupole, vârful căreia era situat aproximativ în mijlocul spectrului. Tipul *doi* avea forma unui triunghi cu vârful deplasat la începutul perioadei de ejecție. La tipul *trei* forma fluxului sanguin avea două unde: la începutul fazei de ejecție a VD fluxul se accelerează considerabil, apoi relativ rapid încetinește și din nou se accelerează, după care până la sfârșitul perioadei de ejecție acesta se temperează. Vârful doi al acestui flux este mai mic, decât primul, structura lui este neuniformă. La tipul *patru* fluxul are forma ascuțită, care se diferă de tipul doi prin aceea, ca ea avea vârful mai ascuțit și fluxul sanguin la această formă poate să se termine până la închiderea valvulei AP.

Indicii *cantitativi* ai fluxului sistolic în artera pulmonară sunt prezentați în tabelul 4.2., din care derivă că timpul accelerării a fluxului pulmonar sistolic a constituit $98,75 \pm 7,54$ msec, timpul decelerării a fluxului sistolic - $215,0 \pm 8,30$ msec, TRIVd în acest grup a constituit $0,071 \pm 0,003$ sec, iar Vmax fluxului pulmonar - $0,96 \pm 0,05$ m/sec. PSAP de grup a constituit $36,18 \pm 2,70$ mmHg (la unii pacienți atingea 50 mmHg), dar forma fluxului sistolic se apropia de cea triunghiulară (tipică pentru HP). A fost relevată o corelație evidentă între TAFP și PSAP. Conform datelor raportate de Currie P.J. (1998) și Dabestani A. (2011), TAFP poate fi considerat drept normal, când depășește 120 msec, TAFP sub 100 msec indică prezența HP, iar la de sub 75 msec - HP este severă. Prin urmare, la pacienții cu CPI și insuficiența cardiacă ușoară-moderată forma fluxului sistolic în artera pulmonară, scăderea valorilor TAFP sub 100 msec, prezența regurgitației tricuspidiene - pledează în favoarea unor valori crescute ale presiunii sistolice în artera pulmonară.

Tabelul 4.2 Indicii cantitativi ai fluxului pulmonar la pacienții cu cardiopatie ischemică

Indici	M ± m
Viteza maximală a fluxului pulmonar, m/sec	$0,96 \pm 0,05$
Viteza medie a fluxului pulmonar, m/sec	$0,51 \pm 0,01$
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, msec	$98,7 \pm 57,54$
Accelerarea FP, m/sec^2	$6,38 \pm 0,54$
Timpul de decelerare a fluxului pulmonar, msec	$215,0 \pm 8,30$
Decelerarea FP, m/sec^2	$3,01 \pm 0,38$
Durata fluxului, msec	$350,0 \pm 6,42$

4.3. Analiza perioadelor de sistolă a ventriculului drept

Analiza acestor indicatori a stabilit că timpul mediu al contractării izometrice a constituit $0,056 \pm 0,0017$ sec (cu variații considerabile între 0,032 și 0,090 sec; Tabelul 4.3). Limitele admisibile ale acestui parametru sunt de 0,02 - 0,05 sec [124]. Valorile contractării izometrice în jurul 0,05 sec se întâlnesc rar, mai ales la persoanele sănătoase ce practică munci grele și la sportivii performanți. Se observă o tendință spre corelare clară între valorile perioadei de contracție izometrică cu valorile PDAP ($p < 0,05$). De aceea, crește timpul contractării izometrice la pacienții cu hipertensiune arterială și HP (cu valori elevate ale PSAP). Valorile contractării izometrice < 25 msec indică prezența unor cifre normale ale PSAP. Concomitent cu reducerea neînsemnată a perioadelor relaxării izometrice și fazei de tensiune a VD, se constată o scădere nesemnificativă a vitezei maxime de umplere rapidă a VD ($< 1,5$ om/sec), care indirect anunță micșorarea capacității de contracție a VD. Reducerea considerabilă a vitezei medii de umplere lentă a VD (norma $0,46 \pm 0,07$ om/sec) consemnează creșterea tonusului arteriolelor pulmonare și precapilarelor sau obliterarea extinsă a rețelei vasculare a plămânilor. Astfel, analiza perioadelor

sistolei VD a determinat semne de majorare a PSAP (la unii pacienți - valori severe) și creșterea tonusului arteriolelor pulmonare și precapilarelor.

4.4.Cercetarea funcției respirației pulmonare la pacienții cu cardiopatie ischemică

Indicii mecanici ai respirației pulmonare (% față de valorile cuvenite) sunt prezentate în tabelul 4.4. Conform criteriilor de estimare a CVP forțate, CP totale, VRP și VRP/CPT, diverse dereglări ale mecanicii respirației au fost evidențiate la 25 (47%) pacienți, inclusiv restrictive - la 2 (4%), dereglări moderate - la 18 (34%) și considerabile - la 9 (17%) pacienți cu CPI. Obstrucției tranzitorie **moderată** căilor respiratorii în faza de expirație se depistează la 25% de persoane sănătoase ca o reacție compensatorie (la umiditate, ionizarea aerului atmosferic). Obstrucție expiratorie a bronhiilor mici, depistată la 17% din pacienți în grupul II, nu poate fi cauza insuficienței respiratorii, determinate la majoritatea (94,3%) pacienților.

La 90,6% din pacienți cu CPI indicii inspirației forțate au fost semnificativ mai mici ($p < 0,01$) decât indicii fazei de expirație forțată (tabelul 4.4). Astfel, volumul inspirației forțate în prima secundă a constituit în medie $66,3 \pm 2,4\%$ (limita minimă a normei 75%), iar media VEMS₁ era în limitele normei și constituia $84 \pm 2,2\%$ din valoarea cuvenită. Debitul expirator maxim instantaneu la 25-75% CVPF (MMEF₂₅₋₇₅) a constituit 71%, la inspirație - $56,0 \pm 3,4\%$ față de norma minimă de 66%. Debitele expiratorii maxime ale inspirației forțate (MEF₂₅, MEF₅₀ și MEF₇₅) au constituit 59-61% față de valoarea cuvenită (norma - peste 65%) și erau considerabil ($p < 0,01$) mai reduse, decât vitezele respective ale fazei de expirație.

La persoanele sănătoase și la pacienții cu BPOC viteza inspirației forțate este totdeauna cu 20-25% mai mare comparativ cu viteza expirației forțate. Aceasta se explică prin faptul, că la inspirație, pe măsura extensiei și umplerii plămânilor cu aer, se produce majorarea razei sumare a arborelui bronșic. Astfel, la 47% de pacienți cu cardiopatie ischemică era prezentă obstrucția expiratorie și la 90% - obstrucția inspiratorie a bronhiilor mici (vezi tabelul 4.5).

Tabelul 4.4. Indicii respirației pulmonare la pacienții cu cardiopatie ischemică

Indici	Fazele respirației forțate		
	Expirație	Inspirație	P
CVP,%	$89,2 \pm 1,5$	$88,7 \pm 1,9$	$> 0,05$
VEMS ₁ ,%	$84 \pm 2,2$	$66,3 \pm 2,4$	$< 0,01$
MMEF ₂₅₋₇₅ ,%	$71,6 \pm 2,5$	$56,0 \pm 3,4$	$< 0,01$
MEF ₂₅ ,%	$68,4 \pm 2,7$	$61,5 \pm 2,1$	$< 0,01$
MEF ₅₀ ,%	$68,2 \pm 2,8$	$59,2 \pm 2,1$	$< 0,01$

MVR la pacienții cu cardiopatie ischemică a constituit $170 \pm 5\%$, limita de sus a normei constituind 140% (tabelul 4. 5). Numai la 7 pacienți acest indice a fost sub 140%. La 39 pacienți MVR era majorat moderat (150-200%), iar la 7 - considerabil (201-300%). Majorarea MVR la pacienții cu cardiopatie ischemică prezintă o dovadă obiectivă a dispneei, cauzată de carența de O₂. Creșterea absorbției de O₂ în plămâni ($153 \pm 2,1\%$, limita superioară a normei este de 135%) anunță excesul evident al ventilației pulmonare. Hiperventilația se confirmă și prin scăderea evidentă a presiunii parțiale a CO₂ în aerul alveolar (PCO₂), în medie până la $33 \pm 0,41$ mmHg (norma 36-45 mmHg). Mai mult, reducerea valorii medii de O₂ (norma 40-50 ml O₂/l) până la $31 \pm 0,41$ ml O₂/l confirmă nu numai hiperventilația pulmonară, dar și ineficacitatea ei la pacienții cu CPI. În condiții normale, de exemplu, la efort fizic, hiperventilația alveolară este cauzată de producerea excesivă a CO₂. La pacienții cu CPI, însă, eliminarea CO₂ a fost adecvată absorbției de O₂ ($156 \pm 2,2\%$), dar majorarea coeficientului respirator (0,88 - care varia între 0,79 și 1,4) confirmă deficitul de O₂ în organism. Acest fapt se confirmă și prin reducerea valorilor medii ale

SaO₂ (93±1,5% față de normă - 96.5±0.8%), ale PaO₂ (69±0,9 mmHg față de normă 82.1±1.2 mmHg, tabelul 4.5) și CaO₂ (187±3,5 ml O₂/l față de normă - 201.0±4.0 ml O₂/l). La 11 pacienți CaO₂ coborâse sub 180 ml O₂/l, iar la 4 - chiar sub valoarea de 165 ml O₂/l.

Hipoxemie arterială de gradul I s-a constatat la 37 pacienți, de gradul II - la 13 pacienți, iar la 3 bolnavi aceasta a lipsit. S-au determinat și alți indici, care anunță includerea mecanismelor de compensație a hipoxiei: acidoză metabolică (33 pacienți), alcaloză respiratorie (41 pacienți), alcaloză metabolică în combinație cu acidoză respiratorie compensatorie (5 pacienți) și numai la 7 bolnavi pe fondul hipoxemiei arteriale s-a constatat EAB normal. La semne de hipoxie se referă și alte stări, determinate la pacienții din grupul II:

- scăderea buferului bazic sanguin total (BB 45,6 meq/l față de normă 48-55 meq/l) - consecința neutralizării incomplete a produselor de oxidare tisulară;

- hipoxemia venoasă (SvO₂ - 65±2,2% față de valoarea normativă de 74±2,0; P < 0,01) ce denotă hipoxia țesuturilor periferice;

- diminuarea PvO₂ (33±0,6 mmHg față de 40±1,0 normală).

Limita normală a debitului cardiac din circuitul pulmonar în condiții de repaos relativ (efectuarea probelor respiratorii forțate în poziție așezată) este de 135% față de valoarea debitului cardiac în condițiile metabolismului bazal. La 34 pacienți din grupul II DC actual a fost de sub 135%, inclusiv la 3 pacienți - sub 100% și la 9 - între 101 și 110%. 19 pacienți aveau debitul cardiac în circuitul pulmonar de peste 135%, inclusiv 4 bolnavi - cuprins între 160 și 180% și alți 15 - între 136 și 159%. Compararea PSAP și PDAP, RVPT și debitul cardiac pulmonar a constatat, că 17 (32%) pacienți din grupul II au HP de tip hiperdinamic (precapilar), 18 (34%) bolnavi - de tip pneumogen (capilar activ) și ceilalți 18 (34%) hipertensiune de tip cardiogen (postcapilar) cu majorarea PSAP și PDAP. Semnul HP de tip capilar activ sau pneumogen era majorarea RVPT, mai frecvent, ca și consecință a includerii reflexului Kitaev (reducerea fluxului sanguin din AP la suprasolicitarea cu volum a VS).

De consemnat diferența arterio-venoasă (**a-v O₂**), semnificativă a conținutului de O₂ în sânge (54,7±1,6 față de valoarea cuvenită 45,0 ml O₂/l; P < 0,01), datorată coeficientului înalt de utilizare a O₂ (**Cu O₂**) din sângele arterial (29,2±1,1% față de valoarea cuvenită 22-25%; p < 0,001). Cauza acestui fenomen este scăderea fluxului de O₂ în sângele arterial (în mediu până la 1230, 5±17,5 ml O₂/min față de limitele normei (1203-1604 ml/min). Sângele arterial, eliberând în țesuturile periferice 25-34% din O₂ circulant, revine în plămâni ca sânge venos cu conținut de O₂ foarte redus (132,0±4,1 ml O₂/l față de valoarea normativă de 156,0±5,0 ml O₂/l, p < 0,001). Aceasta solicită o mare încordare funcțională a aparatului alveolo-capilar pentru oxigenarea sângelui venos până la nivelul celui arterial: expoziția sângelui în capilarele pulmonare de la 0,75 sec în normă până la 1,5-2 sec și majorarea volumului rețelei de capilare de la 60 ml până la 100-180 ml. Prin urmare, staza sanguină pulmonară este nu numai un fenomen patologic, dar la etapa incipientă a maladiei joacă rolul unui mecanism de compensație a IR. Evaluarea IR conform gradului de manifestare a dispneei, ignorând indicii fiziologici ai respirației și hemodinamicii pulmonare, permite constatarea IR numai la 62% (de gradul I la 43% și de gradul II la 19%) din pacienții cu CPI.

4.5. Hemodinamica centrală la pacienții cu cardiopatie ischemică și bronhopneumopatie obstructivă cronică

Analiza parametrilor hemodinamicii centrale în lotul III a depistat valori considerabil crescute vs de loturile I și II (tabelul 4.9). Astfel, s-a atestat hipertrofia miocardului VS la majoritatea (70%) pacienților (GPPVS varia între 7,0 și 14,9 mm, iar Gsiv atingea 16,0 mm(!). Evident s-a observat tendința spre dilatarea atriului stâng (aceasta variind între 22,4 și 56,0 mm). Funcția de pompă a miocardului VS (FE, Vcf, ΔS), ca și în lotul I și II era satisfăcătoare. Dimensiunile camerelor atriului stâng și VS stâng nu depășeau limitele corespunzătoare vârstei, iar tendințele spre dilatarea și hipertrofia VD, comparativ cu loturile I și II, erau mai pronunțate

(tabelul 4.8). DTDvd de > 26 mm s-a depistat la 15 (46,9%) și GPAvd de > 6 mm - la 9 (28,1%) pacienți.

Electrocardiografic hipertrofia miocardului VS (criteriul 3-1 al codului Minnesota) s-a constatat numai la un pacient (2%) din grupul I și la 2 - din lotul III (tabelul 4.9.1). Hipertrofia miocardului VD (criteriul 3-2 al codului Minnesota) nu s-a depistat nici la un pacient. Hipertrofia VS a fost depistată ecocardiografic în lotul I la 35,8%- 77,3% din cazuri; în lotul II - la 36,6-51,2% și în lotul III - la 56,2-81,2%. Hipertrofia Vd a fost înregistrată de la 11,5% în lotul I până la 20,8 și 28,1% în loturile II și III. Variațiile procentuale largi confirmă faptul, că electrocardiografia în diagnosticarea hipertrofiei miocardului VDt nu este cea mai informativă metodă, mai ales la etapele inițiale ale CPI și BPOC.

Tabelul 4.9. Parametrii hemodinamicii centrale la pacienții cu cardiopatie ischemică asociată cu bronhopneumopatie obstructivă cronică

Indicii	M ± m	Max
FCC , băt./min	70,0 ± 62,04	94
TAS, mmHg	151,75 ± 3,75	195
TAD, mmHg	92,31 ± 2,46	120
DTD, mm	49,42 ± 1,23	64,10
DTS, mm	34,4 ± 1,05	46,0
VTS, ml	52,14 ± 4,05	130
VTD, ml	118,57 ± 6,72	209,26
FE, %	59,11 ± 1,34	76,99
IndE, ml / m ²	37,00 ± 2,20	86,20
VE, ml	70,49 ± 3,78	145,75
DC, ml/min	4939,28 ± 237,12	8745,0
IC, l min / m ²	2,62 ± 0,14	5,17
RVPT, din sec cm-5	44,78 ± 2,52	74,31
RVPP, unități	1891,02 ± 106,69	3330,0
Vcf, sec-1	32,0 ± 1,0	45,11
GSIV, mm	12,50 ± 0,28	16,0
Dao, mm	34,58 ± 0,76	41,0
Das, mm	40,93 ± 1,25	56,0
DTDvd, mm	27,047 ± 1,58	54,0
GPAvd, mm	5,058 ± 1,23	8,0

4.6. Dereglările respirației pulmonare la pacienții cu cardiopatie ischemică și bronhopneumopate obstructivă cronică

La pacienții din grupul III indicii mecanici ai respirației, în faza de expirație forțată au confirmat prezența BPOC și corespundeau criteriilor caracteristici pacienților cu BPOC . În faza inspirației acești indici au fost puțin mai mici față de indicii pacienților cu CPI, sau mai precis, obstrucția inspiratorie a fost mai pronunțată, iar caracteristica calitativă a fazei de inspirație forțată corespundea stazei pulmonare. Dereglări obstructive și mixte ale mecanicii respirației au fost depistate la 30 (86%) pacienți, restrictive - la 5 (14%). Aceste dereglări sunt similare cu cele depistate la pacienții cu BPCO (89 și, respectiv, 11%) și semnificativ mai mari decât cele atestate la pacienții cu CPI (47 și, respectiv, 4%; p < 0,001)

Parametrii ventilației pulmonare și ai metabolismului gazos (tabelul 4.9.4) atât sub aspect cantitativ cât și calitativ nu se deosebeau de parametrii similari ai grupului II de pacienți. Hiperventilația pulmonară excesivă cu majorarea moderată a consumului de O₂ și eliminării CO₂, hipocapnia alveolară și majorarea coeficientului respirator până la 0,88 (p < 0,01) demonstrează prezența deficitului de O₂ în sistemul respirației tisulare. Conținutul de O₂ în sângele arterial și venos corespunde hipoxemiei de gradul I - II pe fondul acidozei metabolice

(BE=- 3,48 meq/l) cu o compensație respiratorie deplină și cu variații extreme ale pH (de la 7,31 până la 7,45). Reducerea BB până la 44,2±0,48 (p < 0,001) indică lansarea continuă a produselor de oxidare acidă incompletă din țesuturi în sânge.

Tabelul 4.9.4. Metabolismul O₂ și echilibrul acido-bazic la pacienții cu cardiopatie ischemică în asociere cu bronhopneumopatie obstructivă cronică

Indicii cercetați	Valoarea actuală	Norma	P
PaO ₂ , mmHg	66,0 ± 0,9	82,3 ± 1,2	< 0,001
SaO ₂ , %	90,0±1,2	96,2 ± 0,8	< 0,01
CaO ₂ , mlO ₂ /l	180,0 ± 3,5	201,0 ± 3,0	< 0,01
PvO ₂ , mmHg	32,0 ± 0,9	40,0 ± 1,0	< 0,001
SvO ₂ , %	65,0 ± 2,0	74,6 ± 1,0	< 0,001
CvO ₂ , mlO ₂ /l	123,0 ± 3,4	154,0 ± 3,0	< 0,001
PH	7,379	7,36 - 7,45	> 0,05
PaCO ₂ , mmHg	36,2	36 - 45	> 0,05
TaCO ₂ , meq/l	22,1	22 - 27	> 0,05
AB, meq/l	21,0	18 - 23	> 0,05
SB, meq/l	21,7	19 - 24	> 0,05
BE, meq/l	- 3,48	+2.3	> 0,05

În general, dereglările oxigenării și EAB au fost mai pronunțate la pacienții grupelor I și II, fapt explicat prin hiperfuncția compensatorie a cordului în cazul BPOC și cea plămânilor - în cazul de CPI. Parametrii hemodinamicii pulmonare, VD și funcția de transport al O₂ de către sânge (tabelul 5.6) demonstrează scăderea debitului cardiac concomitent cu nivelul relativ mai ridicat al utilizării O₂ (151±2,3%, vezi tabelul 5.6). Astfel, menținerea volumului necesar de asigurare a țesuturilor cu O₂ este posibilă numai prin majorarea absorbției de O₂ din sângele arterial, efort demonstra de diferența arterio - venoasă (**a - v O₂**, 57,9±1,9 față de normă - 45,0 ml O₂/l) și coeficientul de utilizare a O₂ (**Cu O₂**, 29,99±1,1 față de normă - 22-25%). Numai la 11 (31%) pacienți HP a asociat majorarea corespunzătoare a debitului cardiac, adică avea un caracter hiperdinamic. La 14 (40%) pacienți HP a rezultat din creșterea rezistenței arterelor pulmonare, care este considerată HP activă sau de tip capilar. La 10 (29%) pacienți s-a constatat HP de tip cardiogen (postcapilar), determinată de stază venoasă pulmonară în condițiile scăderii funcției de pompă a miocardului VS. Semne patofiziologice importante de stază pulmonară sunt majorarea PSAP și RVPT. Astfel, la pacienții cu BPOC asociată cu CPI starea de hipoxie tisulară a fost cauzată nu numai de saturația insuficientă cu O₂ a sângelui în plămâni și consumul exagerat al O₂ în țesuturi, dar și de scăderea funcției de transport a O₂ în circuitul mic.

5. EFICACITATEA TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS A HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU BPOC ȘI HIPERTENSIUNE PULMONARĂ IDIOPATICĂ.

După realizarea unui studiu controlat prin evaluarea integrală a BPOC, 30 de pacienți au fost externați din spital și în regim de asistență ambulatorie au primit farmacoterapie standard, în conformitate cu recomandările GOLD. După cinci săptămâni aceștia au fost supuși unui examen clinic și instrumental de control. Din datele prezentate în Tabelul 5.1 rezultă că nu au fost identificate schimbări semnificative în starea hemodinamicii centrale și pulmonare la pacienții din acest grup. De menționat faptul, că la momentul examenului repetat la toți pacienții aflați în supraveghere curativă de ambulatoriu, s-a atins stabilizarea BPOC. Acești pacienți au format

grupul de control în raport cu grupul de pacienți la care, în legătură cu HP și/sau hipertensiunea arterială sistemică, tratamentul standard s-a suplimentat cu valsartan și nebivolol.

Tabelul 5.1. Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare după tratamentul standard în grupul de control (n=30)

Indicii	Inițial	După tratament	P
DTD al VD, mm	32,21 ± 2,35	32,30 ± 3,11	0,35
Peretele anterior al VD, mm	5,24 ± 1,1	5,28 ± 0,96	0,53
DTD al VS, mm	52,50 ± 4,25	53,06 ± 3,78	0,078
Presiunea sistolică în AP, mmHg	44,0 ± 5,12	44,15 ± 5,47	0,35
Presiunea medie în AP, mmHg	26,49 ± 5,70	26,30 ± 5,05	0,35
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, msec	114,05 ± 14,34	113,22 ± 11,43	0,122
Diametrul AP, mm	22,14 ± 1,24	22,10 ± 1,62	0,115
Fracția de ejeție a VS, %	58,7 ± 6,56	57,90 ± 5,22	0,24
Raportul VD/VS	0,54 ± 0,09	0,54 ± 0,09	0,344

5.1. Eficacitatea valsartanului în tratamentul HP la pacienții cu BPOC

Au fost examinați inițial și după tratament 25 de pacienți (bărbați) cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform standardului GOLD), cu vârsta de 45-68 ani (media 50,5±4,34 ani) și vechimea maladiei de bază de 6-22 ani (media 15,2±7,5 ani), pentru care au urmat 5 săptămâni de tratament suplimentat cu un blocator al receptorilor angiotensinei II - valsartan (nortivan), în doza de 40-80 mg/zi într-o priză (doza medie 54,5±15,4 mg).

Analiza siguranței și eficacității utilizării valsartanului la pacienții cu BPOC n-a relevat nici un caz de agravare a evoluției BPOC și a sindromului bronhoobstructiv pe parcursul a 5 săptămâni de tratament. Studiarea dinamicii indicilor spirometriei la pacienții examinați a relevat schimbări semnificative pozitive ale permeabilității bronșice (Tabelul 5.2): valorile capacității vitale forțate au crescut cu 13,58% (p<0,05), cu 10,87% - volumul expirator maxim pe secundă (p<0,05). Concomitent au fost relevate unele tendințe spre creșterea debitului expirator mediu la jumătatea CV forțate (FEF₂₅₋₇₅), a debitului expirator de vârf (PEF) și a indicelui Tiffeneau (FEV₁/FVC) - cu 6,96, 4,74 și, respectiv, 0,76% (p>0,05).

Ecocardiografia cu Doppler a relevat dilatarea moderată a părților drepte ale cordului (volumul telediastolic al VD - 31,91±3,72 mm cu variațiile între 25,0 și 37,5 mm), valori normale a grosimei peretelui anterior al VD - 5,13±1,0 mm, cu variațiile între 3,0-7,0 mm), și hipertrofia ușoară a peretelui posterior ventriculului stâng - 1,25±0,09 mm, la persoanele cu HTA asociată în anamneză). Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale după 5 săptămâni de tratament cu valsartan nu a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiați, dar au fost observate unele tendințe pozitive (vezi Tabelul 5.3). Fenomenul acesta se explică prin durată scurtă a tratamentului efectuat necesar pentru obținerea modificărilor ce țin de remodelarea miocardului biventricular, regresarea hipertrofiei ventriculare cu micșorarea volumelor VS și VD. Sunt necesare cel puțin de 7-12 luni de tratament.

Tabelul 5.3. Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și a celei pulmonare după tratamentul cu valsartan

Indicatori	Inițial	După tratament	P
DTD a VD, mm	31,91±3,72	30,96±3,52	0,729
Peretele anterior al VD, mm	5,13±1,0	5,06±0,86	0,57
DTD al VS, mm	49,56±4,10	48,50±4,49	0,073
PSAP, mmHg	42,31±6,35	37,14±5,95	0,0001
PMAP, mmHg	27,11±5,12	21,35±4,07	0,035
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, msec	102,09±13,44	115,24±13,17	0,0001
Diametrul AP, mm	20,75±1,53	20,60±1,52	0,335
Fracția de ejecție a VS, %	59,29±7,73	61,91±4,91	0,114
Raport VD/VS	0,55±0,07	0,53±0,09	0,214

Prezintă interes practic dinamica semnificativă a presiunii sistolice, medii în artera pulmonară și a timpului de accelerare a fluxului pulmonar după tratamentul cu valsartan (Tabelul 5.3). PSAP s-a micșorat cu 31,6-60,0 mmHg (în mediu 42,31±6,35 mmHg) inițial cu 29,0–50,0 mmHg (o medie de 48,50±4,49 mmHg; $p<0,0001$); după tratament PMAP s-a redus – de la 27,11±5,12 mmHg până la 21,35±4,07 ($p<0,05$), în paralel cu creșterea semnificativă a timpului de accelerare a fluxului pulmonar – 102,09±13,44msec vs 115,24±13,17 msec ($p<0,0001$), ceea ce este o evoluție foarte favorabilă pentru prognosticul și supraviețuirea pacienților cu forme grave de BPOC.

Tabelul 5.4. Dinamica funcției endoteliale la pacienții cu BPOC după tratamentul cu valsartan

Indicatori	Inițial	După tratament	P
Diametrul inițial al arterei brahiale, mm	4,20±0,63	4,15±0,78	0,790
Funcția endoteliului vascular, %	6,37±10,84	13,92±9,97	0,003
Grosimea complexului intimă-medie, mm	0,41±0,044	0,40±0,032	0,162
F (volumul sanguin), ml/min	657,857±324,72	770,74±302,12	0,004

Analiza rezultatelor obținute în urmă tratamentului: a constatat (în baza examenului Duplex ultrasonografic) o dinamică pozitivă al funcției endoteliale. Astfel indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale, conform probei de hiperemie reactivă, au crescut considerabil (dublu) de la 6,37±10,84% inițial până la 13,92±9,97% ($p<0,005$) după tratament și în paralel cu creșterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă: 657,857±324,72 ml vs 770,74±302,12 ml ($p<0,005$; Tabelul 5.4). La 7 pacienți după 3 minute de constricție pe artera brahială reacția vasculară a fost paradoxal negativă (între **-12,6 și 0%**): în loc de dilatare vasculară după proba cu hiperemie reactivă s-a înregistrat reacție spastică a vasului cercetat, în pofida rezultatelor prognozate. Acest fenomen poate fi explicat prin faptul, că toți cei 7 pacienți aveau o evoluție gravă a maladiei de bază (BPOC), mai mult ca atât, la toți s-au depistat modificări aterosclerotice avansate ale vaselor periferice: plăci aterosclerotice pe a. carotidă comună și la bifurcația a. carotide cu semne de stenoză a lumenului vascular de circa 20-30%, dar în absența oricăror manifestări clinice. Acest fapt ne permite să constatăm, că în formele severe de BPOC evoluția

aterosclerozei și cardiopatiei ischemice este mai accelerată, comparativ cu formele de evoluție moderată a maladiei.mn

Funcția respirației pulmonare și rezistența bronșică (după rezultatele bodiplotismografiei generale efectuate după 5 săptămâni de tratament cu nortivan) a demonstrat un dinamic pozitiv al valorilor capacității funcționale reziduale (FRC), capacității vitale pulmonare (VC), capacității totale pulmonare (TLC), volumului rezidual pulmonar (RV), al rezistenței bronșice totale (R tot.), capacității de difuzie pulmonară pentru CO sau factorului de transfer (DLCOc) și proporției DLCOc/VA ($p<0,05$; Tabelul 5.6).

Tabelul 5.6. Dinamica indicilor bodiplotismografiei generale și a capacității de difuzie pulmonară la pacienții cu BPOC după tratamentul cu valsartan

Indicatori	Inițial	După tratament	p
FRC, %	161,26±72,2	180,66±46,63	0,555
R tot., %	312,33±143,20	190,59±135,57	0,016
TLC, %	127,50±36,53	137,53±29,39	0,192
RV, %	247,66±96,89	262,48±77,09	0,191
DLCOc, %	60,75±23,12	66,69±23,01	0,0363
DLCOc/VA, %	73,62±21,58	77,89±17,06	0,0283
VA, %	86,13±20,68	89,91±20,14	0,623

Un prag statistic semnificativ au atins valorile rezistenței bronșice totale (R tot), cele ale capacității de difuzie pulmonară pentru CO (DLCOc) și raportul DLCOc/VA ($p<0,05$), ceea ce anunță efect oportun pentru supraviețuirea pacienților cu sindrom bronho-obstructiv avansat. Analiza comparată a indicilor toleranței la efort fizic după tratamentul cu valsartan a relevat unele tendințe spre creșterea intensității ultimului efort, a SaO₂, a valorilor FCC la ultimul efort, în paralel cu reducerea FCC medii în urma tratamentului cu 7 -12%. Pragul semnificativ au atins valorile probei de mers plat de 6 min și duratei totale a efortului fizic final efectuat ($p<0,001$; Tabelul 5.7).

Tabelul 5.7. Dinamica toleranței la efort fizic la pacienții cu BPOC după tratamentul cu valsartan

Indicatori	Inițial	După tratament	p
Intensitatea primului efort, Wt	25,0	25,0	–
Intensitatea ultimului efort, Wt	50,0±20,41	55,56±18,30	4,314
FCC la primul efort, băț./min	85,63±8,78	80,55±6,64	1,566
FCC la ultimul efort, băț./min	128,89±15,22	138,23±13,04	3,162
Durata efortului fizic, sec	274,74±117,16	363,33±119,06	0,035
Testul de mers de 6 minute, m	276,55±113,59	347,25±118,40	0,001
SaO ₂ , %	93,90±3,16	95,05±3,07	0,055

Toleranța de efort fizic a fost redusă clar în medie pe grup (50,0±20,41 Wt), și numai 2 pacienți au depășit pragul de efort fizic de 75 Wt, majoritatea pacienților fiind apti de un efort fizic de 25-50 Wt. În urma tratamentului s-a observat o ușoară tendință de creștere - cu 5-10% a toleranței de efort fizic (Tabelul 5.7).

Prin urmare, la pacienții cu BPOC de evoluție moderat-severă utilizarea blocatorului

receptorilor angiotensinei II valsartan nu agravează permeabilitatea bronșică, iar tratamentul de scurtă durată reduce presiunea sistolică și medie în artera pulmonară paralel cu creșterea timpului de accelerare a fluxului pulmonar. Nortivan ameliorează semnificativ funcția endotelială, capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO, rezistența bronșică totală și toleranța de efort fizic, detaliu foarte important pentru supraviețuirea pacienților cu sindrom bronho-obstructiv avansat.

5.2. Inofensivitatea, siguranța și eficacitatea nebivololului în tratamentul HP la pacienții cu BPOC

Au fost monitorizați subcurativ 22 de pacienți (bărbați) cu BPOC de gravitate moderată (indicele Tiffneau < 70%; $50\% \leq VEMS < 80\%$ și hipertensiune arterială HTA gr. 2, de vârstă 45-56 ani (media $52,6 \pm 2,54$ ani) și cu vechimea maladiei de fond 7-20 ani (media $14,3 \pm 7,7$ ani). Aceștia au fost examinați inițial și după 5 săptămâni de tratament cu nebivolol, în doză unică de 5 mg/zi.

Analiza și eficacității medicației cu nebivolol la pacienții cu BPOC și HTA n-a relevat agravarea evoluției BPOC și a sindromului bronhoobstructiv pe parcursul celor 5 săptămâni de tratament. Dinamica indicilor spirometrici ai pacienților observați nu a fixat schimbări semnificative ale permeabilității bronșice (Tabelul 5.8). Au fost relevate unele tendințe spre creșterea volumului expirator maxim pe secundă (FEV_1), a debitului expirator mediu la jumătatea CV forțate (FEF_{25-75}) și a capacității vitale forțate (FVC).

Indicele disfuncției endoteliale (după proba cu hiperemie reactivă) s-a majorat considerabil - de la 7-12% până la 17-35% ($p < 0,05$). S-a observat o dinamică pozitivă al valorilor presiunii arteriale și FCC: $156,33 \pm 15,5$ mmHg - inițial și $136,57 \pm 18,12$ mmHg - după tratament; $86,72 \pm 7,4$ bătă/min - inițial și $70,56 \pm 3,88$ bătă/min - postcurativ ($p < 0,05$).

Tabelul 5.8. Dinamica indicilor spirometrici la pacienții cu BPOC tratați cu nebivolol

Indicatori	Valoarea actuală inițial / după tratament	Valoarea cuvenită inițial / după tratament	% din valoarea cuvenită inițial / după tratament
FVC, l	$3,73 \pm 0,5$ / $3,85 \pm 0,7$	$4,16 \pm 0,7$ / $4,22 \pm 0,4$	$89,66 \pm 11,2$ / $91,22 \pm 10,7$
FEV_1 , l	$2,20 \pm 0,3$ / $2,26 \pm 0,5$	$3,46 \pm 0,7$ / $3,50 \pm 0,7$	$63,58 \pm 9,9$ / $64,57 \pm 7,7$
PEF, debitul expirator de vârf, l/min	$2,13 \pm 0,3$ / $2,22 \pm 0,5$	$6,43 \pm 0,2$ / $6,51 \pm 0,2$	$33,11 \pm 8,8$ / $33,31 \pm 6,0$
$FEF_{25-75\%}$, l/min	$1,34 \pm 0,1$ / $1,40 \pm 0,1$	$32,2 \pm 11,5$ / $33,3 \pm 9,6$	$32,2 \pm 11,5$ / $33,3 \pm 9,6$
FEV_1/FVC Indicele Tiffneau	$68,5 \pm 11,5$ / $69,0 \pm 9,9$	$75,0 \pm 9,9$ / $75,0 \pm 9,7$	$91,33 \pm 10,0$ / $92,05 \pm 11,3$

Ecocardiografia cu Doppler a relevat dilatarea moderată a compartimentelor drepte ale cordului (volumul telediastolic al VD - $28,6 \pm 0,11$ mm) și hipertrofia ușoară biventriculară (grosimea peretelui anterior al VD - $5,5 \pm 0,3$ mm, a peretelui posterior ventriculului stâng - $1,27 \pm 0,07$ mm). S-a observat o dinamică semnificativă al presiunii din artera pulmonară (5-12%): PSAP - inițial $44,5 \pm 5,5$ mmHg și $32,8 \pm 4,1$ mmHg - postcurativ ($p < 0,05$); PMAP - $26,3 \pm 4,2$ mmHg inițial și $21,1 \pm 2,1$ mmHg - postcurativ; timpul de accelerare a fluxului pulmonar - $100,5 \pm 11,4$ msec inițial și $126,1 \pm 10,5$ msec după tratamentul cu nebivolol ($p < 0,05$).

Funcția endotelială s-a estimat pe baza fotopletismografiei computerizate cu efectuarea probei de hiperemie reactivă: se considera disfuncție endotelială atunci când indicele funcției endoteliale era sub 10%. Astfel, în urma tratamentului cu nebivolol s-a constatat o dinamică pozitivă al funcției endoteliale (*Tabelul 5.9*): indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale (după proba cu hiperemie reactivă) au crescut considerabil de la 7-12 % până la 17-35% ($p < 0,05$), iar la unii pacienți acesta s-a majorat aproape dublu.

Indicele de rigiditate a undei pulsatile s-a micșorat de la $7,91 \pm 0,35$ inițial până la $7,45 \pm 0,33\%$ ($p < 0,05$), a rămas practic același indicele de reflecție: $48,1 \pm 2,07$ vs $47,7 \pm 2,4$ m/s.

Tendințe similare s-au constatat și în proba cu hiperemie reactivă, în comparație cu statutul ante-curativ. Supravegherea în dinamică a indicilor de rigiditate și reflecție la pacienți cu bronhopneumopatii obstructive cronice ne permite să estimăm eficacitatea tratamentului efectuat, starea proceselor de remodelare vasculară și prognosticul maladiei de bază.

Tabelul 5.9. Dinamica funcției endoteliale la pacienții cu BPOC după tratamentul cu nebivolol

Indicatori	Inițial		După tratament	
	înainte de probe	după proba cu HR	înainte de probe	după proba cu HR
Amplitudinea 1, mm	$52,5 \pm 4,1$	$52,7 \pm 4,4$	$64,1 \pm 3,3$	$72,7 \pm 3,0$
Amplitudinea 2, mm	$25,0 \pm 2,0$	$23,2 \pm 4,5$	$30,3 \pm 1,8$	$28,3 \pm 2,2$
T, sec	$0,23 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01$
H (înălțimea), mm	$1,82 \pm 0,05$	$1,82 \pm 0,07$	$1,64 \pm 0,03$	$1,64 \pm 0,05$
Indicele de reflecție, %	$48,1 \pm 2,07$	$44,1 \pm 2,2$	$47,7 \pm 2,4$	$39,0 \pm 2,7$
Indicele de rigiditate, m/s	$7,91 \pm 0,35$	$7,91 \pm 0,37$	$7,45 \pm 0,33$	$77,13 \pm 0,1$
Indicele de disfuncție endotelială, %	$8,6 \pm 1,1$	$8,6 \pm 1,1$	$17,9 \pm 2,5$	$17,9 \pm 2,5$

Notă: proba HR – proba cu hiperemie reactivă.

Prin urmare, la pacienții cu BPOC asociate cu HTA utilizarea β -blocantului superselectiv de generația a treia nebivolol nu induce agravarea permeabilității bronșice, în schimb se ameliorează considerabil starea hemodinamicii centrale și a celei pulmonare.

5.3. Inofensivitatea și eficacitatea inhibitorilor enzimei de conversie în tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică

Au fost examinați 61 pacienți (40 bărbați și 21 femei), de vârstă 18-65 ani (media $46,1 \pm 1,3$), vechimea bolii 1-20 ani (media $8,4 \pm 0,9$) cu BPOC de gravitate moderată (indicele Tiffneau $< 70\%$; $50\% \leq \text{VEMS} < 80\%$) în asociere cu HTA de gradul 2, vârstă medie $52,6 \pm 2,54$ ani cu durata maladiei de bază $14,3 \pm 7,7$ ani - inițial și după 8 săptămâni de tratament cu enalapril (ednyt, „Gedeon Richter”, Ungaria); 26 pacienți (12 bărbați și 14 femei, vârstă medie $56,3 \pm 0,9$ ani) cu formele similare de BPOC, tratați cu fosinopril (monopril, „Bristol Myers Squibb”, UK) în doză medie de 5-10mg/zi (medie $7,3 \pm 0,5$ mg) și 24 pacienți (8 bărbați și 16 femei, vârstă medie $54,4 \pm 6$ ani), tratați cu 7,5 mg moexipril (moex, „Schwarz Pharma”, Germania) pe zi (într-o singură priză), aceștia din urmă fiind examinați inițial și după 60 zile de tratament.

Testul acut cu 5 mg de **enalapril** a constatat, că acțiunea hipotensivă a preparatului survine peste 1,5-2 ore, efectul maximal este atins la 4-6 ore, durata acțiunii - 24-26 ore. În urma tratamentului cu enalapril (2 luni) a fost observată scăderea semnificativă a TAS - cu 11,4% și a TAD - cu 9,5% (Tabelul 5.9.1).

Tabelul 5.9.1. Dinamica valorilor TAS, TAD și FCC după tratamentul cu enalapril

Indicii	TAS, mmHg	TAD, mmHg	FCC, băț/min
Inițial	172,5 ± 5,9	108,2 ± 3,9	75,1 ± 1,5
După tratament	137,5 ± 5,1**	87,2 ± 2,4**	71,5 ± 1,5

Notă: * - p < 0,05; ** - p < 0,001

Toți pacienții au avut valori normale ale indexului masei miocardului VS (<120 g/m²), ale diametrului telediastolic al VD (2,64±2,15 cm) și ale grosimi peretelui anterior al VD (5,77±0,22 mm). Estimarea de formă (calitativă) a fluxului sistolic în orificiul valvei pulmonare și tractul de ejecție a VD a depistat inițial predominarea formelor de flux tipice pentru HP (triunghiulară, de două unde sau mixtă). În urma tratamentului cu enalapril s-a observat dinamica formei fluxului sistolic, care s-a apropiat de cea normală - în formă de cupolă cu maxima aproape de jumătatea diastolei. Estimarea cantitativă a relevat un dinamic considerabil al nivelului PSAP (de la 46,3±3,3 mmHg inițial până la 32,1±2,6 mmHg după tratament, p<0,01) și al PMAP (de la 26,7±3,2 mmHg inițial până la 23,2 ± 2,6 mmHg după tratament, p<0,01; Tabelul 5.9.2).

Tabelul 5.9.2. Dinamica valorilor PSAP, TAFP, TRI și RPT după tratamentul cu enalapril

Indicii	PSAP, mmHg	TAFP, Msec	TRI, msec	RPT, dyn·cm·sec ⁻⁵
Inițial	46,3 ± 3,3	96,7 ± 2,5	78,6 ± 1,7	386,5 ± 22,7
După tratament	32,1 ± 2,6**	126,1 ± 3,0**	61,4 ± 2,9*	230,4 ± 12,0*

Notă: * - p < 0,05; ** - p < 0,01

În paralel s-a observat scăderea semnificativă a rezistenței pulmonare totale (RPT) și rezistenței vasculare totale (RVT) - 386,5±22,7 vs. 230,4 ± 12,0 dyn·sec·cm⁻⁵ (p<0,05) și 3200,4±54,0 vs. 1850,5±75,9 dyn·sec·cm⁻⁵(p<0,05). Valorile FCC au rămas practic neschimbăte pe parcursul cercetării (de la 75,1±1,5 băț/min inițial până la 71,5±1,5 băț/min după tratament, p>0,05). Analiza datelor acumulate a relevat o tendință de scurtare a TAFS (<100 msec) în prezența HP (PSAP >32 mmHg), detaliu, ce poate fi folosit drept criteriu predictiv la etapele precoce ale bolii pulmonare (BPCO).

În urma tratamentului cu **moexipril** s-au observat reducerea statistic semnificativă a TAS și TAD - cu 12,9% și, respectiv, 10,2 %, care s-a asociat cu micșorarea PSAP (de la 42,1±1,1 la 28,2±0,8 mmHg, p<0,01), PMAP (de la 28,0±4,5 mmHg inițial până la 23,4±2,1 mmHg - după tratament, p<0,05) și a RPT (424,5±25,0 vs. 226,6±15,5 dyn·sec·cm⁻⁵, p<0,05; tab. 5.9.3).

Tabelul 5.9.3. Dinamica valorilor TAS, TAD și FCC după tratamentul cu moexipril

Indicii	TAS, mmHg	TAD, mmHg	FCC, băț/min
Inițial	160,9 ± 8,2	98,0 ± 3,4	98,2 ± 4,4
După tratament	140,1 ± 3,0*	88,1 ± 2,7*	86,1 ± 3,3 *

Notă: * - p < 0,05; ** - p < 0,01

Tabelul 5.9.4. Dinamica valorilor PSAP, TAFP, TRI și RPT după tratamentul cu moexipril

Indicii	PSAP, mmHg	TAFP, msec	TRI, msec	RVT, dyn·cm·sec ⁻⁵
Inițial	42,1 ± 1,1	104,4 ± 7,5	51,5 ± 2,2	2900±33,2
După tratament	28,2 ± 0,8*	138,1 ± 10,0*	47,7 ± 1,7	1750±57,4*

Notă: * - p < 0,05; ** - p < 0,01

Paralel a fost cercetat efectul moexiprilului asupra **capacității de difuzie** pulmonară pentru monoxidul de carbon, asupra funcției pulmonare, hemodinamicii sistemice și pulmonare la pacienții cu astm bronșic steroido-dependent cu insuficiență cardiacă ușoară-moderată.

La 21 pacienți (vârsta medie 54,4±6 ani) cu astm bronșic steroido-dependent și insuficiență cardiacă de clasa I-II NYHA s-au examinat: Dlco (conductibilitatea membranei alveolo-capilare (DM) și volumul capilar sanguin (Vc), utilizând metodele clasice ale lui Roughton și Foster; PMAP, rezistența pulmonară totală (RPT), parametrii hemodinamicii sistemice (cu aplicarea Doppler EcoCG); PAO₂, PACO₂ - până și după 60 de zile de tratament cu 7,5 mg/ zi de moexipril (într-o singură priză).

În urma tratamentului cu moexipril s-au observat schimbări semnificative pozitive în dinamica **conductibilității membranei alveolo-capilare** (de la 26,1±4,1 până la 39,2±3,5 ml/min/mmHg după tratament, p<0,05), indiferent de scăderea volumului capilar sanguin (de la 138,1±15,4 până la 99,6±10,7 ml, p < 0,05). În paralel s-a constatat reducerea **PMAP** (42,1±1,1 vs. 38,2± 0,8 mmHg, p <0,01) și a rezistenței pulmonare totale (186,5±21,0 vs. 130,4±12 dyn x s x cm⁻⁵, p <0,05), fără modificări semnificative ale PaO₂ (55,7±10 vs. 56,5±11,3 mmHg) și PaCO₂ (39,0±2,3 vs. 38,6±4,6 mmHg).

Tabelul 5.9.5. Dinamica indicilor hemodinamicii centrale după tratamentul cu moexipril la pacienții cu astm bronșic steroido-dependent

Indicii	TAS, mmHg	TAD, mmHg	FCC, băt/min	RVT, dyn·cm·sec ⁻⁵
Inițial	160,5 ± 8,5	98,2 ± 3,7	98,0 ± 4,5	900,5± 54
După tratament	136,5 ± 6,2*	88,4 ± 2,2*	86,7 ± 3,9*	750,0±36

Notă: M ± m, * p <0,05, ** p < 0,01

O dinamică pozitivă au urmat și parametrii hemodinamicii centrale (Tab.7.5), TAS, TAD și FCC, efecte constatate după 60 zile de tratament (p < 0,01). Prin urmare, indicat la pacienții cu astm bronșic steroido-dependent și cu insuficiență cardiacă ușoară și moderată, moexipril favorizează semnificativ capacitatea de difuzie a membranei alveolo-capilare, ameliorează circulația pulmonară și parametrii hemodinamicii centrale.

În lotul de pacienți, tratați cu **fosinopril**, rezultatele au arătat scăderea semnificativă a TAS cu 14,1% și a TAD - cu 12,4% (p<0,01), reducerea frecvenței cardiace cu 10,1% (p<0,01). S-a constatat o scădere evidentă a PSAP de la 35,3+3,07 mmHg până la 23,1+2,64 (p<0,01), a PMAP (de la 28,0±4,5 mmHg inițial până la 23,4±2,1 mmHg după tratament, p<0,05) și a RPT (424,5±25,0 vs. 226,6±15,5 dyn·sec·cm⁻⁵, p<0,05). La fel s-a evidențiat o corelație invers proporțională între TAFP și PSAP (tab.5.9.6).

Tabelul 5.9.6. Dinamica parametrilor PSAP, TAFP și RPT după tratamentul cu fosinopril

Indicii	PSAP, mmHg	TAFP, msec	RPT, din·cm·sec ⁻⁵
Inițial	38,3 ± 3,1	112,4 ± 7,3	424,4 ± 16,6
După tratament	27,1 ± 2,6**	142,1 ± 6,5**	226,6 ± 15,5

Notă: * - p < 0,05; ** - p < 0,01

5.4. Eficacitatea sildenafilului și vasoprostanului în tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu hipertensiune pulmonară idiopatică

Supraviețuirea pacienților cu hipertensiune pulmonară primitivă funcție de parametrii invazivi și cei neinvazivi ai fenomenului

În studiu s-au inclus 7 pacienți tineri (4 femei și 3 bărbați) cu HP idiopatică, având o vârstă medie 34,6±0,8 ani, internați și urmăriți ambulatoriu retrospectiv pentru o perioadă de 9 ani. Examinările neinvazive au constatat din electrocardiograma standard, spiogramă, radiografia toracică, ecocardiografia cu Doppler, scintigrafia pulmonară de perfuzie (Tc-99). Examinarea invazivă a constatat din cateterism cardiac drept cu măsurarea presiunilor din cordul drept și circulația pulmonară. Supraviețuirea pacienților a fost evaluată retrospectiv. *Punctul de inițiere a calculului de supraviețuire* a fost momentul apariției primelor simptome clinice. Pacienții au fost urmăriți retrospectiv curs de 9 ani, 2 sunt în viață, 5 au decedat, supraviețuirea medie fiind de 4,4 ± 1,1 ani.

În tabelul 5.9.7 sunt prezentate valorile presiunii medii din artera pulmonară, rezistența vasculară pulmonară (RVP), calculate prin cateterism cardiac, valorile debitului cardiac, grosimea peretelui anterior al VD, diametrul telediastolic al VD, prezența elementelor electrocardiografice de hipertrofie și suprasolicitare ventriculară dreaptă.

Tabelul 5.9.7. Dinamica parametrilor hemodinamicii pulmonare și centrale la pacienții cu hipertensiune pulmonară idiopatică

Presiunea medie în artera pulmonară	Rezistența vasculară pulmonară	Diametrul telediastolic a VD	Debitul cardiac	HVD, BRD (electrocardiografic)
55,64±7,5 mmHg	967,33±34,5 dyn.sec/cm ⁻⁵	5,05±0,6 cm	3,07±0,4 l/min/m ²	92,4%

Notă: HVD - hipertrofie ventriculară dreaptă, BRD - bloc de ram drept

Toți pacienții au fost supuși tratamentului cu inhibitorul enzimei de conversie - enalapril (2,5 mg/zi) în combinație cu verapamil (80-120mg/zi) și varfarină (3-6mg/zi). Trei pacienți au urmat suplimentar tratamente cu analogul prostaglandinei E1 *vasaprostan* în doza de 40-60 μg/zi intravenos și *Sildenafil* (50-100 mg/zi). Dihidropiridinele (amlodipină, felodipină, lercanidipină ș.a.) nu au fost utilizate din cauza hipotensiunii sistemice prezente la toți pacienții supuși controlului (TAS și TAD medii au măsurat 94,55±6,1 mmHg și, respectiv, 58,77±4,3 mmHg) și tahicardiei pronunțate (FCC medie la inițierea studiului a constituit 124,78±11,5 bătă/min).

În ceea ce privește corelația între parametrii neinvazivi și cei invazivi, s-a constatat o corelație pozitivă și semnificativă statistic între diametrul telediastolic al VD, diametrul AP și

RVP după datele cateterismului cardiac drept ($p < 0,005$). Pe de altă parte, valorile diametrului VD și diametrului AP s-au corelat invers, semnificativ statistic, cu valoarea RVP și nu cu valoarea presiunii medii din AP, evidență consemnată și de alți autori [4,5]. Nu a fost constatată o corelație semnificativă între valorile presiunii medii în artera pulmonară și Hipertrofia VD prezentă la 92,4 % (după datele electrocardiografice). S-a observat, că cele mai importante pentru supraviețuirea pacientului sunt: vârsta acestuia, forma HP idiopatică, valorile HP medii și debitul cardiac diminuat. Astfel cea mai durabilă supraviețuire a fost caracteristică pentru pacienții cu forme congenitale (familiale) ale HP idiopatică, la care primele simptome ale maladiei au apărut la vârsta de sub 18 ani, iar cea mai redusă s-a estimat la bolnavii cu forme dobândite de HPP, la care primele simptome ale maladiei au apărut după vârsta de 18 ani.

Prin urmare, s-a constatat o corelație pozitivă și statistic semnificativă între diametrul telediastolic al VD, diametrul arterei pulmonare și rezistența vasculară pulmonară după datele cateterismului cardiac drept. Nu s-au constatat corelații semnificative nici între valorile presiunii medii în artera pulmonară și hipertrofia VD prezentă la 92,4%. Supraviețuirea medie a pacienților cu HP idiopatică a fost de $4,4 \pm 1,1$ ani.

CONCLUZII GENERALE

1. Hipertensiunea pulmonară s-a constatat la **toți** pacienții cu BPOC (HP ușoară - la 89% pacienți, HP moderată - la 11% pacienți). Majorarea presiunii în AP se produce concomitent cu progresarea obstrucției bronșice, a hiperinflației pulmonare și a emfizemului pulmonar. Cele mai înalte valori ale PSAP s-au depistat la pacienții cu forme grave și foarte grave - $53,0 \pm 2,7$ mmHg ($p < 0,001$). PMAP și timpul de accelerare a fluxului pulmonar au constituit $28,0 \pm 3,5$ mmHg și respectiv $102,8 \pm 16,1$ msec.
2. În pofida modificărilor funcționale pronunțate din partea plămânilor, ca cele prezentate de dereglări severe obstructive, hiperinflație pulmonară, scăderea capacității de difuzie pulmonară, creșterea PSAP este de caracter ușor-moderat. Afectarea bronhiilor mari și mici, spațiilor alveolare, emfizemul pulmonar cu remodelare vasculară, hipoxia alveolară și hipoxemia sunt mecanismele patologice de dezvoltare a hipertensiunii pulmonare și cordului pulmonar la pacienții cu BPOC. La 86,7% dintre pacienții cu BPOC se atestă disfuncție endotelială, care corelează indubitabil cu rigiditatea arterială și indică farmacoterapie endotelio-protectivă.
3. Analiza comparativă a modificărilor hemodinamice la pacienții cu HP ușoară și HP moderată nu a relevat diferențe semnificative, ci doar unele tendințe de hipertrofie ventriculară dreaptă (PAVD valorile medii $8,3 \pm 0,95$ mm) și dilatare a camerei VD ($28,7 \pm 4,0$ mm) ($p > 0,05$). Dimensiunile VD sunt moderat crescute (diametrul telediastolic al VD - $29,9 \pm 4,6$ mm).
4. Hipoxemia arterială de gradul I-II, asociată cu alcaloză respiratorie, acidoză metabolică, majorarea coeficientului de utilizare a O₂ în plămâni și creșterea indexului de utilizare a O₂ în țesuturile periferice - au fost înregistrate la 94% pacienți cu CPI, 98% pacienți cu BPOC, 100% pacienți cu CPI și BPOC și nu a fost remarcată la persoanele cu sindrom de hiperventilație. Dereglările mecanicii respirației (stenoza expiratorie a căilor aeriene), ca rezultat al congestiei vaselor pulmonare, au fost depistate la 47%, a bronhiilor - la 90% de pacienți cu CPI. Analiza perioadelor sistolei VD la pacienții cu cardiopatie ischemică a demonstrat, că valorile perioadei de contracție izometrică se afla în dependența directă cu nivelul PSAP și sunt considerabil mărite la pacienții cu CPI. Acești indici pot fi utilizați pentru diagnosticarea precoce la aceasta categorie de pacienți.
5. Un interes deosebit prezintă corelarea semnificativă între nivelul HP și unii indici ai hemodinamicii pulmonare și celei centrale: cel mai mare coeficient de corelare s-a constatat între HP și timpul de accelerare a fluxului sistolic în tractul de ejecție a VD ($r = -0,925$, $p = 0,0001$), gradul de regurgitare tricuspida ($r = 0,46$, $p = 0,0001$), DLCOc ($r = -0,35$, $p = 0,0055$) și volumul

alveolar ($r=-0,66$, $p=0,001$). Astfel de parametri, ca gradul IR, IC (NYHA class), gradul de severitate a BPOC (conform criteriilor GOLD), intensitatea dispneei (mMRC), fracția de ejeție a VS și VEMS s-au corelat semnificativ cu HP sistolică și medie ($p<0,001$). La pacienții cu BPOC corelarea veridică între PMAP și RV/TLC ($r=0,37$) este markerul hiperinflației (emfizemului), iar Reff ($r=0,39$) este indicatorul dereglărilor obstructive. Indicii RV/TLC $>50\%$ și Reff $<48\%$ pot fi utilizați în calitate de criteriu pronostic al nivelului crescut a PMAP > 25 mmHg.

6. Tratamentul cu antagonistul receptorilor angiotensinei II *valsartan* reduce semnificativ PSAP și cea medie din artera pulmonară, reușind în paralel sporirea timpului de accelerare a fluxului pulmonar; se ameliorează clar funcția endotelială, capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO, rezistența bronhială totală și toleranța de efort fizic, efecte de valoare esențială pentru supraviețuirea pacienților cu BPOC. Valsartanul nu afectează permeabilitatea bronșică și mecanica respirației pulmonare.

7. Tratamentul cu beta-blocantul ultraselectiv de generația a treia *nebivolol* nu afectează permeabilitatea bronșică și mecanica respirației pulmonare, ameliorează considerabil indicatorii funcției endoteliale, este benefic și are un efect în raport cu rigiditatea peretelui arterelor pulmonare mici și medii, prin care scad șansele complicațiilor vasculare.

8. La pacienții cu BPOC asociată cu HTA de gradul II și insuficiență cardiacă ușoară-moderată (CF I-II NYHA), inhibitorii enzimei de conversie enalapril, moexipril și fosinopril determină nu doar scăderea considerabilă a valorilor medii ale tensiunii arteriale, ci și diminuarea PASP, efecte remarcate după 2 luni de tratament paralel cu îmbunătățirea difuziei alveolo-capilare pentru CO.

9. Indicată la pacienții cu astm bronșic steroideo-dependent și cu insuficiență cardiacă ușoară-moderată, *moexipril* în dozele mici favorizează semnificativ capacitatea de difuzie a membranei alveolo-capilare pentru CO, ameliorează circulația pulmonară și parametrii hemodinamicii centrale.

10. Estimarea calitativă și cantitativă a fluxului sistolic de la nivelul orificiului valvei pulmonare și în tractul de ejeție a VD permite recunoașterea HP pacienți cu BPOC. Hipertrofia VD este un semn tardiv și neobligatoriu al dereglărilor hemodinamicii centrale și celei pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică asociate cu hipertensiune arterială, iar aceasta susține cu probe ipoteza precum momentul decisiv în dezvoltarea devierilor hemodinamicii pulmonare este creșterea stabilă a presiunii sistolice și medii în artera pulmonară.

11. Monoterapia HP idiopatică severă cu inhibitorul selectiv al fosfodiesterazei *sildenafil* pe parcursul a 4 luni cu doze mari (75-100 mg/zi) în unele cazuri nu relevă îmbunătățirea stării clinice și a parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare. Posibil, fenomenul acesta poate fi explicat cu refractaritatea individuală a pacientei la acest grup de medicamente, dar aceasta sugerează necesitatea de a lua în calcul asemenea eșecuri în tratamentul formelor severe de HP idiopatică la tineri.

12. În premieră a fost studiată relația dintre HP și severitatea hipoxemiei, disfuncția endotelială, ventilația pulmonară, capacitatea de difuzie a plămânilor și tipul BPOC. La pacienții cu BPOC rigiditatea arterială are dependențe clare față de indicii disfuncției endoteliale. Posibil că anume dezvoltarea rigidității arteriale și disfuncția endotelială prezintă *veriga de conexiune* între afecțiunile cardiovasculare și BPOC. Modificările rigidității arteriale au nu doar valoare pronostică, ci și sugerează abordările terapeutice în raport cu afecțiunile aparatului respirator.

13. La pacienții cu BPOC creșterea progresivă a presiunii în artera pulmonară se produce paralel cu remodelarea, în primul rând, a compartimentelor drepte ale cordului. Cu timpul, în dependență de creșterea HP, procesele de remodelare a cordului implică și părțile stângi ale cordului. Se pot distinge etapele formării HP: ea apare, crește și la fiecare etapă de progresiune este asociată cu modificări structural-funcționale caracteristice ale cordului. Poate fi presupus, că unul din mecanismele de creștere a presiunii în artera pulmonară și de remodelare a camerelor

cordului este activarea SRAA. Această ipoteză este confirmată prin rezultatele pozitive reușite în urma utilizării IEC la toate etapele de formare a HP în BPOC, când se poate reuși stagnarea progresiunii HP și remodelării cardio-vasculare.

14. Problema științifică soluționată în teza constituie în faptul precum că metodele noi clinico-diagnostice elaborate și argumentate științific permit diagnosticarea corectă a formelor HP la pacienții cu BPOC și patologia cardiopulmonară mixtă, evidențierea precoce a factorilor de risc și a condițiilor clinice asociate care favorizează dezvoltarea complicațiilor la distanță ale organismului, iar implementarea argumentată în practica de diagnostic funcțional și în serviciul pneumologic a investigațiilor noi funcționale în vederea facilității diagnosticului și pronosticului supravețuirii pacientului a permis personificarea evidenței clinice a pacienților cu BPOC și patologia cardiopulmonară mixtă și optimizarea tratamentului etiopatogenetic conservator.

Recomandări practice

1. În rezultatul efectuării cercetărilor științifice rezultatele dobândite ne permit să îmbunătățim diagnosticarea precoce a dereglărilor hemodinamicii în circuitul mic, HP și disfuncției Vd drept la etapele stabilirii și progresării patologiei pulmonare obstructive și mixte cardio-pulmonare. Rezultatele cercetărilor ne vor oferi posibilități noi pentru ridicarea eficacității măsurilor curative, orientate la prevenirea dezvoltării schimbărilor ireversibile a sistemului cardio-vascular în BPOC.
2. Se recomandă aplicarea metodelor neinvasive (fotoplețismografie computerizată și Duplex ultrasonor de rezoluție înaltă) în estimarea disfuncției endoteliale în BPOC, ce ne permite să concretizăm opiniile despre patogenia modificărilor structural-funcționale a cordului (în deosebi a ventriculului drept) în patologia pulmonară, și este foarte importantă pentru ajustarea tratamentului medicamentos adecvat.
3. Dinamică parametrilor transfer-factorului pulmonar în urmă tratamentului cu inhibitorul enzimei de conversie Moexipril și altor vasodilatatoare sunt foarte importante pentru determinarea pronosticului individual a pacientului și prevenirea apariției precoce a insuficienței ventriculare drepte și complicațiilor vasculare fatale.
4. Se recomandă utilizarea beta-adrenoblocantului ultraselectiv nebivolol, inhibitorului fosfodiesterazei sildenafil și analogul prostaglandinei E1 vasoprostan pentru corecția precoce a disfuncției endoteliale, rigidității vasculare și transfer-factorului pulmonar la toate etapele stabilirii HP la toți pacienții cu BPOC în faza de remisie.
5. Antagonistul receptorilor a angiotenzinei II valsartan poate fi utilizat pentru reducerea presiunii sistolice și medii în artera pulmonară, ameliorarea considerabilă a funcției endoteliale vasculare și pentru corecția tensiunii arteriale sistemice, ce este extrem de important pentru supraviețuirea a pacienților cu BPOC și HP avansată.

BIBLIOGRAFIA SELECTIVĂ

1. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752-758.
2. Simonneau G., Galie N., Rubin L.J. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43(12, suppl. S): 5S-12S.
3. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225 - 230.
4. Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 189 - 194.
5. Burrows B., Kettel L.J., Niden A.H. et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286: 912 - 918.

6. Kessler R., Faller M., Fourgaut G. et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159:158 - 164.
7. Weitzenblum E., Sautegau A., Ehrhart M. et al. Long - term course of pulmonary arterial pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Rev.* 1984; 130:993 - 998.
8. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in COPD. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2003; 59:250-253.
9. Barberá J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21:892 - 905.
10. Weitzenblum E., Chaouat A. Hypoxic pulmonary hypertension in man: what minimum daily duration of hypoxaemia is required? *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 251 - 253.
11. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 1983; 68:302 - 309.
12. Galie N., Hoepfer M.M., Humbert M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-1263
13. Jardim C., Hoette S., Souza R. Contemporary issues in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 266 - 271.
14. Olschewski H., Seeger W. Pulmonary hypertension, Pathology, diagnosis, treatment and development of a pulmonary-selective therapy, Ed. Uni - Med, 2002.
15. Kanazawa H., Hirata K., Yoshikawa J. Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study. *Thorax* 2003; 58:629 - 631.
16. Morrell N.W., Higham M.A., Phillips P.G. et al. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research.* 2005; 6:88.
17. Sitbon O., Simonneau G. Optimal management of severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 254 - 261.
18. Hurdman J., Condliffe R., Eliot C.A., et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013; 41: 1292 - 1301.
19. Naeije R., Boerrigter B.G. Pulmonary hypertension at exercise in COPD: does it matter? *Eur Respir J* 2013; 41: 1002 - 1004.
20. Maclay J.D., McAllister D.A., Mills N. L. et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease 2009. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 513 - 520.
21. Sharma S., Dransfield M.T., Cockcroft J. et al. Severity of arterial stiffness clinically differentiates moderate COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: A2612.
22. 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. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002; 15: 633-639.
23. Humbert M., Simonneau G. Vasodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: not ready for prime time! *Am J Respir Crit Care Med.*, 2010, nr. 181, p. 202-203.
24. Howard L.S. Prognostic factors in pulmonary arterial hypertension: assessing the course of the disease. *Eur Respir Rev.*, 2011, nr. 20, p. 236-242.

PUBLICAȚII LA TEMA TEZEI

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Monografie monoautor:**
 1. **Martiniuc C.**, Noi opțiuni în diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare din bronhopneumopatia obstructivă cronică și patologia cardiopulmonară mixtă. Chișinău: F.E.-P. „Tipografia centrală”, 2016, 132 p. ISBN 978-9975-615-5.
- **Articole în reviste din străinătate recunoscute (incluse în Scopus):**
 2. **Мартынюк К.** Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких. *Украинский Пульмонологический Журнал.* 2003, №2, с. 254-255.

3. **Martîniuc C., Braniște T.** The use of beta-blocker Nebivolol in patients with chronic pulmonary disease in association with arterial hypertension. *Revistă medico-chirurgicală. Iasi, Romania.* 2012, 116(1), 218-221.
4. **Martîniuc C., Braniște T.** Angiotensin converting - enzyme inhibitors and pulmonary hypertension. *Revistă medico-chirurgicală. Iasi, Romania.* 2012, 116(4), 1016-1020.
5. **Martîniuc C., Levcenco A., Țâmbalari Gh., Iavorschi C.** Pulmonary hypertension and right-ventricular hypertrophy in patients with chronic non-specific pulmonary disease. *Archives of the Balcan Medical Union, 2002, v. 37, nr. 2 (Suppl.), p. 17- 18.*
6. **Martîniuc C., Garcușa-Bojco Iu., Țâmbalari Gh., Iavorschi C.** Effect of ACE - inhibitor Moexipril on pulmonary diffusion and function in patients with steroid - dependent bronchial asthma and heart failure. *Archives of the Balcan Medical Union, 2002, v. 37, nr. 2 (Suppl.), p .26-27.*
7. **Martîniuc C.** Diagnostics and correction of endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eurasian Journal of Internal Disease, 2015, vol.02(01), p.35-37.*
8. **Martîniuc C., Pisarenco S., Mândra L., Ceapă-Catană L.** Corelation between pulmonary hypertension and clinic - functional parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of the Balkan Medical Union, 2016, vol.51, nr.1, p.102-105.*

• **Articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil cu indicarea categoriei :**

Categoria B - 16 articole, dintre care:

9. **Martîniuc C., Moscovciuc A., Nalivaico N., Testamițanu A.** Caracteristica clinico-funcțională și ecografică a parametrilor hemodinamicii centrale și cei pulmonare la pacienții cu astm bronșic. *Materiale Congresului al III- lea al medicilor-imagiști din RM cu participarea internațională „Actualități în imagistică medicală”.* Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău. 2012, 4(43), 58-60.
10. **Martîniuc C., Pisarenco S., Crețu A., Scaletchi V.** The efficacy of angiotensin-I receptor blocker Valsartan in patients with chronic obstructive lung disease. *Curierul Medical. Chișinău, 2014, vol.57, nr.4, p. 48-54.*
11. **Martîniuc C., Pisarenco S.** Actualități în tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2016, 1(50), 305-309.*
12. **Martîniuc C., Matcovschi S., Pisarenco S.** Actualități în diagnosticul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. *Sănătate Publică, Economie și management în Medicină, 2016, 2(66), 26-32.*
13. **Pisarenco S., Martîniuc C., Scaletchi V., Varzari A.** Starea funcțională a aparatului respirator la pacienții cu BPOC după alela D a genului enzimei de conversie a angiotenzinei II. *Sănătate Publică, Economie și management în Medicină, 2016, 2(66), 58-60.*
14. **Martîniuc C., Pisarenco S.** Eficacitatea Valsartanului în controlul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2016, 2(51), 233-236.*
15. **Pisarenco S., Martîniuc C., Scaletchi V., Moscovciuc A.** Exprimarea presiunii în artera pulmonară în funcție de dereglările respirației pulmonare în BPOC. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2016, 2(51), 237-240.*

Categoria C - 10 articole, dintre care:

16. **Martîniuc C.** Hipertensiunea pulmonară primară (caz clinic). *Arta Medica. Chișinău, 2005, 4 (13): p. 54 -59.*

17. **Martîniuc C.** Studiarea modificărilor electrocardiografice la pacienții cu tuberculoză pulmonară. Studiarea modificărilor electrocardiografice la pacienții cu tuberculoză pulmonară. Materiale al III-lea Congresului Național de Ftiziopneumologie din RM. Chișinău, 2005, p. 181 -184
 18. **Martîniuc C.** Tromboembolismul pulmonar: diagnosticul instrumental. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2007; 3 (12): 188-195.
 19. **Martîniuc C.** Stenoză infundibulară a arterei pulmonare și tuberculoză pulmonară infiltrativă. Arta Medica. Chișinău, 2008; 2 (29): p.60-63.
 20. **Martîniuc C.,** Moscovciuc A., Pisarenco S., Simionică Iu. Parametrii hemodinamicii centrale și cei pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2012, 4(36), 109-113.
- **Articole în culegeri științifice - 13 articole, dintre care:**
21. **Martîniuc C.** Diagnosticarea hipertensiunii pulmonare și studiarea stării funcționale a cordului la pacienții cu pneumopatii obstructive cronice. Conferința științifico-practică anuală Institutului de Ftiziopneumologie. Actualități în epidemiologia, depistarea, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și bolilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2001, p. 91-95.
 22. **Martîniuc C.** Diagnosticul neinvaziv al hipertensiunii pulmonare și afectarea cordului la pacienții cu pneumopatii cronice obstructive. Anale științifice a Universității Libere Internaționale din Moldova. Chișinău, 2000, p.71 - 74.
 23. **Martîniuc C.** Hipertensiune pulmonară primară: confirmarea diagnosticului. Actualități în ftiziopneumologie Materiale conferinței științifico-practice cu participarea internațională. Actualități în ftiziopneumologie, metode de limfologie clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie,ftiziologie și terapie generală. Chișinău, 2006; 1: 67-69.
 24. **Martîniuc C.** Corelații între parametrii neinvazivi și cei invazivi și supraviețuirea pacienților cu hipertensiune pulmonară primară. Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Materiale al III-lea Congresului Național de Ftiziopneumologie din RM. Chișinău, 2007, p. 100-101.
 25. **Martîniuc C.** Hipertensiune pulmonară primară. Actualități în imagistica medicală. Congresul II al medicilor imagiști din Republica Moldova. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2007; 5 (14): 119-122.
 26. **Martîniuc C.** Utilizarea beta-blocantului ultrasectiv Nebilet la pacienții cu bronhopneumopatii obstructive cronice în asocierea cu hipertensiune arterială. Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2008, p. 204-210.
 27. **Martîniuc C.** Sildenafil în tratamentul hipertensiunii pulmonare primare (caz clinic). Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2011, p.187-192.
- **Teze la foruri științifice internaționale – 64 teze, dintre care:**
28. **Martîniuc C.,** Cosoveanu A., Ungureanu G., Levcenco A. Utilizarea Dopplercardiografiei în determinarea hipertensiunii pulmonare la pacienții cu cardiopatie ischemică. Consfătuirea Națională a Secției de Cardiologie Preventivă și Recuperare(rezumat). Sibiu, 1995, p. 39.
 29. **Martîniuc C.,** Levcenco A., Garcușa- Bojco Iu. Inhibitorul enzimei de conversie Fosinopril reduce presiunea în artera pulmonară la pacienții cu cardiopatie ischemică. Conferința practico-științifică Moldo-Americană Parteneriat în Sanatatea Publica. Chișinau, 1996, p. 34.
 30. **Martîniuc C.,** Braniște T. The treatment with Fosinopril in pulmonary hypertension in patients with coronary heart disease. Revista Româna de Cardiologie, 1996, v.6, nr. 2, (p.56).

31. **Martîniuc C.**, Levcenco A., Garcușa- Bojco Iu., Jucovsky C. Effect of Fosinopril on pulmonic valve flow by Echo-Doppler in patients with coronary heart disease and heart failure. Second International Meeting on Heart Failure. Cologne, Germany, 1997, no 623 .
32. **Martîniuc C.**, Braniște T., Jucovsky C. AC enzyme inhibition with Fosinopril reduce pulmonary pressure in patients with coronary heart disease. 5th World Congress on Heart Failure. Washington, USA, 1997, no. 1115.
33. **Martîniuc.**, Rotaru N., Omelicenco O. Determinarea fluxului sistolic în artera pulmonară la pacienții cu pneumopatii cronice obstructive. Imagistica Medicală (Revista Societății Române de Radiologie, Imagistică și Medicina Nucleară), 1998, nr. 3, p. 28.
34. **Martîniuc.**, Rotaru N. Doppler Ecocardiografia valvulelor pulmonare la pacienții cu cardiopatie ischemică. Imagistica Medicală (Revista Societății Române de Radiologie, Imagistică și Medicina Nucleară), 1998, nr. 3, p. 40 – 41
35. **Martiniuc C.** The use of Moexipril in patients with steroid-dependent bronchial asthma and heart failure. The 63rd National Congress of Cardiology. Rome, Italy, 2002, p. 36.
36. **Мартынюк К.** „Немая” ишемия миокарда у молодого пациента с первичной легочной гипертензией. 16 Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. 2-й Конгресс Евро-Азиатского Респираторного Общества, Санкт-Петербург, 2006, с. 158.
37. **Мартынюк К.** Применение вазопростана у больных первичной легочной гипертензией. III-й Конгресс Евро-Азиатского Респираторного Общества, Астана, Казахстан, 2007, с. 92.
38. **Мартынюк К.** Применение селективного в-адреноблокатора бисопролола у больных ХОБЛ средней тяжести с сопутствующей артериальной гипертензией. XVIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, Екатеринбург, Россия, 2008, с. 155.
39. **Мартынюк К.И.**, Писаренко С.В. Неэффективность монотерапии силденафилом у пациентки с первичной легочной гипертензией. Материалы 10-ой Научно-практической конференции с международным участием „Актуальные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены туберкулеза”, Львов, 2013, с.290-292.
40. **Martiniuc C.I.**, Pisarenco S.V., Cretu A.A., Scaletscaya V.V., Condratsky D.P. Pulmonary hypertension in patients of working age with COPD. Abstracts of VIII Congress of Euro - Asiatic Respiratory Society, Bishkek, 2013, p.106.
41. **Martiniuc C.I.**, Pisarenco S.V. Refractory to therapy with Sildenafil in a case of primary severe hypertension. Abstracts of VIII Congress of Euro- Asiatic Respiratory Society, Bishkek, 2013, p.106.
42. **Мартынюк К.И.**, Писаренко С.В., Крецу А.А., Кику А.М., Мындра Л.В. Блокатор рецепторов ангиотензина II Валсартан улучшает эндотелиальную функцию у больных ХОБЛ. XXIV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, Москва, 2014, с. 378.
43. **Мартынюк К.И.**, Писаренко С.В., Крецу А.А., Кику А.М., Мындра Л.В. Патологическая вазоконстрикция плечевой артерии и её роль у пациентов с ХОБЛ. XXIV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, Москва, 2014, с. 377-378.
45. **Мартынюк К.И.** Выживаемость пациентов с первичной легочной гипертензией. Сборник трудов XXV Национального Конгресса по болезням органов дыхания, 13-16 октября 2015, г. Москва. М., Дизайн Пресс, 2015, №433. с. 358.
46. Pisarenco S., Varzari A., **Martiniuc C.**, Condratchi D. The insertion/deletion polymorphism in the ace gene and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the population of Moldova. The Xth International Congress of Geneticists and Breeders. 28 Junie-1 Julie 2015, Chisinau, Republic Moldova. p.54.
47. Писаренко С. В., **Мартынюк К. И.**, Скалецкая В. В. Влияние антагониста рецепторов ангиотензина II Валсартана на функцию дыхания и диффузионную

способность легких при ХОБЛ. În: *Сборник трудов XXVI Национального Конгресса по болезням органов дыхания, г. Москва, 18-21 октября 2016 года*. Москва, 2016, с.188-189.

48. **Мартынюк К. И.**, Писаренко С. В., Варзарь А. М., Караяни О. Н. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и уровень артериального давления и у больных ХОБЛ. În: *Сборник трудов XXVI Национального Конгресса по болезням органов дыхания, г. Москва, 18-21 октября 2016 года*. Москва, 2016, с.195.

49. **Мартынюк К. И.**, Писаренко С. В., Варзарь А. М., Московчук А. Ф., Кондрачки Д. П. Эндотелиальная функция и полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у больных. În: *Сборник трудов XXVI Национального Конгресса по болезням органов дыхания, г. Москва, 18-21 октября 2016 года*. Москва, 2016, с.196.

• **Teze la foruri științifice naționale - 17 teze, dintre care:**

50. **Martîniuc C.**, Levcenco A., Garcușa-Bojco Iu., Barbacari N. Folosirea Doplerocardiografiei pentru diagnosticarea hipertensiunii pulmonare la pacienții cu cardiopatie ischemică. I Conferința Internațională de științe medicobiologice. Mecanismele morfofunctionale de adaptare și corecția dereglărilor patologice. Chișinău, 1995, p.34 -35.

51. **Martîniuc C.**, Garcușa-Bojco Iu., Levcenco A. Studiarea fluxului sanguin în artera pulmonară la pacienții cu pneumopatii cronice obstructive. Actualități în diagnosticul și tratamentul bolilor cardiovasculare. Conferința a doua a Cardiologilor RM, 1996, p. 132.

52. **Martîniuc C.**, Levcenco A., Garcușa-Bojco Iu., Chișlaru L. Studiarea fluxului sistolic în artera pulmonară la pacienții cu cardiopatie ischemică. Actualități în diagnosticul și tratamentul bolilor cardiovasculare. Conferința a doua a Cardiologilor RM, 1996, p. 133.

53. **Martîniuc C.** Inhibitorul enzimei de conversie Moexipril reduce presiunea în artera pulmonară. Afecțiunile bronhopulmonare la limita mileniului. Materialele conferinței științifico - practice. Chișinău, 1999, p. 82- 83.

54. **Martîniuc C.**, Nalivaico N., Levcenco A., Garcușa-Bojco Iu. Hipertensiunea pulmonară și hipertrofia ventriculară dreaptă la pacienții cu pneumopatii cronice obstructive. Materialele Primului Congres a Imagiștilor și Radioterapeuților din Republica Moldova. Probleme actuale ale Imagisticii medicale și terapiei cu Radiații ionizante. Chișinău, 2000, p. 168.

55. **Martîniuc C.** Corelații între parametrii invazivi și cei neinvazivi și supraviețuirea pacienților cu hipertensiune pulmonară primară. Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Materiale al III-lea Congresului Național de Ftiziopneumologie din RM, Chișinău, 2007, p. 100- 101.

56. **Martîniuc C.** Disfuncția endotelială și utilizarea beta blocantelor selective la pacienții cu bronhopneumopatii obstructive cronice. Al VI-lea Congres Național de ftiziopneumologie din Republica Moldova(cu participarea internațională) consacrat jubileului de 50 ani al Institutului de ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc ”. Actualități în etiologia, patogenia,

57. profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2009, p.117.

• **Brevete de invenție, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții:**

58. **Martîniuc Constantin**, Crețu Anatol. Testemițanu Andrei, Pisarenco Serghei, Ghinda Serghei (MD). Utilizarea fotopletismografiei computerizate pentru estimarea disfuncției endoteliale la pacienții cu bronhopneumopatii cronice obstructive/ **Martîniuc Constantin**, Crețu Anatol. Testemițanu Andrei, Pisarenco Serghei, Ghinda Serghei (MD). *Certificat de inovator* nr. 53 din 12.03.13. Chișinău, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

59. **Martîniuc Constantin**, Pisarenco Serghei, Crețu Anatol, Duca Nina (MD). Estimarea presiunii sistolice și medii în artera pulmonară, utilizând timpul de accelerare a fluxului pulmonar în tractul de ejecție a ventriculului drept, la pacienții cu patologie cardiacă și mixtă cardio-pulmonară. *Certificat de inovator* nr. 55 din 29.07.15. Chișinău, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

ADNOTARE
Constantin Martîniuc

„Diagnosticul precoce și tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatia obstructivă cronică și patologia cardiopulmonară mixtă”.

Teza de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2017.

Structura tezei: cinci capitole, concluzii și recomandări, bibliografie cu 260 titluri, 2 anexe, 218 de pagini de text, 7 figuri, 50 de tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 160 lucrări științifice și în 1 monografie.

Cuvinte-cheie: BPOC, hipertensiune pulmonară, disfuncție endotelială, funcția pulmonară, patogenie, diagnosticul, caracteristici clinice, tratament, Valsartan, Nebivolol, Sildenafil, Vasaprostan, inhibitorii enzimei de conversie.

Domeniul de studiu: 321.07 - Ftiziopneumologie.

Scopul cercetării. Studierea aspectelor clinico-patogenice, elaborarea criteriilor de diagnosticarea precoce și optimizarea tratamentului patogenetic al hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică și patologie cardiopulmonare mixtă.

Obiectivele lucrării: Studierea hemodinamicii centrale și pulmonare, metabolismului gazos și mecanicii respirației pulmonare la pacienții cu BPOC, cardiopatie ischemică și la pacienții cu afecțiuni mixte cardio-pulmonare; estimarea capacității de difuzie pulmonare pentru CO în patologia pulmonară, cardiacă și cardiopulmonară mixtă; cercetarea disfuncției endoteliale la pacienții cu BPOC și afecțiunile mixte cardio-pulmonare; studierea efectelor antagonistului receptorilor a angiotenzinei II valsartan, beta-adrenoblocantului selectiv nebivolol, inhibitorilor enzimei de conversie a AT II (enalapril, fosnopril, moexipril), analogul prostaglandinei E1 vasaprostan și inhibitorului selectiv a fosfodiesterazei Sildenafil asupra hemodinamicii pulmonare și centrale, disfuncției endoteliale, capacității de difuzie pulmonară, mecanicii respirației și toleranței la efort fizic la pacienții cu BPOC și la pacienții cu hipertensiune pulmonară avansată; optimizarea tratamentului patogenetic combinat al hipertensiunii pulmonare, elaborarea algoritmului tratamentului al HP în afecțiunile mixte cardiopulmonare.

Noutatea științifică și semnificația teoretică. În premieră în Republica Moldova sunt studiate răspândirea, particularitățile formării și manifestările clinice și funcționale ale hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC, precum și relația hipertensiunii pulmonare cu severitatea hipoxemiei, disfuncției endoteliale, disfuncțiile ventilației pulmonare, capacității de difuzie pulmonară și stadiile BPOC. Este studiată acțiunea valsartanului, nebivololului, inhibitorilor enzimei de conversie, vasaprostanului și sildenafilului asupra funcției endoteliale, capacității de difuzie pulmonară pentru CO, toleranței la efort fizic și a tensiunii arteriale, la fel evaluată posibilitatea utilizării lor în prevenirea și tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC și hipertensiunea pulmonară avansată. În premieră a fost determinată clasificarea semnelor endoscopice ale bronșiilor, care reflectă particularitățile evoluției clinice ale BPOC.

Problema științifică soluționată în lucrare constă în determinarea particularităților dezvoltării, stabilirii și evoluției hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC, optimizarea tratamentului patogenetic al hipertensiunii pulmonare avansate, elaborarea algoritmului tratamentului al hipertensiunii pulmonare în afecțiunile cardiopulmonare mixte.

Valoarea aplicativă a lucrării: Metodele optimizate de diagnostic funcțional și regimurile farmacoterapiei combinate sunt atribuite pentru aplicare în activitatea ftiziopneumologilor, medicilor de familie, internștilor și medicilor de diagnostic funcțional.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele studiului sunt susținute prin 2 certificate de inovare, metode optimizate de diagnostic funcțional și regimurile farmacoterapiei sunt aplicate în secțiile clinice (Ftiziopneumologie Nr.1, 2 și 3) a IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” și IMSP Centrul Republican de Diagnosticare Medicală.

АННОТАЦИЯ

Константин Мартынюк „Ранняя диагностика и лечение легочной гипертензии у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких и сочетанной кардио-легочной патологией”, диссертация на соискание ученой степени доктора хабилитат медицинских наук, Кишинев, 2017.

Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов и рекомендаций, библиографии из 260 источников, 2 приложений, общий объем 218 страниц, 50 таблиц, 7 графиков. Результаты опубликованы в 160 научных работах и 1 монографии.

Область исследования: 321.07- фтизиопульмонология.

Ключевые слова: ХОБЛ, легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, функции легких, патогенез, диагностика, клиника, лечение, валсартан, небиволол, силденафил, вазапостан, ингибиторы АПФ.

Цель работы: Изучить клинко-патогенетическую характеристику легочной гипертензии, разработать критерии ранней диагностики и оптимизировать ее лечение у больных ХОБЛ и сочетанной кардио-легочной патологией.

Задачи: Изучение центральной и легочной гемодинамики, газового состава крови и механики дыхания у пациентов с ХОБЛ, ишемической болезнью сердца и у пациентов с сочетанной кардио-легочной патологией; изучение эндотелиальной дисфункции пациентов с ХОБЛ и сочетанной кардио-легочной патологией; изучение влияния антагониста рецепторов АТ-II валсартана, селективного бета-адреноблокатора небиволола, ингибиторов АПФ (эналаприла, фосиноприла, мозксиприла), селективного ингибитора ФДА силденафила и вазапостана на легочную гемодинамику, эндотелиальную функцию, диффузионную способность лёгких, толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ и идиопатической легочной гипертензией; оптимизация комбинированного патогенетического лечения легочной гипертензии у пациентов с ХОБЛ и сочетанной кардио-легочной патологией.

Научная новизна и теоретическая значимость работы: Впервые в республике Молдова изучены распространенность, особенности формирования и клинические проявления легочной гипертензии у больных ХОБЛ, взаимосвязь легочной гипертензии с тяжестью гипоксемии, эндотелиальной дисфункцией, нарушениями легочной вентиляции и диффузионной способностью легких, стадиями ХОБЛ. Изучено влияние валсартана, небиволола, силденафила, вазапостана и ингибиторов АПФ на функциональное состояние эндотелия и артериальное давление и оценена возможность их использования в профилактике и лечении легочной гипертензии у больных ХОБЛ.

Решенная научная проблема: изучены особенности и взаимосвязь легочной гипертензии с тяжестью гипоксемии, эндотелиальной дисфункцией, нарушениями легочной вентиляции и диффузионной способностью легких, стадиями ХОБЛ. Оценены эффективность и безопасность валсартана, небиволола, силденафила и ингибиторов АПФ на легочную гемодинамику, эндотелиальную функцию и диффузионную способность лёгких у пациентов с ХОБЛ и сочетанной кардио-легочной патологией.

Практическое значение: Оптимизированные методики функциональной диагностики и схемы фармакотерапии предназначены для применения в работе фтизиопневмологов, семейных врачей и врачей функциональной диагностики.

Внедрение результатов исследования: Оптимизированные методики функциональной диагностики и схемы фармакотерапии внедрены в отделения Института Фтизиопневмологии «Кирилл Драганюк» и Республиканского Медицинского Диагностического Центра, предназначены для применения в работе фтизиопневмологов, семейных врачей, врачей функциональной диагностики.

ANNOTATION

The thesis for the Degree of Doctor Habilitat of Science in Medicine „**Early diagnostic and treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mixed cardio-pulmonary pathology**” was developed by Constantin Martiniuc at the Research Institute of Phthysiopulmonology „Chiril Draganiuc” within the Department of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Chisinau, 2017. **The thesis consists** of an introduction, 5 chapters, conclusions and recommendations, bibliography of 260 titles, 2 annexes, total volume of 218 pages of basic text, 50 tables and 7 figures. The obtained results are published in 160 scientific works and 1 monography. **Field of study:** 321.07 - phthysiopneumology.

Key words: COPD, pulmonary hypertension, endothelial dysfunction, pulmonary function, pathogenesis, diagnosis, clinical features, treatment, valsartan, nebivolol, sildenafil, vasaprostan, ACE inhibitors.

Purpose of the thesis: To study pulmonary hypertension pathogenetic characteristics, elaborate early diagnostic criteria and to optimize treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mixed cardio-pulmonary pathology.

Objectives: Estimation of central and pulmonary hemodynamics, gases metabolism and pulmonary ventilation parameters in patients with COPD; evaluation of central and pulmonary hemodynamics, gases metabolism and pulmonary ventilation parameters in patients with coronary heart disease, in patients COLD and mixed cardio-pulmonary pathology; study of endothelial dysfunction in patients with COLD; effectiveness of valsartan, nebivolol, ACE inhibitors, sildenafil and vasaprostan in correction of pulmonary hypertension, endothelial dysfunction, pulmonary ventilation disturbances, pulmonary diffusion capacity in COPD and mixed pathology, in patients with idiopathic pulmonary hypertension; optimizing of pulmonary hypertension pathogenetic treatment in patients with COPD and mixed cardio-pulmonary pathology.

Scientific novelty and originality: For the first time in Republic of Moldova were obtained data, that characterized frequency, structure, forming particularities, clinical manifestations of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Also for the first time were estimated connection between the grade of pulmonary hypertension and hypoxemia severity, endothelial dysfunction, pulmonary ventilation disturbances, pulmonary diffusion capacity and COPD stages. There were evaluated efficacy of treatment with valsartan, nebivolol, sildenafil, vasaprostan and ACE inhibitors (enalapril, fosinopril, moexipril) on endothelial functional status, systemic arterial pressure and estimated possibility of their using in prevention and treatment of secondary pulmonary hypertension in patients chronic obstructive pulmonary disease.

Scientific problem solved: Early diagnostic and pathogenetic treatment of secondary pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mixed cardio-pulmonary pathology leads to reduction of severe cardio-vascular complications such as congestive heart failure and sudden death, considerable improves patients survival.

Value of the work: According to obtained results, taking in account individual pharmacological response, there were elaborated methods of efficacy prognosis in prevention and treatment of secondary pulmonary hypertension in patients with COPD and mixed cardio-pulmonary pathology.

Implementation of scientific results: Obtained results were implemented in three clinical departments of Research Institute of Phthysiopneumology „Chiril Draganiuc”; two departments of functional diagnostic (including Department of Ecocardiography and Doppler ultrasound with high resolution) of Republic Diagnostic Centre, Republic of Moldova.

Lista abrevierilor

6 - MWD – testul de mers plat de 6 min
BPOC – bronhopneumopatie obstructivă cronică
CRF – capacitatea reziduală funcțională
CVP – capacitatea vitală pulmonară
CVPF – capacitatea vitală pulmonară forțată
Das – diametrul atriului stâng
DC – debitul cardiac
DLCOc – capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon
DLCOc/VA – raport capacitatea de difuzie a CO/ volumul alveolar
DTD – diametrul telediastolic
DTS – diametrul telesistolic
ERS – Societatea Europeană de Respirologie
ERV – volum expirator de rezervă
FCC – frecvența contracțiilor cardiace
FE – fracția de ejecție
FMR – frecvența mișcărilor respiratorii
FRC – capacitatea reziduală funcțională
GOLD – Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GPAvd – grosimea peretelui anterior
GPPvs – grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng
GS – gradientul sistolic a presiunii între ventriculul drept și artera pulmonară
GSIV – grosimea septului interventricular
HP – hipertensiunea pulmonară secundară
IC – indexul cardiac
IFE – indicele funcției endoteliului
MEF₂₅ – debitul expirator maxim instantaneu la 25% CVPF
MEF₅₀ – debitul expirator maxim instantaneu la 50% CVPF
MEF₇₅ – debitul expirator maxim instantaneu la 75% CVPF
MVR – minut-volumul respirator
NYHA – clasificarea funcțională a insuficienței cardiace
PDAP – presiunea diastolică în artera pulmonară
PEF – debit expirator maxim
PMAP – presiunea medie în artera pulmonară
PSAP – presiunea sistolică în artera pulmonară
Reff - rezistența efectivă la flux în căile aeriene
RPVT – rezistența periferică vasculară totală
Rtot – rezistența globală la flux în căile aeriene
RV – volumul rezidual
RV/TLC – raport volumul rezidual / capacitatea pulmonară totală
RVP – rezistența vasculară pulmonară
SaO₂ – saturația cu oxigen a sângelui arterial sistemic
TA – tensiunea arterială
TAFP – timpul de accelerare a fluxului pulmonar
TDFP – timpul de decelerare a fluxului pulmonar,
TLC (CPT) – capacitatea pulmonară totală
TRI – timpul relaxării izovolumetrice a ventriculului drept
TT – testul Tiffeneau (VEMS/CVP)
VA – volumul gazos alveolar
VD – ventricolul drept
VEMS (VEF₁) – volumul expirator maxim pe secundă
VER – volumul expirator de rezervă
VR – volumul rezidual
VS – ventricolul stâng
VTD – volumul telediastolic
VTS – volumul telesistolic