

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

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.233-007.272-036.12:616.131-008

MARTÎNIUC CONSTANTIN

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

321.07 - FTIZIOPNEUMOLOGIE

Teza de doctor habilitat în medicină

Consultant științific
doctor habilitat în medicină,
profesor universitar

MATCOVSCHI SERGIU

Consultant științific
doctor habilitat în medicină,
conferențiar universitar

GRIB LIVI

Autorul:
dr. în medicină, conf. cercetător

MARTÎNIUC CONSTANTIN

CHIȘINĂU 2017

© **Constantin Martîniuc**

CUPRINS

ADNOTARE (română)	6
АННОТАЦИЯ (rusă)	7
ANNOTATION (engleză)	8
LISTA ABREVIERILOR.....	9
INTRODUCERE	11
1. PATOGENIA, DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ȘI AFECȚIUNILE CARDIOPULMONARE MIXTE	
1.1. Date generale, aspectele fiziopatologice, mecanisme compensatorii	23
1.2. Clasificarea, particularități clinico-evolutive, paraclinice, factorii de risc și condițiile clinice asociate	30
1.3. Abordări contemporane de diagnostic și tratament al hipertensiunii pulmonare la pacienții cu afecțiunile pulmonare obstructive cronice.....	40
1.4. Concluzii la capitolul 1.....	54
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	
2.1. Metodele clinice	56
2.2. Metodele instrumentale	57
2.3. Tratamentul hipertensiunii pulmonare	61
2.4. Metodele de prelucrarea statistică	62
2.5. Concluzii la capitolul 2.....	64
3. DIAGNOSTICUL HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVA CRONICĂ	
3.1. Incidența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică din instituțiile specializate	65
3.2. Manifestările clinice ale hipertensiunii pulmonare în funcție de fenotip și stadiile evolutive a bronhopneumopatiei obstructive cronice.....	66
3.3. Exprimarea hipertensiunii pulmonare în funcție de fenotip și severitatea bronhopneumopatiei obstructive cronice	80
3.4. Caracteristica funcției transfer-factorului pulmonar la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică cu hipertensiune pulmonară	87
3.5. Analiza modificărilor electrocardiogramei standard.....	89
3.6. Analiza parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare	91

3.7. Toleranța la efort fizic a pacienților în dependență de fenotip și gradul de severitate a bronhopneumopatiei obstructive cronice, estimată utilizând 6-MWT și cicloergometria	95
3.8. Caracteristica funcției endoteliale la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică după metoda neinvazivă	97
3.9. Corelația dintre hipertensiune pulmonară și parametrii clinico-funcționali cercetați la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică.....	99
3.9.1. Cercetarea bronhologică la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică...	102
3.9.2. Concluzii la capitolul 3	108
4. DIAGNOSTICUL HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU CARDIOPATIE ISCHEMICĂ ȘI LA PACIENȚII CU PATOLOGIA CARDIOPULMONARĂ MIXTĂ	
4.1. Hemodinamica centrală la pacienții cu cardiopatie ischemică.....	111
4.2. Studiarea fluxului sistolic în artera pulmonară cu aplicarea Doppler Ecocardiografiei la pacienții cu cardiopatie ischemică	113
4.3. Analiza perioadelor sistolei a ventriculului drept.....	113
4.4. Cercetarea funcției respirației pulmonare la pacienții cu cardiopatie ischemică	115
4.5. Hemodinamica centrală la pacienții cu cardiopatie ischemică și bronhopneumopatie obstructivă cronică.....	119
4.6. Dereglările funcției respirației pulmonare la pacienții cu cardiopatie ischemică și bronhopneumopatie obstructivă cronică	121
4.7. Caracteristica funcției transfer-factorului pulmonar la pacienții cu cardiopatie ischemică și bronhopneumopatie obstructivă cronică	124
4.8. Concluzii la capitolul 4.....	130
5. EFICACITATEA TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS A HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ȘI HIPERTENSIUNE PULMONARĂ IDIOPATICĂ	
5.1. Eficacitatea valsartanului în tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică	131
5.2. Inofensivitatea și eficacitatea nebivololului în tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică	138
5.3. Inofensivitatea și eficacitatea inhibitorilor enzimei de conversie în tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică.....	141

5.4. Eficacitatea sildenafilului și vasaprostanului în tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu hipertensiune pulmonară idiopatică.....	147
5.5. Concluzii la capitolul 5.....	161
6. SINTEZA REZULTATELOR.....	163
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	171
BIBLIOGRAFIE.....	175
ANEXE.....	195
Anexa 1 - 2 Certificate de inovator.....	195
Anexa 3 - 6 Acte de implementare	211
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	215
CV AUTORULUI.....	216

ADNOTARE

Constantin Martîniuc „Diagnosticul precoce și tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie 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 text, 6 figuri, 60 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: Studiarea aspectelor clinico-patogenice, elaborarea criteriilor de diagnosticarea precoce și optimizarea tratamentului patogenetic al hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică și afecțiunile cardiopulmonare mixte.

Obiectivele lucrării: Studiarea 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 la pacienții cu BPOC și tratamentului HP la afecțiunile cardiopulmonare mixte.

Noutatea științifică și semnificația teoretică. În premieră în Republica Moldova sunt studiate raspândirea, 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 de tratament 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, 60 таблиц, 6 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 клинико-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, мозексиприла), 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, 60 tables and 6 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

BORG – scala Borg

BPOC – bronhopneumopatie obstructivă cronică

CI – capacitatea inspiratorie

CRF – capacitatea reziduală funcțională

CVP – capacitatea vitală pulmonară

CVPF – capacitatea vitală pulmonară forțată

Dao – diametrul aortei

Das – diametrul atrului 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

FR – frecvența respirației

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

IndE – indexul de ejecție

MEF₂₅ – debitul expirator maxim instantaneu la 25% CVPF

MEF₅₀ – debitul expirator maxim instantaneu la 50% CVPF
MEF₇₅ – debitul expirator maxim instantaneu la 75% CVPF
MMEF – debitul expirator maxim instantaneu la 25%-75% CVPF
mMRC – modified Medical Research Council Scale
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
SATI – Secția de Anestezie și Terapie Intensivă
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

INTRODUCERE

Actualitatea temei: Hipertensiunea pulmonară și cardiopatia pulmonară sunt printre cele mai frecvente cauze de invalidizare precoce și mortalitate a pacienților cu bronhopneumopatie obstructivă cronică [1,5,17,21,227,232,233]. După datele literaturii, BPOC este asociată cu hipertensiune pulmonară în 30-50 (60)% de cazuri [54,55,17,97,114]. Pronosticul vital al pacienților cu BPOC devine nefavorabil la asocierea hipertensiunii pulmonare și dezvoltarea insuficienței cardiace congestive.

Atitudinea față de hipertensiunea pulmonară din BPOC este foarte diferită și neunivocă. Există opinie că HP este un mecanism de compensare la pacienții cu afecțiuni bronho-pulmonare. Examenul morfologic la pacienții cu HP depistează foarte frecvent hipertrofia pronunțată a tunicii medii și interne a arterelor pulmonare mici, care, posibil, apare în urma vasoconstricției [5,124,131]. Până în prezent se discută intens faptul dacă spasmul arterelor pulmonare este cauza primară a maladiei sau acesta apare în urma progresării ei. Indiferent de aceste controverse, vasoconstricția se consideră la moment ca fiind una din cele mai importante verigi patogenice ale hipertensiunii pulmonare [5,15,16]. Circulația pulmonară diferă de cea sistemică prin rezistență precapilară mult mai redusă, moment prin care în condiții fiziologice presiunea în artera pulmonară este puțin mai mare decât presiunea capilară medie. Adițional, vasoconstricția hipoxică nu se întâlnește în alte organe decât în plămâni.

Poate de aceea până în prezent nu există o opinie unică privind necesitatea și metodele de tratament al hipertensiunii pulmonare din BPOC. De exemplu, nu s-au precizat rațiunile pentru diagnosticarea dirijată a hipertensiunii pulmonare la toți pacienții cu BPOC și de a indica tratamentul, ce vizează anume hipertensiune pulmonară, sau de prelungit terapia tradițională până la dezvoltarea cordului pulmonar [1,6,12,14]. S-a constatat că supraviețuirea pe parcursul a 5 ani a pacienților cu BPOC este de 36% printre bolnavii cu presiunea pulmonară medie în artera pulmonară de peste 45 mmHg și, respectiv, de 62 % printre persoanele cu presiunea medie în artera pulmonară < 25 mmHg [2,6,12,52,132,134]. 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 [205], a fost confirmată valoarea pronostică semnificativă a prezenței hipertensiunii pulmonare și a disfuncției ventriculului drept pentru supraviețuirea prin BPOC.

Neclare rămân în continuare cauzele scăderii declinului funcției contractile a ventriculului drept, precum 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 ventriculul drept poate suporta o

suprasolicitare cu presiunea, care depășește de 2-3 ori cifrele normative, fără ca acesta să prezinte semne de decompensare [6,132,134]. În același timp este un fapt confirmat, că la acutizarea procesului de inflamație la pacienții cu BPOC, în prezența insuficienței respiratorii pronunțate și în debutul decompensării cordului pulmonar cronic, hipertensiunea pulmonară nu atinge cifre înalte, iar presiunea din artera pulmonară se ridică în mediu cu până la 45-50 mmHg [16,123]. De aceea este greu de explicat faptul, prin ce mecanisme hipertensiunea pulmonară poate cauza disfuncția VD și scăderea considerabilă a contractilității lui.

Studierea rolului sistemului renină - angiotenzină - aldosteron (SRAA) în apariția și progresarea HP prezintă un interes aparte. Rezultatele cercetărilor sub acest aspect ar putea determina tactica tratamentului pacienților cu HP [39,60,90,200,221], mai ales în condiția când până în prezent patogenia acestei maladii rămâne în obscuritate și deci nu se poate vorbi de o abordare standardizată a tratamentului indicat pacienților cu această maladie complexă [57,60,61].

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 [55,60,61,65], dar cu referire la utilizarea lor pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare, evidențele sunt mai puțin elocvente. În diverse experimente a fost demonstrat rolul inhibitorilor enzimei de conversie în prevenirea dezvoltării hipertensiunii pulmonare în hipoxia cronică, de exemplu, utilizarea cilazapriei în hipertensiunea pulmonară hipoxică cronică duce la micșorarea hipertrofiei tunicii medii a vaselor pulmonare [29,31,32]. Există opinia precum nu atât de important este efectul vasodilatator al IEC, cât posibilitatea activității lor humorale. În acest caz este posibilă utilizarea dozelor cu mult mai mici de IEC, pentru a reuși blocarea SRAA și concomitent a activa prin bradichinină calea endotelială de formare a L - argininei /oxidului nitric (II), dar pe de altă parte - nu a provoca o hipotensiune sistemică nedorită pentru a influența pozitiv asupra stării pacienților cu hipertensiune pulmonară avansată [56,57].

La pacienții cu BPOC stresul hemodinamic sau hipoxia duc la alterarea endoteliului vaselor pulmonare mici și medii și, prin urmare, la micșorarea eliminării factorului endotelial - dependent de relaxare (EDFR); ulterior survine diminuarea vasodilatării, cauzate de EDFR și creșterea rezistenței vaselor pulmonare. Disfuncția endotelială în vasele pulmonare mici și medii se depistează, atât în stadiul terminal al BPOC, cât și la etapele incipiente ale maladii [226].

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

Actualitatea problemei constă în faptul, că, în pofida anumitor succese, obținute în domeniul corecției medicamentoase a complicațiilor cardio-vasculare 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 dezvoltate a HP și formarea cardiomiopatiei pulmonare, din acest motiv rezultatele de termen scurt și efectele terapiei de durată rămân nesatisfăcătoare [4,17,70,174,175,179,181,228].

Scopul lucrării:

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

Obiectivele lucrării:

1. Studiarea 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. Studiarea hemodinamicii centrale și pulmonare, metabolismului gazos, mecanicii respirației pulmonare la pacienții cu BPOC în acociere cu cardiopatia ischemică.
4. Estimarea capacității de difuzie alveolo-capilară a gazelor (transfer-factorului pulmonar) în patologie pulmonară, cardiacă și cardiopulmonară mixtă.
5. Cercetarea disfuncției endoteliale la pacienții cu BPOC și patologia cardio-pulmonară mixtă.
6. Determinarea efectelor antagonistului receptorilor 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 a AT II (moexipril, enalapril, fosinopril), asupra hemodinamicii pulmonare, disfuncției endoteliale și capacității de difuzie pulmonar la pacienții cu BPOC .
8. Studiarea 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 vasaprostan și inhibitorului selectiv fosfodiesterazei sildenafil asupra hemodinamicii pulmonare, disfuncției endoteliale și capacității de difuzie pulmonară la pacienții cu hipertensiune pulmonară avansată.

10. Optimizarea tratamentului patogenetic combinat al hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC și tratamentului al 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, inhibitorilor enzimei de conversie a AT II - 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 în Republica Moldova s-a studiat răspândirea, particularitățile stabilirii și manifestările clinice ale hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC, precum și relația HP cu severitatea hipoxemiei, disfuncției endoteliale, disfuncțiile ventilației pulmonare, capacității de difuzie a plămânilor și stadiile BPOC. În cercetare în premieră au fost utilizate metodele neinvazive contemporane pentru a determina disfuncția endotelială în BPOC și la afecțiunile cardiopulmonare mixte pentru a estima pronosticul vital și, în urmărire, a îmbunătăți șansele de supraviețuire a pacienților cu patologia dată. În premieră s-a efectuat analiza multifactorială a HP și estimarea complexă a indicilor structural - funcționali a ventriculului drept și circuitului mic la diferite etape ale bronhopneumopatiei cronice obstructive. În premieră au fost cercetate efectele inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei II (IEC) moexipril, fosinopril și enalapril asupra capacității de difuzie pulmonare pentru oxidul de carbon (CO). Au fost relevate predictorii instalării formelor stabile a hipertensiunii pulmonare în BPOC și în patologia cardiopulmonară mixtă. În premieră a fost studiată acțiunea inhibitorilor enzimei de conversie a AT II (moexipril, fosinopril, enalapril), beta-adrenoblocantului ultraselectiv nebivolol; inhibitorului selectiv a fosfodiesterazei sildenafil și analogului prostaglandinei E₁ vasaprostan asupra disfuncției endoteliale și rigidității vasculare la pacienți cu BPOC. În premieră a fost estimată acțiunea antagonistului receptorilor angiotenzinei II valsartan asupra presiunii sistolice și medii în artera pulmonară, funcției endoteliale, toleranței la efort fizic și asupra tensiunii arteriale. De asemenea, a fost evaluată posibilitatea utilizării preparatelor în prevenirea și tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC.

Problema științifică soluționată în lucrare constă în determinarea particularităților dezvoltării, stabilirii și evoluției hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică, optimizarea tratamentului patogenetic al hipertensiunii pulmonare, elaborarea algoritmului de tratament complex al hipertensiunii pulmonare în afecțiunile cardiopulmonare mixte.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: În aspect teoretic, au fost acumulate și expuse date noi referitoare la răspândirea, particularitățile stabilirii și manifestările clinice ale hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC și afecțiunile cardiopulmonare mixte, precum și relația hipertensiunii pulmonare cu severitatea hipoxemiei, disfuncția endotelială, parametrii ventilației pulmonare, capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO și stadiile BPOC. Diagnosticarea precoce a hipertensiunii pulmonare, disfuncției endoteliale, dereglărilor incipiente a hemodinamicii pulmonare și capacității de difuzie pulmonare va spori semnificativ eficacitatea tratamentului patogenetic a bronhopneumopatiei pulmonare obstructive cronice și a afecțiunilor cardiopulmonare mixte. Estimarea disfuncției endoteliale vasculare ne permite să concretizăm opiniile despre patogenia modificărilor structural-funcționale a cordului (în deosebi a ventriculului drept) în BPOC, și este foarte importantă pentru ajustarea tratamentului medicamentos adecvat. Dinamica parametrilor transfer-factorului pulmonar în urma tratamentului cu beta-blocantul ultraselectiv nebivolol, inhibitorii enzimei de conversie, antagonistul receptorilor a angiotenzinei II valsartan, inhibitorul selectiv a fosfodiesterazei sildenafil, analogul prostaglandinei E₁ vasoprostan și alte vasodilatatoare este foarte importantă pentru determinarea pronosticului individual a pacientului și prevenirea apariției precoce a insuficienței ventriculare drepte. Rezultatele cercetărilor ne vor oferi posibilități noi pentru optimizarea eficacității măsurilor curative, orientate la prevenirea dezvoltării modificărilor ireversibile a sistemului cardio-vascular în bronhopneumopatia obstructivă cronică.

Aprobarea rezultatelor științifice: Principiile de bază stipulate în lucrare au fost prezentate și discutate la următoarele foruri științifice: 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. Mecanisme morfofuncționale 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 Publică”. Chișinău, 1996; 4th 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 ftizio pneumologilor, consacrată aniversării a 40 ani a Institutului de ftizio pneumologie. 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, посвященная 80-летию Центрального НИИ туберкулеза РАМН А.Г.Хоменко. Актуальные проблемы фтизиатрии. Москва, 2001; Conferința științifico - practică anuală Institutului de Ftizio pneumologie. 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 Ftizio pneumologie. Actualități în diagnosticul și tratamentul tuberculozei și bolilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2002; Conferința a III de urologie, conferința II de hefrologie, 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 Ftizio pneumologie 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 ftizio pneumologie 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, 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. 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.

Publicații la tema tezei: La subiectul tezei au fost publicate: 46 articole, 64 teze și 1 monografie. În reviste științifice naționale recenzate au fost publicate 14 articole, 16 articole fără coautori (Categorie B - 19 , Categorie C - 7).

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

Sumarul compartimentelor tezei

Teza este expusă pe 218 pagini și constă din introducere, reviu bibliografic (Capitolul 1), material și metode de cercetare (Capitolul 2), descrierea și analiza rezultatelor cercetării (Capitole 3, 4, și 5), concluzii generale și recomandări practice și bibliografie constituită din 260 titluri, 4 anexe, 7 figuri, și 55 tabele.

În Introducere este argumentată actualitatea problemei abordate, sunt formulate scopul și obiectivele cercetării, noutatea științifică, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor, publicațiile la tema tezei și rezumatul tezei pe capitole.

Capitolul 1 „Caracteristica clinico-patogenetică și optimizarea tratamentului hipertensiunii pulmonare la bolnavii cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (revista literaturii)” prezintă analiza critică a surselor accesibile ce țin de tematica cercetării, din care numai 34 sunt autohtone, și 226 - 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 în diagnosticul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC. Capitolul conține o sinteză a rezultatelor expuse în literatura de specialitate privind clasificarea, particularități clinico-evolutive, paraclinice, factorii de risc și condițiile clinice asociate a HP. Destul de competent și critic sunt prezentate informațiile care se referă la momentele diagnostice și curative a 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 hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC și patologia cardiopulmonară mixtă, influenței diferitor regime terapeutice.

Capitolul 2 „Materialul și metodele de cercetare”. Sunt prezentate caracteristica generală a pacienților incluși în studiu, metodele de tratament, designul 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 a pacienților spitalizați în secțiile clinice ale IMSP Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, inclusiv: metodele instrumentale (pulsoximetria, spirometria, bodipletismografia, determinarea capacității de difuzie pulmonară pentru CO, radiografia cutiei toracice, metodele microbiologice, endoscopice (fibrobronhoscopie), estimarea funcției endoteliale cu aplicarea fotopletismografiei computerizate și ultrasunetului de rezoluție înaltă; electrocardiografie și Ecocardiografie cu Doppler. Pacienții, incluși în studiu, au fost repartizați în loturile de bază și de referință în dependență de regimurile terapeutice administrate.

Capitolul 3 „Diagnosticul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC” este destinat evaluării particularităților BPOC la pacienții cu hipertensiune pulmonară, evoluției formelor severe a maladiei, frecvenței complicațiilor BPOC și corecției algoritmului curativ - diagnostic. Rezultatele expuse în acest compartiment și analiza lor demonstrează, că în BPOC (tip B, C și D) se constată hipertensiune pulmonară la **toți** pacienții cu BPOC: HP ușoară la 89% pacienții (PSAP<55 mmHg), HP moderată la 11% pacienții (PSAP>55 mmHg). Concomitent cu progresarea obstrucției bronșice, hiperinflației pulmonare, creșterii emfizemului pulmonar are loc majorarea presiunii în artera pulmonară. Analiza modificărilor ECG în dependență de fenotip BPOC a relevat frecvența mai înaltă a devierilor în grupul pacienților de tip emfizematos în comparație cu tipurile bronșitic și mixt. Cele mai înalte valori ale presiunii sistolice în artera pulmonară s-au relevat la pacienții cu formele 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, respectiv, $27,95 \pm 3,52$ mmHg și $102,65 \pm 16,06$ msec. Dimensiunile ventriculului drept au fost depistate moderat crescute (diametrul telediastolic a VD a constituit $29,91 \pm 4,56$ mm și varia între 17,5 și 43,0 (!) mm). Analiza comparativă a modificărilor hemodinamicii la pacienții cu HP ușoară (PSAP<55 mmHg) cu HP moderată (PSAP>55 mmHg) nu a relevat diferența semnificativă, s-au observat unele tendințe spre hipertrofie ventriculară dreaptă (PAVD valorile medii $8,34 \pm 0,85$ mm) și spre dilatarea camerei VD ($28,7 \pm 4,04$ mm) ($p > 0,05$).

Analiza toleranței la efort fizic în dependență de fenotipul BPOC a demonstrat, că cele mai semnificative modificări s-au observat la pacienții de tip emfizematos și mixt. Ca și parametrii hemodinamicii centrale și pulmonare, rezultatele analizei toleranței la efort fizic, dependent de gradul de severitate (tip BPOC conform GOLD), a relevat, că în grupul D comparativ cu grupurile B și C, toți indicatorii cantitativi erau cu mult mai reduși. S-a confirmat,

că la pacienții cu BPOC rigiditatea arterială are corelație strânsă cu disfuncția endotelială. Posibil, anume dezvoltarea rigidității arteriale și disfuncției endoteliale este *veriga de conexiune* între afecțiunile cardio-vasculare și BPOC. Modificările rigidității arteriale are nu numai valoarea prognostică, dar și influență asupra abordărilor terapeutice în cadrul tratamentului afecțiunilor aparatului respirator.

Analiza de corelare a relevat interconexiuni ai hiperinflației pulmonare cu remodelarea arteriilor pulmonare, precum și cu apariția semnelor certe de HP. La modificări obstructive pronunțate numai apariția semnelor funcționale a emfizemului pulmonar (hiperinflația pulmonară, scăderea raportului DLCOc/VA) poate fi însoțită de HP. Cea mai evidentă corelare la pacienții cu BPOC în faza de remisie are loc între PMAP și RV/TLC ca markerul de hiperinflație (emfizemului) ($r=0,37$) și Reff ($r=0,39$), fiind un indicator al dereglărilor obstructive. Criteriul de prognostic a nivelului $PMAP > 25$ mmHg sunt $RV/TLC > 50\%$ și $Reff < 48\%$ de la valori convenite. Indicii RV/TLC și Reff pot fi utilizați în calitate de screening diagnostic a nivelului HP la pacienții cu BPOC în faza de remisie. Creșterea PMAP și PSAP este însoțită de scăderea neliniară a indicilor de viteză a respirației pulmonare, valorii VEMS și ventilației maxime pulmonare la scăderea indicelui MEF_{25} . La valori VEMS sub 50%, PMAP crește respectiv mai mult de 26 mmHg.

În **Capitolul 4 „ Hemodinamica centrală și respirația pulmonară la pacienții cu cardiopatie ischemică și patologia cardiopulmonară mixtă”** sunt prezentate rezultatele determinării parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare, stimării *calitative și cantitative* a formei fluxului sistolic în tractul de ejecție al VD și în orificiul valvulelor pulmonare, analizei perioadelor sistolei a VD și indicii respirației pulmonare la pacienții cu cardiopatie ischemică. S-a remarcat, că la pacienții cu CPI și insuficiența cardiacă ușoară sau moderată forma fluxului sistolic în artera pulmonară, scăderea valorilor TAFP sub 100 msec, prezența regurgitației tricuspide - indică în favoarea valorilor ridicate ale presiunii sistolice în artera pulmonară. Concomitent cu reducerea neînsemnată a perioadelor relaxării izometrice și fazei de tensiune a VD se constată și o scădere neînsemnată a vitezei maxime de umplere rapidă a VD ($< 1,5$ om/sec), care indirect arată micșorarea capacității de contracție a VD. Reducerea considerabilă a vitezei medii de umplere lentă a VD (norma $0,46 \pm 0,07$ om/sec) constată creșterea tonusului arteriolelor pulmonare și precapilarelor sau obliterarea respindită a rețelei vasculare a plămînilor. Astfel, analiza perioadelor sistolei VD a determinat semne de majorare a PAPs (la unii pacienți - valori severe) și creșterea tonusului arteriolelor pulmonare și precapilarilor.

Analiza parametrilor respirației pulmonare a demonstrat, că hipoxemia arterială de gradul I a fost constatată la 37 pacienți (69,8%), de gradul II - la 13 pacienți (24,5%) și numai la 3

pacienți (5,7%) hipoxemie arterială nu a fost depistată. A fost determinați și alți indici, care afirmă includerea mecanismelor de compensație a hipoxiei: acidoza metabolică (62,2% pacienți), alcaloză respiratorie (77,3% pacienți), alcaloza metabolică în combinație cu acidoză respiratorie compensatorie (9,4% pacienți) și numai la 7 bolnavi (13,2%) s-a constatat EAB normal pe fondul hipoxemiei arteriale.

Cercetarea parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare **la pacienții cu cardiopatie ischemică în asocierea cu BPOC** a depistat valori considerabil mai crescute în comparație cu grupele I (BPOC) și II (BPOC și CPI). S-a depistat hipertrofia miocardului VS la majoritatea (70%) din pacienți (GPPvs varia între 7,0 și 14,9 mm, iar GSIV atingea 16,0 mm(!). Evident s-a observat tendința spre dilatarea AS (varia de la 22,4 mm până la 56,0 mm). Funcția de contractilitate a miocardului VS (FE, Vcf, delta S), ca și în grupele I și II a fost satisfăcătoare. Dimensiunile camerelor AS și VS nu depășeau limitele permise conform vârstei, iar tendințele spre dilatarea și hipertrofia a VD, comparativ cu grupele I și II, a fost mai pronunțate. Așa DTDvd > 26 mm a fost depistat la 15 (46,9%) și GPAvd > 6 mm - la 9 (28,1%) pacienți. Hipertrofia miocardului VS electrocardiografic (criteriul 3 - 1 al codului Minnesota) s-a constatat numai la un pacient (2%) din grupa I și la 2 pacienți din grupa a III-ea. Hipertrofia miocardului VD electrocardiografic (criteriul 3 - 2 al codului Minnesota) nu s-a depistat nici la un pacient. Concomitent ecocardiografic hipertrofia VS a fost depistată în grupa III - de la 56,2 % până la 81,2%. Ecocardiografic hipertrofia VD a fost înregistrată la 20,8 și 28,1% (grupele II și III respectiv). Rezultatele obținute confirmă faptul, că electrocardiografia în diagnosticarea hipertrofiei VS și, mai ales, a VD nu este cea mai informativă metodă, mai ales la etapele inițiale ale cardiopatiei ischemice și BPOC.

Capitolul 5 „Eficacitatea tratamentului medicamentos a hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC și hipertensiune pulmonară idiopatică”. Analiza siguranței și eficacității utilizării **valsartanului** la pacienții cu BPOC nu a relevat agravarea evoluției BPOC și sindromului bronhoobstructiv pe parcursul a 5 săptămâni de tratament. Dinamica semnificativă a presiunii sistolice, medii în artera pulmonară și a timpului de accelerare a fluxului pulmonar după tratamentul cu valsartan prezintă interes practic. PSAP s-a micșorat de la 31,6-60,0 mmHg (medie 42,31±6,35 mmHg) inițial până la 29,0-50,0 mmHg (medie 48,50±4,49 mmHg (p<0,0001) după tratament, PMAP – de la 27,11±5,12 mmHg până la 21,35±4,07 (p<0,05), paralel cu creșterea semnificativă a timpului de accelerare a fluxului pulmonar - 102,09±13,44 msec vs 115,24±13,17 msec (p<0,0001), ce este foarte favorabil pentru pronosticul și supraviețuirea pacienților cu formele grave de BPOC. S-a relevat (în baza Duplex ultrasonor) dinamică pozitivă a funcției endoteliale în urmă tratamentului: indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale după proba cu hiperemie reactivă considerabil (dublu) au crescut de la 6,37±10,84%

(cu variațiile -13,6 - 29,4%) inițial până la $3,92 \pm 9,97\%$ (-5,7-34,5 respectiv) ($p < 0,005$) după tratament. Funcția respirației pulmonare și rezistența bronșică (după rezultatele bodipletismografiei generale) a demonstrat dinamica pozitivă după 5 săptămâni de tratament cu valsartan a valorilor capacității funcționale reziduale, capacității vitale pulmonare, capacității totale pulmonare, volumului rezidual pulmonar; rezistenței bronșiale totale, capacității de difuzie pulmonară pentru CO sau transfer-factorului și proporției DLCOc/VA ($p < 0,05$). Pragul statistic semnificativ au atins valorile rezistenței bronșiale totale, capacității de difuzie pulmonară pentru CO și raportului DLCOc/VA ($p < 0,05$), ce este foarte actual pentru pronosticul și supravețuirea pacienților cu sindromul bronho-obstructiv avansat. Analiza comparativă a toleranței la efort fizic după tratamentul cu valsartan a evidențiat unele tendințe spre creșterea intensității ultimului efort, a SaO_2 , valorilor FCC la ultimul efort, paralel cu scăderea FCC medii în urmă tratamentului cu 7-12%. Pragul semnificativ au atins valorile probei de mers plat de 6 min și duratei totale a efortului fizic final efectuat ($p < 0,001$).

Analiza eficienței tratamentului de scurtă durată cu β -blocantul ultraselectiv **nebivolol** a demonstrat, că preparatul reduce considerabil presiunea sistolică și medie în artera pulmonară paralel cu creșterea timpului de accelerare a fluxului pulmonar și semnificativ ameliorează capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO, rezistența bronșală totală și toleranța la efort fizic, ce este foarte actual pentru supraviețuirea pacienților cu BPOC. Paralel a fost relevat, că tratamentul cu nebivolol nu provoacă agravarea permeabilității bronșiale, considerabil ameliorează indicatorii funcției endoteliale, benefic acționează asupra rigidității peretelui arterial al vaselor pulmonare mici și medii, ce permite astfel reducerea ponderii complicațiilor vasculare.

Analiza eficacității utilizării *inhibitorului enzimei de conversie* **enalapril** în tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC a relevat scăderea semnificativă a TAS - cu 11,4% și a TAD - cu 9,5% . Estimarea cantitativă a relevat dinamica considerabilă a nivelului a PSAP (de la $46,3 \pm 3,3$ mmHg inițial până la $32,1 \pm 2,6$ mmHg după tratament, $p < 0,01$) și PMAP (de la $26,7 \pm 3,2$ mmHg inițial până la $23,2 \pm 2,6$ mmHg după tratament, $p < 0,01$). Paralel s-a observat scăderea semnificativă a RPT și rezistenței vasculare totale (respectiv $386,5 \pm 22,7$ vs. $230,4 \pm 12,0$ dyn·sec·cm⁻⁵, $p < 0,05$ și $3200,4 \pm 54,0$ vs. $1850,5 \pm 75,9$ dyn·sec·cm⁻⁵, $p < 0,05$).

În urma tratamentului cu **moexipril** s-au observat diminuarea statistic semnificativă a TAS și TAD respectiv cu 12,9% și 10,2 %, care s-a asociat cu micșorarea PSAP ($42,1 \pm 1,1$ vs. $28,2 \pm 0,8$ mm Hg, $P < 0,01$), PMAP (de la $28,0 \pm 4,5$ mm Hg inițial până la $23,4 \pm 2,1$ mm Hg după tratament, $p < 0,05$ și a RPT ($424,5 \pm 25,0$ vs. $226,6 \pm 15,5$ dyn·sec·cm⁻⁵, $p < 0,05$). În lotul de pacienți, tratați cu **fosinopril**, rezultatele au arătat o scădere 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 $35,3 \pm 3,07$ mmHg până la $23,1 \pm 2,64$ ($p < 0,01$), PAPm (de la $28,0 \pm 4,5$ mm Hg inițial până la $23,4 \pm 2,1$ mmHg după tratament, $p < 0,05$ și a RPT ($424,5 \pm 25,0$ vs. $226,6 \pm 15,5$ dyn·sec·cm⁻⁵, $p < 0,05$). La fel s-a evidențiat o corelație inversă proporțională între TAFP și PSAP la toți pacienții, incluși în studiu. S-a dovedit, că hipertrofia ventriculară dreaptă este un semn tardiv și neobligatoriu a dereglărilor hemodinamicii centrale și celei pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatii obstructive cronice în asocierea cu hipertensiune arterială, ce încă o dată confirmă ipoteza, că momentul de bază în stabilirea și progresarea devierilor hemodinamicii pulmonare este ridicarea stabilă a presiunii sistolice și medii în artera pulmonară.

Analiza eficacității utilizării analogului prostaglandinei E₁ **vasaprostan** și inhibitorului selectiv a fosfodiesterazei **sildenafil** în tratamentul hipertensiunii pulmonare idiopatice în cazul prezentat de HP severă, tratat pe parcursul a 4 luni cu doze mari (75-100 mg/zi) de inhibitor selectiv al fosfodiesterazei Sildenafil, nu a semnalat îmbunătățirea stării clinice și parametrilor hemodinamicii centrale și cei pulmonare. Posibil, fenomenul acesta poate fi explicat cu refractaritatea individuală a pacientei la acest grup de medicamente, ce trebuie de luat în considerație în tratamentul formelor severe de HP la tineri. S-a constatat o corelație pozitivă și statistic semnificativă între diametrul telediastolic VD, diametrul arterei pulmonare și rezistența vasculară pulmonară după datele cateterizmului cardiac drept. Nu a fost constatată o corelație semnificativă între valorile presiunilor medii în artera pulmonară și hipertrofia ventriculară dreaptă, prezentă la 92,4 % (după datele ECG și Ecocardiografie). Supraviețuirea medie a pacienților cu HP idiopatică a fost de $4,4 \pm 1,1$ ani.

1. PATOGENIA, DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATII OBSTRUCTIVE CRONICE ȘI AFECȚIUNILE CARDIOPULMONARE MIXTE

1.1. Date generale, aspecte fiziopatologice, mecanisme compensatorii ale HP în BPOC

Conform cercetărilor NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute of Health) grupul **bolilor bronhoobstructive cronice** înglobează următoarele entități: bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), bronșectazia, bronșiolita, fibroza chistică și astmul bronșic [9,10,20,200,203,204]. Luând în considerație răspândirea semnificativă și impactul major al BPOC asupra sănătății publice, în ultimii 10 ani cu suportul OMS [203,204] au fost elaborate un șir de strategii globale pentru diagnosticul, tratamentul și profilaxia bolilor cronice bronhoobstructive așa ca GOLD pentru BPOC [204].

BPOC constituie una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate pe întreg mapamondul [203,204], dar este foarte important faptul că acestea pot fi prevenite și tratate. În linii mari BPOC se specifică de limitarea persistentă și progresivă a fluxului aerian, la care se adaugă un răspuns inflamator cronic anormal al căilor aeriene și plămânilor la particule și gaze nocive. Co-morbiditățile importante asociate BPOC, exacerbările contribuie la progresarea maladiei [10,11,13,14,17,21,118,123].

Studiile epidemiologice din ultimii ani denotă, că între 1,5% până la 4% din populația globului suferă de BPOC cu severitate diferită [54,55,204,227]. La vârsta de peste 45 ani acest indice constituie 8%. În Republica Moldova, conform datelor statisticii medicale, incidența BPOC ar fi de 1,6 la 10000 de populație adultă.

În societatea contemporană BPOC se înscriu categoric, alături hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică, diabetul zaharat, printre maladiile cronice cu impact medico-social major. Acestor boli le revin mai mult de 30% din toate formele de patologie umană. OMS referă BPOC la afecțiunile care comportă o povară socială [204].

Un studiu meta-analitic asupra a 28 de cercetări epidemiologice efectuate în diferite țări ale lumii a constatat o incidență majoră a BPCO printre fumători, în comparație cu nefumătorii, în special printre subiecții cu vârste de peste 40 ani [1,7]. Conform studiului epidemiologic GOLD Study, către anul 2020 BPCO se va poziționa pe locul 3 printre cauzele de deces.

Aceasta se datorează epidemiei fumatului, micșorării mortalității prin alte patologii (cardiopatia ischemică, bolile infecțioase) și tendinței de îmbătrânire a populației [1,2,134,203,204].

Caracteristicile care potențial pot fi asociate BPOC includ diverși parametri: diferențe socio-demografice - vârsta, istoricul de tabagism, genul, grupuri etnice; printre indicatorii

spirometrici - VEMS, răspuns la terapia cu bronhodilatatoare; printre volumele pulmonare - hiperinflația; printre indicatorii metabolismului gazos - reducerea capacității de difuzie pulmonare pentru CO, hipoxia și disbalanța de oxigenare dependentă de activitatea fizică; la fel și semnele emfizemului și frecvența exacerbărilor.

BPOC este un proces patologic iminent cu manifestări clinice multiple, care influențează esențial asupra calității vieții. Clasificarea BPCO, conform recomandărilor GOLD din 2001, s-a fundamentat pe divizarea pacienților după stadii de diminuare a fluxului de aer, conform datelor spirometriei [GOLD, 2003].

În rezultatul experienței acumulate s-a ajuns la concluzia, că această clasificare se bazează doar pe cercetarea dereglărilor funcționale respiratorii, și asta în situația când gradul de severitate a dereglărilor ventilatorii nu poate fi unicul criteriu pentru stabilirea diagnosticului. Cercetarea ECLIPSE a confirmat veridicitatea acestei ipoteze. Ultima a identificat lipsa unei corelări între manifestările de boală și dereglările funcției respiratorii [204].

Circulația pulmonară implică două componente pe de o parte, circulația capilară, pe de altă parte circulația arterială și venoasă. Circulația pulmonară are următoarele funcții de suport:

1. *Funcția de filtrație* - importantă din punct de vedere fiziologic în selectarea elementelor celulare ce participă la protecția imunologică a plămânului (polimorfonucleare, limfocite și monocite, precursori de macrofage); de asemenea, are importanță în patologie, prin filtrarea mecanică a particulelor circulante (în special a microtrombusurilor ce pot fi distruse *in situ*).

2. *De schimburi de apă și electroliți* - care se efectuează conform gradientelor de presiune hidrostatică și osmotică existente de o parte și de alta a membranei capilare și care joacă un rol important, fie prin absorbția electroliților în circulația capilară, fie în patologie, în apariția edemului pulmonar acut.

3. *Funcția de nutriție* - circulația în capilarele alveolare este esențială nutriției alveolelor (acest sânge este arterial); în circumstanțe patologice, funcția este suplinită de arborele arterial bronșic [13,39,220].

Componentele rețelei **capilare** (vase precapilare, capilare și postcapilare) care fac legătura anatomică și funcțională între rețeaua arterială și venoasă a circulației mici au o influență redusă în apariția hipertensiunii arteriale pulmonare esențiale. În schimb, au un rol patogenetic foarte important în apariția hipertensiunii pulmonare postcapilare.

Legile hemodinamicii pulmonare sunt, ca și în cazul circulației sistemice, legi generale ale dinamicii fluidelor, ele reglează curgerea sângelui prin jocul presiunilor și debitelor în funcție de rezistențele întâlnite. În acest aspect, circulația pulmonară diferă de marea circulație, fiind un sistem de joasă presiune și rezistență redusă. Volumul de sânge ce se conține în vasele

pulmonare la un individ de 16 ani este de aproximativ 400-500 ml, din care doar 70-100 ml în capilarele pulmonare, distensibilitatea arborelui arterial pulmonar fiind mult mai mare decât a arterelor sistemice, distensibilitate care este mai mică la nivelul capilarelor pulmonare. În mod normal, în cursul unui efort în care debitul cardiac crește de 4-5 ori față de debitul de repaus, presiunea în patul arterial pulmonar se modifică foarte puțin, numai la începutul acestui efort, timp de câteva minute și numai cu 4-7 mmHg pentru presiunea medie. Mecanismul este explicat, pe de o parte, prin marea distensibilitate a arterelor pulmonare normale și, pe de altă parte, prin deschiderea de noi teritorii capilare, în special în zonele pulmonare superioare, care interesează vase nefuncționale în repaus, dar permeabile la începutul efortului, când hipertensiunea tranzitorie învinge presiunea critică de deschidere a acestora [39,220].

De menționat este, că în cursul unui efort, care crește de aproape două ori travaliul cardiac, volumul circulator pulmonar crește cu doar 27%. În ceea ce privește complianța vaselor pulmonare, aceasta are limite, ceea ce face ca schimbările mai crase ale volumului sanguin pulmonar să modifice presiunile vasculare. Arterele pulmonare sunt controlate de sistemul nervos autonom, iar în experimente pe animale s-a dovedit că se pot îngusta reflex, fenomen insuficient dovedit la om. Pe animale s-a confirmat efectul vasoconstrictor al unor substanțe cum ar fi bradichinina, serotonina, acetilcolina, dar efectele acestora s-au dovedit minime sau inexistente la om [36,42,43,44,127]. În plus, circulația pulmonară fiind inclusă în cutia toracică, este permanent supusă variațiilor de presiune și rezistență, astfel că se disting mai multe tipuri de presiune în circulația pulmonară:

- Presiunea intravasculară absolută: presiune reală în raport cu presiunea atmosferică;

- Presiunea motrice: de care depinde curgerea sângelui în vase și care corespunde diferenței de presiune de la originea sa (artera pulmonară) la terminație (atriul stâng).

Toate aceste noțiuni îl interesează și pe clinician, deoarece orice dereglare a hemodinamicii pulmonare devine de impact real în constituirea patologiei bronho-pulmonare și, în mod deosebit, în geneza și dezvoltarea insuficienței respiratorii, de unde rezidă oportunitatea cateterismului cardiac drept în practica medicală pentru explorarea funcției respiratorii.

În mod obișnuit cateterismul cardiac drept presupune următorii timpi operaționali:

- 1) Măsurarea presiunilor la diverse nivele: atriul drept, ventriculul drept, artera pulmonară (PAP); se poate măsura presiunea sistolică - PSAP, diastolică - PDAP și medie - PMAP; presiunea arterială „blocată” corespunde presiunii capilare pulmonare (PCP).

PSAP = 20 - 25 mmHg (2,67-3,33 KPa);

PDAP = 8 - 12 mmHg (1,07-1,60 KPa);

PMAP = 12 - 18 mmHg (1,60-2,40 KPa) ;

PCB = 6 - 8 mmHg (0,8-1,07 KPa).

2) Măsurarea gazelor din sânge: în artera pulmonară (sânge venos amestecat) și simultan într-o arteră sistemică;

3) Măsurarea debitului cardiac ($DC = 5,5-6,5$ l/min) și calcularea indexului cardiac ($3,2-3,8$ l/min/m²) - prin metoda Fick sau printr-o metodă de diluție (cu colorant sau termic);

4) Măsurarea PAP în diferite momente ale ciclului respirator (la sfârșitul inspirației, la finele expirației, în respirația de repaus apoi și în respirația forțată). Aceste măsurători furnizează date valoroase privind răsunetul presiunii endotoracice asupra hemodinamicii pulmonare [220].

În fine, o hipertensiune arterială pulmonară poate să nu apară decât în efort, caz în care se vor face noi măsurători ale presiunilor și ale gazelor sanguine în cursul unui exercițiu constant și moderat (40-60 Wt) cu durată de 3-6 minute.

Posibilitățile de adaptare ale patului vascular se consideră corespunzătoare, dacă PAP marchează o ușoară creștere (2-3 mmHg) și se stabilizează rapid sau chiar se diminuează dacă exercițiul se prelungește. Dimpotrivă, o neadaptare a patului vascular va fi tradusă printr-o creștere rapidă importantă și continuă a PAP, fără stabilizare și o revenire foarte lentă după sfârșitul efortului. Variațiile gazelor din sângele arterial și venos amestecat în aceleași condiții sunt de valoare informativă privind apariția hipoxiei și a hipercapniei, semnalând inadaptația ventilației alveolare.

Incidența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC

Hipertensiunea pulmonară este diagnosticată atunci când la cateterismul cardiac drept presiunea medie în artera pulmonară depășește 25 mmHg în repaus sau este > 30 mmHg la efort fizic, cu condiția că valorile presiunii arteriale pulmonare „blocate” (PCB) sau presiunea telediastolică în ventriculul drept sunt ≤ 15 mmHg, iar rezistența vasculară pulmonară > 3 unități Wood (sau 240 din \times cm²/sec-5) [3,49]. 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 poziționează pe locul 2 în ceea ce privește mortalitatea globală la pacienții diagnosticați cu BPOC, cedând locul I doar insuficienței respiratorii [1,116,132,134,157,160].

Incidența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC nu este stabilită integral [181], deoarece nu s-au realizat cercetări clinice în studii mari cu aplicarea unor metode contemporane de estimare a presiunii medii și sistolice în artera pulmonară, cum ar fi cateterizarea venelor centrale și cateterismul cardiac drept [152,153,154,155,171]. Conform analizei necropsice, semne de hipertrofie a ventriculului sunt depistate la 40% din totalul pacienților decedați în urma BPOC

[84,88]. În studii clinice cu participarea unui număr relativ mic de pacienți la 35% din totalul celor cu BPOC de evoluție gravă s-au constatat date similare: prin metode invazive de estimare a presiunii în artera pulmonară $PMAP > 20\text{mmHg}$ în stare de repaus. Frecvența hipertensiunii pulmonare și a cordului pulmonar depinde în mare parte de severitatea dereglărilor funcționale: în prezența valorilor exponente volumul expirator forțat în prima secundă (FEV_1) este $< 600\text{ ml}$, iar incidența cardiopatiei pulmonare consecutive se apropie de 70%. *G. Thabut* și coaut., [8] 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 (mediu $FEV_1 - 24\pm 12\%$). $PMAP > 25\text{ mmHg}$ s-a constatat la 50,2% din bolnavi, la majoritatea pacienților investigați intensitatea $PMAP$ s-a stabilit în diapazonul 25-35 mmHg.

În majoritatea cazurilor hemodinamica pulmonară la bolnavii de BPOC poate fi afectată ușor sau moderat. Concomitent, pe fundalul BPOC poate fi relevată și o hipertensiune pulmonară gravă. Astfel, în 2 cercetări clinice efectuate recent $PMAP > 40\text{mmHg}$ 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 asociată cu hipertensiune pulmonară avansată s-a estimat că fiind caracteristică scăderea considerabilă a capacității de difuzie pulmonară, hipoxemia gravă fără hipocapnie și scăderea considerabilă a FEV_1 (~ 50%) [8,9,11,12,229].

Conform interpretărilor tradiționale, pacienții cu BPOC pot fi împărțiți în 2 grupuri mari: cei cu tipul bronșitic - „blue bloater” și cei cu tipul enfizematos - „pink puffer” [11]. Se consideră, că dezvoltarea hipertensiunii pulmonare este caracteristică tipului „blue bloater”, însă nu demult cercetările au relevat neașteptat frecvența înaltă a hipertensiunii pulmonare la pacienții cu enfizem pulmonar. Într-un studiu prospectiv, efectuat de către *S. Sharf* și coaut. [11], la care au participat 120 de pacienți cu enfizem grav ($FEV_1 - 27\%$ și presiunea parțială a oxigenului (PaO_2) de 66 mmHg), ponderea pacienților cu $PMAP > 20\text{mmHg}$ în repaus a constituit 91%.

Valoarea prognostică a hipertensiunii pulmonare la bolnavii cu BPOC

Hipertensiunea pulmonară este unul dintre factorii esențiali la estimarea diagnostică a pacienților cu BPOC. În majoritatea studiilor științifice raportate s-a consemnat importanța anumitor factori, cum ar fi disfuncția ventriculului drept [16,133,137], $PMAP$ și rezistența vasculară pulmonară (RVP) [17,18,20, 22,23,52,54,55,149]. În studiul *B. Burrows* și coaut [10], 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 supraviețuire: 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 hipertensiunii pulmonare: 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 hipertensiune pulmonară severă (PMAP > 50mmHg) supraviețuirea la 5 ani este practic egală cu 0 [4,6,115,117].

Date similare s-au constatat și în cercetările publicate recent de către un grup de cercetători din Strasbourg. Autorii au comparat supraviețuirea pacienților cu BPOC și PMAP < 20 mmHg, de 20-40 mmHg și > 40mmHg și au constatat o letalitate semnificativ mai înaltă la pacienții cu hipertensiune pulmonară severă ($p < 0,01$) [9,15,99,119].

Nivelul presiunii în artera pulmonară este nu doar 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 presiunii medii în artera pulmonară, apreciat în stare de repaus a fi > 18mmHg, este un factor mult mai relevant și mai independent de creșterea a riscului de spitalizare ($p=0,001$) [12]. O consecință destul de importantă a acestei legături este posibilitatea de a identifica cei mai vulnerabili pacienți, care au nevoie de tratamente mai agresive, precum și de a corecta în regim activ hipertensiunea pulmonară la pacienții cu BPOC, ceea ce poate îmbunătăți semnificativ statutul funcțional și reduce numărul de spitalizări în secțiile de profil [2,5,12,14].

Mecanismele principale în dezvoltarea HP la pacienții cu BPOC

Sistemul micului circuit sanguin poate fi caracterizat ca având o rezistență scăzută și o autoasigurare solidă, astfel încât pentru o creștere semnificativă a PMAP la un individ sănătos este necesar ca debitul cardiac să crească de peste 2,5 ori [34,3,39,76]. Creșterea semnificativă a presiunii în arterele circuitului mic se poate produce doar în prezența unor modificări semnificative în vasele pulmonare [73,79,80,89,97,190]. La pacienții cu BPOC ușoară/moderată valorile PMAP și RVP pot fi în limite normale sau puțin ridicate în stare de repaus, dar în același timp acestea pot crește la efectuarea efortului fizic. Pe măsură ce BPOC progresează, indicii PMAP și ai RVP pot crește și în stare de repaus, însă mult mai semnificativ în cadrul efortului fizic [184,185,187,188].

Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC, de regulă, este condiționată de mai mulți factori, mai exact - de o combinație a câtorva factori, care pot avea o influență activă sau pasivă asupra hemodinamicii pulmonare [118,122,123,124,189].

Cauza principală a hipertensiunii pulmonare este **hipoxemia** arterială [7,19,37,41, 80,131]. Pentru prima dată rolul hipoxiei alveolare în dezvoltarea vasconstricției pulmonare a fost demonstrat în anul 1946 de către *U. Von Euler* și *G. Lijstrand*. În urma câtorva cercetări efectuate aceștia au demonstrat dependența inversă între severitatea hipertensiunii pulmonare și

stadiul hipoxemiei arteriale. În afară de aceasta, ei au demonstrat, că progresarea hipoxemiei la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică este aproape permanent însoțită de creșterea hipertensiunii pulmonare. Hipoxia alveolară duce la apariția vasoconstricției, care poate fi declanșată de multiple mecanisme directe și indirecte [82,90,92,93,98].

Efectul direct al hipoxiei poate fi asociat cu dezvoltarea depolarizării celulelor musculare vasculare netede și reducerea celulelor. În prezent este dovedit faptul, că depolarizarea celulelor musculare netede și vasoconstricția pulmonară modifică funcția canalelor de potasiu ale membranei celulare. La mecanismul indirect al *vasconstricției pulmonare* hipoxice se referă influența asupra pereților vasculari a mediatorilor endogeni cum sunt leucotrienele, histamina, serotonina, catecolaminele și angiotenzina-II. Toți acești mediatorii se referă la grupul de vasoconstrictori, iar productivitatea lor crește considerabil în prezența hipoxiei.

Alte dereglări ale metabolismului gazos, cum ar fi hipercapnia (creșterea presiunii parțiale a bioxidului de carbon în sângele arterial - PaCO₂) precum și acidoza, de asemenea pot duce la dezvoltarea hipertensiunii pulmonare. În principiu creșterea presiunii în arteră pulmonară în cazul dat se referă doar indirect la vasoconstricție, aceasta apare mai probabil în urma creșterii debitului cardiac.

În ultimii ani se discută foarte activ **disfuncția endoteliului vascular pulmonar**, aparentă pe fundalul hipertensiunii pulmonare de diferite origini [40]. Hipoxemia cronică duce la deteriorarea endoteliului vascular, care este însoțit de o scădere a productivității factorilor endogeni de relaxare, precum și a prostaglandinei E₂, prostacilinei și a oxidului nitric (NO). De o importanță deosebită în geneza hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC se consideră lipsa eliberării NO. Sinteza NO endogen este reglementată de NO-sintază, care, la rândul ei, permanent se manifestă prin intermediul celulelor endoteliale (eNOS). Hipoxemia duce la perturbarea producerii și eliminării NO.

Disfuncția endoteliului vaselor pulmonare la pacienții cu BPOC poate fi cauzată nu numai de hipoxia cronică, dar și de o inflamație. R. Zieche și coaut. [19] au demonstrat, că inflamația cronică duce la scăderea semnificativă a expresiei NO-sintazei III și, prin aceasta - a producției NO. În adventicea arteriolelor musculare mici la pacienții cu BPOC de gravitate ușoară și la fumători se poate depista infiltrarea cu CD8 - limfocite, prezență cărora poate cauza o reacție inflamatorie, corelată cu îngroșarea intimei și disfuncția endotelială.

Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare cronice la bolnavii cu BPOC este în permanență însoțită de **modificarea structurală a pereților vasculari** cu *remodelarea vaselor pulmonare*, caracterizată prin proliferarea mediei, migrarea și proliferarea celulelor musculare netede în intimă, prin fibroelastoza intimei și îngroșarea adventiceii. Cu toate acestea,

remodelarea arterelor pulmonare poate fi observată nu numai la etapele tardive , dar și la stadiile incipiente ale BPOC.

Alți factori structurali, care pot cauza dezvoltarea hipertensiunii pulmonare la BPOC, se referă la reducerea patului vascular capilar, care este însoțit de distrugerea parenchimului pulmonar, și de compresia vaselor pulmonare, ca urmare a hiperinflației pulmonare severe (efectul de formare a zonei West II), care de asemenea poate fi observată și pe fond de emfizem pulmonar grav.

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

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

1.2. Clasificarea, particularitățile clinico-evolutive, paraclinice, factorii de risc și condițiile clinice asociate HP

- **Clasificarea clinică a HP**

Clasificarea clinică a suferit mai multe modificări în timp, reflectând efortul de integrare a progreselor cercetării fundamentale și clinice în domeniu și transformarea clasificării într-o metodă de lucru ușor de utilizat. Discuțiile prilejuite de perfectarea clasificării clinice sunt ample și cu referiri la factori de risc, boli congenitale și implicații genetice [196].

Clasificarea originară [1,6] stabilită la Prima Reuniune Internațională a unui grup de experți, patronată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în 1973 la **Geneva**, diviza HP, în funcție de prezența sau nu a unei cauze indentificabile, în:

- HP primară (a cărei etiologie nu poate fi stabilită),
- HP secundară (pentru care există o cauză decelabilă).

La aceeași întrunire s-au descris în cadrul HTP primitive trei tipuri de modificări histologice:

- Arteriopatia plexigenică,
- Trombembolismul recurent,
- Boala veno-ocluzivă

S-a inițiat și crearea unui Registru Internațional, în baza căruia sunt standardizate bolile rare, inclusiv HP. Această inițiativă nu s-a materializat la scara planetară propusă, dar, sub patronajul National Heart, Lung and Blood Institute of Health, a fost creat ulterior Registrul Național American, care a cules date statistico-epidemiologice, clinice și patologice din 32 de centre.

- **Clasificarea Evian**

După 25 de ani, la al II-lea Simpozion Internațional privind HP, la **Evian** (1998), s-a propus o clasificare clinică a HP [1, 6, 10, 20].

S-a pornit de la observația că diverse condiții sau boli (cum ar fi HP la subiecți care au folosit preparate anorexigene, HTP din bolile de țesut conjunctiv [91], HP cu hipertensiune portală, HP din infecția HIV) încadrate în HP secundară (în contrast cu forma primară), au trăsături clinice și anatomopatologice similare HP primitive. S-a decis că termenul de HP secundară include forme heterogene de boală, care cuprind afectări intrinseci ale patului vascular pulmonar ce seamănă cu HP primitivă, cât și modificări care privește circulația pulmonară prin alterarea structurii și funcției respiratorii. În acest context termenul de HP secundară a fost apreciat drept confuz, fără valoare pentru diagnostic și tratament, și din acest motiv a fost abandonat.

Termenul de HP primară a fost, însă, păstrat de clasamentul Evian datorită utilizării sale extinse, el fiind considerat emblematic pentru o perioadă de 50 de ani de cercetare clinică.

Scopul clasificării de la Evian a fost să individualizeze diferite categorii în baza similitudinii:

- mecanismelor patologice,
- prezentării clinice,
- opțiunilor terapeutice.

Clasificarea de la Evian a divizat bolnavii cu HTP în cinci grupe:

- HP arterială
- HP venoasă
- HP asociată cu modificări ale sistemului respirator sau hipoxie,
- HP produsă de boala trombotică sau embolică cronică [110],

- HP produsă prin modificări care afectează direct vasculatura pulmonară.

În interiorul fiecărei categorii există subseturi care reflectă varietatea cauzelor sau a locului injuriei [95]. Clasificarea clinică de la Evian s-a arătat esențială pentru instituirea unui limbaj comun în discutarea pacienților individuali, în conducerea trialurilor cu grupe omogene de bolnavi, în standardizarea diagnosticului și tratamentului.

- **Clasificarea de la Veneția**

O reviziune a acestei clasificări s-a produs la cea de a II-a Conferință Internațională privind HP de la Veneția în anul 2003 (tabelul 1). Evaluarea impactului Clasificării de la Evian a fost realizată în Veneția prin chestionare adresate experților și non-expertilor. La întrebarea privind acceptarea și utilizarea în practica clinică a clasificării Evian față de cea precedentă - 88% dintre experți au răspuns afirmativ; în contrast cu non-expertii care utilizau preferențial vechea divizare (HP primară *versus* secundară). La a doua chestionare, privind utilitatea clasificării în evaluarea și înregistrarea medicamentelor, în practică clinică și cercetarea fundamentală, proporția de răspunsuri afirmative a fost de 88%, 98 % și, respectiv, 66% dintre experți [196].

Aceste date au încurajat păstrarea criteriilor clasificării de la Evian, dar au fost comentate și s-a dat răspuns (de etapă) la problemele care au suscitat discuții:

- Necesitatea abandonării termenului de HP „primitivă”,
- Necesitatea unei clasificări pe bază genetică,
- Actualizarea datelor privind factorii de risc ai HP,
- Reclasificarea bolii veno-ocluzive pulmonare și a hemangiomatozei capilare pulmonare,
- Reevaluarea clasificării șunturilor congenitale sistemico-pulmonare.

Necesitatea abandonării termenului de HP primitivă

Deoarece termenul de HP „primitivă” cere utilizarea termenului de HP „secundară”, pentru diferențiere s-a decis substituirea acestuia cu noțiunea de HP „idiopatică” [196]. Astfel, prima categorie din clasificarea Evian - HP arterială este divizată de clasificarea de la Veneția în trei subgrupe: HP idiopatică, HP familială, HP legată de factori de risc și condiții asociate [6,8,11].

Tabelul 1. Clasificarea clinică a HP (Veneția, 2003) [94].

1.	Hipertensiunea pulmonară arterială
1.1	Idiopatică
1.2	Familială
1.3	Asociată cu:
1.3.1	Boli de țesut conjunctiv
1.3.2	Șunturi congenitale sistemico-pulmonre
1.3.3	Hipertensiune portală
1.3.4	Infecție HIV
1.3.5	Medicamente și toxine
1.3.6	Altele (afecțiuni tiroidiene, boli cu stocare de glicogen, boala Gaucher)
1.4	Asociată cu modificări semnificative capilare sau venoase
1.4.1	Boală pulmonară veno-ocluzivă
1.4.2	Hemangiomatoză capilară pulmonară
1.5	Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului
2.	Hipertensiunea pulmonară asociată cu bolile cordului stâng
2.1	Boli ale atrului stâng sau ventriculului stâng
2.2.	Boli ale valvelor cordului stâng
3.	Hipertensiunea pulmonară asociată cu bolile pulmonare și/sau hipoxia
3.1	Boală pulmonară cronică obstructivă
3.2.	Boală interstițială pulmonară
3.3.	Tulburări respiratorii în timpul somnului
3.4	Hipoventilație alveolară
3.5	Expunerea cronică la altitudini înalte
3.6	Anomalii ale dezvoltării
4.	Hipertensiunea pulmonară cauzată de tromboză și/sau embolie cronică
4.1.	Obstrucția tromboembolică a arterelor pulmonare proximale
4.2.	Obstrucția trombembolică a arterelor pulmonare distale
4.3.	Embolismul pulmonar non-trombotic (prin tumori, paraziți, corpi străini)
5.	Diverse
	Sarcoidoza, histiocitoza X, limfangiomatoza compresivă a vaselor pulmonare (adenopatii, tumori, mediastinită fibrozantă)

Nivelul cunoștințelor privind rolul genelor în diferite forme ale HP este încă la faze incipiente, de aceea s-a apreciat ca fiind prematură clasificarea HP pe baze genetice. Sunt

necesare studii viitoare pentru a determina dacă bolnavii cu HP și cu mutații BMPR₂ se diferă de cei cu HP fără mutații identificate după vârsta de debut al bolii, severitatea, răspunsul la tratament [1,20,38,39].

Clasificarea funcțională

Clasificarea statusului funcțional al pacienților cu HP, propusă de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) la Evian, este o adaptare a sistemului NYHA de clasificare a insuficienței cardiace [64,95]. Precum rezidă din tabelul 4, analogia este aproape totală.

Valoarea prognostică a evaluării calitative a toleranței la efort, respectiv a clasei funcționale, este certă pentru pacienții cu hipertensiune pulmonară idiopatică sub tratament convențional [8,9,10,20,106]. Ea își păstrează valoarea la bolnavii evaluați înainte și după trei luni de tratament cu epoprostenol, cu sublinierea că istoricul de insuficiență cardiacă dreaptă înainte de introducerea tratamentului cu epoprostenol are o valoare pronostică negativă [34,199]. Unii autori [10] comentează lipsa relației între clasificarea funcțională și cea pe criterii hemodinamici, aducând exemple de bolnavi cu debit cardiac normal și presiune pulmonară ușor crescută, însă care se plâng de dispnee la efort minim, în timp ce alți bolnavi cu HP severă și insuficiență cardiacă dreaptă sunt capabili de efort intens.

Tabelul 2. Clasificarea OMS/NYHA a statusului funcțional al pacienților cu HP

Clasa	Descriere
I	Pacienți cu hipertensiune pulmonară la care nu există o limitare a capacității de efort: activitatea fizică obișnuită nu determină dispnee, fatigabilitate, durere toracică sau presincopă
II	Pacienți cu hipertensiune pulmonară la care există o limitare ușoară a capacității de efort: nu există simptomatologie de repaus, iar activitatea fizică obișnuită determină dispnee, fatigabilitate, durere toracică sau presincopă
III	Pacienți cu hipertensiune pulmonară la care există o limitare marcată a capacității de efort: nu există simptomatologie de repaus, iar activitatea fizică mai mică decât obișnuită determină dispnee, fatigabilitate, durere toracică sau presincopă
IV	Pacienți cu hipertensiune pulmonară care nu sunt capabili să efectueze activitate fizică și care pot avea semne de insuficiență cardiacă dreaptă în repaus: dispneea și/sau fatigabilitatea pot să fie prezentate în repaus și aceste simptome se evidențiază după orice activitate fizică

Clasificarea hemodinamică a HP

Diagnosticul de hipertensiune pulmonară este în esență un diagnostic hemodinamic. Clasificarea pe criterii hemodinamice a HP are utilitate clinică, terapeutică și pronostică

indiscutabilă [58,59,66]. Ea se bazează în principal pe **valorile presiunii arteriale pulmonare** „blocate” (PCB), măsurată în timpul cateterismului drept și ține cont de relațiile **presiune-debit**:

$$RVP = (PAPm - PCB) / DP$$

$$PAPm - PCB = RVP \times DP$$

$$PAPm = (RVP \times DP) + PCB,$$

unde rezistența vasculară pulmonară (RVP) este exprimată în $\text{dyne} \times \text{sec} \times \text{cm}^5$, debitul cardiac (DC) și, respectiv, debitul pulmonar (DP) - în l/min, iar presiunea arterială pulmonară medie (PMAP), PCB - în mmHg.

De aici se deduce că profilele hemodinamice ale hipertensiunii pulmonare pot varia considerabil. HP poate fi prezentă și când DP și RVP sunt normale (HP postcapilară). Creșterea RVP poate interesa segmentele arteriolare pulmonare și segmentele arteriale mai proximale (HP precapilară). La unii bolnavi creșterea cronică a PCB se asociază cu creșterea RVP (HP mixtă).

Tradițional [58] HP a fost clasificată hemodinamic în:

- Precapilară
 - Postcapilară
 - mixtă, ținând cont, în esență, de PCB și raportul său cu presiunea arterială pulmonară sistolică (PAPs).
-
- **HP precapilară** - PCB e mai mică sau egală cu 15 mmHg și gradientul între PAPs și PCB este mai mare de 10 mmHg;
 - **HP postcapilară** - PCB este crescută peste 15 mmHg și gradientul PAPs/PCB este mai mic de 10 mmHg;
 - **HTP mixtă** - PCB este de peste 15 mmHg, iar gradientul PAPs/PCB este de peste 10 mmHg, exprimând o componentă precapilară „fixă”. Ulterior, clasificarea hemodinamică a fost nuanțată prin trecerea în revistă pentru fiecare profil hemodinamic a tuturor parametrilor definitorii ai hemodinamicii pulmonare și prin adăugarea unei noi categorii ce include HTP cauzată de creșterea debitului pulmonar (tabelul 3).

Tabelul 3. Clasificarea hemodinamică a HP

1. HP PRECAPILARĂ
2. HP POSTCAPILARĂ
3. HP MIXTĂ
4. HP PRIN CREȘTEREA FLUXULUI PULMONAR

Clasificarea hemodinamică acceptată în prezent [45,114] (tabelul 4) folosește ca variabile atât presiunea arterială blocată, cât și debitul pulmonar, luând în considerație mecanismele multiple care pot duce la creșterea presiunilor din circulația pulmonară.

Hipertensiunea pulmonară ale cărei mecanisme nu implică creșterea presiunilor de umplere în cordul stâng, cu PCB normală (≤ 15 mmHg), este definită ca **precapilară**.

Mecanismele implicate în dezvoltarea acesteia țin de creșterea rezistențelor sau a debitului pulmonar (în cazul HP precapilară hiperchinetice), care corespunde în clasificarea clinică bolilor congenitale cu șunt sistemic-pulmonar și HP portale.

Tabelul 4. Clasificarea hemodinamică a HP

Tip	Caracteristici	Clasa clinică
HP precapilară	PAP _m > 25 mmHg PCB ≤ 15 mmHg Debit pulmonar scăzut sau normal RVP > 3 U Wood	1, 3, 4, 5
HP precapilară Hiperkinetică	PAP _m > 25 mmHg PCB ≤ 15 mmHg Debit pulmonar scăzut sau normal RVP < 2U Wood	1,3,2 și 1,3,3 înainte de instalare modificărilor obstructive la nivelul arterelor pulmonare
HP postcapilară - pasivă - reactivă	PAP _m > 25 mmHg PCB > 15mmHg Debit pulmonar normal sau redus RVP < 2 U Wood RVP > 2 U Wood	2
HP postcapilară Hiperkinetică	PAP _m > 25 mmHg PCB > 15 mmHg Debit pulmonar crescut RVP < 2 U Wood	2 (asociate condițiilor cu debit cardiac crescut cum ar fi anemia, hipertiroidismul)

Hipertensiunea pulmonară postcapilară are ca mecanism principal transmiterea retrogradată a creșterilor de presiune în cavitățile stânga, cu majorarea PCB peste 15 mmHg, fenomen considerat pasiv, atunci când rezistența pulmonară se menține în limitele normei, și reactiv - în cazurile în care rezistența pulmonară crește fie ca urmare a creșterii tonusului vasomotor, fie ca urmare a suprapunerii unui proces de remodelare structurală cu consecințe obstructive (reversibile pe termen mediu - lung după normalizarea presiunilor crescute din cavitățile stânga).

Suprapunerea unor condiții clinice care măresc debitul cardiac (stări hiperkinetice) duc la creșterea suplimentară a presiunilor pulmonare - stare definită ca HP postcapilară hiperkinetică.

În cele patru categorii hemodinamice se încadrează diverse situații clinice: Hipertensiunea precapilară care include HP arterială, HP asociată cu boli pulmonare și/sau hipoxie, HP în urma trombozei și/sau emboliei cronice, HP asociată cu bolile pulmonare și/sau hipoxie, HT cauzată de tromboză și/sau embolie cronică, HP asociată unor condiții diverse (sarcoidoză, histocitoză X, limfangiomatoză, compresia vaselor pulmonare). În categoria de hipertensiune precapilară hiperkinetică se încadrează HP asociată cu șunturile congenitale sistemico-pulmonare și HP asociată hipertensiunii portale în stadiile lor inițiale, înainte ca să se instaleze modificările obstructive de la nivelul arterelor pulmonare.

Hipertensiunea pulmonară postcapilară include HP asociată bolilor cordului. În categoria hipertensiunii pulmonare postcapilare hiperkinetice se vor încadra cazurile care asociază HP secundară bolilor cordului stâng și condiții cu debit cardiac crescut (cum ar fi anemia, hipertiroidismul etc.).

Factorii de risc și condițiile clinice asociate HP

În toate clasificările precedente (Evian (1998), Veneția (2003) și ulterior în Ghidul ESC 2009 se face distincție între factorii de risc și condițiile asociate HP (tabelul 5), definind ca:

- **Factori de risc** - orice situație care ar putea avea un rol predispozant sau facilitant în dezvoltarea afecțiunii,
- **Condiții asociate** - situațiile pentru care este cunoscută incidența crescută semnificativ a HP în prezența unui factor predispozant fără a exista dovezi privind rolul cauzativ al acestuia (spre exemplu, nu s-a putut demonstra existența factorilor predispozanți înainte de debutul HP).

Simplificat, s-a constatat că *factorii de risc și condițiile asociate* pot fi încadrate în una din următoarele categorii:

- Medicamente și toxice,
- Condiții medicale și demografice,

- Boli.

Tabelul 5. Factorii de risc și condițiile asociate, clasificate conform nivelului de evidență

A. Medicamente și toxice	C. Boli
<p>1. Definit Aminorex Dexfenfluramină Ulei de rapiță</p> <p>2. Foarte probabil Amfetamine L-triptofan</p> <p>3. Posibil Meta-amfetamine Cocaină Agenți chimioterapeutici</p> <p>4. Puțin probabil Antidepresive Contraceptive orale Terapie estrogenică Fumatul</p>	<p>1. Definit Infecție HIV</p> <p>2. Foarte probabil Hipertensiune portală/hepatopatii Boli de țesut conjunctiv <u>Șunturi</u> cardiace congenitale sistemico-pulmonare</p> <p>3. Posibil Boli tiroidiene Condiții hematologice – Asplenie secundară splenectomiei Chirurgicale – Beta-talasemia – Siclemia – Boli cronice mieloproliferative Boli rare genetice sau metabolice – Glicogenoza tip Ia (boala Von Gierke) – Teleangiectazia hemoragică ereditară (boala Osler-Weber-Rendu)</p>
B. Condiții medicale și demografice	
<p>Definit Gen</p> <p>1. Posibil Sarcină Hipertensiune sistemică</p> <p>2. Puțin probabil Obezitate</p>	

Semnificația factorilor de risc și a condițiilor asociate [58,45,47,81,120], respectiv gradul de posibilă cauzalitate, puterea de asociere cu HP diferă, și din acest motiv ei au fost stratificați ca:

- Puțin probabili
- Posibili
- Foarte probabili
- Definiți

Termenul „puțin probabil” se referă la factori de risc care sunt suspecți, dar pentru care studiile de caz - control nu au demonstrat asocierea. Aici sunt incluse antidepresivele, contraceptivele orale, terapia estrogenică și fumatul din categoria „medicamente și toxice” și obezitatea - din categoria „condiții medicale”.

Termenul „**posibil**” indică o asociere demonstrată prin serii de cazuri, registre sau opiniile experților. De exemplu, încă de la întrunirea Evian (1998) erau încadrați ca factori de risc posibili: meta-amfetaminele, cocaina, agenții chemoterapeutici (din categoria „medicamente”), sarcina, hipertensiunea sistemică (din grupul de „condiții medicale”), distiroiziile (din categoria „boli”).

La clasamentul de la Veneția s-au adăugat noi factori de risc „posibili” (descriși în baza unei serii de pacienți sau prezentări de cazuri), toți din categoria „boli”, incluzând condiții hematologice (asplenia secundară a splenectomiei chirurgicale, β -talasemia, siclemia, trombocitopenia esențială și mielofibroza cu metaplazie mieloidă ce acompaniază leucemia cronică mieloidă sau sindroamele mielodisplazice) și boli rare genetice și metabolice (glicogenoza tip I-a, boala Gaucher, teleangiectazia hemoragică ereditară).

Expresia „**foarte probabil**” include condițiile apărute în mai multe observații concordante (inclusiv studii sau serii mari de cazuri) și care se pot atribui cauzei identificate. Aici se încadrează amfetaminele și L-triptofanul (din grupa „medicamente”), hipertensiunea portală / hepatopatii, bolile de țesut conjunctiv, șunturile cardiace congenitale sistemico-pulmonare (din categoria „boli”) [104,107,108,165].

„**Definit**” este termenul care indică o asociere bazată pe mai multe observații concordate, inclusiv un studiu mare caz-control sau date epidemiologice foarte clare. Sunt considerați factori de risc sau condiții asociate definite, certe pentru HP: aminorexul, fenfluramina, dexfenfluramina, uleiul de rapiță (din grupul „medicamente și toxice”), genul (categoria „condiții medicale și demografice”) și infecția HIV (din grupa „boli”). Relația factori de risc / condiții asociate / HP nu este deloc simplă. Astfel, condițiile asociate pot fi boli care apar împreună cu HP și ar putea fi rezultatul acțiunii unor factori de risc comuni. Dacă condițiile asociate se instalează după debutul HTP, este posibil ca hipertensiunea pulmonară să fie factor de risc pentru condiția respectivă.

În afara factorilor de risc pentru HP recunoscuți de societățile savante, de ghiduri, există și factori de risc în discuție. Astfel, deși se acceptă, de regulă, că mutațiile genetice (în gena *BMPR2*) sunt o cauză ereditară a HP primitive familiale, faptul că o persoană cu mutație are un risc de aproximativ 20% de a face boala poate schimba optica: modificarea este un factor de risc la care se adaugă alte elemente care duc la maladie [41,46,48,63]. Riscul anorexigenului aminorex este crescut la cei cu mutație *BMPR2* [48]. Modificarea genetică ar putea exprima de fapt susceptibilitatea [63].

Se studiază o distincție între factorii de risc și elementele „declanșatoare” ale bolii. Totuși, mecanismul exact prin care factorii de risc predispun la HP nu e cunoscut. Deoarece

riscul absolut al factorilor de risc cunoscuți este în general redus, se presupune că un rol important ar putea avea **susceptibilitatea individuală și predispoziția genetică**.

1.3. Abordări contemporane în diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu afecțiuni pulmonare obstructive cronice

Examinarea pacienților cu semne de hipertensiune pulmonară

Examenul clinic. Simptomele clinice ale hipertensiunii pulmonare la pacienții cu afecțiuni respiratorii cronice sunt caracterizate prin specificitate relativ scăzută, ceea ce poate fi legat de tabloul clinic al patologiei de bază (Figura 1). De exemplu, dispneea de efort fizic poate progresa din cauza accentuării obstrucției bronșice și a hiperinflației, în urma reducerii transportului de oxigen și în rezultat, poate provoca dereglarea funcției ventriculului stâng. Dilatarea venelor jugulare și hepatomegalia pot fi atât o manifestare a insuficienței ventriculare drepte, cât și o consecință a hiperinflației pulmonare, care dereglează refluxul sanguin venos spre inimă și provoacă dilatarea ficatului [200]. La aceasta se adaugă hiperinflația pulmonară, care face dificilă auscultația cordului, din cauza înrăutățirii conductibilității acustice și rotației axei electrice posterioare. Edemele periferice sunt un semn clasic de *cor pulmonale*, cu toate că la pacienții cu BPOC frecvent apare și în urma altor cauze - hipoalbuminemie, hipercapnie, activizarea sistemului renină-angiotenzină-aldosteron.

Simptomele auscultative din hipertensiunea pulmonară la pacienții cu BPOC sunt cele ce urmează: accentul zgomotului II pe artera pulmonară, dedublarea zgomotului II, clic al ejecției pulmonare, suflu de insuficiență a valvei pulmonare (*decrecendo*, holodiastolic) și suflu de insuficiență a valvei tricuspide (sistolic *decrecendo* sau holosistolic), intensitatea ambelor sufluri amplificându-se în timpul expirației.

La pacienții cu hipertensiune pulmonară gravă pot avea loc modificări ale pulsului (de atenuare și de accelerare), ca urmare a debitului cardiac scăzut și apariția unui puls paradoxal (o scădere a tensiunii arteriale sistolice $> 10\text{mmHg}$ în timpul fazei de expirație). La pacienții cu

BPOC de evoluție severă și cu hipertensiune pulmonară se pot observa semne clasice de insuficiență a VD: hepatomegalie, edeme periferice și ascită.

Radiografia și tomografia computerizată a toracelui

Unul dintre cele mai certe semne radiografice ale hipertensiunii pulmonare la bolnavii cu BPOC este creșterea diametrului arterei pulmonare descendente $> 16\text{mmHg}$ (imaginea de față). În studiul efectuat de către *R. Matthay* și coaut., [21] s-a demonstrat, că simptomul dat a lipsit la 43 din cei 48 bolnavi de BPOC cu hipertensiune pulmonară (sensibilitatea fiind de 98%).

Creșterea dimensiunii hililor pulmonari și oligoemia periferică sunt de asemenea semne ale hipertensiunii pulmonare. Alte semne de hipertensiune pulmonară în BPOC pot fi cardiomegalia, creșterea raportului cardio-toracic $> 0,5$ și dispariția spațiului retrosternal (pe imaginea laterală), cu toate că acestea sunt depistate foarte rar și doar atunci, când este prezentă o hipertensiune pulmonară severă.

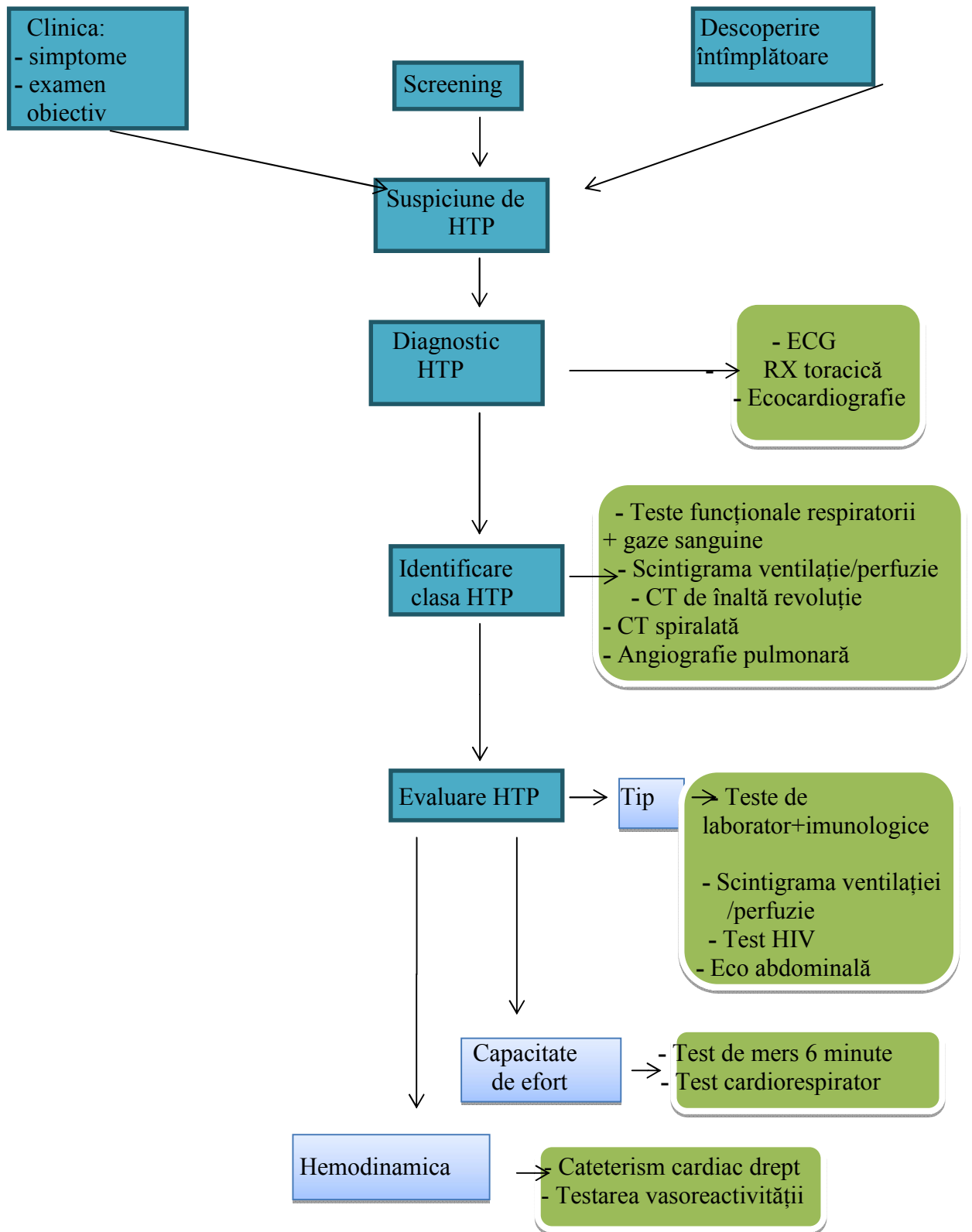
Tomografia computerizată (TC) a pulmonilor poate măsura cu exactitate diametrul trunchiului arterei pulmonare. Creșterea lui de peste 29 mm poate servi drept un bun indicator al hipertensiunii pulmonare în maladiile pulmonare parenchimotoase; sensibilitatea și specificitatea acestui simptom este de 84% și, respectiv, 75% [50,51,53,110]. Combinația a 2 simptome, cum ar fi dilatarea trunchiului arterei pulmonare și majorarea proporției artere segmentare / bronhie > 1 , cresc specificitatea tomografiei computerizate în diagnosticul hipertensiunii pulmonare până la 100%.

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

- 1) Devierea axei electrice a cordului $> 110^\circ$ (în lipsa blocului de ram drept al fascicolului Hiss);
- 2) $R < S$ în derivația V_6 ;
- 3) Amplitudinea undei P $> 0,20$ mm V în derivația II, III a VF și rotația axei electrice a undei P $> 90^\circ$;
- 4) Bloc (deseori incomplet) de ramură dreaptă a fascicolului Hiss;
- 5) Simptomul $S_1S_2S_3$;
- 6) Simptomul S_1Q_3 ;
- 7) Amplitudinea redusă a QRS (microvoltaj)

Unele dintre aceste criterii pot avea o valoare de pronostic foarte importantă. În cadrul studiului, efectuat de către R. Incalzi și coaut., au fost investigați 263 de bolnavi cu BPOC timp de 13 ani și au fost depistate următoarele modificări la ECG: *suprasolicitarea atriului drept și axa electrică $S_1S_2S_3$* , care sunt indicii ce reflectă riscul mortalității pacienților [39].

Figura 1. Algoritm de abordare a pacienților cu hipertensiune pulmonară [1,6]



Ecocardiografia

Ecocardiografia este una dintre cele mai informative metode neinvazive de apreciere a presiunii în artera pulmonară (Figura 1). În afară de aceasta, examenul Ecocardiografic poate măsura diametrul telesistolic și telediastolic camerelor și grosimea pereților cordului, funcția contractilă globală și regională a miocardului, dinamica și forma fluxului intracardiac [24,25,26,27, 67,71]. Hiperinflația pulmonară este un fenomen permanent la pacienții cu BPOC, un factor ce complică vizualizarea clară a structurii cordului și îngustează „fereastră ecocardiografică” [100]. Doar utilizând regimul-M, se poate specifica o hipertensiune pulmonară în prezența unor simptome, cum ar fi: încetinirea deschiderii valvei arterei pulmonare, închiderea sistolică înjumătățită și creșterea raportului timpul de ejecție a VD la timpul total de ejecție.

Ecocardiografia bidimensională indică asupra gradului de hipertrofie a ventriculului drept. Dacă grosimea peretelui liber al VD depășește 10 mm, putem constata o hipertrofie semnificativă a VD, care de obicei poate fi întâlnită la pacienții cu cord pulmonar cronic (în normă acest indice este < 4-5 mm, în hipertensiunea pulmonară gravă grosimea pereților VD poate ajunge până la 6-8mm [140,141,143,145,231]. Denotă cel mai fidel dilatarea VD corelația dintre suprafața VD și suprafața ventriculului stâng. Dacă acest raport este de 0,6-1,0, vorbim despre o dilatare ușoară a VD, în prezența unei valori de peste 1,0 - se consideră o dilatare severă. EcoCG bidimensională estimează cinetica septului interventricular, astfel încât o mișcare sistolică paradoxală anunță despre o hipertensiune pulmonară severă, care concomitent cu scăderea fluxului venos pulmonar duce la dereglarea relaxării izometrice a ventriculului stâng [68,72,74].

Ecocardiografia cu Doppler pulsatil este folosită pentru a măsura PMAP prin cercetarea parametrilor fluxul sistolic sanguin în artera pulmonară și tractul de ejecție a VD. De obicei este utilizată formula propusă de către *A.Kitabatake* [24]:

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

unde **AT** - este timpul de accelerare a fluxului pulmonar în tractul de ejecție a ventriculului drept, **ET** - timpul de ejecție (sau timpul de eliminare a sângelui din ventriculul stâng). Valoarea PMAP obținută prin intermediul metodei date la pacienții cu BPOC se corelează semnificativ cu datele investigației invazive ($r = -0,82$; $p < 0,001$) și oferă posibilitatea de a obține un semnal sigur de la artera pulmonară în timpul fazei impulsive a Doppler Ecografiei, ce depășește 90%.

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

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

unde V_{max} este viteza fluxului de regurgitare tricuspida, RAP - presiunea în atriul drept. Vizualizarea fluxului transtricuspidian la pacienții cu BPOC este mai dificilă în comparație cu fluxul transpulmonar. Cercetările efectuate anterior aveau posibilitatea de a determina PAPS doar la rata de 30%, însă în prezent, datorită tehnologiilor moderne de măsurare a gradientului transtricuspidian, tehnica devine rezultativă la aproximativ 75% din numărul total de bolnavi cu BPOC. Corelația dintre PAPS măsurate cu Doppler continuu și eficiența metodelor directe invazive, la pacienții cu BPOC, poate depăși în mediu 0,7. Deși în cifre absolute eroarea de obicei constituie 5 - 9 mmHg, metoda neinvazivă mai des subesimează valorile reale ale PSAP.

Recent au fost propuse încă 2 metode de Ecocardiografie Doppler pentru aprecierea presiunii în artera pulmonară la pacienții cu BPOC: **I tehnică** se bazează pe măsurarea vitezei sistolice și a fluxului diastolic în venele jugulare, **cea de a II-a** permite măsurarea vitezei minime de vârf a fluxului din vena cavă superioară în timpul expirației. Toate aceste testări noi nu permit însă efectuarea unor analize mai mult calitative, decât cantitative, ale hipertensiunii pulmonare. În plus datele privind utilizarea acestor metode în practica clinică sunt puține și nesistematizate. De interes aparte este indicele de măsurare a *funcției globale* contractile a VD (**Tei**), care poate fi apreciată prin Doppler pulsatil, ca fiind proporția sumei timpului contractării izovolumice sistolice a VD [136,174,186] și timpului relaxării izovolumice diastolice.

La determinarea indicelui Tei nu influențează semnificativ nici tahicardia, nici prezența sau absența regurgitării tricuspide, nici gradul de dilatare a VD [51]. Conform datelor preliminare, indicele Tei poate fi calculat la toți pacienții cu BPOC. În studiul efectuat de către *M. Burgess* [25,205] au fost supravegheați 87 de bolnavi cu BPOC timp de 15,5 luni, testele ajungând la concluzia că Tei este un factor de pronostic bun. Acest indice s-a deosebit esențial la pacienții BPOC care au decedat față de cei care au supraviețuit. ($0,58 \pm 0,24$ și, respectiv, $0,45 \pm 0,21$).

Tomografia de rezonanță magnetică. Tomografia de rezonanță magnetică (TMR) este o metodă relativ nouă de diagnostic al hipertensiunii pulmonare [166]. Această metodă poate estima cu exactitate grosimea pereților ventriculari și volumul camerei VD. Conform datelor raportate de *S. Kruger* [53,112,142], depistarea a unui diametru supranormativ al arterei pulmonare prin tomografia cu rezonanță magnetică este un semn foarte specific hipertensiunii pulmonare. De asemenea se constată o corelare înaltă ($r = 0,89$) a indicelui TMR de hipertrofie a VD și a PMAP la pacienții cu BPOC [208]. Metoda de TMR este destul de costisitoare de aceea ea este disponibilă deocamdată doar în anumite centre specializate [144].

Cateterizarea arterei pulmonare. Cateterizarea cavitaților drepte ale cordului și ale arterei pulmonare este „standardul de aur” în diagnosticarea hipertensiunii pulmonare (Figura 1).

„Direct” această metodă permite măsurarea cu cea mai mare exactitate a presiunilor în atriu și ventriculul drept, în artera pulmonară, estimează presiunea ocluzivă din arteră pulmonară, ajută la calcularea debitului cardiac (deseori se utilizează metoda termodiluției, mai rar - metoda Fick), PVR, la determinarea oxigenării sângelui venos (PvO₂ și SvO₂). Metoda poate aprecia gradul de severitate a hipertensiunii pulmonare și a disfuncției VD, de asemenea este utilizată pentru estimarea efectului vasodilatatoarelor (de obicei în probe acute). Deoarece procedeul este destul de invaziv, cateterizarea arterei pulmonare la pacienții cu BPOC cu hipertensiune pulmonară se efectuează după indicații speciale: la forma gravă de hipertensiune pulmonară (PMAP > 45 mmHg), la acutizări frecvente ale insuficienței VD, acutizare severă a BPOC însoțită de hipotonie sistemică și de șoc, apoi și la pregătirea preoperatorie a bolnavilor cu volumul pulmonar redus în caz de transplant pulmonar. La momentul actual există catetere speciale, dotate cu micromanometre, care nu necesită corectarea nivelului zero al transductorului exterior și care permite efectuarea unui monitoring permanent al presiunii la pacienții cu hipertensiune pulmonară. Metoda a fost testată recent în BPOC asociată cu hipertensiune pulmonară: s-a demonstrat că efortul fizic, chiar și activitățile de rutină, precum și somnul duc la o creștere pronunțată a PMAP (~ 60mmHg), fapt care poate provoca o suprasolicitare hemodinamică semnificativă a VD [56,146,157,173].

Peptida natriuretică cerebrală. Unul dintre cei mai sugestivi indici biologici ai hipertensiunii pulmonare este peptida natriuretică cerebrală (*brain natriuretic peptide* - BNP) [202]. BNP este secretată de miocitele ventriculare, urmând eliberarea ei în circulația sistemică; este direct proporțională cu gradul de suprasolicitare cu volum sau cu presiunea a ventriculelor. În prezent sunt utilizate pe scară largă mai multe metode de diagnostic pentru determinarea BNP și a segmentului terminal - N (NT - pro - BNP) în plasma sanguină [44]. La pacienții cu disfuncție sistolică a VS concentrația plasmatică a BNP corelează cu presiunea capilară pulmonară blocată, cu diametrul telediastolic al ventriculului stâng și cu fracția de ejeție. Multe studii au demonstrat, că la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică congestivă nivelul BNP crește proporțional odată cu limitarea efortului fizic și corespunde clasei funcționale de insuficiență cardiacă congestivă.

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

La hipertensiunea pulmonară, în prezența afecțiunilor pulmonare cronice, determinarea nivelului BNP poate avea o valoare diagnostică și pronostică destul de importantă. În studiul

efectuat de către *H. Leuchte* și coaut. [210], la care au participat 176 de pacienți cu diverse afecțiuni pulmonare cronice (BPOC, fibroză chistică, sarcoidoza, fibroză pulmonară), s-a observat că la cei cu hipertensiune pulmonară severă (PMAPa > 35mmHg) nivelul BNP era cu mult mai înalt decât cel al pacienților fără hipertensiune pulmonară (297±54 pg/ml și VS 26 ± 4 pg/ml respectiv: p > 0,001). Pentru diagnosticarea hipertensiunii pulmonare, nivelul BNP în plasma de > 33 pg/ml a avut o sensibilitate de 87% și o specificitate de 81% (acuratețe - 89%).

Mai mult ca atât, nivelul BNP a fost și de valoare pronostică foarte semnificativă: șansele la supravețuire a pacienților cu BNP elevată sunt mai reduse decât cele ale pacienților cu BNP normală (24,29±3,07 mec vs 33,44 ± 1,93 mec., p < 0,01). Valoarea titrelor de BNP (AUC - 67,3), ca factor de pronostic pentru mortalitatea pacienților, a fost comparabilă cu presiunea medie din artera pulmonară (AUC - 72,9) și relativ mai înaltă decât cea a volumului pulmonar total (AUC - 38,5), PaO₂ (AUC - 29,2) și a tuturor celorlalți parametri funcționali și hemodinamici [44].

Metodele de tratament al hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC

Tratamentul medicamentos al hipertensiunii pulmonare secundare trebuie să fie direcționat spre maladia de bază: de exemplu, în BPOC se va insista a folosi toate mijloacele posibile de ameliorare a permeabilității bronșice, pentru optimizarea indicilor metabolismului gazos și controlul inflamației din căile respiratorii [60,61,62,65,77,83,222,230]. Printre medicamentele de forță în tratamentul pacienților cu BPOC se consideră preparatele anticolinergice, beta 2 - agoniștii, teofilina, glucocorticosteroizii inhalatori, iar în caz de acutizare a infecției sunt utilizate antibioticele. Este de consemnat faptul, că beta 2 - agoniștii și teofilina, pe lângă efectul de bronhodilatare, pot avea o influență moderată asupra vaselor sanguine ale patului pulmonar, prin care sunt apti să reducă PMAP și PVR, de asemenea ei pot spori funcția sistolică a VD la pacienții cu BPOC [84,88,231]. Într-un studiu recent *M. Cazzola* și coaut. au demonstrat, că o inhalatie a beta 2 - agoniștilor de lungă durată, formeterol sau salmeterol, poate diminua PMAP în timp de 1 oră cu 3 - 4mmHg [211].

Vasodilatatoarele. Au fost efectuate mai multe tentative de a depista un vasodilatator optimal, care ar reduce hipertensiunea pulmonară la pacienții cu afecțiuni obstructive cronice. În acest scop s-a propus utilizarea blocantelor canalelor de calciu, a prazosinei, a nitraților și a hidralazinei [128,179]. Deși în cadrul unor cercetări de scurtă durată s-a confirmat capacitatea acestor medicamente de a îmbunătăți indicii hemodinamicii pulmonare, date referitor la efectul pozitiv al acestora pe o perioadă mai lungă de timp (> 3 - 6 luni) practic nu exista [126,128,129, 175,224,225]. Efectele secundare severe ale vasodilatatoarelor limitează, însă, administrarea acestora la pacienții cu afecțiuni respiratorii cronice, cel mai important risc fiind agravarea

hipoxemiei arteriale, cauzată de vasodilatarea vasculară pulmonară în zonele slab vascularizate ale plămânilor. Toate vasodilatatoarele sunt selective, drept urmare acestea acționează atât asupra circulației sangvine pulmonare, cât și asupra celei sistemice, provocând în cele din urmă hipotensiune arterială sistemică și tahicardie pronunțată.

Mai multe studii au demonstrat capacitatea nifedipinei de a cauza scăderea PMAP și creșterea debitului cardiac la pacienții cu BPOC, asociată cu hipertensiune pulmonară, atât în repaos, cât și în timpul efortului fizic. Nifedipina, însă, intensifică perfuzia în regiunile slab ventilate ale plămânilor, ceea ce poate duce la agravarea corelației ventilație - perfuzie (VA/Q) și la scăderea PaO₂. De asemenea se observă și limitarea vasoconstricției hipoxice pulmonare, iar la pacienții cu BPOC și hipertensiune pulmonară terapia de lungă durată (săptămâni și luni) cu antagoniști de calciu nu a rezultat cu efecte benefice asupra parametrilor hemodinamicii pulmonare. O situație similară poate fi urmărită și în cazul prescrierii nitraților: probele acute demonstrează scăderea semnificativă a PMAP și PVR, care pot fi însoțite de înrăutățirea metabolismului gazos, iar cercetările de lungă durată arată lipsa unui efect pozitiv al medicamentului asupra hemodinamicii pulmonare. Datele privind eficacitatea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotenzinei II (IEC) sunt destul de contradictorii. Pe de o parte, pe fondul tratamentului cu inhibitori IEC se urmărește scăderea PMAP și PVR, creșterea debitului cardiac. Pe de altă parte, eficacitatea acestor medicamente la pacienții cu afecțiuni respiratorii cronice în studiile placebo, controlate de lungă durată nu a fost demonstrată. Explicațiile posibile ale acestei contradicții se pot regăsi în descoperirea recentă a polimorfismului genei ACE: care este de 3 subtipuri – DD, II, ID.

H. Kanazawa și coaut. [30,31] au demonstrat că prescrierea captoprilului duce la scăderea mai accentuată a PSAP și PVR și a concentrației de lactat sangvin la pacienții cu BPOC ce comportă subtipurile II și ID ale genei ACE, în timp ce la pacienții cu subtipul DD captoprilul nu provoacă un efect pozitiv semnificativ. Pe viitor cunoașterea polimorfismului genei ACE poate ajuta la stabilirea unui tratament eficient al hipertensiunii pulmonare la pacienții cu afecțiuni respiratorii cronice obstructive. Actualmente în calitate de preparate destul de promițătoare pentru tratamentul formelor secundare ale hipertensiunii pulmonare sunt considerați antagoniștii receptorilor angiotenzinei II (ARA).

N. Morrell și coaut. [32] au efectuat un studiu - pilot, placebo - controlat al eficacității *Losartanului*, care a fost indicat la 40 de pacienți cu BPCO și hipertensiune pulmonară în doză unică de 50mg/ zi. În decursul unui an de observație asupra grupului placebo a fost remarcată tendința de creștere a presiunii în artera pulmonară (gradientul transcuspidian s-a mărit de la 43,4 până la 48,4 mmHg). În același timp, presiunea în artera pulmonară la pacienții tratați cu *Losartan* a rămas stabilă (TCG - 42,8mmHg la început și, respectiv, 43,6 mmHg - la finele

studiului). Un efect mult mai pozitiv al Losartanului asupra hemodinamicii a fost observat la pacienții cu gradientul transcuspidian $> 40\text{mmHg}$ (micșorarea cu 16% în grupul cu Losartan și creșterea cu 4% - în grupul placebo).

Glicozidele cardiace și diureticele. Eficacitatea glicozidelor cardiace la pacienții cu cord pulmonar cronic a fost demonstrată numai în prezența unor patologii asociate ale ventriculului stâng, dar glicozidele cardiace pot fi foarte utile în prezența fibrilației atriale [212]. La pacienții cu afecțiuni respiratorii cronice și hipoxemii secundare medicația cu beta2 - agoniști poartă un risc semnificativ de intoxicație digitalică [4,5,6,179,44,223].

Scăderea volumului de lichid intravascular poate contribui la ameliorarea hemodinamicii pulmonare, a metabolismului gazos și a simptomelor clinice la pacienții cu cord pulmonar cronic. În acest scop este utilizată terapia cu diuretice. Aceste medicamente necesită a fi prescrise cu precauție, începând cu doze mici, deoarece în prezența insuficienței VD, debitul cardiac este mult mai dependent de suprasolicitarea ventriculară și drept urmare reducerea excesivă a volumului de lichid intravascular poate duce la scăderea volumului de umplere a VD cu diminuarea debitului cardiac și creșterea excesivă a viscozității sanguine [4,5,113,130].

O metodă simplă de evaluare a volumului intravascular este determinarea concentrației ureei și creatininei sanguine. Valorile stabile ale acestor indici denotă despre funcția de perfuzie păstrată a rinichilor și a altor organe. În schimb, înrăutățirea acestor indici necesită scăderea dozelor de preparate diuretice. Un alt efect grav al tratamentului cu diuretice este alcaloza metabolică, care la pacienții cu insuficiență respiratorie poate provoca inhibarea activității centrului respirator și înrăutățirea parametrilor metabolismului gazos.

Flebotomia. O altă metodă eficientă de reducere a volumului intravascular și ameliorare viscozității sangvine este flebotomia (emisii de sânge). Aceasta permite scăderea presiunii în artera pulmonară, sporește toleranța la efortul fizic a pacienților, favorizează schimbul gazos și redresează statutul neuropsihic al pacienților. Indicație de efectuare a flebotomiei este creșterea hematocritului $> 65-70\%$, scopul procedurii fiind cel de a reduce acest parametru până la un nivel $< 50\%$.

Oxygenoterapia. Hipoxia alveolară deține un rol important în dezvoltarea hipertensiunii pulmonare la pacienți, de aceea oxygenoterapia este cea mai fiziologică metodă de tratament al hipertensiunii pulmonare. Cu excepția unor stări de urgență (acutizarea BPOC, traumatisme, pneumonii, edem pulmonar), utilizarea oxigenului la pacienții cu hipoxemie cronică trebuie să fie permanentă, de lungă durată, și, ca regulă, se poate efectua și în condiții casnice. O asemenea formă a tratamentului se numește oxygenoterapie de lungă durată (OLD).

Primele rezultate ale efectului benefic al OLD asupra supraviețuirii pacienților cu cord pulmonar cronic au fost obținute la începutul anilor 70 ai sec. XX, când *A. Neff și T. Petty* au

făcut publice datele care atestă că scăderea presiunii arteriale pulmonare, a hematocritului și a edemului la pacienții cu BPOC rezultă cu diminuarea semnificativă a mortalității, comparativ cu grupele cercetate precedent. Mai târziu, aceste rezultate au fost confirmate prin 2 studii randomizate, controlate [213]. În prezent, cele mai probabile motive pentru impactul favorabil al OLD asupra supraviețuirii pacienților cu afecțiuni respiratorii obstructive cronice sunt următoarele ipoteze (care nu se contrazic reciproc):

1. Oxigenoterapia sporește concentrația de oxigen în sângele arterial, și implicit aportul acestuia spre cord, creier și alte organe vitale.

2. Oxigenoterapia micșorează vasoconstricția pulmonară (reduce PMAP și PVR), drept urmare are loc creșterea volumului de ejeție și a debitului cardiac, scade vasoconstricția în vasele renale și crește excreția renală de sodiu.

Drept argument în favoarea celei de a doua ipoteze se invocă capacitatea OLD de a provoca involuția sau prevenirea progresării hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC, care a fost de asemenea clar demonstrată în cadrul mai multor studii clinice. În studiul MRC, efectuat la pacienții ce aparțineau grupului de control, a fost înregistrată creșterea PSAP în medie cu 2,8 mmHg pe an, în timp ce la pacienții care au primit oxigenoterapie PMAP nu a crescut.

Potrivit unui studiu prospectiv mic efectuat de către *E. Weitzenblum* și coaut. [4,6], care au observat efectele fiziologice ale OLD la 24 de bolnavi cu BPOC timp de 12 - 120 luni, declinul anual al PMAP pe fondal de OLD ar fi constituit $1,3 \pm 4,5$ mmHg [214].

Oxidul nitric. Oxidul nitric (NO) este unul dintre mediatorii cei mai importanți ai mai multor procese fiziologice și patofiziologice în majoritatea sistemelor din organism, cum ar fi: sistemul cardiovascular, respirator, nervos, imun, digestiv și uro-genital [60,78,109]. NO reglementează tonusul, permeabilitatea și structura vasculară, tonusul mușchilor netezi ai organelor interne, procesele inflamatorii și de apărare imună [177]. Donatorii de NO sunt utilizați în medicină de mai bine de un secol (*W. Murrell* a testat nitroglicerina pentru tratamentul anginei pectoralei (în anul 1879), și numai în ultimii 15 ani a devenit clar care este rolul adevărat al NO.

În premieră NO s-a administrat prin inhalare în terapia hipertensiunii pulmonare în anul 1991 de către *J. Pepke-Zaba* [215]. În prezent terapia inhalatorie cu NO este utilizată pe larg în tratamentul pacienților cu sindrom respirator acut, în alte multe stări, însoțite de hipertensiune pulmonară precum și în tratamentul maladiilor, care duc la modificări ale metabolismului gazos (BPOC și fibroza pulmonară interstițială).

Scopul terapiei inhalatoare cu NO în BPOC este reducerea presiunii în vasele circuitului mic și asigurarea unui metabolism gazos adecvat. Comparativ cu vasodilatatoarele sistemice, inhalarea NO nu numai că produce un efect puternic de vasodilatare, ci exercită un efect selectiv

asupra vaselor din circuitul mic, nu influențează circulația sistemică și nu provoacă hipotensiune arterială sistemică. Efectul hemodinamic favorabil al NO inhalat la pacienții cu BPOC și hipertensiune pulmonară a fost demonstrat într-un șir întreg de cercetări.

P. Germann și coaut. [216] au remarcat scăderea PMAP și a PVR cu 17% și, respectiv, 26%; *J. Moinard* și coaut. - cu 19% și 29%. Într-unul din studiile autohtone acest efect a fost de 22% și, respectiv, 32% [60].

Este de consemnat și faptul că pe lângă efectele hemodinamice, NO se poate implica important în prevenirea și remodelarea vaselor pulmonare și a VD. Cercetări *in vitro* au demonstrat capacitatea NO de a regla procesul de îngroșare a intimei arterei pulmonare, inclusiv proliferarea, migrarea și apoptoza celulelor musculare netede, precum și formarea matricei extracelulare [38,80]. Recent s-au obținut și primele date referitor la tratamentul prelungit al pacienților cu BPOC și hipertensiune pulmonară cu inhalații de NO în condiții casnice. Într-un studiu clinic randomizat și controlat *K. Vontbank* și coaut. [217] au comparat timp de 3 luni eficacitatea combinării NO cu O₂, și a monoterapiei cu O₂ la 40 de pacienți cu BPOC de evoluție severă. La pacienții medicați cu NO și O₂ s-au atestat schimbări pozitive semnificative în parametrii hemodinamici: scăderea PMAP de la $27,6 \pm 4,4$ mmHg până la $20,6 \pm 4,9$ mmHg ($p < 0,001$) și creșterea debitului cardiac de la $5,6 \pm 1,3$ mmHg până la $6,1 \pm 1,0$ mmHg ($p = 0,025$), în timp ce la bolnavii, tratați în monoterapie cu O₂, acești parametri nu s-au modificat [6].

Metode noi de tratament

La momentul actual pentru efectul de vasodilatare pulmonară se aplică 3 grupuri de preparate, aprobate și recomandate de către American Colledge of Chest Physicians Practic Guidelines: **prostaciline (PGI₂)** - Epoprostenol [96], cu administrare intravenoasă, Treprostinil (Remodulin) - administrare intravenoasă, Ilioprost - administrare intravenoasă, orală sau inhalatorie, Beraprost - administrare orală [151,158,159,176]; **antagoniști ai receptorilor endotelinei** - Bosentan (Trancleer), Sitaxsentan, Ambrisentan, administrați peroral [103,105,167,168,176,183] și **inhibitorii fosfodiesterazei** - Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, administrați peroral [150,156,179,178,180,182]. Indicațiile de administrare sunt similare substanțelor cu acțiune de blocare a canalelor de calciu.

Administrarea intravenoasă a **prostacilinei** la bolnavii de BPOC cu evoluție severă și hipertensiune pulmonară determină scăderea PVR, dar numai peste 24 de ore efectul acestui medicament se finisa definitiv. În plus, pe fond de terapie cu prostacilină se produce scăderea PaO₂ și crește fracția de șuntare.

Selectarea unei alte căi de aport al analogilor de prostacilină - calea inhalatorie - a păstrat impactul pozitiv al medicamentului asupra hemodinamicii pulmonare, concomitent fiind

evitate efectele negative asupra metabolismului gazos și hemodinamicii sistemice. *H. Olschewski* și coaut. [218] au constatat înalta eficacitate a analogului prostaciclinei **Iloprost**, administrat prin inhalare la bolnavii cu hipertensiune pulmonară pe fondal de fibroză pulmonară idiopatică (IPF) [44]. Preparatul a dus la reducerea semnificativă a PVR și nu a influențat asupra PaO₂ și asupra presiunii arteriale sistemice.

Sildenafil este un inhibitor selectiv al fosfodiesterazei (PDE) - GMPc tip 5, a cărui efect farmacologic se realizează prin creșterea concentrației intracelulare de guanozin monofosfat ciclic, iar ulterior acest nucleotid cauzează efecte antiproliferative asupra celulelor musculare netede vasculare. Prevenind degradarea GMF ciclice, acesta poate duce la scăderea PVR și a presiunii arteriale pulmonare. Sildenafil a fost primul inhibitor selectiv al fosfodiesterazei (PDE) - GMPc tip 5, care și-a dovedit eficacitatea la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară primară (idiopatică) și în cazul hipertensiunii arteriale pulmonare, cauzate de maladii ale țesutului conjunctiv. Doza recomandată de sildenafil este de 20 mg în 3 prize pe zi [2,182]. După eficacitatea sa clinică este comparabil cu antagonistul receptorilor endotelinei *bosentan*, cu excepția că primul nu provoacă leziuni hepatice. Astfel sildenafil poate fi considerat mai benefic și mai puțin periculos, comparativ cu antagoniștii receptorilor endotelinei, pentru tratamentul de lungă durată al pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară de clasa funcțională II-III.

Eficacitatea *sildenafilului* în doză de 50 mg este comparabilă cu cea a OA - după influența asupra PMAP și PVR la pacienții cu hipertensiune pulmonară, dar spre deosebire de toate celelalte preparate medicamentoase cunoscute, sildenafilul produce creșterea PaO₂. În studiul, efectuat de către *S. Alp* și coaut. [49] tratamentul cu sildenafil (50 mg, în 2 prize diurne), urmat în decurs de 3 luni de pacienții cu BPOC a reușit să reducă PMAP de la 30,2±5,5mmHg până la 24,6±4,2 mmHg (p<0,01) și PVR - de la 401±108 din/sec/c⁵ până la 264±52 din/sec/c⁵ (p<0,05). În paralel a crescut semnificativ distanța parcursă în testul de 6 min de mers plat (6-TMP) de la 351±49 m până la 433±52 m (p < 0,05).

În studiul dublu-orb, placebo-controlat, efectuat în anul 2007 (*Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension-1 Study*), care a inclus 278 pacienți cu HP, tratați cu sildenafil în decurs de 12 săptămâni a fost dovedită eficacitatea preparatului asupra clasei funcționale a hipertensiunii pulmonare, toleranței la efort fizic (6-min walk test) și a stării clinice a pacienților - comparație trasată cu lotul tratat cu placebo [2].

Mecanismul de acțiune a sildenafilului. Efectul farmacologic al sildenafilului se produce prin sporirea vasodilatației mediată de către oxidul nitric la pacienții cu sau fără insuficiență cardiacă congestivă prin inhibiția degradării GMP [224]. Majorarea acestui nucleotid duce la relaxare și efecte antiproliferative asupra celulelor musculare netede vasculare. PDE-5 se găsește

selectiv, în cantități mari în circulația pulmonară, iar expresia și activitatea genei PDE-5 sunt crescute în HTPA cronică. Astfel, sildenafilul are efect preponderent asupra vasculaturii pulmonare [9,86], de vreme ce inhibitorii AMP ciclic-PDE, tip 3 (PDE-3 includ preparate inotrope cum ar fi milrinon, vesnarinon, enoximone) cauzează majorarea AMP ciclic și măresc mortalitatea la pacienții cu IC. Sildenafilul este înalt selectiv (> 4000 de ori) pentru PDE-5 umană, el nu suscită creșterea AMP ciclic, are efect inotrop mai temperat și astfel nu provoacă toxicitate similară inhibitorilor PDE-3 [225].

Inițial *sildenafilul* a fost creat pentru tratarea anginei pectorale, apoi preparatul s-a dovedit efectiv în disfuncția erectilă, atingând o înaltă aprobare în marketing, pentru ca într-un final să fie demonstrată eficacitatea preparatului ca vasodilatator pulmonar în HP avansată [226].

Cu siguranță suprareglarea GMP ciclic a fost raportată într-o varietate de condiții cardiovasculare, incluzând HP, insuficiența cardiacă cronică congestivă [227] și hipertrofia VD [228], sugerând o oportunitate terapeutică pentru utilizarea sildenafilului în tratamentul pacienților cu HP arterială secundară și al pacienților cu disfuncție severă a VD. După eficacitatea sa clinică sildenafilul este comparabil cu bosentanul, doar că primul nu provoacă leziuni hepatice [56].

Bosentan este un antagonist al receptorilor endotelinei-1, care blochează receptorii endotelinei de tip A (ET-A) și de tip B (ET-B) [87,135]. Activarea receptorilor ET-A și a ET-B a celulelor musculare netede poate provoca vasoconstricție și un efect mitogen. Luând în considerare creșterea semnificativă a nivelului de endotelina-1 în sânge la pacienții cu BPOC, sunt mai multe premise teoretice pentru utilizarea în cazul acestora a antagoniștilor receptorilor de endotelină [33,85,147,148]. Într-un studiu randomizat controlat, efectuat recent de către *D. Stolz* și coaut. [219], s-a comparat eficacitatea bosentanului și placebo la 30 de bolnavi cu BPOC ($FEV_1=36\%$) cu hipertensiune pulmonară ușoară ($PAPS=33\text{mmHg}$), tratamentul fiind administrat timp de 12 săptămâni.

Spre finele studiului nu s-au remarcat deosebiri între grupe pentru așa indicatori ca: dispneea, toleranța de efort fizic, PAPS, funcția pulmonară și distribuția regională a perfuziei în plămâni, dar pe fondalul curei cu bosentan s-a relevat o scădere semnificativă a PaO_2 ($p = 0,018$). Rezultatele negative, obținute în acest studiu, pot fi explicate prin selectarea neadecvată a pacienților pentru efectuarea tratamentului adresat hipertensiunii pulmonare. Într-un alt studiu eficacitatea bosentanului a fost studiată timp de 1 an la 17 pacienți cu BPOC și hipertensiune pulmonară „disproporțională” și severă ($PMAP > 35\text{mmHg}$), cu parametri funcționali pulmonari relativ păstrați ($FEV_1 > 40\%$ în medie cu 59%). Tratamentul cu bosentan a dus la scăderea $PMAP$ de la 54 la 49mmHg și la creșterea indexului cardiac de la 2,8 la 3,1 l/min/m²; a sporit cu 48 m și distanța în testul 6 - TMP și s-a diminuat dispneea, evaluată pe scala MRS cu până la 1,1

puncte. Înrautățirea oxigenării a fost înregistrată doar la 3 pacienți, care au necesitat cure suplimentare cu oxigen. Conchidem, că selecția prudentă a pacienților cu BPOC și hipertensiune pulmonară este esențială pentru folosirea rezultativă a antagoniștilor receptorilor endotelinei-1. Desigur, se impun și alte studii care să estimeze acțiunea bosentanului la pacienții cu BPOC și hipertensiune pulmonară.

Prin urmare, analiza literaturii la tema tezei ”Diagnosticul precoce și tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică și patologia cardiopulmonară mixtă” a permis de a contura scopul și obiectivele cercetării:

Scopul lucrării:

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

Obiectivele lucrării:

1. Studiarea 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. Studiarea hemodinamicii centrale și pulmonare, metabolismului gazos, mecanicii respirației pulmonare la pacienții cu BPOC în asociere cu cardiopatia ischemică.
4. Estimarea capacității de difuzie alveolo-capilară a gazelor (transfer-factorului pulmonar) în patologie pulmonară, cardiacă și cardiopulmonară mixtă.
5. Cercetarea disfuncției endoteliale la pacienții cu BPOC și patologia cardio-pulmonară mixtă.
6. Determinarea efectelor antagonistului receptorilor 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 a AT II (moexipril, enalapril, fosinopril), asupra hemodinamicii pulmonare, disfuncției endoteliale și capacității de difuzie pulmonar la pacienții cu BPOC .
8. Studiarea 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 vasaprostan și inhibitorului selectiv fosfodiesterazei sildenafil asupra hemodinamicii pulmonare, disfuncției endoteliale și capacității de difuzie pulmonară la pacienții cu hipertensiune pulmonară avansată.

10. Optimizarea tratamentului patogenetic combinat al hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC și tratamentului al HP în afecțiunile cardiopulmonare mixte.

Realizarea Scopului și Obiectivelor cercetării au permis **soluționarea Problemei științifice de cercetare pe direcțiile** respective: determinarea particularităților dezvoltării, stabilirii și evoluției hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică, optimizarea tratamentului patogenetic al hipertensiunii pulmonare, elaborarea algoritmului de tratament complex al hipertensiunii pulmonare în afecțiunile cardiopulmonare mixte

1.4. Concluzii la capitolul 1

1. Hipertensiunea pulmonară, conform pronosticului, este o complicație nefavorabilă pentru evoluția BPOC. Atitudinea față de hipertensiunea pulmonară din BPOC este foarte diferită și neunivocă. Incidența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC nu este stabilită integral, deoarece nu-a fost realizate cercetări clinice în studii mari cu utilizarea unor metode contemporane de estimare a presiunii medii și sistolice în artera pulmonară, cum ar fi cateterizarea venelor centrale și cateterismul cardiac.

2. În majoritatea studiilor științifice raportate s-a consemnat importanța anumitor factori, cum ar fi disfuncția ventriculului drept, presiunea medie în artera pulmonară, și rezistența vasculară pulmonară. S-a demonstrat, că RVP este unul din cei mai puternici indici de supravețuire: nici unul din pacienții cu valorile RVP de peste 550 din/sec/cm-5 nu a supraviețuit mai mult de 3 ani. În același timp, mecanismele instalării și progresării hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC rămân a fi elucidate incomplet.

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

4. În contextul celor expuse, prezintă interes posibilitatea de a identifica cei mai vulnerabili pacienți, care au nevoie de tratamente mai intensive, precum și o corectare în regim activ a hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC, ce ar putea îmbunătăți semnificativ statutul funcțional și reduce numărul de spitalizări în secțiile de profil.

5. Până în prezent nu există o opinie unică privind necesitatea și metodele de tratament al hipertensiunii pulmonare din BPOC. De exemplu, nu s-au precizat rațiunile pentru

diagnosticarea dirijată a hipertensiunii pulmonare la toți pacienții cu BPOC și de a indica terapia cu tratament ce vizează anume HP, sau de prelungit terapia tradițională până la dezvoltarea cordului pulmonar.

6. Studiul mecanismelor patogenetice ale stabilirii, dezvoltării și progresării hipertensiunii pulmonare în BPOC este esențial pentru criteriile de selectare și principiile utilizării raționale a preparatelor noi (inhibitorilor enzimei de conversie a AT II, sartanelor, beta-adrenoblocantelor ultraselective, inhibitorilor selective a fosfodiesterazei, prostaglandinei E1) în practica fiziopneumologică.

7. Este argumentată actualitatea estimării precoce a disfuncției endoteliale la pacienții cu BPOC și în afecțiunile mixte cardio-pulmonare; s-a dovedit, că severitatea disfuncției endoteliale poate influența gravitatea tabloului clinic al maladiei, dezvoltarea precoce a insuficienței respiratorii și cardiace și, desigur, asupra supraviețuirii pacienților cu hipertensiune pulmonară.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

Cercetarea a fost efectuată în cadrul I.M.S.P. Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” (secția consultativă și secția ftiziopneumologie nr.3) în anii 2007-2016.

a. Pacienții.

Caracteristica clinică a bolnavilor

Pe perioada selectării a fost luați în calcul criteriile de includere și excludere din cercetare. Toți bolnavii s-au conformat metodelor de cercetare și au dat consimțământul lor. În procesul cercetării **grupa de bază (I)** a fost constituită din 156 pacienți cu BPOC, diagnosticul cărora a fost confirmat în baza anamneșticului, 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 grupa a II-ua de pacienți cu cardiopatie ischemică (insuficiența cardiacă NYHA I-II) și fără alte maladii asociate au fost incluși 53 pacienți (6 femei în vârstă 40-53 ani și 47 bărbați în vârstă 33-66 ani). Vârsta medie a pacienților din grupa a II-a 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 - cardioccleroză postinfarctică după un singur infarct miocardic (IM) și la 15 bolnavi - cardioccleroză

postinfarctică după 2-3 IM. Din studiu au fost excluși pacienții cu fibrilație atrială, bloc complet de ram drept și stâng a fasciculului His, aneurism cardiac, insuficiență cardiacă severă (NYHA clas III-IV) și hipertensiune arterială. La toți pacienții a fost suspendat tratamentul precedent minimum cu 2-3 zile până la inițierea investigațiilor.

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

Metode de cercetare

2.1. Metodele clinice

Pentru evaluarea stării de boală au fost utilizate metodele clinice: anamnestical, examinare, percuția, palparea, auscultația, analiza documentației medicale (fișa medical de boală). Antropometria: măsurarea taliei, greutateii, evaluarea indexului de masa corporală. Tabagismul - s-a stabilit frecvența fumatului, stagiul, durata fumatului. Prin metoda de calcul a fost stabiliți doi indici:

Indexul pachete-ani - numărul de țigări fumate pe zi și stagiul fumătorului împărțite la 20. Acest index prezintă un indice integral, care reflectă intensitatea fumatului pe parcursul vieții. Dacă acest indice atinge valoarea de 10 pachete/an, pacientul se consideră „fumător necondiționat”. Dacă se fumează mai mult de 25 pachete/an bolnavul se clasează ca fumător înveterat. Bolnavul se consideră fost fumător în cazul întreruperii fumatului pe o perioadă de 6 luni și mai mult.

Dispneea ca un indice clinic de bază al BPOC se evaluează după o gradație vizuală analogică MRC (Medical Research Council): de la 0 la 4 baluri (0 baluri - dispneea nu-l deranjează, cu excepția unui efort intens; 4 baluri - dispneea la un efort minim de activitate fizică [44].

Expertiza documentației medicale de evidență, utilizată în secțiile consultative și staționare: [Trimitere-Extras (formular nr. 027/e Aprobă de MS al RM nr. 828 din 31.10.2011); Lista de evidență a vizitelor, consultațiilor în instituția de asistență medicală primară, dispensar, secția consultativă și a vizitelor la domiciliu (Formular nr. 039/e Aprobă de MS al RM nr. 828 din 31.10.2011); Tichet statistic de evidență a diagnosticului definitiv (precizat) (formular nr. 025-2/e Aprobă de MS al RM nr. 828 din 31.10.2011); Fișa medicală a bolnavului de ambulator (formular nr. 025/e Aprobă de MS al RM nr. 828 din 31.10.2011); Fișa medicală a bolnavului de staționar (formular nr. 003/e-2012 Aprobă de MS al RM nr. 426 din 11.05.2012);

Fișa statistică a persoanei externate și decedate din staționar (formular nr. 066/e-2012 Aprobă de MS al RM nr. 426 din 11.05.2012)], care se referă la vizitele medicale, realizate în anul 2012 în condițiile secției consultative Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

2.2. Metodele instrumentale

Pulsoximetria s-a efectuat cu aplicarea instalației Avant 9700 [Nonin, SUA]. Se evaluează următorii parametri: SatO₂ - saturația cu O₂, FCC medie.

Cercetarea electrocardiografică s-a efectuat la aparatul „Schiller” (Germania) în repaus, după 20 minute de repaus a pacientului. S-au înregistrat 12 derivări standard după o metodă obișnuită.

Cercetarea funcțională respiratorie include: a) spirometria [măsurarea capacității pulmonare forțate (FVC), volumului expirator forțat într-o secundă (FEV) indexul modificat Tiffneau (FEV/FVC) și efectuarea probei cu bronholitici]; b) bodipletismografie (măsurarea volumului funcțional rațional, stabilirea capacității vitale a plămânului, capacitatea pulmonară vitală, volumul rezidual pulmonar); c) cercetarea capacității de difuzie a plămânilor DLCOc și raportul față de volumul alveolar (DLCOc/V). Cercetarea funcției respiratorii s-a efectuat pe instalația Master Screen Body (Enrich Jaeger, Germania). Cercetarea s-a efectuat într-o încăpere aerisită în orele matinale (9-10) pe nemîncate și în haine confortabile. Cu 12 ore pînă la cercetare s-au exclus bronhodilatatoarele. Măsurarea a fost efectuată în poziție verticală, poziție șezîndă cu folosirea unei pense nazale. Pacientul a fost minuțios instruit despre regulile de efectuare a procedurilor și instruit în efectuarea manevrelor respiratorii. Datele obținute s-au comparat cu valorile cuvenite, calculate după formula Societații Europene a oțelului și cărbunelui [58].

Testul de mers plat de 6 minute pentru evaluarea toleranței la efort fizic. Testul „mers plat ” 6 minute se efectuează în corespundere cu Protocolul standard [22]. La începutul și la sfîrșitul testului s-a evaluat gradul de expresivitate a dispneei după scala Borg (0-10 puncte), SatO₂ și pulsul. Testul se întrerupe în caz de dispnee pronunțată, toracalgii, vertijuri, dureri în membrele inferioare și la scăderea SatO₂ pînă la 86%, măsurată în decursul testului.

Calcularea valorilor în limitele normei individuale la bărbați: $6MWD(i) = (7,57 \times \text{înălțimea, cm}) - (5,02 \times \text{vîrsta, ani}) - (1,76 \times \text{masa, kg}) - 309 \text{ (m)}$ sau $6MWD(i) = 1140(I) - (5,61 \times \text{IMC, kg/m}^2) - (6,94 \times \text{vîrsta, ani})$; limita de jos a normei: $6MWD(i) = 153 \text{ m}$.

Calcularea valorilor în limitele normei individuale la femei: $6MWD(i) = (2,11 \times \text{înălțimea, cm}) - (2,29 \times \text{vîrsta, ani}) - (5,78 \times \text{masa, kg}) - 667 \text{ (m)}$ sau $6MWD(i) = 1017(I) - (6,24 \times \text{IMC, kg/m}^2) - (5,83 \times \text{vîrsta, ani})$; limita de jos a normei: $6MWD(i) = 139 \text{ m}$.

Estimarea neinvazivă a hemodinamicii. Starea funcțională a cordului și indicatorii hemodinamicii centrale au fost studiați prin metoda ecocardiografiei cu Doppler la aparatul „Phillips HD-11XE”, în poziția pacientului culcat pe partea stânga după metoda tradițională Teicholtz. Au fost înregistrați: diametrul telesistolic (DTS) a ventriculului stâng (VS), diametrul telediastolic (DTDvs), volumul telesistolic (VTS), volumul telediastolic (VTD), volumul de ejeție (VE), debitul cardiac (DC), indexul de ejeție (IndE), indexul cardiac (IndC), rezistența periferică vasculară totală (RPVT), fracția de ejeție (FE), viteza de scurtare a fibrelor circumferențiale a miocardului VS (Vcf), gradul reducerii dimensiunii antero-posterioare a VS în sistolă (%ΔS), grosimea peretelui posterior al VS (GPPvs), grosimea septului interventricular (GSIV), diametrul aortei (Dao), diametrul atriului stâng (Das). Pentru ventriculul drept (VD) au fost determinați: diametrul telediastolic (DTDvd), grosimea peretelui anterior (GPAvd), viteza maximală de ejeție în tractul ascendent al arterei pulmonare (VEAPmax), presiunea sistolică, diastolică și medie în artera pulmonară (PSAP, PDAP și PMAP). Artera pulmonară (AP) a fost vizualizată din accesul parasternal stâng în secțiunea transversală la nivelul aortei. Volumul eșantion era situat în artera pulmonară, imediat distal de valva pulmonară sau în conul de ejeție al VD în apropierea valvei pulmonare (în felul acesta evidențiindu-se esantionarea de curgere turbulentă postvalvulară). Au fost estimate timpul de accelerare (TAFP) și de decelerare (TDFP) a fluxului pulmonar, timpul relaxării izovolumetrice al ventriculului drept (TRI), viteza medie și și maximală a fluxului pulmonar, gradientul sistolic a presiunii între VD și AP. La determinarea indicilor cantitativi s-a utilizat formula modificată a lui Bernuli [24]: $P = 4V^2$, unde P - gradientul presiunii; V- viteza fluxului, m/sec.

Presiunea *sistolică* în AP (PSAP) a fost calculată după formula, dedusă din nomograma lui L. Burstin [24]: $PSAP = TRI + FCC - 107.5$, unde TRI - timpul relaxării izometrice a VD, m/sec; FCC - frecvența contracțiilor cardiace, bat/min.

Presiunea *medie* în artera pulmonară (PMAP) a fost estimată după timpul accelerării a fluxului pulmonar în tractul de ejeție a ventriculului drept [38]: $\text{Log } 10(\text{PMAP}) = -2,8(\text{AT}/\text{RVET})+2,4$, unde AT - timpul de accelerare a fluxului pulmonar(msec), RVET - perioada de ejeție a ventriculului drept (msec).

Hipertensiunea pulmonară arterială este diagnosticată în cazul, dacă la cateterismul cardiac drept presiunea medie în artera pulmonară depășește 25 mmHg în repaos sau >30 mmHg la efortul fizic, cu condiție, că valorile presiunii arteriale pulmonare ”blocate” sau presiune telediastolică în ventriculul stâng ≤ 15 mmHg, iar rezistență vasculară pulmonară - >3 un. Wood (sau $240 \text{ din} \times \text{cm}^2/\text{c}^5$) [38]. În funcție de gradul severității hemodinamice, apreciat în raport cu

valoarea presiunii pulmonare sistolice (PSAP), hipertensiunea pulmonară poate fi clasificată ca ușoară, moderată și respectiv severă: HP ușoară - PSAP cu valori între 41-55 mmHg; HP medie - PSAP cu valori între 55-75 mmHg; HP severă - PSAP >75 mmHg.

Studierea toleranței la efort fizic s-a efectuat cu aplicarea cicloergometriei (Cicloergometrul „Ergoline”, Germania), folosind efortul fizic începând cu 25 Wt treptat crescând, pe durata de 3 min, în alternare cu perioadele de repaus. Bolnavii cercetați exercitau un șir de solicitări cu capacitate crescândă, până la apariția unor semne obiective și subiective de intoleranță a sarcinii testate. Dintre manifestările subiective fac parte: astenia, vertijul, cefaleea, cardialgiile, respirația îngreuiată. Cele obiective au fost: paliditate, frison, dispnee, accese de sufocare, creșterea frecvenței contracțiilor cardiace necaracteristice pentru vârsta dată. La pacienții, supuși tratamentului cu valsartan, cicloergometria s-a efectuat inițial și după 5 săptămâni de tratament.

Cercetarea disfuncției endoteliale

1. *Cercetarea disfuncției endoteliale neinvazivă* cu utilizarea probei cu hiperemie activă, cu aplicarea Duplex ultrasonor de rezoluție înaltă la aparatul „Logiq S8” („General Electric”, SUA) cu transductor liniar 8,0-10,0 MHz după metodă, propusă de A.Celemajer [17]. Diametrul a. brahiale a fost măsurat inițial și imediat după decompresie. Disfuncția endotelială se considera atunci când indicele funcției endoteliale era sub 10%

2. *Cercetarea disfuncției endoteliale neinvazivă* cu aplicarea fotopletismografiei computerizate [aparatul Puls Trance PSA (MicroMedical, Anglia) cu un transductor fotopletismografic] cu efectuarea probei cu hiperemie reactivă: înregistrarea amplitudei a undelor fotopletismografice inițial și după 5 minute de strangulare cu manjetă a arterei brahiale (brațului). Disfuncția endotelială se considera atunci când indicele funcției endoteliale este sub 10%.

3. *Cercetarea invazivă a funcției endoteliale* s-a efectuat prin determinarea cantității celulelor endoteliale descumate în sângele periferic – marker al disfuncției endoteliale. Căutarea celulelor endoteliale descumate și determinarea gradului de deteriorare al pereților vaselor sanguine a fost efectuată în conformitate cu instrucțiunile [80].

Fibrobronhoscopia s-a efectuat cu scopul de a evalua stărea mucoasei bronșice în BPOC. Compartimentul endoscopic include cercetarea bronhiilor lobare, segmentare, leziunilor patologice de mucoasă. Pentru examinarea bronșiilor s-a folosit fibrobronhoscopul „Olimpus” cu diametrul de 4 mm. Examenările au fost îndeplinite sub anestezie locală cu soluție Lidocain 2% – 20 g.

Cercetările endoscopice au avut drept scop cercetarea aspectului mucoasei, aspectului și calității secretului, elasticității pereților bronșiilor, aspectului și mobilității orificiilor și pintenului bronșic, gradului de distonie, bronhospasmului. Pentru interpretarea corectă a extinderii procesului inflamator și gradului de intensitate a leziunilor bronșice a fost folosită clasificarea lui J. Lemoine.

Analiza gazelor singelui arterial s-a realizat prin metoda expres la analizatorul automat ABL-500 (Radiometer Copenhagen, Danemarca). Sîngele a fost colectat cu ajutorul seringii heparinizate. Cei mai importanți indicatori ai gazelor singelui arterial sunt: PaO₂, PaCO₂, pH și cantitatea de bicarbonați HCO₃ ai singelui. Pentru insuficiența respiratorie la bolnavii cu BPOC este caracteristică: PaO₂<60 mmHg, PaCO₂>45 mmHg și Ph - 7,35. Se efectuează analiza generală a sîngelui, probele funcționale a ficatului, coagulograma, proteina C - reactivă, lipidograma.

2.3. Tratamentul hipertensiunii pulmonare

S-a realizat evaluarea eficacității a două preparate medicamentoase cu influență asupra stării funcționale a endoteliului și hipertensiunii arteriale la bolnavii cu BPOC și hipertensiunii pulmonare. Pentru aceasta la 25 bolnavi conform indicațiilor s-a administrat valsartanul, la 22 pacienți conform indicațiilor se va administra nebivololul, respectiv 30 bolnavi au primit terapie standard (obișnuită).

1. Valsartan. Denumirea comercială: Nortivan. Denumirea internațională: Valsartan. Grupa farmacoterapeutică: Antagoniștii receptorilor AT-1 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 selectivă la nivelul sistemului cardiovascular). Producătorul „Berlin-Chemie AG (Menarini 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), vârsta 18-65 (medie 46,1±1,3) ani, vechimea bolii 1-20 (medie 8,4±0,9) ani cu BPOC de gravitate moderată (indicele Tiffneau <70%; 50% ≤VEMS<80%) în asocierea cu HTA gr. 2, vârsta medie 52,6±2,54 ani cu durata maladiei de bază 14,3±7,7 ani - inițial și după 8 săptămâni de tratament cu enalapril (Ednyt, „Gedeon Richter”, Ungaria).

4. Moexipril. S-a realizat evaluarea eficacității și influenței asupra stării funcționale, capacității de difuzie pulmonară și hipertensiunii arteriale la 24 pacienți cu BPOC de gravitate moderată (8 bărbați și 16 femei, vârsta medie 54,4±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, vârsta medie 56,3±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±0,5mg). S-a efectuat evaluarea eficacității preparatului și influenței asupra hemodinamicii centrale și cei pulmonare, capacității de difuzie pulmonară și hipertensiunii arteriale - inițial și după cură scurtă de tratament.

6. La 7 pacienți (vârsta medie 22,3±0,9 ani) cu hipertensiune pulmonară idiopatică) s-a studiat efectele analogului prostaglandinei E₁ **vasaprostan** („Schwarz Pharma”, Germania) și inhibitorului fosfodiesterazei **sildenafil** (Viagra, „MSD”, USA) asupra hemodinamicii pulmonare, disfuncției endoteliale și capacității de difuzie pulmonare - inițial și după 8 săptămâni de tratament.

2.4. Metode de prelucrare statistică

Analiza statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată cu ajutorul a diferitor metode de apreciere a veridicității: criteriul de corespundere χ^2 , criteriul - U Fisher, criteriul t-Student de comparare a valorilor medii.

Pentru determinarea coeficientului de încredere t-Student s-au calculat valorile medii aritmetice (M), ale erorii medie a mediei aritmetice (m) și ale sumei devierilor pătrate (á) conform formulelor (2.1), (2.2) și (2.3):

$$t_r = Z\sqrt{n-3} \quad (2.1)$$

unde v este valoarea absolută a variabilei din rândul variațional; n este numărul de variabile;

$$\alpha = (v_1 - M)^2 + (v_2 - M)^2 + (v_n - M)^2, \quad (2.2)$$

$$m = \sqrt{\frac{\alpha}{n(n-1)}} \quad (2.3)$$

Valoarea coeficientului de încredere t se calculează după formula (2.4):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

când numărul de variabile din loturi este egal; sau după formula (2.5):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{S} \quad (2.5)$$

când numărul de variabile din loturile ce se compară este diferit, unde S este eroarea sumară, care se calculează după formula (2.6):

$$S = \sqrt{\frac{\alpha_1 + \alpha_2}{n_1 + n_2 - 2} \times \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}} \quad (2.6)$$

Probabilitatea erorii a fost calculată utilizând tabele speciale pentru valoarea **p** în funcție de valoarea coeficientului de încredere t [252]. Devierea valorii medii a indicelui respectiv față de valoarea de referință (sau martor) se consideră statistic semnificativă, dacă probabilitatea erorii nu depășește 5%, deci $p < 0,05$.

Au fost utilizate și metode de analiză corelativă discriminantă. Valorile coeficientului de corelare (r) de la 0 până la 0,3 indică relație mică, 0,3-0,7 - medie, iar 0,7-1,0 relație înaltă după gradul de veridicitate dintre parametrii studiați.

Coeficientul de corelare r a fost estimat conform formulei 2.7:

$$r = \frac{\sigma}{\sqrt{\alpha x \times \alpha y}} \quad (2.7)$$

unde : σ este suma produselor devierilor centrale din rândurile variaționale ale loturilor 1 și 2, iar α este suma pătratelor devierilor centrale din aceste rânduri, calculată conform formulei 2.8:

$$\sigma = \sum (x - M_x) * (y - M_y) \quad (2.8)$$

unde: M_x și M_y reprezintă media aritmetică respectiv din lotul 1 și 2, iar x și y reprezintă valoarea variabilelor din aceste rânduri variaționale.

Semnificația corelației s-a apreciat conform formulei 2.9:

$$t_r = Z\sqrt{n - 3} \quad (2.9)$$

unde: **n** este numărul de variabile din rândul variațional, iar **Z** este variabila auxiliară, valoarea căreia este specificată în tabel, în corespundere cu valoarea **r** determinată anterior [252].

Dacă $t_r > 2,58$, atunci $p < 0,01$. Dacă $t_r > 1,56$, atunci $p < 0,05$.

Metoda de analiză discriminată - parte componentă a teoriei cunoașterii, permite a formula reguli decisive prin analiza retrospectivă. Aceasta metodă constă în alinierea tuturor variabilelor în 2 sau mai multe rânduri. Logica analizei discriminante „pas cu pas” este următoarea: se determină variabila pentru care valorile medii în cele 2 rânduri sunt „maxim diferite”, la fiecare pas al procedurii de mai departe se determină variabila din numărul celor rămase pentru care valorile medii a repartizărilor convenționale în 2 populații sunt „cele mai

diverse” și aceea se include în mulțimea căutată. Procesul se finisează atunci când nici una din variabilele rămase nu are un aport important pentru diversificarea acestor 2 populații.

Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a efectuat cu ajutorul programelor aplicate ”Statistica for Windows”. 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 a indicilor și devierea standard. Veridicitatea varietății parametrilor dintre diferite grupe în caz de distribuire parametrică a lor a fost estimată cu ajutorul t-criteriului impar Student. Corelația dependentă s-a calculat după Spirman și Pirson (pentru parametrii distribuiți normal). Deosebirile s-au estimat a fi veridice statistic la un $p < 0,05$.

2.5. Concluzii la capitolul 2

1. Investigațiile în domeniul unei direcții noi „optimizarea tratamentului patogenetic al hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă și afecțiunile mixte cardiopulmonare” s-au axat pe cercetarea inofensivității, studiului proprietăților a preparatelor, utilizate în baza recomandărilor metodice contemporane.

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

3. Pentru realizarea lucrării s-au selectat metode adecvate de determinare multifactorială a hipertensiunii pulmonare și a fost dată aprecierea complexă a indicilor structural - funcționale a circuitului mic și a ventriculului drept la patologia pulmonară, cardiacă și cardio-pulmonară mixtă. S-a estimat disfuncția endotelială a vaselor pulmonare și s-a analizat dependența ultimei de gradul de severitate a dereglărilor ventilaționale și hipoxemie, rolului disfuncției endoteliale în patogenia și progresarea modificărilor funcționale a cordului drept la afecțiunile cardio-pulmonare mixte.

4. Selectarea adecvată a sindromelor clinice, parametrilor funcționali și instrumentali a permis aprecierea eficacității și inofensivității preparatelor utilizate în tratamentul complex a pacienților cu BPOC și hipertensiunea pulmonară secundară.

3. DIAGNOSTICUL HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

3.1. Incidența hipertensiunii pulmonare printre pacienții cu BPOC din instituțiile specializate

BPOC este o boală care se anunță prin limitarea persistentă și progresivă a fluxului aerian, fiind asociată cu un răspuns inflamator cronic anormal al căilor aeriene și plămânilor la particule și gaze iritante. Co-morbiditățile importante asociate BPOC, exacerbările necontrolate duc la severizarea maladiei [2,6,8].

Studiile epidemiologice din ultimii ani estimează că de la 1,5 până la 4% din populația globului suferă de BPOC [45,66,84]. După vârsta de 45 ani acest indice ajunge până la 8%. În Republica Moldova, conform statisticii medicale, incidența BPOC constituie 1,6 la 10.000 la populația adultă. Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare și cordului pulmonar depinde de gradul de severitate a modificărilor funcționale, iar frecvența cordului pulmonar se apropie de 70% la valorile de sub 600 ml ale volumului forțat expirator în prima secundă (VEMS) [43].

În anul 2015, în secția consultativă a IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” au fost asistate 6274 vizite medicale pentru maladii pulmonare nespecifice, inclusiv 4797 - privind boli pulmonare nespecifice cronice. Diagnosticul de BPOC a fost confirmat/stabilit la 1045 din cei prezentați pentru consult medical. Astfel, bronhopneumopatia cronică obstructivă a fost motivul de adresare după asistență medicală înalt specializată la 16,7% din pacienții cu patologia pulmonară nespecifică și la 21,8% din cei cu boală pulmonară nespecifică cronică.

Studierea structurii pacienților cu BPOC, care s-au adresat după asistență medicală înalt specializată în anii 2013 - 2015 în secția consultativă, a descoperit prevalarea pacienților cu limitarea fluxului de aer ce corespunde criteriilor GOLD₃ și GOLD₄, inclusiv în baza unui prag fix de 0,70 prin criterii de evaluare a raportului post-bronhodilatator FEV₁/FVC < 0,70). În structura pacienților cu BPOC 28% au manifestat indicii de limitare a fluxului de aer ce corespunde GOLD₂ Pacienții cu limitarea fluxului de aer ce corespunde criteriilor GOLD₁ au fost unici. 17,5% din pacienții cu BPOC care s-au adresat după asistență medicală înalt specializată, au fost spitalizați în clinică IFP, inclusiv în Secția de Anesteziologie și Terapie Intensivă.

Pe fondul progresării obstrucției bronșice are loc majorarea presiunii în artera pulmonară. Valoarea medie a PSAP a depășit norma la pacienții cu BPCO moderată, constituind 40,32 ±

1,18 mmHg, cu majorare treptată nesemnificativă a acestei valori la pacienții cu BPCO severă până la $43,51 \pm 1,24$ mmHg și semnificativă la pacienții cu BPCO foarte severă - până la $44,91 \pm 0,94$ mmHg.

Concomitent s-a efectuat expertiza calității managementului pacienților cu BPOC prin evaluarea aleatorie a fișelor medicale de ambulator și/sau a trimerilor-extraselor, fiind analizate erorile medicale la etapele anterioare de asistență medicală specializată.

Particularitățile BPOC la pacienții cu hipertensiune pulmonară s-au manifestat prin evoluția mai severă a maladiei, frecvența înaltă a complicațiilor care necesită corecția algoritmului curativ-diagnostic. O astfel de terapie a pacienților cu BPOC a necesitat selecția individuală a medicației cu luarea în calcul ale tuturor afecțiunilor de context.

3.2. Manifestările clinice ale hipertensiunii pulmonare în funcție de fenotip și stadiile evolutive ale BPOC

Au fost cercetați 156 de pacienți cu BPOC. Au prevalat bărbații - 97,4% (152), femeii au fost doar 2,6% (4). Bolnavii cu vârsta de sub 55 de ani au constituit 28,2% (44), majoritatea 71,8% (112) de cazuri aveau vârste de peste 55 ani (Tabelul 3.1).

Grupele de pacienți cu BPOC nu se deosebesc după sex și vârstă. Etiologic factorul de bază ce se incriminează în declanșarea BPOC este fumatul. 86,5% dintre bolnavii investigați erau fumători, dintre care 48,9% pe parcursul bolii au sistat fumatul, 13,5% erau nefumători. Indexul fumătorului este înalt la toți pacienții: pacienții cu tipul B fumează $32,0 \pm 2,21$ pachete/an, cei cu tipul C - $36,7 \pm 2,42$ pachete/an, cei cu tipul D - $31,5 \pm 1,40$ pachete/an (Tabelul 3.2).

Între factorii de risc ce s-au estimat a fost și calitatea ecologică a mediului, inclusiv noxele profesionale. Expunerea la variații termice, la gaze nocive s-a înregistrat la 22,92% din pacienții cu BPOC de tip B; la 20,69 % din cei cu tip C și la 12,66 % din pacienți cu boală de tip D. Sub acțiunea factorilor de risc (fumatul activ, pasiv, poluanții exogeni) BPOC este în progresiune continuă.

Tabelul 3.1. Divizarea pacienților cu BPOC după vârsta și sex

Tip		B		C		D		χ^2	P
		N = 48		N = 29		N = 79			
Vârsta, (ani) sex		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Bărbați	40-54	11	22,91	13	44,83	20	25,32	8,538	>0,05
	55-64	31	64,58	13	44,83	45	56,96		
	65-74	3	6,24	2	6,90	11	13,92		
	> 75	1	2,09	-	-	2	2,54		
Femei	55-64	1	2,09	1	3,45	-	-		
	65-74	1	2,09	-	-	1	1,27		
Total	40-74	48	100	29	100	79	100		

Simptomele clinice de bază ale BPOC la bolnavii studiați au fost tusea, bronhoreea și dispneea. Tusea uscată ca simptom de debut al bolii s-a constatat la 6 bolnavi, la 150 tusea era umedă. Tusea era prezentă zilnic și avea un caracter intermitent, mai frecvent se observa ziua, mai rar noaptea. Bolnavii elimină spută în cantitate redusă, preponderent în orele matinale. La 32,0% din pacienți cu toate tipurile (B, C, D) caracterul sputei era seros și sero-mucos. Spută de caracter muco-purulent s-a apreciat în 68,0% de cazuri (Tabelul 3.3).

Noua clasificare a BPOC se bazează pe evaluarea integrală a severității bolii, care presupune estimări combinate, astfel în vederea îmbunătățirii managementului bolii sunt aplicate complex următoarele genuri de estimări: evaluarea simptomatologiei (chestionare validate CAT, mMRS); evaluarea gradului de limitare a fluxului aerian în căile respiratorii prin spirometrie, evaluarea riscului de exacerbări (Tabelul 3.4).

Cercetările efectuate sub acest aspect au arătat, că în tipul B acutizările, deși prezente la marea majoritate (81,25%) a pacienților, au fost mai rare decât un episod în an.

Tabelul 3.2. Factorii de risc și severitatea BPOC

Tip		B N = 48		C N = 29		D N = 79		χ^2	P	
Factori de risc		abs.	%	abs.	%	abs.	%			
Fumatul	Nefumători	6	12,50	4	13,80	11	13,92	33,523	>0,05	
	Foști fumători	25	52,09	7	24,14	34	43,04			
	Fumători	17	35,42	18	62,06	34	43,04			
	Indexul pachete-ani	32,0±2,21		36,7±2,42		31,5±1,40			P _{BC} >0,05 P _{BD} >0,05 P _{CD} >0,05	
Expunerea profesională	la noxe	11	22,92	6	20,69	10	12,66	2,480	>0,05	
Exacerbare	Severitate	Ușoară	2	4,17	1	3,45	-	-	86,121	<0,001
		Moderată	38	79,16	18	62,07	26	32,91		
		Gravă	8	16,67	10	34,48	53	67,09		
	Riscul	Risc redus (≤ 1 pe an)	39	81,25	8	27,6	2	2,53	41,515	<0,001
		Risc crescut (≥ 2 ori pe an)	9	18,75	21	72,4	77	97,47		
	Nr. spitalizări în an	1	37	77,09	15	51,73	17	21,52	41,515	<0,001
		2	10	20,82	9	31,03	31	39,24		
3		1	2,09	4	13,80	18	22,77			
4		-	-	1	3,44	11	13,93			
5		-	-	-	-	2	2,54			

Tabelul 3.3. Simptomele principale la pacienții cu BPOC

Tip			B N = 48		C N = 29		D N = 79		χ^2	P
Simptome			abs.	%	Abs.	%	abs.	%		
Tuse	Uscată	Uscată	1	2,09	2	6,90	3	3,80	0,026	>0,05
	Umedă cu expectorație	Seroasă	5	10,41	1	3,45	2	2,51		
		Sero-mucoasă	14	29,16	3	10,34	23	29,12		
		Mucoasă	1	2,09	5	17,25	4	5,07		
		Muco-purulentă	27	56,25	17	58,61	47	59,50		
Purulentă	–	–	1	3,45	–	–				
Dispnee	Gradul 2	Gradul 2	32	66,67	13	44,83	8	10,13	56,118	<0,001
	Gradul 3	Gradul 3	16	33,33	15	51,73	51	64,55		
	Gradul 4	Gradul 4	–	–	1	3,44	20	25,32		

La majoritatea pacienților cu tipul C de BPOC (72,41%) acutizările au fost frecvente - două sau mai multe în an. În tipul D aproape toți (97,47%) pacienții au avut peste două acutizări în an. Unul din instrumentele de evaluare ale BPOC a fost chestionarul CAT (Tabelul 3.4). Expresia simptomaticeii se evalua în corespundere cu punctele din chestionarul CAT. La tipul C CAT - testul a însumat $19,4 \pm 2,61$ puncte, ceea ce dovedește o simptomatologie inexpresivă. La tipul B și D CAT - testul a acumulat $25,8 \pm 1,81$ și, respectiv, $28,6 \pm 0,92$ puncte, scoruri care certifică influența semnificativă a BPOC asupra supraviețuirii pacienților.

Evaluarea severității dispneei cu suportul mMRS completează efectiv alți indicatori ai stării de sănătate (Tabelul 3.4). Dispneea este un semn fundamental al BPOC, iar odată cu progresarea bolii dispneea variază de la caz la caz, începând cu senzația de lipsă de aer la efort obișnuit până la o insuficiență respiratorie severă.

Tabelul 3.4. Stratificarea pacienților cu BPOC după tipuri

Tip		B N = 8		C N = 29		D N = 79		χ^2	P
Semne de identificare		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Exacerbare	Risc redus (≤ 1 în an)	39	81,25	8	27,59	2	2,53	86,12	<0,001
	Risc crescut (≥ 2 în an)	9	18,75	21	72,41	77	97,47		
CAT în puncte		25,8 \pm 1,8		19,4 \pm 2,6		28,6 \pm 0,92			P _{BC} <0,05 P _{BD} >0,05 P _{CD} <0,05
Dispnee	Gradul 1	–	–	1	3,45	–	–	56,118	<0,001
	Gradul 2	32	66,67	12	41,38	8	10,13		
	Gradul 3	16	33,33	15	51,72	51	64,56		
	Gradul 4	–	–	1	3,45	20	25,32		
GOLD	Testul Tiffeneau	57,62 \pm 1,47		53,38 \pm 2,08		48,09 \pm 1,14			
	VEMS	51,98 \pm 1,97		33,2 \pm 1,63		25,4 \pm 1,07			<0,05
PSAP	mmHg	41,51 \pm 1,14		40,86 \pm 1,45		45,85 \pm 0,92			

La pacienții cu tipul B dispneea moderată s-a apreciată în 66,67 % de cazuri, ea apare la mers lent comparativ cu persoanele de aceeași vârstă, solicitând oprire după urcarea unei trepte, și numai la 33,3% cazuri dispneea era severă, însoțită de oprire după 100 m de mers. Pe măsura reducerii funcției pulmonare dispneea devenea tot mai pronunțată. La pacienții cu tip C al BPOC gradul 3 de dispnee s-a înregistrat la 51,72% din cazuri. Dispneea prin BPOC se caracterizează printr-o progresiune continuă. Dispnee severă (gradul 3) au prezentat 64,56% din cazurile cu tip D, inclusiv în 25,32% de cazuri dispneea era extrem de severă - pacienții nu pot părăsi domiciliul și nu se pot îngriji de sine.

Expresia dereglărilor ventilatorii reflectă expresia clinică a bolii și poate fi considerată drept un factor nefavorabil de evoluție al procesului morbid. În toate tipurile BPOC testul

Tiffeneau a fost $<0,7$, și a constituit pentru tipul B - $57,62 \pm 1,47\%$; pentru tipul C - $53,38 \pm 2,08\%$ și, respectiv, pentru tipul D - $48,09 \pm 1,14\%$. Obstrucția s-a calificat drept una durabilă în funcție de expresivitatea reducerii VEMS, care la pacienții cu BPOC de tip B a constituit $51,98 \pm 1,97\%$, fapt ce anunță despre un risc redus de progresare a bolii. În categoria C și D acești indicatori au fost mult mai mici și au constituit $33,2 \pm 1,63\%$ și respectiv $25,4 \pm 1,07\%$ ($p < 0,01$), stare ce anunță despre un risc înalt de progrediență a bolii.

După evaluarea parametrilor ce țin de frecvența acutizărilor, expresivitatea simptomelor clinice, funcția ventilatorie integrală, pacienții au fost repartizați conform unuia din aceste tipuri. La pacienții, care s-au referit la tipul C, simptomele de boală au fost de expresie minimă, pe când bolnavii cu tipul B și D au prezentat o simptomatologia pronunțată: în $81,5\%$ de cazuri pacienții aveau manifestări clinice pronunțate [B - $30,8\%$ (48) și tipul D - $50,7\%$ (79) de cazuri].

Evaluările asupra BPOC pornesc de fapt de la constatarea obstrucției progresive a căilor respiratorii care s-a dezvoltat ca răspuns la influența particulelor și a gazelor iritante. Fumul de țigară este cel mai potent factor de risc.

Tabloul clinic prezentat de fiecare bolnav cu BPOC are particularități ce diferă în funcție de diferitele tipuri ale BPOC. Caracteristicile clinice ale pacienților studiați sunt prezentate în tabelele 3.5 - 3.7. La externarea din staționar în stare satisfăcătoare erau $94,6\%$ din pacienții cu tipul B de BPOC; $88,89\%$ din cei cu tipul C și peste jumătate ($57,14\%$) din cei cu tipul D.

Pe măsura agravării de stare a pacienților crește numărul de astenici: până la $30,38\%$ în tipul D al BPOC. Masă subnormativă se estimează atât ca cifre absolute cât și ca nivel al indicelui de masă corporală. $43,75\%$ din pacienții cu BPOC de tipul B erau normostenici, $33,33\%$ erau hiperstenici și $22,92\%$ erau astenici. În majoritatea cazurilor pacienții cu tip B aveau tegumente de culoare obișnuită și numai $14,6\%$ aveau semne de cianoză. O treime ($37,5\%$) din pacienții cu acest tip de BPOC aveau hipocratism digital. La acești pacienți se atestă mai frecvent (83%) simptome neurologice, dereglări de somn, astenie. Semne clinice de hiperinflație s-au diagnosticat la $14,58\%$ din pacienți.

Tabelul 3.5. Caracteristicile fizicale apreciate în BPOC funcție de severitatea procesului (1)

Tip		B N = 48		C N = 29		D N = 79		χ^2	P
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Starea bolnavului	Sătisfăcătoare	9	18,75	3	10,34	-	-	41,001	<0,001
	Moderată	36	75,00	21	72,41	38	48,10		
	Severă	3	6,25	4	13,79	38	48,10		
	Foarte severă	-	-	1	3,46	3	3,80		
Tip constituțional	Normostenic	21	43,75	11	37,93	34	43,04	2,782	>0,05
	Astenic	11	22,92	6	20,69	24	30,38		
	Hiperstenic	16	33,33	12	41,38	21	26,58		
Greutate		77,9±23		79,3±3,7		71,5±1,8			P _{BC} >0,05 P _{BD} >0,05 P _{CD} <0,05
Indicele masei corporale		32,0±2,22		36,7±2,41		31,5±1,42			P _{BC} >0,05 P _{BD} >0,05 P _{CD} >0,05
Tegumentele	Colorație obișnuită	33	68,75	9	31,03	23	29,11	42,152	<0,001
	Paloare	8	16,67	8	27,59	11	13,92		
	Roz-cenușie	-	-	2	6,90	1	1,27		
	Cianoza difuză	3	6,25	-	-	24	30,38		
	Cianoza periferică	4	8,33	10	34,48	20	25,32		
Hipocratism digital		18	37,50	13	44,83	39	62,03	7,783	<0,05
Semne clinice de hiperinflație		7	14,58	11	37,93	47	46,84	13,718	<0,01
Antrenarea mușchilor cutiei toracice și abdominali în mișcările respiratorii		4	8,33	6	20,69	31	51,90	28,086	<0,001

Manifestări mai accentuate ale bolii se determină în tipul C al BPOC. Stare de gravitate severă și foarte severă s-a apreciat la 17,25% de pacienți; hipocratismul digital s-a diagnosticat la jumătate (44,83%), edeme - la o pătrime (24,1%) de cazuri. Practic toți pacienții prezentau astenie, jumătate - 44,8% - din cei cercetați cu acest tip al BPOC acuză cefalee, o pătrime (27,59%) se plâng de somnolență diurnă, 37,93% prezintă semne clinice de hiperinflație. Cianoza, care este un semn caracteristic de hipoxemie, a fost prezentă la 34,48 % pacienți, tusea la acești bolnavi este un semn permanent, dar secretul eliminat este de volum moderat ($32,1 \pm 1,6$ ml), are caracter muco-purulent în 58,6% cazuri.

În 44,83 % din cazuri s-a semnalat dispneea de efort fizic moderat, la mai mult de jumătate (51,73%) din pacienți dispneea era mai pronunțată, apărea după 100 m de mers în ritm obișnuit. La 20,69% din pacienți s-a constatat antrenarea în actul respirator a musculaturii toracice și abdominale. La acești bolnavi se fixau raluri ronflante cu expir șuierător, wheezing de peste 5 secunde.

Pacienții cu BPOC mai severă au fost incluși în tipul D. Acest lot de pacienți a încadrat o jumătate (50,7%) din pacienții investigați, ei au manifestat un tablou clinic desfășurat cu tot complexul de simptome. Tusea la aceștia este un simptom permanent, cu expectorații mucopurulente în 59,5% din cazuri. La 25,3% din ei dispneea este severă și nu le permitea deplasarea în afara domiciliului, în 64,56% din cazuri pacienții dispneici se opresc după 100 m de mers în ritm propriu. Hipocratism digital au mai mult de jumătate (62,03%) din pacienți, cu edeme se prezintă 40,5 %, astenia era prezentă la toți bolnavii, cefaleea este invocată ca fenomen clinic de 50,65% din pacienți, somnolența diurnă - de 34,18%. Semne clinice de hiperinflație au avut jumătate (46,84%) din pacienți, la 51,9% în actul respirator sunt antrenați mușchii toracici și abdominali. Cianoza ca și consecință a hipoxemiei s-a diagnosticat la 55,7%. Obstrucția bronșică pronunțată a fost documentată prin VEMS redus ($25,4 \pm 1,07$), test Tiffeneau de $48,1 \pm 1,14$. Acutizări frecvente (>2 ori pe an) aveau aproape toți pacienții (97,5%). Presiunea în artera pulmonară s-a estimat majorată în toate cazurile. Semne de cord pulmonar decompensat au prezentat 10,3% din pacienți.

Din evidențele prezentate reiese că tipul B de BPOC se caracterizează prin frecvența joasă a acutizărilor (≤ 1 în an), bolnavii având indici satisfăcători ai VEMS ($51,98 \pm 1,97$) și o simptomatice de >2 puncte pe scara mMRC; suma 6 după CAT test ≥ 10 puncte.

Tabelul 3.6. Caracteristicile fizicale apreciate în BPOC funcție de severitatea procesului (2)

Tip		B		C		D		χ^2	P
		n=48		n=29		n=79			
Semne de bază		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Murmur vezicular	Diminuat	39	81,25	27	93,10	75	94,94	9,397	>0,05
	Accentuat	6	12,50	2	6,90	2	2,53		
	Aspru	3	6,25	–	–	2	2,53		
Zgomote supraadăugate		32	66,67	24	82,76	52	65,82	3,070	>0,05
Raluri bronșice	Sibilante	12	25,00	7	24,13	13	16,46	8,766	>0,05
	Ronflante	29	60,42	16	55,17	36	45,57		
	Sibilante + Ronflante	–	–	2	6,90	9	11,39		
Raluri bronho- alveolare	Crepitante	–	–	–	–	–	–	9,687	>0,05
	Buloase	7	14,58	4	13,80	16	20,26		
	Crepitante + Buloase	–	–	–	–	5	6,32		
Frecături pleurale		-	-	1	3,45	2	2,53	1,451	>0,05
Complicații	IR cronică I	10	20,83	1	3,45	–	–	40,157	<0,001
	IR cronică II	38	79,17	27	93,10	56	70,89		
	IR cronică III	–	–	1	3,45	23	29,11		
	IR acuta	–	–	2	6,90	10	12,61	4,467	>0,05
	IC I NVHA	11	22,92	1	3,45	2	2,53	37,186	<0,001
	IC II NVHA	37	77,08	24	82,76	48	60,76		
	IC III NVHA	–	–	4	13,79	27	34,18		
	IC IV NVHA	–	–	–	–	2	2,53		

Tabelul 3.7. Semnele extrapulmonare apreciate funcție de severitatea BPOC

Tip		B n=48		C n=29		D N=79		χ^2	P
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Simptome clinice									
Astenie, oboseală		40	83,33	28	96,55	79	100	15,609	<0,001
Cefalee		6	12,50	13	44,83	40	50,63	19,206	<0,001
Somnolență diurnă		5	10,42	8	27,59	27	34,18	8,912	<0,05
Stări sincopale		-	-	2	6,90	5	6,33	3,273	>0,05
Cardialgii	Greutate	4	8,33	4	13,79	11	13,92	3,831	>0,05
	Apăsare	1	2,08	1	3,45	12	15,19		
	Arsură	1	2,08	1	3,45	6	7,59		
	Constricție	1	2,08	1	3,45	2	2,54		
	Junghi	-	-	-	-	1	1,27		
Pulsație epigastrică		1	2,08	1	3,45	11	13,92	6,593	<0,05
Deplasarea matității cardiace în dreapta		10	20,84	19	65,52	45	56,96	18,818	<0,001
Accentuarea zg. II pe a. pulmonară		12	25	18	62,08	50	63,29	19,182	<0,001
Suflu sistolic de insuficiență tricuspidă, sau suflu diastolic		1	2,08	6	20,69	11	13,92	7,024	<0,05
Pulsul, băt/min		83,94±2,43		84,79±2,69		89,82±1,97			P _{BC} >0,05 P _{BD} >0,05 P _{CD} >0,05
TA sistolică, mmHg		140,73±3,38		136,55±5,67		129,24±2,57			P _{BC} >0,05 P _{BD} <0,05 P _{CD} >0,05
TA diastolică, mmHg		86,87±1,63		81,21±2,41		80,95±1,32			P _{BC} >0,05 P _{BD} <0,05 P _{CD} >0,05
Hepatomegalie		21	43,75	14	48,28	57	72,15	11,640	<0,05

Tipul C se caracterizează printr-un risc sporit de evoluție nefavorabilă a BPOC (VEMS $33,2 \pm 1,6$), numărul acutizărilor pe an este de ≥ 2 și o simptomă neînsemnată.

Tipul D al BPOC se caracterizează prin riscul mai sporit de evoluție nefavorabilă a procesului, cu un mare număr de acutizări pe an și cu o simptomă pronunțată.

Populația pacienților cu BPOC diferă după o serie de semne cum ar fi: rapiditatea progresării, frecvența și severitatea acutizărilor, răspunsul la tratament. În ansamblu aceste caractere determină tendința actuală de a distinge diferite fenotipuri de boală. De altfel calificativului de fenotip i se acordă în ultima vreme o importanță primordială, deoarece astfel se deschid posibilități de a clasifica pacienții cu BPOC în subgrupe terapeutice și prognostice.

În cercetarea de față ne-am limitat la caracteristica de comparare a două fenotipuri de BPOC care se deosebesc după parametrii morfologici (emfizem/bronșită).

Prin separarea fenotipică au fost delimitate 3 grupe de pacienți: cu semne de bronșită - fenotip bronșitic; cu semne de emfizem - fenotip emfizematos și cu indicii de fenotip combinat - fenotip mixt.

Prin analiza, efectuată asupra caracteristicilor constituționale și clinice ale fenotipurilor delimitate de BPOC, am constatat, că grupele formate nu se deosebeau între ele după sex, vârstă și IF (Tabelul 3.8).

Din cele redată în tabel derivă că bolnavii cu emfizem au o masă corporală mai redusă, inclusiv în valori absolute - $65,50 \pm 2,52$ kg, în comparație cu fenotipul bronșitic ($80,88 \pm 2,24$ kg), precum și un IMC mai redus ($29,52 \pm 2,67 \text{ kg/m}^2$) decât în fenotipul bronșitic ($32,38 \pm 1,17 \text{ kg/m}^2$). Declinul statutului nutrițional la pacienții cu emfizem este cunoscută de multă vreme și acest fapt se explică prin manifestarea sistemică a bolii. Astfel că un IMC scăzut poate fi considerat un factor de risc de dezvoltare a fenotipului emfizematos al BPOC.

Constituția astenică a bolnavului era mai specifică pentru tipul emfizematos (53,33%) decât pentru cel bronșitic (18,81 %; $p < 0,01$; Tabelul 3.9).

Astfel și la pacienții cu BPOC deosebirile fenotipice după constanta de IMC a fost veridică. La bolnavii cu emfizem IMC a constituit $22,89 \pm 0,83$, el fiind inferior celui al pacienților cu tip bronșitic ($28,50 \pm 0,76$). Bolnavii cu fenotip emfizematos erau fizic mai antrenați la testul de 6 min/mers plat. Valoarea medie a distanței parcurse de pacienții cu tip emfizematos constituie $299,08 \pm 25,42$ m, performanțele celor cu tip bronșitic sunt de $407,56 \pm 17,02$ m; $p < 0,001$, astfel că deosebirea după constanta MWD este înalt veridică.

Tabelul 3.8. Caracteristica constituțională a pacienților cu diferite fenotipuri de BPOC

Fenotipul	Emfizematos	Bronșitic	Mixt	P
Parametrul estimat	N = 30	N = 66	N = 60	
Sex b/f	30÷0	63÷3	59÷1	
Vârsta, ani	59,73±1,35	57,90±1,14	56,85±1,35	p _{EB} >0,05 p _{EM} >0,05 p _{BM} >0,05
IMC, kg/m ²	22,89±0,83	28,50±0,76	26,31±1,15	p _{EB} <0,001 p _{BM} <0,05 p _{BM} >0,05
Greutatea, kg	65,50±2,52	80,88±2,24	73,68±2,00	p _{EP} <0,001 p _{EM} <0,05 p _{BM} >0,05
IF , pachete/an	29,52±2,67	32,38±1,71	34,47±1,58	p _{EP} >0,05 p _{EM} >0,05 p _{BM} >0,05
PSAP, mmHg	42,37±0,95	42,92±1,15	45±1,08	

Pentru tipul emfizematos este caracteristică hiperinflația marcantă ce se manifestă prin creșterea dimensiunilor anteroposterioare ale toracelui, cu mobilitatea limitată a diafragmului, coborârea lobilor inferiori ai plămânilor, poziția orizontală a coastelor, sunet timpanic la percuție și raluri sibilante la auscultație.

În studiul nostru diferențierea celor 3 grupe după o serie de simptome clinice relevante cum sunt tusea și producerea de secret nu a delimitat caractere distinctive, poate și din cauza că aceste simptome sunt universale pentru toți pacienții cu BPOC.

După datele noastre, la pacienții cu tip emfizematos de BPOC se observă o dispnee mult mai expresivă, dispneea de gradul 3 și 4 era atestată la 80,10% din pacienți, de vreme ce la tipul bronșitic proporția de incidență a semnelor este de 50,03%. Aceasta se poate explica prin faptul că pacienții cu emfizem au avut un IMC mai scăzut, ei având și resurse limitate ale musculaturii respiratorii.

Dispneea evaluată după scara mMPC a fost mai pronunțată la pacienții cu emfizem (Tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. Caracteristica clinică a pacienților cu diferite fenotipuri de BPOC

Fenotipul	Emfizematos N = 30		Bronșitic N = 66		Mixt N = 60		χ^2	p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Tip constituțional astenic	16	53,33	12	18,81	13	21,67	16,799	<0,01
Risc crescut (exacerbări >2 în an)	24	80,10	35	53,03	48	80,00	12,855	<0,01
Dispnee de gr.3 și 4	24	80	33	50	46	76,67	17,373	<0,01
Tuse	30	100	60	100	60	100		
Spută (muco-purulentă, purulentă)	20	66,67	38	57,58	34	56,67	7,659	>0,05
Hiperinflație	18	60	19	28,79	18	30	9,983	<0,05
6-MWD ,m	299,08±25,42		407,56±17,02		336,67±22,57			$p_{EB}<0,001$ $p_{EM}> 0,05$ $p_{BM}<0,01$
Antrenarea mușchilor toracici și abdominali în actul respirator	14	46,67	12	18,18	25	41,67	11,174	<0,01
PSAP, mmHg	42,37±0,95		42,92±1,15		45,00±1,08			

Comparând bolnavii cu diferite fenotipuri de BPOC după parametrii funcționali, s-au dedus un șir de relevanțe (Tabelul 3.10). Astfel, în grupul de fenotip emfizematos se observă valori mult mai reduse ale VEMS (30,8±3,12%) comparativ cu fenotipul bronșitic (41,64±1,76%; $p<0,01$). La fel și indicii reduși ai testului Tiffeneau (48,96±2,18%) sunt mai tipici pentru fenotipul emfizematos în comparație cu cel bronșitic (55,9±1,22%; Tabelul 4.10). Respectiv pacienții cu emfizem aveau stadii mai avansate de BPOC în comparație cu pacienții cu fenotipul bronșitic.

Tabelul 3.10. Parametrii funcționali ce specifică diferite fenotipuri de BPOC

Fenotipul	Emfizematos	Bronșitic	Mixt	P
Parametrul estimat	N = 30	N = 66	N = 60	
VEMS, %	30,78±3,12	41,64±1,85	29,84±1,76	P _{EB} <0,01 P _{EM} >0,05 P _{BM} <0,01
Indicele Tiffeneau	48,96±2,18	55,09±1,22	49,99±1,45	P _{EB} <0,05 P _{EM} >0,05 P _{BM} <0,05
TLC, %	146,08±12,49	121,57±7,64	130,19±8,93	P _{EB} <0,05 P _{EM} <0,05 P _{BM} <0,05
VR, %	299,12±37,43	224,22±19,32	241,36±28,86	P _{EB} <0,01 P _{EM} <0,05 P _{BM} <0,05
DLCOc, %	40,91±7,48	60,97±4,84	43,12±5,82	P _{EB} <0,01 P _{EM} >0,05 P _{BM} <0,01
PSAP, mmHg	42,37±0,95	42,92±1,15	45±1,08	P _{EB} >0,05 P _{EM} <0,05 P _{BM} <0,05

Volumele intrapulmonare TLC, VR denotă tendințe de creștere în fenotipul emfizematos, diferențele însă nu sunt de semnificație statistică.

Capacitatea de difuzie a plămânilor la fenotipul emfizematos a fost mult mai joasă (40,9 ± 1,28) decât cea a bolnavilor cu fenotipul bronșitic (60,97 ± 4,84; p<0,01).

Astfel în tipul emfizematos de BPOC masa corporală era diminuată atât în cifre absolute cât și ca IMC estimat . Persoanele în cauză erau de constituție astenică, aveau un risc crescut de exacerbări. Pentru tipul emfizematos este caracteristică hiperinflația marcată și implicarea

mușchilor toracelui și abdomenului în actul de respirație. În acest grup se observă valori mai reduse ale VEMS, indicelui Tiffeneau, ale capacității de difuzie a plămânilor. Presiunea sistolică în a. pulmonară diferă nesemnificativ în grupe. Pacienții cu tip emfizematos de BPOC se aflau într-o stare mai gravă în comparație cu bolnavii cu fenotipul bronșitic al afectului.

3.3. Expresia hipertensiunii pulmonare în funcție de fenotip și severitatea BPOC

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 unui 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 (Tabelul 3.11).

La pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică 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 ($Reff=228,85\pm 32,51\%$), 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 hipertensiune pulmonară 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 bronhopneumopatie obstructivă cronică 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 ($Reff=267,79\pm 27,22\%$) 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±3,41%, raportul DLCO_c/VA - 72,14±5,70%. La pacienții cu bronhopneumopatie cronică de fenotip *mixt* se observă obstrucția severă a permeabilității bronșice: FVC=47,38±2,36%; FEV₁=29,84±1,76%; TT=49,99±1,45%; MMEF=16,76±0,99%.

Rezistența globală de flux a căilor aeriene a fost crescută sever (R_{tot}=306,84±64,44%) cum și rezistența efectivă de flux în căile aeriene (R_{eff}=329,48±73,07%) cu hiperinflație pulmonară severă (RV=241,36±28,86%) și obstrucție periferică pronunțată (TLC=130,19±8,93%). A fost depistată diminuarea marcată a transferului gazos prin membrana alveolo-capilară (DLCO_c=43,12±5,82%), hipoxemie arterială de gr.II (SaO₂=91,09±0,92%), hipoxemie venoasă de gr.I (PvO₂=35,78±3,82mmHg) și hipertensiune pulmonară ușoară (PSAP=45,00±1,08mmHg. Raportul RV/TLC a constituit +42,07±12,14%, volumul alveolar - 75,78±7,79%, raportul DLCO_c/VA - 52,93±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±0,95 mmHg, 42,92±1,15 mmHg; p>0,05). Valorile PSAP erau mai elevate la pacienții cu forma mixtă: 45,0 ±1,08 mmHg.

Expresia hipertensiunii pulmonare la BPOC în funcție de severitatea bolii

La pacienții cu BPOC *moderat* s-a relevat obstrucția severă a permeabilității bronșice (FVC=81,67±2,17%; FEV₁=61,14±1,79%; TT=59,33±1,71%; MMEF=34,84±2,85%), hiperinflație pulmonară severă (RV=231,20±64,17%); obstrucție periferică moderată (TLC=124,29±21,15%). A fost relevată diminuarea moderată a transferului gazos prin membrana alveolo-capilară (DLCO=69,82±5,27%), creșterea marcată a rezistenței bronșice totale (R_{tot}=193,50±13,42%) și a rezistenței bronșice efective (R_{eff}=161,08±16,89%) cu hipertensiune pulmonară ușoară (PSAP=40,32±1,18 mmHg).

Raportul RV/TLC a constituit +27,21±3,15%, volumul alveolar - 94,85±3,22%, raportul DLCO_c/VA - 75,91±6,08%. SaO₂ era în limitele normei, la fel ca și presiunea oxigenului în sângele venos (PvO₂=37,96±2,73 mmHg) (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.11. Indicatorii ventilației pulmonare, factorul de transfer pulmonar, gazele sanguine și PSAP la pacienții cu diferite fenotipuri ale BPOC

Indicatori	Fenotip			P
	Emfizematos n = 30	Bronșitic N= 66	Mixt n = 60	
	M ₁ ± m ₁	M ₂ ± m ₂	M ₃ ± m ₃	
VC, %	59,97±8,07	63,84±3,08	47,67±4,03	p1,3**; p1,2*; p2,3***
FVC, %	49,57±3,82	59,74±2,32	47,38±2,36	p1,3; p1,2**; p2,3**
FEV ₁ , %	30,78±3,12	41,64±1,85	29,84±1,76	p1,3; p1,2**; p2,3**
IT, %	48,96±2,18	55,09±1,22	49,99±1,45	p1,3; p1,2*; p2,3*
PEF, %	22,94±1,90	31,31±1,69	21,32±1,29	p1,3; p1,2**; p2,3**
MEF ₂₅ , %	17,08±1,56	24,44±1,55	15,58±1,03	p1,3; p1,2*; p2,3**
MEF ₅₀ , %	14,24±1,58	20,85±1,67	13,89±0,92	p1,3; p1,2**; p2,3**
MEF ₇₅ , %	16,91±1,92	24,17±1,62	17,96±1,16	p1,3; p1,2**; p2,3**
MMEF, %	17,44±1,74	24,72±1,74	16,76±0,99	p1,3; p1,2**; p2,3**
R _{tot} , %	274,49±41,23	331,01±37,24	306,84±64,44	p1,3**; p1,2**; p2,3*
R _{eff} , %	228,85±32,51	267,79±27,22	329,48±73,07	p1,3***; p1,2**; p2,3**
RV, %	299,12±37,43	224,22±19,32	241,36±28,86	p1,3*; p1,2**; p2,3*
TLC, %	146,08±12,49	121,57±7,64	130,19±8,93	p1,3*; p1,2*; p2,3*
RV/TLC, %	+44,68±8,76	+26,97±9,54	+42,07±12,14	p1,3; p1,2***; p2,3***
FRC, %	197,33±24,98	150,04±13,87	171,71±17,32	p1,3*; p1,2*; p2,3*
DLCO _c , %	40,91±7,48	60,97±4,84	43,12±5,82	p1,3; p1,2**; p2,3**
VA, %	79,03±7,06	88,50±3,41	75,78±7,79	p1,3; p1,2*; p2,3*
DLCO _c /VA, %	63,21±17,81	72,14±5,70	52,93±7,78	p1,3*; p1,2*; p2,3**
P _v O ₂ , %	39,17±3,24	35,53±1,56	35,78±3,82	p1,3*; p1,2*; p2,3
S _a O ₂ , %	90,59±1,53	94,27±0,50	91,09±0,92	p1,3*; p1,2*; p2,3*
PSAP, mmHg	42,37±0,95	42,92±1,15	45,00±1,08	p1,3*; p1,2; p2,3*

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

La pacienții cu BPOC gravă se observă obstrucția severă a pasajului bronșic: FVC=59,16±1,38%; FEV₁=39,60±0,74%; TT=54,00±1,42%; MMEF=22,46±1,06%. Rezistența bronșică măsurată prin bodipletismografie a fost majorată subit (R_{tot}=232,42±11,39%) la fel și rezistența bronșică efectivă (R_{eff} = 266,01±26,59%). Hiperinflația pulmonară severă a fost documentată prin creșterea RV(276,11±72,23%), obstrucția periferică severă - prin creșterea TLC (144,31±11,20%). S-a relevat diminuarea pronunțată a capacității de difuzie pulmonare (DLCO_c = 58,32 ± 3,92%), hipoxemia arterială de gr. I (S_aO₂ = 93,75±0,71%), hipoxemia venoasă pronunțată de gr. II (PvO₂=32,41±1,83 mmHg) cu hipertensiunea pulmonară ușoară (PSAP=43,51±1,24mmHg). Raportul RV/TLC a constituit +29,28±6,10%, volumul alveolar - 83,16±4,94%, raportul DLCO_c/VA - 66,94±11,24% (Tabelul 3.12).

La pacienții cu BPOC *gravă* progresează rapid obstrucția bronșică: FVC = 38,01 ± 1,36%; FEV₁ = 22,03±0,65%; TT = 47,81 ± 1,22%; MMEF=13,11±0,58%. Se atestă o creștere severă a rezistenței bronșice totale (R_{tot}=388,57±24,15%) și efective (R_{eff}=398,90±50,03%), hiperinflație pulmonară severă (RV=314,56±89,81%) cu obstrucție periferică severă (TLC = 153,18±13,41%). A fost depistată diminuarea pronunțată a capacității de difuzie pulmonare (DLCO_c = 44,31±2,48%), hipoxemie arterială de gr. II (S_aO₂ = 90,16±0,85%) cu hipertensiune pulmonară ușoară (PSAP=44,91±0,9 mmHg). Raportul RV/TLC: a constituit +33,22±7,12%, volumul alveolar - 69,43 ± 6,08%, raportul DLCO_c/VA - 50,94 ± 8,21%. Presiunea oxigenului în sângele venos este în limitele normei (PvO₂=38,55±2,55 mmHg). (Tabelul 3.12).

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.

Tabelul 3.12. Indicatorii ventilației pulmonare, transfer-factorului pulmonar, gazelor sanguine și PSAP la pacienții cu BPOC

Indicatori	Gradul de severitate a BPOC			p
	BPOC moderat (n=28)	BPOC sever (n= 53)	BPOC foarte sever (n = 75)	
	M ₁ ± m ₁	M ₂ ± m ₂	M ₃ ± m ₃	
VC	82,37±3,33	61,88±2,66	40,65±2,08	p1,3***; p1,2***; p2,3***
FVC	81,67±2,17	59,16±1,38	38,01±1,36	p1,3***; p1,2***; p2,3***
FEV ₁	61,14±1,79	39,60±0,74	22,03±0,65	p1,3***; p1,2***; p2,3***
PEF	43,77±2,44	28,21±1,15	17,46±0,61	p1,3***; p1,2***; p2,3***
MEF ₂₅	33,11±2,53	21,01±0,93	13,42±0,78	p1,3***; p1,2***; p2,3***
MEF ₇₅	34,89±2,66	22,76±1,09	13,24±0,65	p1,3***; p1,2***; p2,3***
R _{tot}	193,50±13,42	232,42±11,39	388,57±24,15	p1,3***; p1,2**; p2,3***
R _{eff}	161,08±16,89	266,01±26,59	398,90±50,03	p1,3***; p1,2***; p2,3***
RV	231,20±64,17	276,11±72,23	314,56±89,81	p1,3***; p1,2*; p2,3*
TLC	124,29±21,15	144,31±11,20	153,18±13,41	p1,3*; p1,2*; p2,3*
RV/TLC	+27,21±3,15	+29,28±6,10	+33,22±7,12	p1,3*; p1,2; p2,3*
DLCO _c	69,82±5,27	58,32±3,92	44,31±2,48	p1,3***; p1,2*; p2,3*
S _a O ₂	95,48±0,63	93,75±0,71	90,16±0,85	p1,3*; p1,2; p2,3
PSAP, mmHg	40,32 ±1,18	43,51 ±1,24	44,91±0,9	p1,3*; p1,2*; p2,3
	43,59±3,22			

Notă: * - diferența veridică a indicilor între loturi (*- p<0,05; ** - p<0,01; *** - p <0,001).

Expresia hipertensiunii pulmonare în funcție de evaluarea integrală a BPOC

În paralel cu cercetarea HP în funcție de severitatea limitării fluxului de aer (FEV_1) (Tab. 3.13) s-a estimat și exprimarea hipertensiunii pulmonare în funcție de evaluare integrală a BPOC¹.

Astfel, pe fundalul BPOC de *tipul B* s-au atestat diferite dereglări ale funcției de ventilație pulmonară: obstrucția severă a permeabilității bronșice: $FVC=70,76\pm 2,31\%$; $FEV_1=51,98\pm 1,97\%$; $TT=57,62\pm 1,47\%$; $MMEF=30,36\pm 1,94\%$. A fost depistată o creștere severă a rezistenței bronșice totale ($R_{tot}=197,33\pm 25,48\%$), 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 ($TLC=125,61\pm 7,75\%$). Paralel a fost relevată diminuarea moderată a capacității de difuzie pulmonare ($DLCO_c=69,01\pm 5,05\%$) cu SaO_2 în limitele normei ($95,29\pm 0,43\%$), hipoxemie venoasă de gr. I ($PvO_2=36,46\pm 2,57\text{mmHg}$) și hipertensiune pulmonară ușoară ($PSAP=41,51\pm 1,14\text{mmHg}$). Raportul RV/TLC a constituit $+26,14\pm 3,13\%$, volumul alveolar - $93,23\pm 4,11\%$, iar raportul $DLCO_c/VA$ - $82,51\pm 8,28\%$ (Tabelul 3.13).

La *tipul C* s-a constatat progresiunea tulburărilor funcției de ventilație pulmonară cu obstrucția severă a permeabilității bronșice: $FVC=52,12\pm 3,08\%$; $FEV_1=33,19\pm 1,63\%$; $TT=53,38\pm 2,08\%$; $MMEF=18,20\pm 1,08\%$. A fost observată creșterea severă a rezistenței bronșice totale ($R_{tot}=302,97\pm 63,95\%$) și a rezistenței bronșice efective ($R_{eff} = 284,70 \pm 58,03\%$) cu hiperinflație pulmonară severă ($RV=271,80\pm 29,18\%$) și obstrucție periferică severă ($TLC=141,20\pm 13,08\%$). 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 - $FVC=42,59\pm 1,68\%$; $FEV_1=25,37\pm 1,07\%$; $TT=48,09\pm 1,14\%$; $MMEF=14,75\pm 0,84\%$.

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

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

Indicatori	Tip			P
	B	C	D	
	N = 48	N = 29	N = 79	
	M ₁ ±m ₁	M ₂ ±m ₂	M ₃ ±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*
DLCO _c , %	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

Rezistența bronșică totală (R_{tot}), măsurată bodipletismografic, a sporit de patru ori ($397,15 \pm 39,10\%$), rezistența bronșică efectivă (R_{eff}) 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 ($PvO_2=36,37 \pm 1,94\text{mmHg}$) și hipertensiune pulmonară ușoară ($PSAP=45,85 \pm 0,92\text{mmHg}$). 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 artera pulmonară. Expresia hipertensiunii pulmonare observată în funcție de parametrii integrali ai BPOC s-a constatat prin creșterea PSAP cu până la $41,51\text{mmHg}$ la tipul B și de până la $45,85\text{mmHg}$ - la tipul D al BPOC ($+4,3\text{mmHg}$; $p>0,05$).

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 hipertensiune pulmonară ușoară ($PSAP<55\text{mmHg}$), 11% (16) aveau valori specifice unei hipertensiuni pulmonare moderate ($PSAP>55\text{mmHg}$). Valoarea medie a PSAP a fost de $43,59 \pm 3,22\text{mmHg}$ la toți 152 de pacienți cu BPOC, adică un la nivelul ușor ridicat. La pacienții cu hipertensiune pulmonară *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 ($R_{eff}=248,38 \pm 18,65\%$), 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 redate configurează tabloul funcțional tipic al BPOC severe (Tabelul 3.14).

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****
Reff, %	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 .

La pacienții cu hipertensiune pulmonară de valori *moderate* s-au constatat dereglări semnificative ale funcției de ventilație pulmonară: rezistența bronșică R_{tot} , măsurată bodipletismografic, era crescută de 6 ori ($614,50 \pm 159,34\%$), rezistența bronșică efectivă (R_{eff}) - 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 ($DLCO_c=45,83 \pm 2,54\%$).

Raportul RV/TLC a constituit $+49,23 \pm 5,12\%$, volumul alveolar - $79,76 \pm 12,73\%$, iar raportul $DLCO_c/VA$ - $62,43 \pm 14,13\%$. 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 hipertensiune pulmonară moderată, cu diminuarea volumelor dinamice (VEF_1 , PEF), statice (RV, TLC) și a factorului de transfer pulmonar ($DLCO_c$, $DLCO_c/VA$), ceea ce înseamnă, că la pacienții cu hipertensiune pulmonară moderată structurile elastice sunt distruse semnificativ. Tendința de diminuare a capacității pulmonare totale ($TLC=112,87 \pm 29,71\%$) cu reducerea transferului gazos prin membrana alveolo-capilară ($DLCO_c=45,83 \pm 2,54\%$) poate fi interpretată ca fiind semn a dezvoltării a pneumosclerozei (cu sclerozarea vaselor pulmonare) și a progredienței a emfizemului pulmonar.

3.5. Modificările Electrocardiogramei Standard (ECG).

Analiza modificărilor ECG la 156 pacienți cu formele ușoare, moderate și grave a evoluției a relevat următoarele schimbări:

1. Aspect de *P-pulmonar* (DII, DIII, AVF) - 56 pacienți (35,9%);
2. Axa QRS deviată spre dreapta, în medie cu $+110^\circ$ - 22 pacienți (14,1%);
3. Amplitudinea R/S în $V_6 < 1$ - 5 pacienți (4,8%);
4. Amplitudinea R/S în $V_1 > 1$ - 14 pacienți (9,0%);
5. Aspect S_1Q_{III} sau $S_1S_{II}S_{III}$ - 14 pacienți (9,0%);
6. Bloc de ramură dreaptă - incomplet sau complet - la 17 pacienți (10,9%);

7. Microvoltajul complexelor QRS - 7 pacienți (4,5%);
8. Amplificarea unei R>S și a unei R>S în V₁ cu declinul R/S spre stânga de la V₁ (creșterea unei S spre stânga) - 29 pacienți (18,5%);
9. Semne de hipertrofie ventriculară stângă - 22 pacienți (14,0%);
10. Semne de hipertrofie biventriculară - 14 pacienți (18,5%) .

Cele mai frecvente modificări ale ECG (vezi Tabelul 3.14) sunt: aspect P-pulmonar, prezența semnelor de hipertrofie ventriculară dreaptă (S-tip de hipertrofie dreaptă), axa QRS deviată spre dreapta, amplitudinea R/S în V₆<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 P-pulmonar (semne de suprasolicitare sistolică a atriului drept) care este de 2 ori mai frecvent depistat la pacienții cu forme grave ale BPOC decât la cei cu forme ușoare și moderate (0,96% vs 3,8 și 36,0%, p<0,05). Tendințe similare s-au observat și la analiza amplitudinii a R>S care apare cu deviere spre stânga de la V₁ (semne calitative de hipertrofie ventriculară dreaptă conform codului Minnesota): practic jumătate din pacienți în fiecare lot (50, 52 și, respectiv 58,9%) au manifestat semne de hipertrofie ventriculară dreaptă la ECG, dar care ulterior nu s-a confirmat și Ecocardiografic. Alte modificări ale electrocardiogramei standard nu au atins pragul statistic semnificativ, fiind distinse doar unele tendințe ușoare. Rezultatele apreciate ne fac să considerăm, că în formele ușoare și moderate ale BPOC electrocardiograma standard este puțin informativă și practic inutilă pentru diagnosticarea hipertrofiei ventriculare drepte. 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 la grupul pacienților cu BPOC de tip emfizematos în comparație cu tipurile bronșitic și mixt (vezi Tabelul 3.14): aspectul P-pulmonar predomina considerabil și semnificativ la pacienții cu fenotipul 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 ventriculară dreaptă și aspectului 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 3.14) 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 a camerei atriului stâng ($44,7\pm 0,77$ mm). Dimensiunile VD au fost moderat crescute (diametrul telediastolic al VD a constituit $29,91\pm 4,56$ mm și varia între 17,5 și 43,0mm).

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 a fost depistați 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).

Tabelul 3.14. Modificările electrocardiografice în dependență de fenotipul BPOC

Indicatori	Fenotip						Total n =156		P
	Emfizematos n = 30		Bronșitic n = 66		Formă mixtă n = 60		n	%	
	N	%	n	%	n	%			
Unda P izoelectrică în D1	4	13,3	3	4,5	4	10,1	11	7,05	<0,05
Aspect P-pulmonar	24	80,0	14	21,2	18	30,0	56	35,9	<0,05
Axa QRS devieri la dreapta, în medie la +110°	5	16,6	5	7,6	7	11,7	22	14,1	>0,05
Amplitudinea R/S în V ₆ <1	7	23,3	2	3,0	5	8,3	14	9,0	<0,05
Amplitudinea R/S în V ₁ >1	7	23,3	3	4,5	4	6,7	14	9,0	<0,05
Aspect S _I Q _{III} sau S _I ; S _{II} ; S _{III} ;	3	10,0	2	3,0	2	3,3	7	4,5	<0,05
Bloc de ramură dreaptă incomplet sau complet	7	23,3	3	4,5	7	11,7	17	10,9	<0,05
rotația electrică a axei în sensul acelor de ceasornic	3	10,0	3	4,5	2	3,3	8	5,1	<0,05
Microvoltaj al complexelor QRS	3	10,0	2	3,0	2	3,3	7	4,5	<0,05
Amplituda R>S în V ₁ cu scurtarea R/S spre stângă de V ₁	11	36,7	8	12,1	10	16,7	29	18,5	<0,05

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

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

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

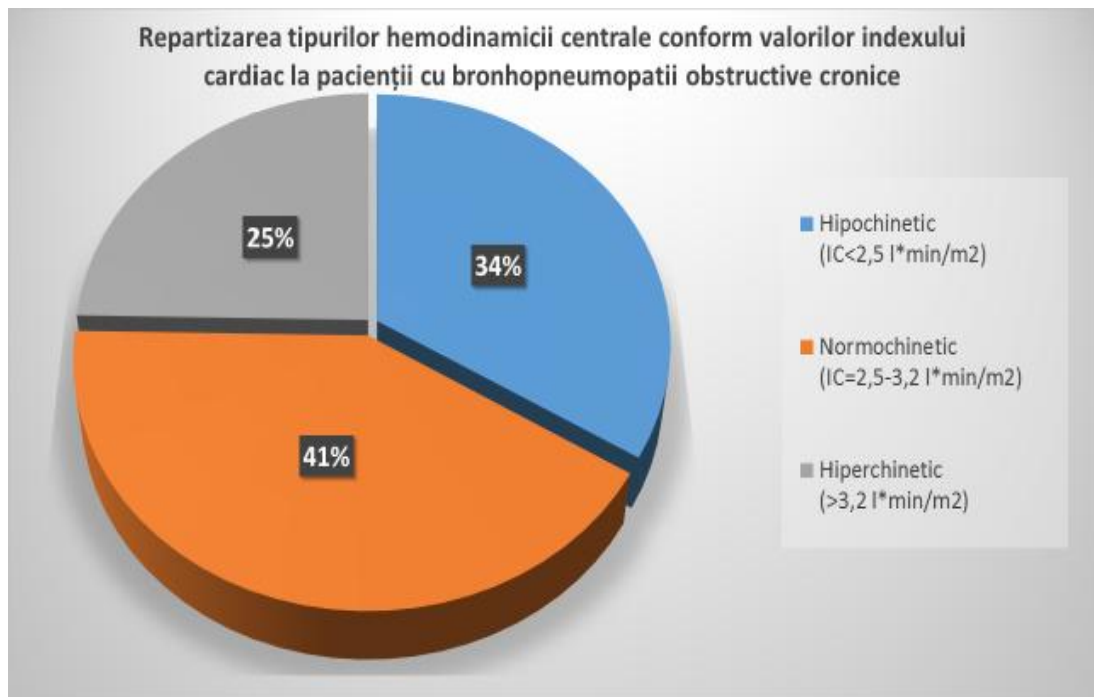


Figura 2. Repartizarea tipurilor hemodinamicii centrale conform indexului cardiac la pacienții cu BPOC.

Valorile medii ale presiunii sistolice în artera pulmonară în lotul cercetat devansau semnificativ valorile normale ($43,59 \pm 0,22 \text{ mmHg}$), variind în limite largi - de la 32,0 până la 66,0 mmHg.

Cele mai înalte valori ale presiunii sistolice în artera pulmonară s-au depistat la pacienții cu forme grave și foarte grave - $52,88 \pm 2,65 \text{ mmHg}$ ($p < 0,001$). Presiunea medie în artera pulmonară și timpul de accelerare a fluxului pulmonar a fost de $27,95 \pm 3,52 \text{ mmHg}$ și, respectiv, $102,65 \pm 16,06 \text{ msec}$.

Timpul de accelerare a fluxului pulmonar $< 100 \text{ msec}$ s-a înregistrat la persoanele cu forma de bronhopneumopatie obstructivă cronică foarte gravă, situație tipică pentru prezența hipertensiunii pulmonare severe, și poate fi utilizat drept criteriu predictiv în diagnosticarea hipertensiunii pulmonare avansate.

Dimensiunile arterei pulmonare în cele trei loturi nu depășeau limitele normei, valorile medii au constituit $21,45 \pm 2,24 \text{ mm}$, și numai la 4 pacienți cu formă foarte gravă a maladiei diametrul a. pulmonare a depășit 26 mm. Funcția de contractilitate a miocardului VS era păstrată la toți pacienții, inclusiv la cei cu formă gravă și foarte gravă ($FE = 61,16 \pm 8,29\%$, $Vcf = 1,78 \pm 0,4 \text{ sec}^1$). Regurgitarea tricuspidiană de gr. 1 s-a depistat la 20,5% din 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 observat la 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) nu a relevat diferențe semnificative, 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; $p > 0,05$).

Concludem 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 la formele severe ale bronhopneumopatiei.

Asfel, cele mai înalte valori ale presiunii sistolice în artera pulmonară au fost prezente 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 43,0 mm). Analiza comparată a modificărilor hemodinamicii la pacienții cu HP ușoară (PSAP < 55 mmHg) cu HP moderată (PSAP > 55 mmHg) nu au relevat diferențe semnificative, s-au observat doar 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) ($p > 0,05$).

3.7. Toleranța la efort a pacienților în dependență de fenotip și gradul de severitate a BPOC, estimată utilizând proba 6-MWT și cicloergometria

Cicloergometria ne-a permis să trasăm o caracteristică obiectivă a toleranței la efort fizic a pacienților cercetați în dependența de fenotipul BPOC [170,201], de gradul de severitate a maladiei (conform standardului GOLD) și de severitatea HP. S-a observat o toleranță la efort fizic redusă în mediu la toți pacienții - $44,47 \pm 21,07$ Wt, dar mai considerabil - la pacienții cu forme severe și foarte severe ale BPOC ($28,13 \pm 3,13$ Wt, $p < 0,01$; Tabelul 3.16).

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

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 statistice semnificate între loturile studiate ($p > 0,05$). Cea mai redusă toleranță la 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 fenotipul 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 [201] cea mai negativă - $315,71 \pm 124,30$ ($p < 0,05$).

Asemenea parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare, rezultatele analizei toleranței la efort fizic, dependent de gradul de severitate (tipul BPOC conform GOLD), a

relevant, că la 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 cel mixt.

Asemenea parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare, rezultatele analizei privind toleranța la efort fizic în funcție de gradul severității (tipul BPOC conform GOLD), a relevat, că în grupul D toți indicatorii cantitativi sunt mult inferiori celor atestați în grupurile B și C ($p < 0,05$).

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

Prin termenul „*disfuncție endotelială*” se înțelege o disbalanță a factorilor endoteliali, care reglează procesele de homeostază, proliferare și tonusul vascular. Disfuncția endotelială, la momentul actual, se consideră de valoare primordială în patogenia hipertensiunilor pulmonare primare și secundare. În cascada reacțiilor patogene, care duc spre instalarea HP, impactul hipoxemiei se realizează, în primul rând, prin acțiunea sa asupra stării structurale și funcționale a endoteliului vaselor pulmonare mici și medii.

Pentru estimarea funcțională a endoteliului se utilizează proba cu hiperemie reactivă. Hiperemia reactivă se obține cu ajutorul compresiunii arterei brahiale. Manșeta se aplică la nivelul treimii superioare a brațului și se creează o presiune de peste 30 mmHg, presiunea se menține timp de 5 minute, apoi brusc se face decompresia manșetei. Parametrii: indicii de reflecție și timpul de reflecție se estimează la minuta a 3 a fluxului sangvin post-ocluziv.

Fluxul sangvin obstrucționat se caracterizează prin creșterea volumetrică și liniară a vitezei getului sangvin, care survine în primele 30 sec după decompresia arterei și scade treptat în timpul ce urmează. Ca răspuns al fluxului sangvin accelerat crește presiunea asupra endoteliului, care răspunde cu secreția de substanțe vasodilatatoare, și ca rezultat se relaxează vasele rezistente în locurile principale de reflecție și în arterele musculare conductoare.

Indicele funcției endoteliale (IFE) este calculat drept raportul între reducerea indicelui de reflecție la minuta a 3 și indicele inițial (IF_{init.}), exprimat în procente: $IFE = (IF_{init.} - IF_{3\ min}) / IF_{init.} \cdot 100\%$. Funcția endoteliului se consideră păstrată la un IF endotelial de peste 20%. Dacă indicele coboară sub 20%, dar și nu sub 10%, funcția endoteliului este păstrată dar în scădere. Această stare anunță despre prezența factorilor de risc pentru declanșarea bolilor cardiovasculare (predispoziție ereditară, fumatul, masa supraponderală ș.a.). 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 - $6,24 \pm 9,15\%$ (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 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.

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	$4,25 \pm 0,77^*$	$4,0 \pm 0,34$	$4,14 \pm 0,76$	$4,10 \pm 0,79$	$>0,05$
Funcția endotelială vasculară, %	$5,96 \pm 8,11^*$	$8,47 \pm 9,10$	$6,46 \pm 7,33$	$6,24 \pm 9,15$	$<0,05$
Grosimea complexului intimă-medie, mm	$0,72 \pm 0,035^*$	$0,36 \pm 0,032$	$0,32 \pm 0,042$	$0,40 \pm 0,032$	$<0,05$
Volumul sanguin pe secundă, ml / min	$612,12 \pm 640,75^*$	$833,40 \pm 520,35$	$712,33 \pm 420,32$	$699,25 \pm 740,99$	$<0,05$
Presiunea sistolică în AP, mmHg	$42,37 \pm 0,95$	$42,92 \pm 1,15$	$45,00 \pm 1,08$	$43,59 \pm 3,22$	$<0,05$

La 13 pacienți, după 3 minute de strangulare a arterei brahiale, reacția vasculară a fost paradoxal negativă (între $-12,6$ și 0%): în loc de dilatare vasculară, după probă 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 sufereau o evoluție gravă a maladiei de bază (BPOC), mai mult ca atât, la toți s-au depistat modificări aterosclerotice avansate ale vaselor periferice: placi 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 se 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 la pacienții cu BPOC

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

Analiza corelației între hipertensiunea pulmonară sistolică 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 comorbidități ($r= -0,88$, $p=0,276$), inclusiv de prezența cardiopatiei ischemice ($r= -0,162$, $p=0,46$), 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 tensiunea arterială sistemică 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.

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 tricuspida	0,460	0,0001
Fracția de ejecție 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
RV,%	-0,154	0,30
TLC,%	-0,198	0,18
VEMS,%	-0,22	0,0065
FVC ,%	-0,222	0,0099
MMEF,%	0,173	0,034
6-MWT	-0,224	0,01
Indicele funcției endoteliale	-0, 24	0,05
Durata efortului fizic (CEM)	-0,231	0,01
Puterea ultimului efort (CEM)	-0,176	0,053
FCC max. (la testul CEM)	0,063	0,49

Un interes deosebit prezintă corelarea semnificativă și certă 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 ejeție 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), intensitate dispneei (mMRC), fracția de ejeție a VS și VEMS s-au corelat semnificativ cu HP sistolică și medie ($p<0,001$).

În lotul cercetat nu s-au observat 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 PSPA ($r=-0,24$, $p=0,005$).

Paralel s-a observat, că la pacienții cu BPOC rigiditatea arterială depinde semnificativ de funcția endotelială ($r=0,44$, $p=0,002$). Sunt realizate mai multe studii clinice, care argumentează necesitatea determinării rigidității peretelui arterial ca indicator, care caracterizează calitativ remodelarea vasculară.

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 hipertensiunii pulmonare.

Așadar, modificările structurale ale arterei pulmonare se corelează veridic cu valorile PSAP și se afișează în paralel cu semnele funcționale de hiperinflație a plămânilor.

Nivelul PMAP nu este dominant în dezvoltarea hipertrofiei ventriculare drepte. În schimb RVP influențează semnificativ asupra PMAP și PSAP (24%). Este important și impactul clasei

de insuficiență cardiacă (NYHA class), detrimat drept foarte înalt (38%). Este clar conturată legătura între expresivitatea hipoxemiei ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$) și severitatea hipertensiunii pulmonare, deși în opinia lui R. Kessler (1999) la pacienții cu BPOC cu $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ vasoconstricția hipoxică nu deține un rol primordial în dezvoltarea HP.

La etapele incipiente ale BPOC are loc lezarea intimei vasculare pulmonare [190,191], iar odată cu progresiunea BPOC, în prezența hipoxiei alveolare severe, cu insuficiența eliminării de către endoteliu vascular a factorilor de relaxare, se dezvoltă hipertrofia stratului muscular al peretelui vascular (sau remodelarea peretelui vascular) [192,193,194].

Inclusiv pe fundalul unor modificări funcționale pronunțate din partea plămânilor cu dereglări obstructive severe, hiperinflație pulmonară, scăderea capacității de difuzie pulmonară creșterea PSAP are un caracter moderat și constituie 67%, ceea ce se corespunde rezultatelor, raportate sub acest aspect de E. Weitzenblum (2003).

Analiza corelării a relevat conexiune dintre hiperinflație pulmonară și remodelarea arterelor pulmonare, precum și apariția semnelor certe de HP [195]. Pe fundalul modificărilor obstructive pronunțate numai apariția semnelor funcționale ale emfizemului pulmonar (hiperinflația pulmonară, scăderea raportului DLCOc/VA) poate fi însoțită de 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) ($r=0,37$), și Reff ($r=-0,39$), ca indicatorul dereglărilor obstructive.

În temeiul celor consemnate, putem propune drept criteriu de pronostic 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 remisiune. 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} . S-a constatat, că la valorile VEMS de sub 50%, PMAP crește cu peste 26 mmHg.

3.9.1. Cercetarea bronhoscopică la pacienții cu BPOC

Explorarea invazivă la pacienții cu BPOC se efectuează rar, însă în cursul evoluției bolii uneori acest examen este indispensabil. În cazul modificărilor ale pasajului bronșic, în dischineziile bronșice, fibrobronhoscopia poate evidenția agravarea simptomatologiei la pacienți. În BPOC, pe lângă fenomenele inflamatorii, apar stenoze, iregularități ale mucoasei cu aspect

trabeculat, care îngreunează drenajul secrețiilor și apare obstrucția fluxului la nivelul căilor aeriene mici, distonia traheii și a bronhiilor primare, deformația bronhiilor [68;91].

Totuși, nu toate bronșitele cronice vor evolua spre un sindrom obstructiv. Trei sferturi dintre acestea rămân pur hipersecretorii și doar un sfert evoluează progresiv în insuficiență respiratorie obstructivă. În BPOC există 2 fenomene constante, deși variabile de la caz la caz: hipersecreția și modificarea procesului de curățire - mucostază, care exercită o influență vădită asupra cursului evolutiv al bronșitei cronice.

În bronșita cronică fibrobronhoscopia precizează aspectul roșu, frecvent hemoragic al mucoasei bronșice, tapetarea mucoasei cu mucus și îngroșarea edematoasă, la care se adaugă o sensibilitate tusigenă. Biopsia mucoasei evidențiază leziuni inflamatorii nespecifice (congestie, edem, infiltrație leucocitară) și o hiperplazie a tuturor elementelor mucosecretante și a stratului glandular seromucos, a cărui grosime este crescută în raport cu cea a ansamblului mucoasei (indice Reid) [88].

Conținutul bronșic este un substrat biologic complex, care exercită o influență vădită asupra evoluției bronșitei cronice. Stagnarea secretului bronșic reduce permeabilitatea bronhiilor și poate contribui la agravarea dereglărilor ventilatorii. De menționat că viscozitatea secretului la bolnavii cu BPOC depășește pe cea neobstructivă, iar dereglarea permeabilității bronhiilor contribuie la retenția secretului bronșic și pătrunderea părții ei lichide în submucoasa bronșică. Creșterea viscozității secretului la rândul său formează condiții favorabile pentru multiplicarea florei patogene și intensificării procesului inflamator [79;97].

Modificările obstructive în arborele bronșic, care contribuie la formarea dereglărilor pronunțate și grave ale ventilației, exercită o influență nefavorabilă asupra evoluției procesului inflamator și contribuie la dezvoltarea endobronșitei purulente și la persistarea leziunilor inflamatorii din bronhii inclusiv în faza de remisie [77;90]. Dischineziile traheobronșice de gr. I–II nu influențează evoluția clinică a BPOC. În schimb dischineziile de gr. III exercită o influență nefastă asupra evoluției procesului inflamator în bronhii și predispune la dezvoltarea unui proces purulent, care rezultă din dereglările pronunțate ale funcției de drenare a bronhiilor și neeficiența tusei [88;85].

De menționat ca endoscopia bronșică este periculoasă pentru bolnavii astenici cu decompensări cardio-respiratorii sau psihopații necooperanți [50]. Biopsia pulmonară este comentată ca posibilă investigație la etapa a III-a evaluării tipului de HTP în cadrul strategiei de diagnostic în patru trepte, propusă de Societatea Europeană de Cardiologie.

Cu toate că examinarea morfopatologică aduce informații fundamentale, biopsia pulmonară deschisă sau prin toracoscopie prezintă un grad semnificativ de risc de morbiditate și mortalitate. Tehnica de biopsie transbronșică este total descurajantă, deoarece nu permite obținerea unor eșantioane de țesut de dimensiuni suficiente pentru a fi analizate și poate fi asociată cu hemoragii grave prin efracția vaselor pulmonare sub presiune crescută. Probabilitatea de a schimba sau completa semnificativ diagnosticul tipurilor etiologice ale HP prin această investigație este mică [21;65].

La mecanismele patologice de dezvoltare al HP și al cordului pulmonar cronic aderă diferite schimbări morfofuncționale ale arborelui bronșic, compartimentul respirator al patului vascular al pulmonilor. În constituirea cordului pulmonar cronic la bolnavii cu bronșită cronică un rol important îi revine afectării aparatului mucociliar al bronhiilor, care efectuează două funcții importante - apărare și drenare [87]. Cu toate acestea, fibrobronhoscopia în unele cazuri este o procedură indispensabilă prin faptul că permite a stabili tipul și caracterul inflamației și după indicații se aplică tratamentul cu antibiotice și se face asanarea arborelui bronșic, examenul fiind rațional în cazul unor cantități sporite de secret, fapt ce sporește valoarea diagnostică la proba cu bronholitice [99;94].

Tabelul 3.19. Caracteristica bolnavilor cu BPOC în dependență de severitatea bolii.

Endobronșită	Gradul de severitate al BPOC							
	Total		Tip B N = 38		Tip C N = 19		Tip D N = 37	
	N	%	n	%	N	%	n	%
Catarală	68	72,3	27	39,7	15	22,0	26	38,2
Muco- purulentă	26	27,7	11	42,3	4	15,3	11	42,3

Posibilitățile diagnostice ale cercetărilor bronhoscopice și semiotica endoscopică au fost studiate la 94 bolnavi cu BPOC de severitate evolutivă diferită, dintre care cu tipul B erau 38 bolnavi, cu tipul C – 19 bolnavi, cu boală de tip D – 37 (Tabelul 3.20). Evaluarea endoscopică a leziunilor inflamatorii s-a efectuat cu evidențierea a două aspecte de endobronșită: catarală - 68 (72,3%) și mucopurulentă - 26 (27,7%). Frecvența depistării a semnelor de endobronșită catarală a fost înaltă și a variat în dependență de severitatea bolii. Analiza rezultatelor a arătat că în toate tipurile de BPOC tabloul bronșitic cataral variază de la caz la caz, în tipul B se atestă la 39,7%, tipul C - 22%, tipul D - 38,2% cazuri.

Endobronșita mucopurulentă se caracterizează prin diferite cantități de secret, care sunt mobilizate prin mișcările respiratorii și aderă la pereții bronșici, (respectiv 42,3%, 15,3%, 42,3%). Frecvența endobronșitei mucopurulente era crescută în special la tipul B (42,3%) și tipul D (42,3%).

Cu scopul aprecierii a stării morfo-funcționale a traiectului bronșic în BPOC ni s-a prezentat sistematizarea rațională semnelor a endoscopice, care s-a făcut pe criterii clinico-patofiziologice și morfo-funcționale de interpretare a semnelor endoscopice. La prima categorie s-au referit semnele de inflamație - înroșire, edem, îngroșarea mucoasei. În cea de a doua au fost incluse simptomele ce caracterizează conținutul endobronșic - secret dens, secret fluid, hipersecreție, hiposecreție. În categoria 3 s-au clasat simptomele degenerative ale peretelui - atrofie, canal excretor dilatat, paloare. La cea de 4 s-au referit simptomele, care caracterizează lumenul bronșic în contextul schimbărilor patologice peribronșice - îngustare, deformare, dilatare. Cel de al 5-a grup a inclus simptomele caracteristice cineticii respiratorii - diskinezia hipotonă, hipomotilitatea.

Analizând semnele de inflamație a mucoasei cum ar fi culoarea roșie aprinsă, am stabilit o frecvență înaltă a acestui semn la bolnavii cu tipul D (53,5%), în schimb cea vișinie se deosebea puțin în raport procentual (B - 26%, C - 15,8%, D - 10,8%). Edemul mucozal a fost caracteristic pentru tipul B și C, atestat la 31,0% și, respectiv, 20,6% de cazuri și la aproape jumătate din pacienții tipul D (48,2%, $p > 0,05$). În acest tip de severitate (tipul D) edemul se caracteriza printr-o culoare roșie aprinsă a mucoasei cu sângerare la tușeu și îngustare difuză a bronhiilor lobare și segmentare.

Rezultatele cu referire la cantitatea secretului denotă că hipersecreția este mai frecvent întâlnit la bolnavii cu tipul B (39,2%), în schimb hiposecreția este mai frecventă la bolnavii cu tipul D (44,4%). Calitatea secretului a fost vizualizată la bolnavii cercetați ca fiind densă la 45, fluidă - la 46, în schimb pe loturi secretul dens era mai frecvent consemnat printre cei cu tipul D (44,4%), iar cea fluidă era caracteristică tipului B (41,3%).

Tabelul 3.20. Frecvența și caracterul leziunilor endobronșice la bolnavii cu BPOC

Leziuni endoscopice		Total		Tip B		Tip C		Tip D		p
		n	%	n	%	N	%	n	%	
Modificări de culoare	roșie-aprinsă	43	100	13	30,2	7	16,2	23	53,5	p>0,05
	vișinie	8	100	1	2,6	3	15,8	4	10,8	
	pală	15	100	10	66,7	2	13,3	3	20,0	
	Roz-pală	28	100	11	39,2	7	25	10	35,7	
Cantitatea secretului	hiper-	58	100	23	39,6	14	24,1	21	36,2	p>0,05
	hipo-	36	100	15	4,7	5	14,0	16	44,4	
Calitatea secretului	densă	45	100	17	37,7	8	17,8	20	44,4	p>0,05
	fluidă	46	100	19	41,3	11	23,9	16	34,8	
Canal excretor dilatat	Da	40	100	16	40,0	9	22,5	15	37,5	p>0,05
	Nu	54	100	22	40,7	10	18,5	22	40,7	
Modificări de grosime	regulate	42	100	17	40,4	10	23,8	15	35,7	p>0,05
	neregulate	37	100	15	40,5	8	21,6	14	38,0	
Edem	Da	29	100	9	31,0	6	20,6	14	48,2	p>0,05
	Nu	65	100	29	44,6	13	20,0	23	35,3	
Hipomotilitate a bronhiilor	Da	21		4	19,0	7	33,3	10	47,6	p>0,05
	Nu	73		34	46,5	12	16,4	27	36,9	
Deformări orificiale	Da	25		7	28	3	12,0	15	60	p<0,05
	Nu	69		31	44,9	16	23,1	22	31,4	
Dischinezie hipotonă	Da	56		23	41,0	11	19,6	22	39,2	p>0,05
	Nu	38		15	39,4	8	21,0	15	39,4	

Au fost analizate leziunile endoscopice degenerative de pe mucoasa bronhiilor (paloare, canal excretor dilatat), acestea relevând că procesul cronic din bronhii este avansat la o bună parte din bolnavi. Paloarea mucoaselor este prezentă la 66,7% din bolnavii cu tip B, la acești pacienți este mai frecvent și un alt semn caracteristic - canalul excretor dilatat: la bolnavii cu BPOC de tip B - 40% și la cei cu tipul C - 37,5%. Un element definitiv în evoluția proceselor cronice obstructive îl constituie deformările orificiilor bronhiilor lobare și segmentare prin procese de scleroză a țesutului peribronșic. Analiza comparată a rezultatelor obținute pentru acest semn endoscopic consemnează faptul că prezența lui efectivă contribuie semnificativ la agravarea tabloului clinic BPOC. El a fost atestat mai frecvent la tipul D (60%, $p < 0,05$), diferența statistică fiind semnificativă între grupele cercetate. Dischinezia și hipomotilitatea ca simptome ale cineticii respiratorii au fost prezente în toate grupele de pacienți cu BPOC. Analiza rezultatelor a stabilit că dischinezia hipotonă se întâlnește la peste jumătate din bolnavii cercetați - 56 (59,6%). Analiza rezultatelor pe grupe a relevat prezența mai frecventă a dischineziei traheobronșice în BPOC de tipul B - 39,4% și în cea de tipul C - 39,4%, aceasta afectând preponderent bronhiile primare și mai rar - pe cele medii și inferioare. Hipomotilitatea bronhiilor a fost prezentă la mai puțin de jumătate din cazurile cu BPOC de tip D cercetate (47,6%) și la doar 33,3% din bolnavii cu tipul C ($p > 0,05$).

Pentru estimarea gradului de diskinezie traheobronșică se ia în calcul nu doar mobilitatea peretelui membranos, dar și configurarea traheii, a bronhiilor și mișcarea pereților laterali, fapt ce îi conferă lumenului formă triunghiulară. J. Lemoine caracterizează acest semn ca fiind o retracție statică, care la bolnavii cu bronșită cronică anunță un prognostic nefavorabil. La 21 pacienți s-a determinat distonie traheo-bronșică de gradul I cu prolabarea peretelui membranos la expir și la tuse, cu păstrarea configurației lumenului sau lărgirea peretelui membranos cu aplatisarea lumenului traheii și a bronhiilor primare. La 17 pacienți cercetarea endoscopică a stabilit dischinezie traheo-bronșică de gradul II-III cu apropierea pereților traheii și bronhiilor primare, ceea ce modifică configurația traheii. La 18 pacienți cercetările endoscopice au stabilit lezare dischinetică izolată a bronhiilor mari.

Analiza datelor din literatura de specialitate și rezultatele cercetărilor proprii ne-au determinat să recomandăm un algoritm de cercetare endoscopică a bronhiilor la bolnavii cu BPOC prin care se apreciază: 1. **Traheea** - forma; diskinezie hipotonă de gradul I, II, III; hiperemia mucoasei; îngroșare parietală, regulată, neregulată, pintenul traheal ascuțit, lărgit, mobil, fixat. 2. **Bronhiile primare** - inflamație difuză, localizată, bilaterală, unilaterală, dreaptă, stângă, hipersecreție cu stagnarea secretului, hipomotilitate bronșică, îngroșarea mucoasei sau atrofie, hipersensibilitate, hiposensibilitate tusigenă. 3. **Bronhiile lobare și segmentare** - dreapta,

stânga, ovale, pinten rotunjit, mobil, mobilitate redusă, distonie a bronhiilor lobare și segmentare de gr. I, II, III, hipersecreție, hiposecreție, îngroșare parietală, edem, inflamație difuză, localizată de gr. I, II, III, bilateral, unilateral, mucoasă palidă, uscată, desen cartilagos accentuat.

Prin urmare, cercetarea endoscopică a bronhiilor a făcut posibilă relevarea leziunilor inflamatorii la toți bolnavii studiați. Endobronșita catarală s-a constatat mai frecvent la pacienții cu BPOC de tip B - 39,7% și tip C - 38,2%. Endobronșita supurativă era prezentă în egală măsură la bolnavii cu tipul B (42,3%) și la cei cu tipul C (42,3%). Sistematizarea semnelor endoscopice la bolnavii cu BPOC aduce informații suplimentare cu referire la particularitățile evolutive ale procesului inflamator din bronhii. Simptomul de bază al obstrucției bronșice la pacienții cu BPOC de tipul D sunt deformările orificiilor (60%, $p < 0,05$). S-a dovedit, că pentru evaluarea corectă a tabloului endoscopic din bronhii, precizarea diagnozei și alegerea adecvată a tratamentului este necesar de a lua în considerație nu doar tabloul endobronșitic în ansamblu, ci și fiecare din simptomele endoscopice în parte.

3.9.2. Concluzii la capitolul 3

1. Concomitent cu progresarea obstrucției bronșice, are loc majorarea presiunii în artera pulmonară. Valoarea medie a PSAP a depășit norma la pacienții cu BPCO moderată, constituind $40,32 \pm 1,18$ mmHg, o majorare ne semnificativă a acestei valori s-a estimat la pacienții cu BPCO gravă - până la $43,51 \pm 1,24$ mmHg și o creștere semnificativă la pacienții cu BPCO severă - până la $44,91 \pm 0,9$ mmHg. Dereglări mai severe ale funcției de ventilație pulmonară au prezentat pacienții cu BPOC cu predominanța emfizemului pulmonar, decât la pacienții cu predominanța bronșitei cronice, însă PSAP era la același nivel ($42,37 \pm 0,95$ mmHg, $42,92 \pm 1,15$ mmHg; $p > 0,05$). Valorile PSAP erau mai ridicate la pacienții cu forma mixtă ($45,00 \pm 1,08$ mmHg). La toți pacienții cu BPOC de tipurile B, C și D se constată hipertensiune pulmonară, inclusiv ușoară - la 89% (PSAP < 55 mmHg) și moderată - la 11% (PSAP > 55 mmHg).

2. S-a constatat faptul că gradul de hipertensiune pulmonară se afla 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 ne semnificativă ($p > 0,05$), de aceea, în pofida înrăutățirii funcției ventilației pulmonare, PSAP apare ușor majorată: cu 40 - 44 mmHg. Progresiunea modificărilor funcționale pulmonare cauzează dereglări în circuitul mic cu majorarea presiunii în artera pulmonară. Expresia hipertensiunii pulmonare observată în funcție de parametrii integrali ai BPOC s-a constatat prin creșterea PSAP

cu până la 41,51mmHg la tipul B și de până la 45,85mmHg - la tipul D al BPOC (+4,3mmHg; $p>0,05$).

3. Studiarea 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 hipertensiune pulmonară moderată, cu diminuarea volumelor dinamice (VEF_1 , PEF), statice (RV , TLC) și a factorului de transfer pulmonar ($DLCO_c$, $DLCO_c/VA$), ceea ce înseamnă, că la pacienții cu hipertensiune pulmonară moderată structurile elastice sunt distruse marcat. Tendința de diminuare a capacității pulmonare totale ($TLC=112,87\pm 29,71\%$) cu reducerea transferului gazos prin membrana alveolo-capilară ($DLCO_c=45,83\pm 2,54\%$) poate fi interpretată ca fiind semn al dezvoltării pneumosclerozei (cu sclerozarea vaselor pulmonare) și al progredienței a emfizemului pulmonar.

4. Analiza modificărilor ECG în dependență de fenotipul BPOC a relevat frecvența mai înaltă a devierilor în grupul pacienților cu tip emfizematos în comparație cu tipurile bronșitic și mixt. Cele mai semnificative modificări ale ECG au fost: aspectul P-pulmonar, prezența semnelor de hipertrofie ventriculară dreaptă (S-tip de hipertrofie dreaptă), axa QRS cu deviație spre dreapta, amplitudinea R/S în $V_6 < 1$ și semne calitative de hipertrofie ventriculară stângă (la pacienții cu hipertensiune arterială asociată). La pacienții cu forme grave și severe de afectare pulmonară s-au observat cele mai înalte valori ale presiunii sistolice în artera pulmonară - $52,88 \pm 2,65$ mmHg ($p<0,001$). Presiunea medie în artera pulmonară și timpul accelerării fluxului pulmonar a constituit în medie $27,95\pm 3,52$ mmHg și, respectiv, $102,65\pm 16,06$ msec.

5. Dimensiunile VD erau moderat crescute (diametrul telediastolic al VD - $29,91\pm 4,56$ mm, cu variații în limite largi 17,5 - 43,0 mm). Analiza comparată a modificărilor hemodinamicii la pacienții cu HP ușoară ($PSAP<55$ mmHg) și moderată ($PSAP>55$ mmHg) nu a relevat diferențe semnificative, ci doar niște tendințe de hipertrofie ventriculară dreaptă (PAVD medie - $8,34\pm 0,85$ mm) și dilatare a camerei VD ($28,7\pm 4,04$ mm; $p>0,05$). Analiza toleranței la efort fizic în dependență de fenotipul BPOC a constatat cele mai semnificative modificări la pacienții cu tip emfizematos și mixt. Rezultatele analizei toleranței la efort fizic în funcție de severitatea afectului, a relevat, că la tipul D al BPOC comparativ, cu tipurile B și C, sunt clar diminuați toți indicatorii cantitativi ($p<0,05$).

6. Analiza rezultatelor acumulate sub acest aspect a constatat o funcție endotelială redusă la toți pacienții - $6,24\pm 9,15\%$ (variații între -20% și +34%). La toți pacienții cu BPOC rigiditatea arterială se corelează semnificativ cu disfuncția endotelială. Posibil, anume dezvoltarea rigidității arteriale și disfuncției endoteliale este veriga între afecțiunile cardio-vasculare și BPOC. Gradul severității disfuncției endoteliale este indicație concretă pentru o farmacoterapie endotelial-

protectivă. Modificările structurale în artera pulmonară se corelează net cu valorile PSAP, cu semnele funcționale de hiperinflație pulmonară. Nivelul PMAP nu este dominant în dezvoltarea hipertrofiei ventriculare drepte, iar rezistența vasculară pulmonară influențează considerabil nivelul PMAP și PSAP (24%). Este semnificativ (38%) și impactul gradului de severitate a insuficienței cardiace. În pofida modificărilor funcționale pronunțate din partea plămânilor, inclusiv dereglările severe obstructive, hiperinflația pulmonară, scăderea capacității de difuzie pulmonară - creșterea PSAP este de caracter moderat și constituie $44,91 \pm 0,9$ mmHg.

7. Analiza de corelare a relevat conexiune între hiperinflația pulmonară și remodelarea arterelor pulmonare, precum și apariția semnelor certe de HP. Pe fondul unor modificări obstructive pronunțate numai apariția semnelor funcționale de emfizem pulmonar (hiperinflația pulmonară, scăderea raportului DLCOc/VA) poate asocia HP. Un interes deosebit prezintă corelarea semnificativă și fidelă între nivelul HP și anumiți indici ai hemodinamicii pulmonare și ai 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 tricupidă ($r=0,46$, $p=0,0001$), DLCOc ($r=-0,35$, $p=0,0055$) și volumul alveolar ($r=-0,66$, $p=0,001$).

8. În faza de remisie la pacienții cu BPOC cele mai clare corelații se atestă între PMAP și RV/TLC, ca indice al hiperinflației (emfizemului) ($r=0,37$) și Reff ($r=-0,39$), ca indicatorul dereglărilor obstructive. În temeiul celor consemnate se poate 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. Indicii RV/TLC și Reff pot fi utilizați în calitate de screening diagnostic al nivelului HP la pacienții cu BPOC în faza de remisie. Creșterea PMAP și PSAP este însoțită de scăderea neliniară a indicilor de viteză a respirației pulmonare, al VEMS și a ventilației maxime pulmonare la scăderea indicelui MEF_{25} . La valorile VEMS de sub 50%, PMAP crește respectiv 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 cardiopatie ischemică în comparație cu grupul de control (persoane sănătoase 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 cardiopatie ischemică se observă tendința spre dilatare a atriului stâng (38,0±0,53 mm) și ventriculului drept (VTD 23,12±0,72 mm). La 21 (39,6%) pacienți din grupul I diametrul atriului stâng 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 ventriculului stâng (GPPvs 10,35±0,20, GSIV - 2,02±0,57 mm) și ventriculului drept (GPAVD - 4,76±0,12 mm), la 6 pacienți GPAVD depășea 6-7 mm. Funcția de pompă a miocardului ventriculului stâng era păstrată (FE = 58,7%, Vcf = 1,72±0,79 sec⁻¹). Repartizarea tipurilor hemodinamicii centrale conform valorilor indexului cardiac a fost următoarea (Figura 3):

- 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) - 10 pacienți (19,2%).

Valorile rezistenței periferice vasculare totale și celei parțiale erau în limitele normei (1763,6 din×sec×cm⁻⁵ și 41,4 ± 1,9 unități).

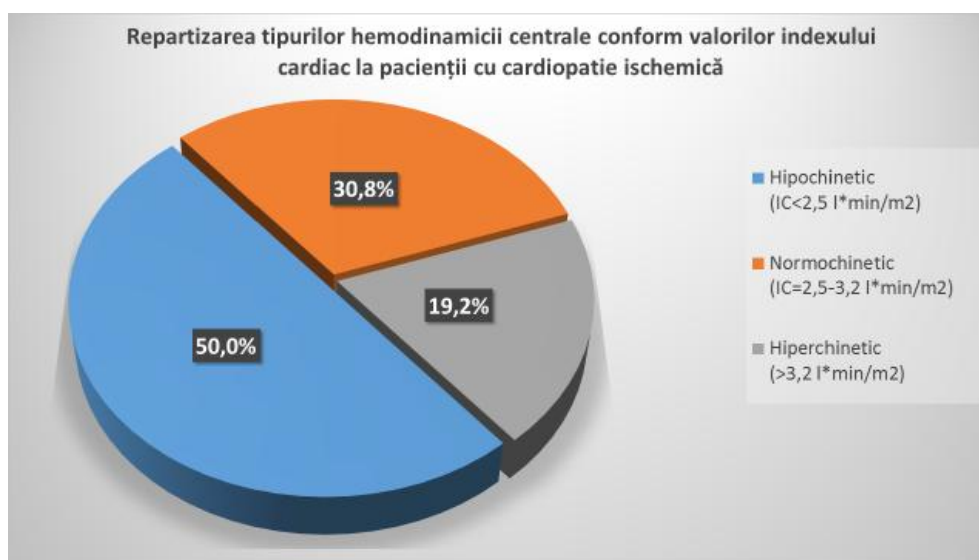


Figura 3. Repartizarea tipurilor hemodinamicii centrale conform indexului cardiac la pacienții cu cardiopatie ischemică

Tabelul 4.1. Parametrii hemodinamicii centrale la pacienții cu cardiopatie ischemică

Indicii evaluați	Pacienți cu cardiopatie ischemică	Grupul de control
	(n = 53)	(n = 26)
FCC, băț/min	7,8 ± 1,77	80,4 ± 1,50
TAS, mmHg	137,6 ± 2,65	142,7 ± 1,58
TAD, mmHg	88,3 ± 1,35	82,1 ± 2,11
DTS, mm	35,0 ± 0,87	32,5 ± 0,19
DTD, mm	48,2 ± 1.13	51,6 ± 0,19
VTS, ml	54,2 ± 3,48	44,1 ± 6,35
VTD, ml	117,8 ± 4,42	129,0 ± 11,0
VE, ml	70,1 ± 2,41	85,0 ± 5,1
Ind E, ml/m ₂	36,2 ± 1,21	45,7 ± 2,24
DC, ml/min	5110,8 ± 208,12	6835,7 ± 312,48
IC, 1/min m ⁻²	2,78 ± 0,1	3,7 ± 0,27
RPVT, din ·sec ·cm ⁻⁵	1763,6 ± 77,17	11,8 ± 2,10
RVTP, unități	41,4 ± 1,90	27,5 ± 2,10
FE,%	58,7 ± 0,87	67,4 ± 2,21
delta S, %	36,8 ± 5,50	37,1 ± 1,70
Vcf, sec ⁻¹	1,7 ± 0,79	1,2 ± 0,05
GPPvs, mm	10,3 ± 0,20	10,7 ± 0,05
GSIV, mm	12,2 ± 0,57	11,0 ± 0,02
Dao, mm	33,0 ± 0,64	33,2 ± 0,15
Das, mm	38,0 ± 0,53	30,2 ± 0,12
DTD vd, mm	23,1 ± 0,27	18,7 ± 0,84
GPA vd, mm	4,7 ± 6,12	3,1 ± 0,09

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

Estimarea *calitativă* a formei fluxului sistolic în tractul de ejecție al ventriculului drept și în orificiul valvulelor pulmonare 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 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, că ea avea vârful mai ascuțit și fluxul sanguin la această formă poate să se termine până la închiderea valvulei arterei pulmonare.

Indicii *cantitativi* ai fluxului sistolic în artera pulmonară sunt prezentați în tabelul 4.2., din care derivă, că TAFP a constituit $98,75 \pm 7,54$ msec, TDFP - $215,0 \pm 8,30$ msec, TRIVd în acest grup a constituit $0,071 \pm 0,003$ sec, iar Vmax FP - $0,96 \pm 0,05$ 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 dedusă o corelație evidentă între TAFP și PAPS. Conform datelor raportate de Currie P.J. (1998) și Dabestani A.(2001), 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 insuficiență cardiacă ușoară - moderată forma fluxului sistolic în AP, scăderea valorilor TAFP sub 100 msec, prezența regurgitației tricuspide - 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 sec 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 de corelare clară între valorile perioadei de contracție izometrică și valorile PDAP. De aceea, crește timpul contractării izometrice la pacienții cu hipertensiune arterială și HP (cu valori elevate ale PDAP). Valorile contractării izometrice de < 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 ne semnificativă 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 precapilarilor.

Tabelul 4.3. Analiza parametrilor de sistolă a VD la pacienții cu cardiopatie ischemică

Indici	M \pm m	Max
Faza relaxării izovolumice, sec	$0,071 \pm 0,0017$	0,104
Faza de tensiune, sec	$0,124 \pm 0,0015$	0,150
Faza contractării izometrice, sec	$0,056 \pm 0,0017$	0,090
PSAP, mmHg	$33,32 \pm 1,12$	50,0
PDAP, mmHg	$14,64 \pm 0,51$	22,0
PAPmed, mmHg	$18,36 \pm 0,85$	31,0
Viteza maximă a umplerii rapide a VD, om/sec	$2,12 \pm 0,01$	3,63
Viteza medie a umplerii lente a VD, om/sec	$0,18 \pm 0,04$	0,30

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 **moderat**ă 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%. Debitul expirator maxim al 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). Obstrucția este cauzată de staza sanguină pulmonară, care sporește la inspirația forțată prin efectul de vacuum al cutiei toracice, în care la inspirație presiunea este cu 20-30 mmHg mai joasă decât cea atmosferică, adică negativă.

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.

Tabelul 4.4. Indicii respirației pulmonare la pacienții cu cardiopatie ischemică

Indici	Fazele respirației forțate		
	Expirație	Inspirație	P
CVP,%	89,2 ± 1,5	88,7 ± 1,9	> 0,05
VEMS ₁ ,%	84 ± 2,2	66,3 ± 2,4	< 0.01
MMEF ₂₅₋₇₅ ,%	71,6 ± 2,5	56,0 ± 3,4	< 0.01
MEF ₂₅ ,%	68,4 ± 2,7	61,5 ± 2,1	< 0.01
MEF ₅₀ ,%	68,2 ± 2,8	59,2 ± 2,1	< 0.01

Hiperventilația se confirmă și prin scăderea evidentă a presiunii parțiale a CO₂ în aerul alveolar (PCO₂), în medie până la 33±0,41 mmHg (norma 36-45 mmHg). Mai mult, reducerea valorii medii de O₂ (norma 40-50 ml O₂/l) până la 31±0,41 ml O₂ / l confirmă nu numai hiperventilația pulmonară, dar și ineficacitatea ei la pacienții cu CPI. În condiții normale fiziologice, 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±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 (93,2±1,5% față de normă – 96,5±0,8%), ale PaO₂ (69,5±0,9 mmHg față de normă 82,1±1,2 mmHg, tabelul 4.5) și conținutul O₂ în sângele arterial (187,1±3,5 ml O₂ / l față de normă - 201,0±4,0 ml O₂/l). La 11 pacienți conținutul O₂ în sângele arterial coborâse sub 180 ml O₂/l, iar la 4 - chiar sub valoarea de 165 ml O₂/l.

Hipoxemie arterială de gradul I (tabelul 4. 6) 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: acidoza metabolică (33 pacienți), alcaloza respiratorie (41 pacienți), alcaloza metabolică în combinație cu acidoza 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 cu cardiopatie ischemică:

- 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).

Tabelul 4.5. Ventilația pulmonară, metabolismul O₂ și CO₂ la pacienții cu cardiopatie ischemică

Indici	Față de valoarea cuvenită	Norma	P
MVR, 1/min	170,0 ± 4,54	140-145	< 0.01
Consum de O ₂	153,0 ± 2,11	130-135	< 0.01
Coeficientul utilizării O ₂ , ml O ₂ /1	31,2 ± 3,17	40 - 50	< 0.01
PCO ₂ , %	33,0 ± 0.41	36 - 45	< 0.01
RQ(CO ₂ /O ₂)	0,88± 0,01	0,82-0,84	>0,05

Tabelul 4.6. Metabolismul O₂ și echilibrul acido-bazic la pacienții cu cardiopatie ischemică

Indici	Valoare actuală	Norma	P
PaO ₂ , mmHg	69,0 ± 0,92	82,1 ± 1,24	< 0.001
Sa O ₂ , %	93,0 ± 1,54	96,5 ± 0,82	< 0.051
Ca O ₂ , %	187,0 ± 3,56	201,0 ± 4,05	< 0.01
Pv O ₂ ,mmHg	33,0 ± 0,61	40,0 ± 1,04	< 0.001
Sv O ₂ , %	65,0 ± 2,22	74,0 ± 2,11	< 0.01
Cv O ₂ , ml O ₂ /1	132,0 ±4,18	156,0 ±5,7	< 0.001
PH	7,837±0,13	7,36 - 7,45	< 0.01
PaCO, mmHg	36,5±5,81	36 - 45	>0,05
TaC O ₂ , mEq/1	23,1±4.11	22 - 27	>0,05
AB,mEq/1	21,9±3,12	19 - 23	>0,05
SB, mEq/1	22,8±1.66	19 - 24	>0,05
BE, mEq/1	-3,45±2,12	+2,3- 2,5	>0,05
BB, mEq/1	45,6±5,56	48 - 55	>0,05

Prin urmare, hiperventilația pulmonară (dispneea) la pacienții cu cardiopatie ischemică este cauzată de hipoxie, care se exprimă prin hipoxemie arterială avansată.

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 (tabelul 4.7) 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 ($54,7 \pm 1,6$ față de valoarea cuvenită 45,0 ml O₂/l; $P < 0,01$), datorată coeficientului înalt de utilizare a O₂ (**Cu O₂**) din sângele arterial ($29,2 \pm 1,1\%$ față de valoarea cuvenită 22-25%; $p < 0,001$) (tabelul 4.7). Cauza acestui fenomen este scăderea fluxului de O₂ în sângele arterial (în mediu până la 1230, $5 \pm 17,5$ ml O₂/min față de limitele normei de 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 ($132,0 \pm 4,1$ ml O₂/l față de valoarea normativă de $156,0 \pm 5,0$ ml O₂/l, $p < 0,001$; (tabelul 4.7).

Tabelul 4.7. Hemodinamica pulmonară la pacienții cu cardiopatie ischemică

Indicii estimați	Valori actuale	Norma
DC, %	$129,2 \pm 2,72$	135,0 -140
PSAP max, mmHg	$88,2 \pm 0,96$	32 - 36
PSAP, mmHg	$45,0 \pm 0,77$	30 – 32
PMAP, mmHg	$29,3 \pm 0,45$	22 – 25
PDAP, mm	$13,1 \pm 0,42$	9 – 12
a-v O ₂ , ml O ₂ /l	$54,7 \pm 1,64$	45-50
Cu O ₂ , %	$29, 2 \pm 1,11$	22 - 25
RVPT, unități	$178,5 \pm 2,9$	200 - 240

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 grupul III a depistat valori considerabil crescute vs de grupele I și II (tabelul 4.9). Astfel, s-a atestat hipertrofia miocardului ventriculului stâng la majoritatea (70%) pacienților (G_{PPVS} varia între 7,0 și 14,9 mm, iar G_{SIV} 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 ventriculului stâng (FE, Vcf, delta S), ca și în grupele I și II era satisfăcătoare. Dimensiunile camerelor atriului stâng și ventriculului stâng nu depășeau limitele corespunzătoare vârstei, iar tendințele spre dilatarea și hipertrofia ventriculului drept, comparativ cu grupele 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. Repartizarea tipurilor de hemodinamic central conform valorilor indexului cardiac este prezentată în tabelul 4.8.

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

Tabelul 4.8. Dimensiunile VD și indexul cardiac prezentat pe grupe

Indicii evaluați	Grupa I	Grupa II	Grupa III
	(n = 154)	(n = 53)	(n = 35)
VTD a VD > 26 mm	60,9 %	34,6 %	46,9 %
$GPAvd > 6$ mm	11,5 %	20,8 %	28,1 %
IC $< 2,5$, l min/ m ²	34,0 %	50,0 %	50,0 %
IC 2,5-3,2 , l min/ m ²	41,0 %	30,8%	36,7 %
IC $> 3,2$, l min/ m ²	25 %	19,2%	13,3 %

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

Indicii	M ± m	Max
FCC , băț/min	70,0 ± 62,04	94
TAS, mHg	151,7 ± 3,75	195
TAD, mmHg	92,3 ± 2,46	120
DTD, mm	49.4 ± 1,23	64.10
DTS, mm	34,4 ± 1,05	46,0
VTS, ml	52,1 ± 4,05	130
VTD, ml	118,6 ± 6,72	209,26
FE, %	59,1 ± 1,34	76,99
Ind E, ml/m ²	37,0 ± 2,20	86,20
VE, ml	70,59 ± 3,78	145,75
DC, ml/min	4939,3 ± 237,12	8745,0
IC, l min/ m-2	2,6 ± 0,14	5,17
RVPT, din·sec cm-5	44,8 ± 2,52	74,31
RVPP, unități	1891,03 ± 106,69	3330,0
Vcf, sec-1	32,0 ± 1,05	45,11
G _{SIV} , mm	12,5± 0,28	16,0
Dao, mm	34,68 ± 0,76	41,0
Das, mm	40,9 ± 1,25	56,0
DTDvd, mm	27,0 ± 1,58	54,0
G _{PAVd} , mm	5,1 ± 1,23	8,0

Tabelul 4.9.1. Hipertrofia VD și VS conform datelor Electrocardiografiei și Ecocardiografiei

Grup examinat	Ecocardiografie		Electrocardiografie		
	GPP _{VS}	G _{SIV}	Criteriul Codul Minnesota		
	(> 11 mm) abs / %	(> 11 mm) abs / %	3-1 abs / %	3-2 abs / %	3-3 abs / %
Grupa I (n =154)	19	41	1	0	1
	35,8, %	77,3%	1,9 %	-	2 %
Grupa II (n = 53)	30	42	0	0	0
	36,6 %	51,2%	-	-	-
Grupa III (n = 32)	18	26	2	0	0
	56,2, %	81,2%	6,2 %	-	-

4.6. Dereglările respirației pulmonare la pacienții cu cardiopatie ischemică și bronhopneumopatie 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 BPCO (tabelul 4.9.2). 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 iar 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 4.9.3) 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 O_2 și eliminării CO_2 , hipocapnia alveolară și majorarea coeficientului respirator până la 0,88 ($p < 0,01$) demonstrează prezența deficitului de O_2 în sistemul respirației tisulare. Concentrația O_2 în sângele arterial și venos (tabelul 4.9.4) 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-ului (de la 7,315 până la 7,451). Reducerea BB până la $44,2 \pm 0,48$ ($p < 0,001$) indică lansarea continuă a produselor de oxidare acidă incompletă din țesuturi în sânge.

Tabelul 4.9.2. Indicii respirației pulmonare la pacienții cu cardiopatie ischemică asociată cu bronhopneumopatie obstructivă cronică

Indicii examinați	Fazele respirației forțate		
	Expirație	Inspirație	P
CVP, %	$74,0 \pm 3,72$	$74,5 \pm 4,07$	$>0,05$
VEMS ₁ , %	$67,5 \pm 3,54$	$49,2 \pm 3,64$	$>0,05$
MMEF ₂₅₋₇₅ , %	$52,0 \pm 3,32$	$49,4 \pm 3,82$	$>0,05$
MEF ₂₅ , %	$49,2 \pm 3,76$	$48,5 \pm 3,73$	$>0,05$
MEF ₅₀ , %	$53,4 \pm 3,34$	$53,2 \pm 3,53$	$>0,05$
MEF ₇₅ , %	$50,2 \pm 2,81$	$52,5 \pm 2,92$	$>0,05$

Tabelul 4.9.3. Ventilația pulmonară, metabolismul O₂ și CO₂ la pacienții cu CPI asociată cu BPOC

Indicii estimați	% față de valoarea cuvenită	Norma	P
MVR, l / min	178,0 ± 7,52	140-145	< 0.01
Consumul O ₂ , %	151,0 ± 2,33	135-140	< 0.01
Eliminarea CO ₂ , %	152,0 ± 3,05	135-140	< 0.01
CfO ₂ , ml O ₂ / l	31,0 ± 0,96	40 - 50	< 0.001
PaCO ₂ , mmHg	33,0 ± 0,62	36 - 45	< 0.01
RQ (CO ₂ /O ₂)	0,88 ± 0,01	0.82-0,84	< 0.01

Tabelul 4.9.4 Metabolismul O₂ și echilibrul acido-basic la pacienții cu cardiopatie ischemică asociată cu bronhopneumopatie obstructivă cronică

Indicii cercetați	Valoarea actuală	Norma	P
PaO ₂ , mmHg	66,0 ± 0,95	82,3 ± 1,24	< 0,001
SaO ₂ , %	90,2 ± 1,20	96,2 ± 0,86	< 0,01
CaO ₂ , mlO ₂ /l	180,2 ± 3,58	201,0 ± 3,02	< 0,01
PvO ₂ , mmHg	32,4 ± 0,96	40,0 ± 1,04	< 0,001
SvO ₂ , %	65,0 ± 2,05	74,6 ± 1,02	< 0,001
CvO ₂ , mlO ₂ /l	123,0 ± 3,44	154,0 ± 3,22	< 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 a plămânilor - în cazul cardiopatiei ischemice. Parametrii hemodinamicii pulmonare, ventriculului drept și funcția de transport al O₂ de către sânge (tabelul 4.9.4) 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 demonstrat 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 în literatura științifică este considerată ca HP activă sau de tip capilar. Conform altor date, aceasta poate fi calificată ca HP de tip pneumogen, deoarece adeseori evoluează în rezultatul proceselor de inflamație și distrofie din țesuturile pulmonare.

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 (tabelul 4.9.5). Valoarea ultimei atingea 168 ± 5,6 unități relative față de norma de 135%. 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 de O₂ în țesuturi, dar și de scăderea funcției de transport al O₂ în circuitul mic.

Tabelul 4.9.5. Hemodinamica pulmonară la pacienții cu CPI asociată cu BPOC

Indicii examinați	Evaluarea actuală	Norma	P
DC, %	127,2 ± 3,37	135,4 ± 1,06	< 0,01
PAPmax, mmHg	59,1 ± 1,22	35 – 42	< 0,001
PSAP, mmHg	45,2 ± 0,97	27 – 33	< 0,001
PAPmed, mmHg	29,0 ± 0,74	15 – 25	< 0,01
PDAP, mmHg	13,3 ± 0,50	8 – 12	< 0,06
LVD, %	114,6 ± 4,55	85 – 115	< 0,07
RVPT, unități	168,6 ± 5,66	135,0 ± 10,54	< 0,01
CuO ₂ , %	29,9 ± 1,12	22 – 25	< 0,001
a-v O ₂ , ml O ₂ /l	57,9 ± 1,94	45,0 ± 2.0	< 0,01
QO ₂	1157,2 ± 3,57	1360,2 ± 5.0	< 0,001

În tabelul 4.9.5 sunt prezentate caracteristicile, gradul evident și compensat al IR la pacienți cu CPI și BPOC. Conform gradului dispneei IR a fost depistată 33 (94%) pacienți, inclusiv IR de gradul I - la 12 (35%), IR de gradul II - la 21 (60%) pacienți. Aplicarea testelor clinico-fiziologice a contribuit la depistarea IR la toți 35 pacienți din grupa a III-a și a precizat nivelul de gravitate a acesteia. Insuficiența respiratorie de gradul I s-a confirmat numai la 9 (26%) pacienți, de gradul II - la 26 (74%) și latentă - la 2 (6%).

4.8. Caracteristica funcției transfer-factorului pulmonar la pacienții cu cardiopatie ischemică și alte patologii cardiace

Cardiopatia ischemică

În tab. 4.9.6 sunt prezentate valorile medii ale indicilor mecanici ai respirației, înregistrate în fazele de inspirație și expirație forțate ale capacității vitale pulmonare totale la 92 pacienți cu cardiopatie ischemică (80 bărbați și 12 femei), precum și incidența cazurilor de valori normale și patologice ale diferitor indici ale lanțului de flux-volum. Se observă, că în faza expirației dereglările obstructive prin testul MEF₇₅ au fost depistat la 60 (65%) bolnavi. În faza inspirației forțate valorile medii ale tuturor indicilor de viteză au prezentat dereglări considerabile sau moderat pronunțate prin urmare, obstrucția inspiratorie a căilor aeriene pulmonare este prezentă la toți bolnavii. Din parametrii ventilației, metabolismului gazos, echilibrului acido-bazic și oxigenării sângelui, hemodinamicii și circulației sanguine pulmonare, prezentați în tab. 4.9.6, rezultă că indicele MVR atestă o stare de dispnee evidentă sau latentă la presiunea normală a oxigenului în alveole $PAO_2 = 96 \pm 5,0$ mmHg și o stare ușoară de hiperventilație alveolară $PACO_2 = 33 \pm 0,41$ mmHg cu scăderea coeficientului de utilizare a oxigenului, ca indice al ineficienței ventilației, indiferent de sporirea ei în medie cu până la 174% din valoarea convenită.

Presiunea bioxidului de carbon în sângele arterial ($PaCO_2$) corespundea nivelului minim al normei, și, prin urmare, nu putea stimula hiperventilația alveolară, cum și acidoza metabolică moderată cu $PH = 7,367 \pm 0,035$ și $BE = -4,6 \pm 0,3$ mecb/l, proveniența căroră se explică prin hipoxemia arterială la $PaO_2 = 69 \pm 0,9$ mmHg, $SaO_2 = 93 \pm 1,5\%$. Minut-volumul cardiac de 129% din valoarea convenită în repaos corespundea stării de veghe pasivă în poziția așezată (96%), de aceea minut-volumul oxigenului circulant în sângele arterial depășea doar ușor valoarea convenită. Se observa un grad ușor de hipertensiune pulmonară cu majorarea presiunii maxime și medii în artera pulmonară, majorarea rezistenței totale a vaselor pulmonare cu numai 7% și creșterea lucrului ventriculului drept la 181%.

Tabelul 4.9.6. Indicii mecanicii respirației și frecvența obstrucției bronșice la pacienții cu CPI

Indicii estimați	Fazele respirației forțate		p
	Expirație forțată	Inspirație forțată	
CVF, %	86,2 ± 1,55	87,4 ± 1,90	0,2
VEMS ₁ , %	84,8 ± 2,22	66,2 ± 2,44	0,01
MMEF ₂₅₋₇₅ , %	71,7 ± 2,52	56,7 ± 3,40	0,01
MEF ₂₅ , %	68,6 ± 2,77	61,8 ± 2,11	0,05
MEF ₅₀ , %	71,8 ± 2,53	59,3 ± 2,32	0,01
MEF ₇₅ , %	68,5 ± 2,82	59,7 ± 2,73	0,01

Tabelul 4.9.7 prezintă informații cu referire la proveniența hipoxemiei arteriale, a stării de hipoxie în organele periferice, indicele subiectiv al căreia este dispneea, iar indicele obiectiv - acidoza metabolică. Se impune în prim plan sporirea rezistenței totale la difuzia oxigenului până la 173% din valoarea convenită, inclusiv a *componentului său tisular - Ttis* la 171%, a stratului de plasmă al sângelui capilar - la fel până la 171%, indiferent de capacitatea de difuzie pentru oxigen care este în limitele normei: 87 și, respectiv, 85% din valoarea convenită, iar viteza conjugării oxigenului cu hemoglobina eritrocitelor a constituit 153% din valoarea convenită. Cauza fluxului redus de oxigen spre organe s-a descoperit a fi suprasolicitarea cu sânge a capilarelor pulmonare până la 229% din valoarea convenită și reducerea circulației sanguine de la 0,5±0,75 până la 1,75±0,36 sec (233%), prin care se obstrucționează pasajul oxigenului atmosferic de la capilarele pulmonare spre circuitul mare și apoi spre organe și țesuturile periferice.

Astfel, la pacienții cu cardiopatie ischemică, de regulă la persoanele vârstnice, în patogenia insuficienței respiratorii au importanță atât factorul etiopatogenic cardiac, cât și cel pulmonar, corelația cărora este prezentată în tab. 4.9.8.

Semnele clinice și testele funcționale au relevat prezența insuficienței respiratorii la 58% de bolnavi. După criteriul senzației subiective de dispnee insuficiența respiratorie era de gr. I la 23 (43%), de gr.II - la 10 (19%) pacienți, cu toate că după expresia dereglărilor circulației sanguine acestea se refereau la clasa funcțională I NYHA a insuficienței cardiace. Prin sumarea indicilor obiectivi fiziologici ai respirației insuficiența respiratorie era de gr.0 - I la 38 (71%), de gr. II - la 12 (29%) pacienți, în total - 50 (94%) bolnavi.

Tabelul 4.9.7. Ventilația, metabolismul gazos, echilibrul acido-bazic, oxigenarea sângelui, hemodinamica pulmonară la pacienții cu CPI

Indici	Valorile cuenite	Valorile actuale	p
MVR,%	6,5 ± 1,11	11,3 ± 0,33	0,01
PAO ₂ ,%	105,1 ± 5,04	96,3 ± 5,08	0,02
PACO ₂ ,%	40,5 ± 5,12	33,3 ± 0,41	0,01
VO ₂ ,%	229,7 ± 4,02	318,5 ± 6,04	0,01
PH	7,43 ± 0,05	7,37 ± 0,035	0,05
±BE	± 2,3± 0,02	24,6 ± 0,30	0,01
PaO ₂ ,%	82,4 ± 1,22	69,0 ± 0,92	0,01
SaO ₂ ,%	96,5 ± 0,64	93,4 ± 1,56	0,01
CaO ₂ ,%	201,5 ± 4,07	187,1 ± 3,57	0,01
Qt,%	5,1 ± 0,08	6,56 ± 0,15	0,01
Qt/Qs,%	5,4 ± 1,04	12,2 ± 1,07	0,01
CutO ₂ ,%	22,5 ± 1,28	28,8 ± 1,11	0,01
PSAP, mmHg	38,4 ± 4,03	48,7 ± 0,96	0,01
PMAP. mmHg	20,4 ± 5,07	27,4 ± 5,05	0,05
PDAP, mmHg	10,0 ± 2,08	13,0 ± 0,97	0,5

Tabelul 4.9.8. Componenții transfer-factorului pulmonar la pacienții cu CPI

Indicii examinati	Valorile cuvenite	Valorile actuale în perioada remisiei	P
Gtot, %	10,5 ± 1,34	18,2±1,91	0,01
Gtis, %	5,04±0,68	9,8±0,88	0,01
Gpl, %	1,7±0,11	2,9±0,17	0,01
Ger, %	3,8±0,46	4,9±0,48	0,01
TLo ₂ , %	21,8±2,11	17,4±2,43	0,01
Ttis, %	45,4±4,02	38,4±4,28	0,05
Tpl, %	136,3±9,26	109,9±9,33	0,01
Ter, %	59,8±3,6	79,6±4,28	0,01
Vc, %	60,0±5,05	138,2±7,2	0,01
Tc, sec	0,7±0,25	1,7±0,36	0,01

Miocardită și insuficiența cardiacă congestivă

Au fost examinați 63 pacienți (59 bărbați, 4 femei) cu insuficiență cardiacă congestivă de clasa II-III NYHA și insuficiență respiratorie de gr. I-II. După gravitatea evolutivă a maladiei bolnavii erau de regim ambulator. Indicii medii ai mecanicii respirației, atât în faza de expirație forțată, cât și în cea de inspirație forțată, corespundeau celor ai unor dereglări pronunțate, și se deosebeau nesemnificativ (Tab.4.9.9). După caracteristicile de structură a VRP/CTP dereglări obstructive și mixte s-au stabilit la 54 (86%) și, respectiv, 9 (14%) pacienți.

Drept dovadă obiectivă a insuficienței respiratorii la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă și miocardită se consideră hiperventilația pulmonară - de până la 179%, hipoxia și hipocapnia alveolară moderată, creșterea utilizării oxigenului în repaus până la 151%, scăderea coeficientului de utilizare a O₂ până la 310,0 ml/l, acidoza metabolică pronunțată cu deficit de bufer alcalin - 6,48±0,88 mecv/l și PH = 7,319±0,005;cu insuficiența compensației respiratorii, hipoxemia arterială de gr.II-III, scăderea debitului cardiac în contrast cu cererea sporită de O₂ (tab. 4.9.9.1).

Tabelul 4.9.9. Indicii mecanicii respirației la bolnavii cu cardiopatie dilatativă și miocardită

Indicii estimați	Fazele respirației forțate		p
	Expirație forțată	Inspirație forțată	
CVF, %	74,5 ± 3,72	74,0, ± 4,04	006
VEMS ₁ , %	67,78 ± 3,54	49,1 ± 3,67	0,07
MMEF ₂₅₋₇₅ , %	52,7 ± 3,33	44,29± 3,72	0,01
MEF ₂₅ , %	49,6 ± 3,64	48,3± 3,78	0,05
MEF ₅₀ , %	53,7 ± 3,33	53,2 ± 3,53	0,06
MEF ₇₅ , %	50,5 ± 2,80	52,2 ± 2,96	0,07

Tabelul 4.9.9.1. Ventilația, metabolismul gazos, echilibrul acido-bazic, oxigenarea sângelui și hemodinamica pulmonară la pacienții cu cardiopatie dilatativă și miocardită (n=63)

Indici	Valorile Cuenite	Valorile actuale	P
MVR,%	6,53 ± 0,149 (179%)	11,6 ± 0,51	0,01
PAO ₂ ,%	100,5 ± 5,04	84,52 ± 0,56	0,05
PACO ₂ ,%	40,4 ± 5,07	34,5 ± 0,50	0,01
VO ₂ ,%	22,8 ± 5,26 (151%)	34,4 ± 5,32	0,01
PH	7,36 – 7,45	7,32 ± 0,005	0,01
PaCO ₂ ,%	36 – 45	36,2 ± 0,54	0,01
±BE,%	2,3 ± 0,07	-6,48 ± 0,08	0,01
PaO ₂ ,%	82,3 ± 1,24	66,0 ± 0,97	0,001
SaO ₂ ,%	96,8 ± 0,85	90,4 ± 1,22	0,01
CaO ₂ ,%	201,6 ± 3,01	180,5 ± 3,56	0,001
PSAP, mm Hg	35 – 42	59,4 ± 1,22	0,001
PMAP, mmHg	15 – 25	29,0 ± 0,77	0,01
PDAP, mmHg	8 – 12	13,3 ± 0,54	0,05

Datele prezentate în tab. 4.9.9.2 demonstrează combinarea cauzelor dereglării a difuziei și perfuziei componentelor plasmatici și tisulari ai transfer-factorului pulmonar. *Gradientul total pulmonar* (Gtot) al rezistenței de difuzie a O₂ prin mediile barierei aerohematice era crescut la 184% din valoarea convenită, componentul său *tisular* (**GtisO₂**) - până la 192%, cel *plasmatic* (**Gpl**) - până la 211% din cauza acidozei metabolice, cel *eritrocitar* (**Ger**) - s-a determinat scăzut până la 89% din cauza creșterii considerabile a conținutului de hemoglobină în capilarele pulmonare, volumul căreia a constituit 316% din valoarea convenită. Timpul expoziției în capilarele pulmonare s-a estimat sporit până la 315% din normă. În ritmul lent de tranzitare a O₂ prin bariera pneumohemoglobinică indicele integral al transfer-factorului de O₂ a constituit 88% din valoarea convenită, ceea ce este normal. Permeabilitatea membranei alveolo - capilare (**Ttis**) - a fost stabilită scăzută până la 67%, cum și stratul de plasmă în capilarele pulmonare - până la 73%. Acest deficient funcțional era compensat prin creșterea componentului eritrocitar al difuziei până la 194%. Insuficiență respiratorie s-a observat la toți cei 63 de pacienți, inclusiv IR de gr.I - la 16 (26%), IR de gr.II - la 47 (74%), la 4 (6%) pacienți IR era de caracter latent. IR de formă cardiacă s-a observat la 20 (31%) bolnavi, cardio-pulmonară - la 13 (20%) bolnavi, pulmonară - la 18 (26%), pulmono-cardiacă - la 13 (21%) pacienți.

Tabelul 4.9.9.2. Componentii factorului de transfer gazos la pacienții cu cardiopatie dilatativă și miocardită

Indicii examinati	Valorile convenite	Valorile actuale în perioada remisiei	P
Gtot, %	10,6 ± 1,64	18,2 ± 2,22	0,001
Gtis, %	5,01 ± 0,56	11,4 ± 0,56	0,001
Gpl, %	1,7 ± 0,11	3,5 ± 0,14	0,001
Ger, %	3,8 ± 0,51	3,4 ± 0,41	0,01
TLo ₂ , %	20,9 ± 2,2	18,4 ± 1,84	0,01
Ttis, %	45, ± 9 4,02	31,2 ± 0,32	0,01
Tpl, %	137,8 ± 11,07	102,1 ± 6,2	0,01
Ter, %	53,2 ± 3,26	103,3 ± 3,96	0,01
Vc, %	62,7 ± 5,05	196,7 ± 9,60	0,001
Tc, sec	0,7 ± 0,25	2,3 ± 6 0,11	0,001

4.8. Concluzii la capitolul 4

1. La pacienții cu cardiopatie ischemică și insuficiență cardiacă ușoară spre moderată forma fluxului sistolic în artera pulmonară, scăderea considerabilă a valorilor timpului accelerării a fluxului pulmonar sistolic sub 100 msec, prezența regurgitației tricuspide - pledează în favoarea unor valori crescute ale presiunii sistolice în artera pulmonară. A fost dedusă o corelație evidentă între timpul accelerării a fluxului pulmonar sistolic și presiunea sistolică și medie în artera pulmonară.

2. Estimarea *calitativă* a formei fluxului sistolic în tractul de ejecție al ventriculului drept și în orificiul valvulelor pulmonare a depistat câteva modificări patologice a fluxului sistolic sanguin în dependență de formele spectrului, tipice pentru prezența hipertensiunii pulmonare (fluxul asimetric, ascuțit, de două unde și în formă de triunghi).

3. 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 cardiopatie ischemică, 98% din pacienți cu BPOC, 100% din pacienți cu cardiopatie ischemică în asociere cu BPOC și nu a fost prezent la persoanele cu sindromul de hiperventilație.

4. Dereglările mecanicii respirației (stenoza expiratorie a căilor aeriene), ca rezultat al congestiei vaselor pulmonare, s-au depistat la 47%, iar cea a bronhiilor - la 90% din pacienți cu cardiopatie ischemică. Analiza perioadelor sistolei ventriculului drept la pacienții cu cardiopatie ischemică a demonstrat, că valorile perioadei de contracție izometrică se află în dependență directă de nivelul PSAP și sunt considerabil mărite la pacienții cu cardiopatie ischemică. Acești indici pot fi utilizați pentru diagnosticarea precoce a hipertensiunii pulmonare la această categorie a pacienților.

5. Pentru pacienții cu miocardită și cardiopatie congestivă au fost comune dereglările mecanicii respirației prin obstrucția inspiratorie generalizată a căilor respiratorii, care este cauzată în 98% din cazuri de compresiunea exercitată de vasele mari și mici intratoracice.

5. EFICACITATEA TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS A HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ȘI HIPERTENSIUNE PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Valsartanul aplicat în tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică.

Tratamentul medicamentos al hipertensiunii pulmonare secundare trebuie să fie orientat mai întâi de toate spre boala de fond: de exemplu, în BPOC se impune a utiliza toate mijloacele posibile de ameliorare a permeabilității bronșice, de optimizare a indicilor schimbului gazos și de control sigur asupra inflamației din căile respiratorii. 30 de pacienți, după realizarea unui studiu controlat prin evaluarea integrală a BPOC, 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.

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 ejecție 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

Din datele prezentate în Tabelul 5.1 rezultă că au fost identificate schimbări semnificative în starea hemodinamicii centrale și pulmonare la pacienții din acest grup. De menționat este

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 hipertensiunea pulmonară și/sau hipertensiunea arterială sistemică, tratamentul standard s-a suplimentat cu valsartan și nebivolol

5.1. Eficacitatea valsartanului în tratamentul HP la pacienții cu BPOC

Au fost examinați inițial și la finele curei 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), pentru care au urmat 5 săptămâni de tratament suplimentat cu un blocator al receptorilor a angiotensinei II - valsartan (nortivan), în doza de 40-80 mg/zi într-o singură priză (doza medie $54,5 \pm 15,4$ mg).

Analiza siguranței și eficacității utilizării valsartanului la pacienții cu BPOC nu 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): au crescut cu 13,58% valorile capacității vitale forțate ($p < 0,05$), 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 (FEF_{25-75}), a debitului expirator de vârf (PEF) și a indicelui Tiffeneau (FEV_1/FVC) - cu 6,96, 4,74 și, respectiv, 0,76% ($p > 0,05$).

Tabelul 5.2. Dinamica parametrilor spirografici după tratamentul cu valsartan

Indicatori	Inițial	După tratament	Δ (%)	P
FVC, %	$59,12 \pm 22,94$	$72,70 \pm 23,88$	+ 13,58	0,0022
FEV_1 , %	$40,44 \pm 17,82$	$51,31 \pm 22,74$	+ 10,87	0,0097
PEF, %	$32,16 \pm 13,58$	$36,90 \pm 13,04$	+ 4,74	0,080
FEF_{25-75} , %	$19,12 \pm 8,16$	$26,09 \pm 16,92$	+ 6,97	0,034
FEV_1/FVC , %	$53,27 \pm 10,93$	$54,03 \pm 11,0$	+ 0,76	0,70

Analiza modificărilor de pe electrocardiograma standard (ECG) practică în lotul cercetat a relevat următoarele modificări:

1. Aspectul *P - pulmonar* (DII, DIII, AVF) - 9 pacienți (36,0%); 2. Axa QRS deviată spre dreapta, în medie de $+110^\circ$ - 2 pacienți (8,0%); 3. Amplificarea undei R/S în $V_6 < 1$ s-a estimat la 1 pacient (4,0%); 4. Amplificarea R/S în $V_1 > 1$ - la 2 pacienți (8,0%); 5. Aspect $S_I Q_{III}$ sau $S_I S_{II} S_{III}$ - 1 pacient (4,0%); 6. *Bloc de ramură dreaptă* a fascicului Hiss, incomplet sau complet - 3 pacienți (12,0%); 7. Microvoltaj al complexelor QRS - 1 pacient (4,0%); 8. Amplificarea undei $R > S$ în intervalul V_1 cu declinul R/S spre stânga de la V_1 (creșterea undei S spre stânga) - 15 pacienți (60,0%); 9. Semne de hipertrofie ventriculară stângă - 2 pacienți (8,0%); 10. Semne de hipertrofie biventriculară - 4 pacienți (16,0%).

Cele mai frecvente modificări ale ECG au fost: prezența semnelor de hipertrofie ventriculară dreaptă (S-tip de hipertrofie dreaptă), amplificarea R/S în $V_6 < 1$ și semnele calitative de hipertrofie ventriculară stângă (la pacienții cu hipertensiune arterială asociată).

Cercetarea modificărilor electrocardiografice în dependența de gradul severității a maladiei a arătat, că răspândirea aspectului de P-pulmonar a fost de două ori mai mare la pacienții cu formele grave a BPOC decât la cei cu formele moderate (22,4% vs 10,2%, $p < 0,05$).

Tendințe similare s-au observat și la analiza amplitudii $R > S$ și amplitudii $R > S$ în V_1 cu micșorarea R/S spre stânga de la V_1 (semne calitative de hipertrofia ventriculară dreaptă conform codului din Minnesota): practic la jumătate din pacienți din fiecare lot au avut loc semne de hipertrofie ventriculară dreaptă la ECG, care ulterior nu s-a confirmat prin metoda ecocardiografică. Alte modificări electrocardiogramelor standard nu au atins pragul statistic semnificativ.

Ecocardiografia cu Doppler a relevat dilatarea moderată a părților drepte ale cordului (volumul telediastolic al VD - $31,91 \pm 3,72$ mm cu variațiile între 25,0 și 37,5 mm), valori normale ale grosimei peretelui anterior al VD - $5,13 \pm 1,0$ mm, cu variațiile între 3,0-7,0 mm), și hipertrofia ușoară a peretelui posterior ventriculului stâng - $1,25 \pm 0,09$ 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 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 ejeție 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 un 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). Presiunea sistolică în AP 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 presiunea medie în AP 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 pronosticul și supraviețuirea pacienților cu forme grave de BPOC.

Termenul „disfuncție endotelială” definește orice disbalanță a factorilor endoteliali, care reglează procesele de homeostază, proliferare și tonusul vascular. Disfuncția endotelială se consideră la momentul actual a avea un rol primordial în patogenia hipertensiunii pulmonare, atât primare, cât și secundare. În cascada reacțiilor patogene, care conduc spre dezvoltarea HP, impactul hipoxemiei se realizează, în primul rând, prin acțiunea ultimei asupra stării structurare și funcționale a endoteliului vaselor pulmonare mici și medii.

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 urma tratamentului: a fost constatată (în baza examenului Duplex ultrasonor) o dinamică pozitivă a 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 probă 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 aveau o evoluție gravă a maladiei de bază (BPOC), mai mult ca atât, la toți s-au depistat modificări aterosclerotice avansate ale vaselor periferice: placi 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.

Efectele distructive ale angiotensinei II asupra endoteliului vascular sunt următoarele: adeziunea monocitelor; permeabilizarea endoteliului (penetrarea celulelor și lipidelor); creșterea, proliferarea și migrarea celulelor netede; cumulara lipidelor; adeziunea plachetară; trombogeneza. 25 de pacienți cercetați au manifestat dereglări pronunțate ale funcției endoteliale, valori crescute ale presiunii în artera pulmonară și modificări aterosclerotice în vasele magistrale. Aplicarea blocaților receptorilor al AT II la pacienții cu BPOC, conform rezultatelor cercetărilor funcționale și instrumentale, permite ameliorarea funcției endoteliale vasculare, a parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare, redresează funcția respirației pulmonare și

rezistența bronșică, crește toleranța de efort fizic [188] și alte aspecte biochimice. Blocanții receptorilor AT-II au mai multe avantaje și perspective de utilizare la bolnavii cu BPOC, iar datorită lipsei efectelor adverse și a complicațiilor (tusea uscată, edem angioneurotic, schimbări cutanate et al.), blocanții receptorilor AT-II se pot considera preparate de elecție.

Studierea dinamicii indicilor spirometriei la pacienții examinați a relevat schimbări semnificative pozitive ale permeabilității bronșice: cu 13,58% au crescut valorile capacității vitale forțate (FVC, $p < 0,05$), cu 10,87% - volumul expirator maxim pe secundă (FEV_1 , $p < 0,05$). Concomitent au fost relevate unele tendințe spre creșterea debitului expirator mediu la jumătatea traseului CV forțate (FEF_{25-75}), a debitului expirator de vârf (PEF) și a indicelui Tiffeneau (FEV_1/FVC) - cu 6,96, 4,74 și, respectiv, 0,76% ($p > 0,05$; *Tabelul 5.5*).

Tabela 5.5. Dinamica parametrilor spiografici după tratamentul cu valsartan

Indicatori	Inițial	După tratament	Δ (%)	p
FVC, %	59,12 \pm 22,94	72,70 \pm 23,88	+ 13,58	0,0022
FEV_1 , %	40,44 \pm 17,82	51,31 \pm 22,74	+ 10,87	0,0097
PEF, %	32,16 \pm 13,58	36,90 \pm 13,04	+ 4,74	0,080
FEF_{25-75} , %	19,12 \pm 8,16	26,09 \pm 16,92	+ 6,97	0,034
FEV_1/FVC , %	53,27 \pm 10,93	54,03 \pm 11,0	+ 0,76	0,70

Funcția respirației pulmonare și rezistența bronșică (după rezultatele bodipletismografiei generale efectuate după 5 săptămâni de tratament cu valsartan) a demonstrat o dinamică pozitivă a valorilor capacității funcționale reziduale (FRC), capacității vitale pulmonare (VC), capacității totale pulmonare (TLC), volumului rezidual pulmonar (RV), a 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 bodipletismografiei generale și a capacității de difuzie pulmonară la pacienții cu BPOC tratați 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 urmă tratamentului cu 7-12%. Pragul semnificativ au atins valorile probei de mers de 6 min și duratei totale a efortului fizic final efectuat ($p < 0,001$; Tabelul 5.7).

Tabelul 5.7. Dinamica toleranței la efort 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 la efort fizic a fost redusă clar în medie pe grup ($50,0 \pm 20,41$ 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 la efort fizic, detaliu foarte important pentru supraviețuirea pacienților cu sindrom bronho-obstructiv avansat.

5.2. Inofensivitatea 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 $< 70\%$; $50\% \leq \text{VEMS} < 80\%$ 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 (nebilet), în doza unică de 5 mg/zi. Protocol investigațional: spirometrie (expirograma maximă și forțată cu înregistrarea curbelor de flux-volum și volum-timp); electrocardiograma standard, Ecocardiografia cu Doppler (pentru aprecierea presiunii sistolice în artera pulmonară).

Analiza siguranței și eficacității medicației cu nebivolol la pacienții cu BPOC și hipertensiune arterială nu 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 a valorilor presiunii arteriale și FCC: $156,33 \pm 15,5$ mmHg - inițial și $136,57 \pm 18,12$ mmHg - postcurativ; $86,72 \pm 7,4$ băț/min - inițial și $70,56 \pm 3,88$ băț/min - după tratament ($p < 0,05$).

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 cuvinită inițial / după tratament
FVC, l	3,73±0,5 / 3,85±0,7	4,16±0,7 / 4,22±0,4	89,66±11,2 / 91,22±10,7
FEV ₁ , l	2,20±0,3 / 2,26±0,5	3,46±0,7 / 3,50±0,7	63,58±9,9 / 64,57±7,7
PEF, debitul expirator de vârf, l/min	2,13±0,3 / 2,22±0,5	6,43±0,2 / 6,51 ±0,2	33,11±8,8 / 33,31±6,0
FEF _{25-75%} , l/ min	1,34±0,1 / 1,40±0,1	32,2±11,5 / 33,3 ±9,6	32,2±11,5/ 33,3 ±9,6
FEV ₁ /FVC Indicele Tiffeneau	68,5±11,5 / 69,0±9,9	75,0±9,9 / 75,0±9,7	91,33±10,0 / 92,05±11,3

Ecocardiografia cu Doppler a relevat dilatarea moderată a compartimentelor drepte ale cordului (volumul telediastolic al VD - 28,6±0,11 mm) și hipertrofia ușoară biventriculară (grosimea peretelui anterior al VD - 5,5±0,3 mm, a peretelui posterior ventriculului stâng - 1,27±0,07 mm).

S-a observat o dinamică semnificativă a presiunii în artera pulmonară (5-12%): PSAP - inițial 44,5±5,5 mmHg și 32,8±4,1 mmHg - postcurativ ($p<0,05$); PMAP - 26,3±4,2 mmHg inițial și 21,1±2,1 mmHg - postcurativ; timpul de accelerare a fluxului pulmonar - 100,5±11,4 msec inițial și 126,1±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 un dinamic pozitiv 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±0,35 inițial până la 7,45±0,33% ($p<0,05$), a rămas practic același indicele de reflecție: 48,1±2,07 vs 47,7±2,4 m/s.

Tendențe similare s-au constatat și în proba cu hiperemie reactivă, în comparație cu statutul antecurativ.

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 pronosticul maladiei de bază.

Tabelul 5.9. Dinamica funcției endoteliale la pacienții cu BPOC în urmă tratamentului 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±4,1	52,7±4,4	64,1±3,3	72,7±3,0
Amplitudinea 2, mm	25,0±2,0	23,2±4,5	30,3±1,8	28,3±2,2
T, sec	0,23±0,01	0,23±0,01	0,23±0,01	0,23±0,01
H (înălțimea), mm	1,82±0,05	1,82±0,07	1,64±0,03	1,64±0,05
Indicele de reflecție, %	48,1±2,07	44,1±2,2	47,7±2,4	39,0±2,7
Indicele de rigiditate, m/s	7,91±0,35	7,91±0,37	7,45±0,33	77,13±0,1
Indicele de disfuncție endotelială, %	8,6±1,1	8,6±1,1	17,9±2,5	17,9±2,5

Notă: proba HR – proba cu hiperemie reactivă.

Prin urmare, la pacienții cu BPOC asociate cu hipertensiune arterială 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

Scopul cercetării a fost estimarea eficacității inhibitorilor enzimei de conversie *enalapril*, *fosinopril* și *moexipril* asupra presiunii sistolice și medii în artera pulmonară la pacienții cu bronhopneumopatii obstructive cronice, asociate cu hipertensiune arterială de gradul doi și insuficiență cardiacă ușoară-moderată de clasa I-II NYHA.

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 doi, 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 (media $7,3 \pm 0,5$ 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.

Starea funcțională a cordului și indicii hemodinamicii centrale au fost studiați prin metoda ecocardiografiei cu Doppler la aparatul „Phillips HD-11XE”, în poziția pacientului culcat pe partea stânga după metoda tradițională Teiccholtz [2,3,4,]. Artera pulmonară a fost vizualizată prin acces parasternal stâng în secțiunea transversală la nivelul aortei. Volumul eșantion era situat în artera pulmonară, imediat distal de valva pulmonară sau în conul de ejecție al VD în apropierea valvei pulmonare (în felul acesta evidențiindu-se eșantionarea de curgere turbulentă postvalvulară). Au fost estimate timpul de accelerare (TAFP) și de decelerare a fluxului pulmonar, timpul relaxării izovolumetrice (TRI) a VD, viteza medie și maximală a fluxului pulmonar, gradientul sistolic al presiunii între VD și AP. La determinarea indicilor cantitativi a fost utilizată formula modificată a lui Bernuli (1986)[3]: $P=4V^2$, unde P - gradientul presiunii; V - viteza fluxului, m/sec. Presiunea sistolică în AP (PSAP) a fost calculată după formula, dedusă din nomograma lui L. Burstin [23]: $\text{PSAP} = \text{TRI} + \text{FCC} - 107,5$, unde TRI semnifică timpul relaxării izometrice a VD, m/sec; FCC - frecvența contracțiilor cardiace, băt/min.

Presiunea medie în artera pulmonară (PMAP) a fost estimată după timpul de accelerare a fluxului pulmonar în tractul de ejecție a VD (Kitabatake A.,1983) [3]: $\text{Log } 10 (\text{PMAP}) = - 2,8 (\text{AT} / \text{RVET}) + 2,4$, unde AT - timpul de accelerare a fluxului pulmonar (msec), RVET - perioada de ejecție a VD (msec).

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 evaluați	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 ventriculului stâng (<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 (FS) în orificiul valvei pulmonare și tractul de ejeție a VD a depistat inițial predominarea formelor de flux tipice pentru hipertensiunea pulmonară (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 (*Figura 4*) 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

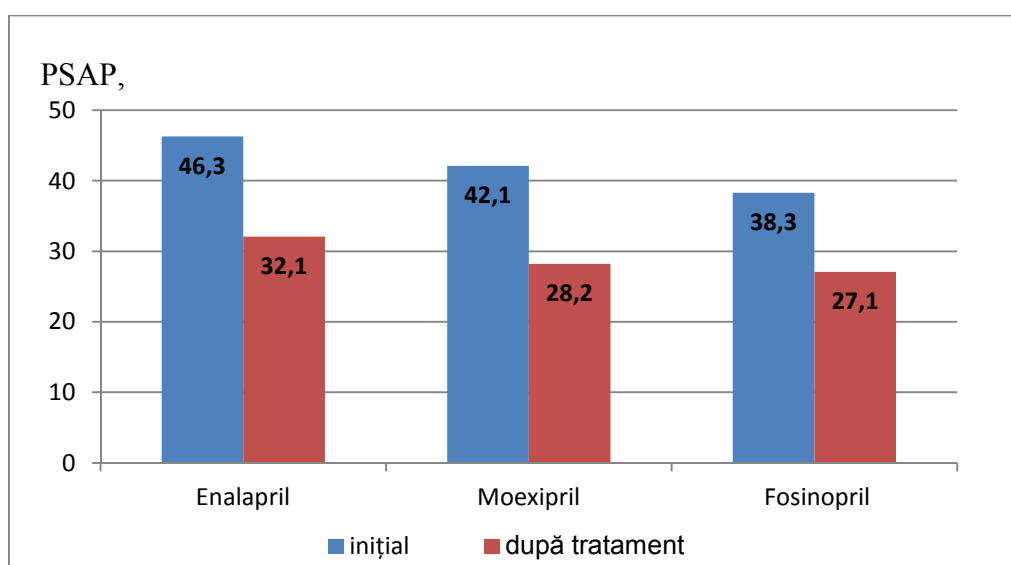
Termen de examinare	PSAP, mmHg	TAFP, Msec	TRI, msec	RPT, dyn·cm·sec ⁻⁵
Inițial	46,3 ± 3,3	96,7 ± 2,5	78,6 ± 1,7	386,5 ± 22,7
După Tratament	32,1 ± 2,6**	126,1 ± 3,0**	61,4 ± 2,9*	230,4 ± 12,0*

Notă: * - p < 0,05; ** - p < 0,01

În paralel s-a observat scăderea semnificativă a rezistenței pulmonare totale (*Figura 6*) și rezistenței vasculare totale (RVT) - $386,5 \pm 22,7$ vs. $230,4 \pm 12,0$ dyn·sec·cm⁻⁵ ($p < 0,05$) și $3200,4 \pm 54,0$ vs. $1850,5 \pm 75,9$ dyn·sec·cm⁻⁵ ($p < 0,05$). Valorile FCC au rămas practic neschimbăte pe parcursul cercetării (de la $75,1 \pm 1,5$ băt/min inițial până la $71,5 \pm 1,5$ băt/min după tratament, $p > 0,05$).

Analiza datelor acumulate a relevat o tendință de scurtare a TAFS (< 100 msec) în prezența hipertensiunii pulmonare (PSAP > 32 mmHg), detaliu, ce poate fi folosit drept criteriu predictiv la etapele precoce ale afecțiunilor pulmonare (*Figura 5*).

Figura 4. Dinamica valorilor PSAP după tratamentul cu inhibitorii enzimei de conversie



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 $42,1 \pm 1,1$ la $28,2 \pm 0,8$ mmHg, $p < 0,01$), PMAP (de la $28,0 \pm 4,5$ mmHg inițial până la $23,4 \pm 2,1$ mmHg - după tratament, $p < 0,05$) și a RPT ($424,5 \pm 25,0$ vs. $226,6 \pm 15,5$ 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, băt/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* supra **capacității de difuzie** pulmonară pentru monoxidul de carbon (Dlco), asupra funcției pulmonare (PF), hemodinamicii sistemice și pulmonare la pacienții cu astm bronșic steroideo-dependent (ABSD) și insuficiență cardiacă congestivă (IC) ușoară-moderată.

La 21 pacienți (vârsta medie 54,4±6 ani) cu astm bronșic steroideo-dependent și insuficiență cardiacă de clasa I-II NYHA s-au examinat: Dlco (conductibilitatea membranei alveolo-capilare 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 schimbări semnificative ale PaO₂ (55,7 ± 10 vs. 56,5±11 mmHg) și PaCO₂ (39,0±vs. 38,6±4 mmHg).

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

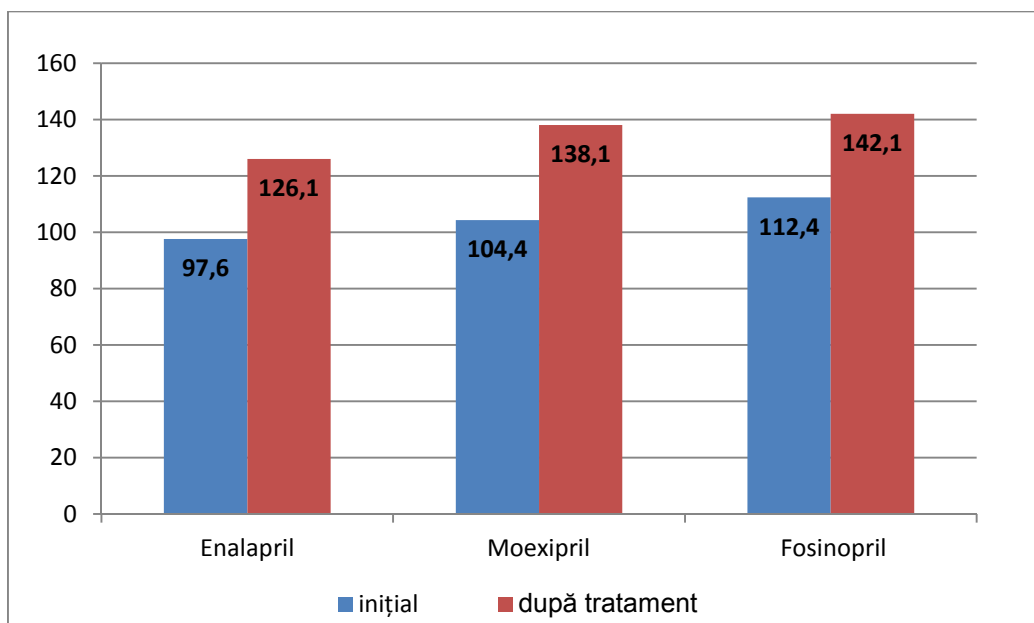
Indicii	TAS, mmHg	TAD, mmHg	FCC, băt/min	RVT, dyn·cm·sec ⁻⁵
Inițial	160,5 ± 8,5	98,2 ± 3,7	98,0 ± 4,5	900,5± 54
După tratament	136,5 ± 6,2*	88,4 ± 2,2*	86,7 ± 3,9*	750,0±36

Notă: M ± m, * p <0,05, ** p < 0,01

Un dinamic pozitiv au urmat și parametrii hemodinamicii centrale (Tab.5.9.5), 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-moderată, moexipril favorizează semnificativ capacitatea de difuzie a membranei alveolo-capilare, ameliorează circulația pulmonară și parametrii hemodinamicii centrale.

Figura 5. Dinamica valorilor TAFP după tratamentul cu inhibitorii enzimei de conversie



În lotul de pacienți, tratați cu **fosinopril**, rezultatele au arătat scăderea semnificativa 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 observat o scădere evidentă a PSAP de la $35,3 \pm 3,07$ mmHg până la $23,1 \pm 2,64$ ($p < 0,01$), a PAPm (de la $28,0 \pm 4,5$ mmHg inițial până la $23,4 \pm 2,1$ mmHg după tratament, $p < 0,05$) și a RPT ($424,5 \pm 25,0$ vs. $226,6 \pm 15,5$ dyn·sec·cm⁻⁵, $p < 0,05$). La fel s-a evidențiat o corelație invers proporțională între TAFP și PSAP (Figura 5).

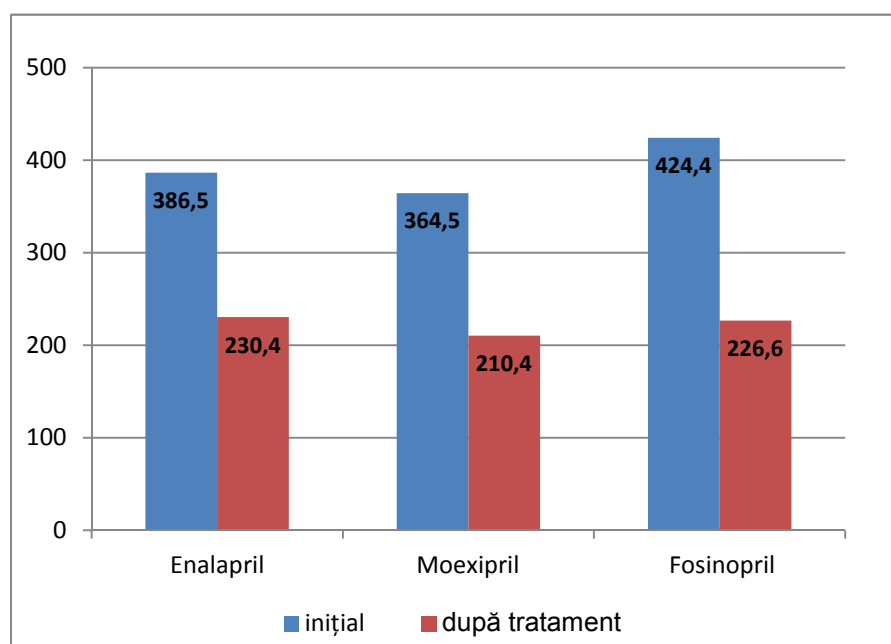
Tabelul 5.9.6. Dinamica parametrilor PSAP, TAFP și RPT după tratamentul cu fosinopril

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

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Astfel inhibitorul enzimei de conversie *fosinopril* s-a dovedit a fi eficient în reducerea PSAP și PMAP la pacienții cu bronhopneumopatii obstructive cronice ce asociază hipertensiune arterială de gradul doi și insuficiență cardiacă de clasa I-II NYHA.

Figura 6. Dinamica valorilor RVP după tratamentul cu IEC



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

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

Presiunea medie în artera pulmonară de > 25 mmHg în repaos sau > 30 mmHg în timpul efortului fizic se consideră ca fiind probe de hipertensiune pulmonară (HP) [7]. Frecvența HP idiopatică în populația generală este 1-2 pacienți la 1 milion/an. Predilecția este semnificativă pentru femei (raportul femei/ bărbați este 2/1,7), în unele studii proporția ar fi de 9/1 la subiecții cu vârsta între 20-40 ani. Formele familiale (congenitale) au fost înregistrate (după datele S. Rich) la 7% din totalitatea pacienților cu HP idiopatică [1,2]. Evoluția HP idiopatică este foarte diferită: există progresarea ei rapidă cu termenul de 6 luni de la debutul bolii [2,3,7], sunt descrise cazuri despre HP idiopatică cu o durată între 20 și până la 38 de ani [6,7]. Mai mult decât atât, au fost înregistrate cazuri de vindecare completă a pacienților cu HP idiopatică. Dar totuși, pentru HP idiopatică este caracteristic pronosticul nefavorabil: majoritatea celor afectați decedează peste 3-5 ani de la apariția primelor simptome.

Scopul studiului a fost estimarea corelațiilor între parametrii invazivi și neinvazivi și indicii de supraviețuire a pacienților tineri cu HP idiopatică avansată. În studiu s-au inclus 7 pacienți tineri (4 femei și 3 bărbați) cu HP idiopatică, având o vârstă medie $34,6 \pm 0,8$ ani, internați și urmăriți ambulatoriu retrospectiv o perioadă de 9 ani. Din examinările neinvazive au fost executate: electrocardiograma standard, spiogramă, radiografia toracică, ecocardiografia cu Doppler și scintigrafia pulmonară de perfuzie cu Tc-99. Examinarea invazivă a constat 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 $4,4 \pm 1,1$ 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 (3-6 mg/zi). Trei pacienți au urmat suplimentar tratamente cu prostaglandină E1 (*vasaprostan*) în doza de 40-60 μg/zi intravenos. Dihidropiridinele (amlodipină, felodipină, nitrendipină, lercacidipină) 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 factori pentru supraviețuirea pacientului sunt: vârsta acestuia, forma HPP, valorile HP medii și debitul cardiac diminuat. Astfel cea mai durabilă supraviețuire a fost caracteristică pentru pacienții cu forme congenitale (familiale) de HPP, 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 ventriculului drept, 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.

Ineficiența Sildenafilului remarcată la o pacientă cu hipertensiune pulmonară idiopatică

A fost studiat efectul monoterapiei cu sildenafil - un inhibitor selectiv al fosfodiesterazei (PDE) - GMPc tip 5 asupra stării clinice și funcționale la o pacientă cu HP idiopatică severă (caz clinic 1).

Din examinările neinvazive au fost realizate: electrocardiograma standard, spiogramă, radiografia toracică, ecocardiografia cu Doppler, scintigrafia pulmonară de perfuzie (Tc-99). Pentru testări invazive s-a utilizat cateterismul cardiac drept cu măsurarea presiunilor din cordul drept și circulația pulmonară. Sildenafil a fost administrat unei paciente de 21 ani cu HP idiopatică, în doza de 50-100mg/zi pe o perioadă de 4 luni. Starea clinică și funcțională a pacientei a fost estimată inițial și după fiecare lună de tratament.

Pacienta în vârstă de 21 ani a fost spitalizată pentru investigații și ajustarea tratamentului, moment când pentru prima dată (după cateterism cardiac drept) i s-a stabilit diagnosticul: HP idiopatică (boala Ayerza), clasa funcțională de IC II-III NYHA. Anterior, începând din anul 2002, s-a aflat în evidența cardiologului cu diagnosticul de valvulopatie reumatismală, insuficiența valvei mitrale de gradul II, a valvei tricuspide de gr. II-III.

Istoric - simptomele au debutat cu aproximativ doi ani înainte de internare (la 19 ani): cu dispnee la eforturi mari, cu scăderea progresivă a capacitații de efort și dureri toracice în timpul efortului care au apărut în urmă cu un an.

Amigdalectomie pentru infecții cu streptococ beta-hemolitic – efectuată la 19 ani, la 17 ani a suportat o hepatită virală B.

Ancedente heredocolaterale - insemnificative.

Examenul clinic relevă cianoză periferică ușoară (buze, extremități), turgescența venelor jugulare. Examenul clinic pulmonar normal. Ritm cardiac regulat cu frecvența de 105-110 băt/min (tahicardie sinusală). Zgomotul 2 accentuat în spațiul 2 subclavicular stâng. Se auscultă suflu diastolic de regurgitare pulmonară; suflu sistolic de regurgitare tricuspidadă. Hepatomegalie ușoară (marginea inferioară se palpează la 2-3 cm sub rebordul costal). Reflux hepato-jugular. Împăstarea moderată a membrelor inferioare.

Investigații noninvazive:

1. *Probele biologice* au fost în limite normale, cu excepția hemoglobinei și alanin-amino-transferazei moderat crescute - 158 % și, respectiv, 57 nmol/l).

2. *Electrocardiograma standard*: Tahicardie sinusală cu frecvența de 110-115 bătă/min. Axa electrică a cordului deviată clar spre dreapta (+120°). Bloc fascicular posteroinferior. Bloc incomplet de ram drept al fascicolului Hiss. Hipertrofie biatrială și ventriculară dreaptă de tip sistolic. Dereglări de repolarizare în miocardul ventricular, care posibil sunt cauzate de suprasolicitarea sistolică a VD.

3. *Radiografia toracică*: Din ambele părți ariile pulmonare fără schimbări nodulare și infiltrative, desenul pulmonar arată sărac. Hilii pulmonari apar cu structura omogenă, neînsemnat lărgiți. Cupola diafragmului de contur net, sinusurile libere. Codul este mărit în dimensiuni, golful nivelat, proemină a. pulmonară.

4. *Ecocardiografia cu examenul Doppler*: Aparatul valvular este intact. Camerele atrului și ventriculului stâng nu sunt dilatate. Dilatarea considerabilă a compartimentelor drepte ale inimii (VD - 3,0 cm, AD - 4,9-5,0 cm: din acces apical). Hipertrofie a miocardului VD (8-9 mm). Lumenul arterei pulmonare este dilatat - 3,2 cm, presiunea sistolică în artera pulmonară - 100-110/80 mmHg, medie - 76 mmHg. Funcția de contractilitate a miocardului VS este ușor redusă (49-50%) datorită mișcării paradoxale a septului interventricular. În pericard - lichid cu nivel de până la 2-3 mm. Fără formațiuni intracavitare.

Doppler EcoCG : Vmax - N; insuficiența valvei tricuspide de gradul 4, insuficiența valvei mitrale de gradul 1-2, a valvei pulmonare - de gradul 2.

Investigații invazive:

Cateterismul cardiac a fost indicat pentru confirmarea diagnosticului și pentru evaluarea rezervei vasodilatatoare (test cu prostoglandină E1 sau adenozină) - evaluarea reactivității vasodilatatoare a sistemului arterial pulmonar pentru dozarea tratamentului cu substanțe blocante ale canalelor de calciu [14]. Presiunea sistolică în artera pulmonară, estimată în timpul cateterismului cardiac, a fost de 100 mmHg, cea medie - de 72 mmHg, rezistența pulmonară totală (RPT) - 907 din x sec x cm⁻⁵. Nu au fost decelate șunturi intracardiace, canal arterial obliterat.

Parametrii ecocardiografici urmăriți pe parcursul de 4 luni de tratament cu sildenafil sunt prezentați în tab.5.9.8.

Tabelul 5.9.8. Dinamica parametrilor ecocardiografici pe parcursul tratamentului cu sildenafil

Tratamentul Indicii	1 lună (50 mg/zi)	2 luni (50 mg/zi)	3 luni (75 mg/zi)	2 luni (75 mg/zi)
PSAP, mmHg	105-110	110	110	110-115
PMAP, mmHg	76	78	78	78-80
AcT, msec	32	30-32	30-32	28-30
RPT, din sec cm	907-910	910	910	910-915
Regurgitare tricuspidă	III-IV	III-IV	IV	IV
clasa NYHA	II-III	II-III	II-III	III
VD, mm	28-30	30,0	30,0	30,0

Tratamentul indicat cu *sildenafil* s-a administrat în doza de 50-100mg/zi pentru o perioadă de 4 luni. Starea clinică și funcțională a pacientei a fost estimată inițial și după 4 luni de tratament.

Selectarea sildenafilului a fost argumentată prin toxicitatea mai redusă comparativ cu alte grupe de medicamente (prostaciline (PGI₂) și antagoniștii receptorilor endotelinei) și de prezența hepatitei cronice persistente. Doza sildenafilului a fost treptat majorată de la 25 mg - 2 ori pe zi, în primele 2 luni până la 75 mg/zi, în ultimele 2 săptămâni - până la 100 mg/zi. Analiza retrospectivă a parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare (tab.1) nu a relevat dinamica pozitivă pentru nici un indice cercetat (PSAP, PMAP, regurgitarea tricuspidă, RPT). Indicele disfuncției endoteliale, cercetat pe bază fotopletismografiei în stare de repaus și după hiperemie reactivă, s-a redus după 4 luni de tratament de la 4% până la 2%. Starea clinică a pacientei practic nu s-a ameliorat: au persistat și după tratamentul efectuat dispneea la eforturi mari și medii, scăderea capacității de efort, discomfortul resimțit în cutia toracică în timpul efortului fizic.

Având în vedere lipsa efectului de la monoterapia cu sildenafil, pacientei respective i s-au indicat: dietă cu o ușoară restricție de sare; anticoagulante orale (warfarină, 3 mg/zi); IEC enalapril (2,5 mg/zi) în combinație cu blocantul ale canalelor de calciu - verapamil (80 -120 mg / zi) și ulterior peste 2 săptămâni - analogul prostaglandinei E₁ *vasaprostan*, 20 mg/zi , i/v .

La pacienta prezentată tratamentul indicat a avut următoarele scopuri: **1.** Profilaxia trombozei *in situ* (arterele mici musculare); **2.** Ameliorarea parametrilor hemodinamicii centrale (mai ales ai FCC); **3.** Profilaxia retenției de lichide. Dihidropiridinele (amlodipina, felodipina, lercanidipina ș.a) nu au fost indicate din cauza hipotensiunii sistemice (86-90/ 56-60 mmHg) și a tahicardiei pronunțate (115-120 băt/min). Indicațiile tratamentului vasodilatator oral cu substanțe blocante ale canalelor de calciu sunt: pacienții cu hipertensiune pulmonară și răspuns vasodilatator acut (teste de apreciere a rezervei vasodilatatoare) la NO, prostaciline, adenozină - efectuat înainte de inițierea tratamentului vasodilatator a HP idiopatică.

După 2 săptămâni de tratamente în noua formulă starea clinică a pacientei s-a ameliorat ușor: s-au redus dispneea la eforturi fizice și palpitațiile, dar indicii hemodinamicii au rămas practic nemodificați.

Pacienta prezentată a fost examinată periodic în condiții de staționar. Au fost monitorizate următoarele date: starea clinică, evoluția capacității de efort, indicii de calitate a vieții, evaluarea ecocardiografică a presiunii sistolice în artera pulmonară și a funcției VD și VS. Complicațiile ce pot apărea la pacienții cu HP idiopatică sunt: tromboza pulmonară *in situ* și agravarea HP, insuficiența ventriculară dreaptă progredientă, edeme inferioare, revărsatul pleural, ascita, decesul prin insuficiență cardiacă progresivă.

Prin urmare, observarea cazului de HP idiopatică severă, tratat inițial pe parcursul a 4 luni cu doze mari (75-100 mg/zi) de Sildenafil - un inhibitor selectiv al fosfodiesterazei, nu a relevat îmbunătățirea stării clinice și a parametrilor hemodinamicii centrale și celei 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 ale HP la tineri.

Hipertensiunea pulmonară idiopatică (caz clinic 2)

Pacientul în vârsta de 23 de ani, a fost internat pentru dispnee la eforturi minime și uneori dispnee în repaus, dureri toracice la efort fizic, insuficiență cardiacă de clasa II-III NYHA.

Istoric – simptomele au debutat cu aproximativ doi ani înainte de internare (la 21 ani): dispnee la eforturi mari; scăderea progresivă a capacității de efort; dureri toracice în timpul efortului; apărute în urmă cu 1-1,5 an.

Amigdalectomie pentru infecții cu streptococ beta-hemolitic (la 10 ani). Colecistită cronică acalculoasă (la 20 ani). Ancedente heredocolaterale - fără importanță.

Examenul clinic relevă: cianoză periferică ușoară (buze, extremității), turgescența venelor jugulare. Examenul clinic pulmonar normal.

Ritm cardiac regulat cu frecvență 96 bătă/min (tahicardie sinusală). Zgomotul 2 accentuat în spațiul 2 subclavicular stâng, galop protodiastolic drept. Suflu diastolic de regurgitare pulmonară; suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană. Hepatomegalie ușoară (margine inferioară la 1,5-2 cm sub rebordul costal). Reflux hepato-jugular. Împăstarea moderată a membrilor inferioare.

Diagnosticul clinic (istoric, examen clinic) emis a fost cel de insuficiență a cordului drept, posibil, secundară unei hipertensiuni pulmonare severe.

Investigații noninvazive: *Probele biologice* au fost în limitele normale cu excepția hemoglobinei și hematocritului (moderat crescute: 164 % și respectiv, 48 %).

Electrocardiograma standard: Tahicardie sinuzală cu frecvență 97 bătă/min. Axa electrică a cordului deviată brusc în dreapta (+120°). Bloc fascicular posteroinferior.

Hipertrofie biatrială și ventriculară dreaptă de tip sistolic. Dereglări de repolarizare în miocardul ventricular, posibil cauzate de suprasolicitarea sistolică a VD: unda T inversată în spațiul V1-V5 și în derivațiile periferice II, III și AVF.

Radiografia toracică: Bilateral ariile pulmonare apar fără schimbări nodulare și infiltrative, desenul pulmonar e sărac. Hilii pulmonari apar cu structură omogenă, lărgiți nesemnificativ. Cupola diafragmului este net conturată, sinusurile libere. Cord crescut dimensional, golful nivelat, proemină a. pulmonară.

Spirograma

Indicii	Valoarea actuală	Valoarea cuvenită	% din valoarea cuvenită
CVP,%	369	559	66%
VEF1,%	343	421	81%
VME 25 / 75,%	409	480	85%

VEF₁ / CVP = 93%

Concluzie: Dereglări pronunțate ale mecanicii respirației de caracter mixt cu prevalarea obstrucției.

Scintigrafia pulmonară de perfuzie (Tc 99)

Rezumat: Studiul de perfuzie pulmonară remarcă diminuarea microcirculației sanguine la nivel de capilare în sectorul apical, anterior, antero-bazal, latero-bazal al plămânului stâng, și în segmentul anterior, antero-bazal, apical și posterior al plămânului drept. Scintigrafia pulmonară de perfuzie a exclus hipertensiunea pulmonară secundară embolismului pulmonar, iar modificările electrocardiografice (hipertrofia ventriculară dreaptă cu suprasolicitarea sistolică a miocardului) și cele înregistrate de radiografia toracică (dilatarea arterei pulmonare) au susținut datele clinice sugestive pentru suferința ventriculului drept, secundară unei hipertensiuni pulmonare.

Ecocardiografia – examenul Doppler

Indicii cercetați	Diastolă	Sistolă
Grosimea peretelui anterior al VD, cm	1, 26	1, 19
Diametrul VD, cm	5, 06	4, 81
Grosimea septului interventricular, cm	0, 98	1, 20
Diametrul VS, cm	2, 80	2, 13
Grosimea peretelui posterior al VS , cm	0, 98	1, 33

Rezumat: Aparatul valvular este intact. Camerele atriului și ventriculului stâng nu sunt dilatate. Dilatarea considerabilă a părților drepte ale inimii (VD - 5,06 cm, AD - 6,4 cm, reperate din acces apical). Hipertrofie pronunțată a miocardului VD (1,2 cm). Lumenul arterei pulmonare este dilatat - 4,2 cm, presiunea sistolică în artera pulmonară - 80 mmHg .

Funcția de pompă a miocardului VS este neînsemnat redusă datorită mișcării paradoxale a septului interventricular. În pericard - nivel lichidian de până la 7 mm. Fără formațiuni intracavitare.

Doppler EcoCG: V max - N;

Insuficiența valvei tricuspide de gradul 4, a valvei mitrale - de gradul 1-2.

Examenul ecocardiografic a fost unul sugestiv pentru tabloul de hipertensiune pulmonară severă cu hipertrofia VD și regurgitare funcțională tricuspidiană și pulmonară, s-au exclus alte afecțiuni cardiace (șunturi intracardiace, valvulopatii, cardiomiopatii) ce pot induce hipertensiune pulmonară. Luând în calcul datele probelor noninvazive și datele clinice, s-a emis diagnosticul de hipertensiune pulmonară primară severă și insuficiență ventriculară dreaptă.

Holter-monitoringul ECG: Pe tot parcursul examenului se înregistrează ritm sinusal cu FCC de 49 - 124 băț/min (FCC medie 74 băț/min). S-au înregistrat 3 episoade de subdenivelare a segmentului ST > 1,5 mm, cu durata totală de 8 min și FCC la începutul episodului de 69 băț/min. Durata maximă a fiecărui episod - 5 min, depresia maximală a segmentului ST - 2,4 mm. Activitatea ectopică ventriculară și supraventriculară nu a fost relevată.

Investigații invazive :

Cateterismul cardiac

1. **Presiunea pulmonară:** sistolică - 102 mmHg
diastolică - 57 mmHg
medie - 73 mmHg
2. **Presiunea în aortă :** sistolică - 110 mmHg
diastolică - 65 mmHg
medie - 80 mmHg
3. **Presiunea în atriu drept:** sistolică - 19 mmHg
diastolică - 10 mmHg
medie - 14 mmHg
4. **Rezistență pulmonară:** totală - 9066 din x sec x cm-5
5. **Rezistență sistemică:** 8.800 din x sec x cm-5
6. **Rezistență sistemică / rezistență pulmonară:** 97%
7. **Saturația cu O₂:**
 - Aortă 93,4 / 19,7 %
 - Atriu drept 59,2 / 42,4 %
 - Ventriculul drept 52,5 / 11,0 %
 - Artera pulmonară 53,9 / 9,8 %
 - V. cavă superioară 50,4 / 9,6 %
 - V. cavă inferioară 50,3 / 10,6 %

Șunturi intracardiace absente.

Tratamentul indicat a inclus: un inhibitor al enzimei de conversie (enalapril maleat, 2,5mg/24h) și un antagonist de calciu (verapamil, 120 - 160 mg/24h). Peste 2 săptămâni la tratamentul indicat s-a adăugat analogul prostoglandinei E₁ vasoprostan (Schwarz Pharma, Germania), a câte 20 - 40 μg/24h (curs de 10 zile), i/v și un anticoagulant (fenilin, 30 mg/24h).

Discuții. Hipertensiunea pulmonară primară (HPP) este o maladie rară cu prognostic fatal, caracterizată prin creșterea presiunii în artera pulmonară (hipertensiune pulmonară precapilară, hipertensiune arterială pulmonară) peste 30 mmHg sau a presiunii medii cu peste 20 mmHg [12].

Frecvența bolii în populația generală este de 1-2 cazuri la 1 milion pe an. Nu există predilecție de rasă. Predilecția este semnificativă pentru femei (raport femei/bărbați este de 2/1, în unele studii se anunță proporția de 9/1) cu vârsta între 20 și 40 ani (au fost descrise niște cazuri de HP idiopatică diagnosticată la vârste de > 50 ani). Formele familiale au fost înregistrate la 1 din 15 pacienți cu HP idiopatică de forma congenitală [2]. Etiologia și patogenia maladiei până în prezent sunt necunoscute. Diagnosticul de HPP este stabilit după excluderea altor cauze ce indic creșterea presiunii sistolice.

Pacientul prezentat, în vârstă de 23 de ani, prezintă o HP **idiopatica severă** (PSAP 102 mmHg), cu insuficiență ventriculară dreaptă, clasa funcțională II-III (NYHA).

Stratificarea funcțională a HP propusă la a 2-a Conferință Mondială de HP idiopatică în anul 1998 este o adaptare a clasificării NYHA pentru bolile cardiace.

Clasa 1 - absența limitării efortului fizic (absența dispneei, durerilor toracice, lipotimiilor).

Clasa 2 - limitarea ușoară a efortului fizic, absența simptomelor în repaus.

Clasa 3 - limitare marcată a efortului fizic, apariția simptomelor la cel mai mic efort; absența simptomelor în repaus.

Clasa 4 - incapacitatea de efort fizic; simptome prezente în repaus sau declanșate de eforturi minime. Insuficiență ventriculară dreaptă evidentă.

Motivele internării pacientului au fost: dispneea de efort, dispnee în repaus și rar - lipotimii în timpul efortului. Simptomele au debutat în urma cu aproximativ 2 ani (la 21 ani) și au urmat o evoluție progresivă cu declinul capacității de efort. Cianoză ușoară (buze, degete) se distinge în timpul efortului.

La pacienții cu HP idiopatică severă timpul mediu între debutul simptomelor și diagnosticul bolii este de aproximativ 2-3 ani. La pacienții cu HP idiopatică medie (HP ocultă) simptomele pot fi absente. Simptomele prezente nu sunt specifice HP idiopatică și nu pot face diagnosticul diferențial între forma primară a hipertensiunii și formele secundare ale hipertensiunii pulmonare.

Cele mai frecvente semne sunt dispneea de efort (HP medie, moderată) și de repaus (HP severă), oboseala, durerile toracice, palpitațiile, lipotimiile și sincopile recurente (frecvent, în timpul efortului) sunt sugestive pentru hipertensiunea pulmonară severă.

Incidența simptomelor în HP idiopatică după Gaine S.P. [4] este: dispneea - 69 %, oboseala - 19 %, sincopile recurente - 13 %.

Examenul fizic al pacientului prezentat a relevat zgomotul 2 accentuat în spațiul 2 subclavicular stâng, murmur diastolic de regurgitare pulmonară, suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană. Turgescența venelor jugulare, hepatomegalie. Examenul clinic pulmonar a fost normal. Examenul clinic la pacienții cu HP idiopatică nu este specific și sugerează suferința VD, secundară creșterii semnificative a presiunii sistolice în artera pulmonară: accentuarea componentei pulmonare a zgomotului 2; dedublarea paradoxală a zgomotului 2; regurgitare pulmonară (suflu Graham-Steel); regurgitare tricuspidiană; turgescența venelor jugulare; hepatomegalie; pulsații hepatice; reflux hepato-jugular. Examenul clinic pulmonar este frecvent normal la pacienții cu HP idiopatică, fenomenele Raynaud pot fi prezente (în absența bolilor autoimune).

S-au practicat investigații non-invazive și invazive. Electrocardiograma standard a înregistrat modificări tipice hipertrofiei ventriculare drepte de tip sistolic. Electrocardiograma a susținut diagnosticul clinic ce a sugerat suferința VD, secundară creșterii presiunii sistolice în artera pulmonară (hipertrofia peretelui VD).

Modificările electrocardiografice la HP idiopatică nu sunt specifice; acestea se pot profila în oricare din formele secundare ale hipertensiunii pulmonare, precum și în bolile cardiace congenitale cu obstrucție în calea de ieșire a VD (stenoză valvulară pulmonară etc.). Radiografia toracică a fost tipică hipertensiunii pulmonare severe (dilatarea arterelor pulmonare, circulație periferică pulmonară săracă).

Scintigrafia pulmonară de perfuzie a relevat diminuarea microcirculației sanguine la nivel de capilare în sectoarele anterioare, apicale, bazale și laterale ale plămânilor.

Spirografia a stabilit dereglări pronunțate ale mecanicii respirației de caracter mixt cu predominarea obstrucției.

Singura metoda noninvazivă care a stabilit cu certitudine diagnosticul de HP idiopatică a fost Doppler Ecocardiografia.

Scopurile examenului ecocardiografic la HP idiopatică sunt: evaluarea presiunii sistolice în artera pulmonară; severitatea hipertensiunii pulmonare; aprecierea funcției ventriculului drept/ventriculului stâng; diagnosticul bolilor cardiace cu evoluția spre hipertensiunea pulmonară (secundară): șunturi intracardiacе/extracardiacе, valvulopatii, cardiomiopatii.

La acest pacient electrocardiograma și examenul Doppler au identificat HP de formă severă (presiunea sistolică în artera pulmonară 80mmHg, medie - 54 mmHg), hipertrofie importantă a peretelui liber ventricular drept (12 mm) și cavitatea ventriculară dreaptă sever dilatăată (diametrul diastolic transvers: 50-51 mm). Regurgitare tricuspidiană severă (gradul 4) și mitrală moderată (gradul 1-2). Trunchiul arterei pulmonare dilatat (42mm). Diametrul diastolic al ventriculului stâng a fost în limite normale (28mm). Septul interventricular plat în sistolă și diastolă, aspect sugestiv pentru presiunea sistolică mare în ventriculul drept și artera pulmonară.

Valvele mitrală și aortică au fost normale.

Nu au fost diagnosticate șunturi intracardiacе (defect septal interatrial, defect septal interventricular) sau extracardiacе (canal arterial permeabil). Nici formațiuni în cavitățile drepte cardiace, lumen liber al trunchiului arterei pulmonare și ramurilor sale nu au fost diagnosticate. Investigațiile asociate și examenul clinic au stabilit diagnosticul de *hipertensiune pulmonară idiopatică de formă severă (presiunea sistolică în artera pulmonară 80mmHg). Insuficiență ventriculară dreaptă. Clasa funcțională II-III NYHA*.

Cateterismul cardiac drept a fost indicat pentru confirmarea diagnosticului și pentru evaluarea rezervei vasodilatatoare (test cu prostaglandină E₁ sau adenozină). Evaluarea reactivității vasodilatatoare a sistemului arterial pulmonar este necesară „titrării” tratamentului cu substanțe blocante al canalelor de calciu.

Presiunea sistolică în artera pulmonară, estimată în timpul cateterismului cardiac a fost de 102 mmHg, medie - 73 mmHg. Nu au fost decelate șunturi intracardiacе. Canal arterial obliterat.

Indicațiile cateterismului cardiac la pacienții cu hipertensiune pulmonară sunt [14]:

- Confirmarea diagnosticului de HP idiopatică (presiunea capilară pulmonară normală; creșterea PAP);

- Estimarea severității hipertensiunii pulmonare;
- Excluderea altor cauze;
- Evaluarea rezervei vasodilatatoare (vasodilatare acută indusă de substanțe vasoactive: NO, Prostaciclina, Adenozină);

- Inițierea terapiei parenterale cu substanțe vasoactive pulmonare (proctaciline).

Angiografia pulmonară *nu este* indicată la bolnavii cu presiune sistolică în artera pulmonară semnificativ crescută (procedura comportă un risc crescut). Indicația sa în hipertensiunea pulmonară este de excludere a hipertensiunii pulmonare de cauză tromboembolică și doar atunci când datele testelor non-invazive sunt insuficiente.

Biopsia pulmonară („ultima” metodă de diagnostic) - este indicată dacă etiologia hipertensiunii pulmonare rămâne discutabilă [12].

Tehnici noi non-invazive sunt rezonanța magnetică, angiografia pulmonară și CT toracică de înaltă rezoluție.

Pronosticul pacientului nu este unul bun. În acest caz, *factorii ai pronostic nefavorabil* sunt:

1. Hipertensiunea pulmonară severă (PAP medie 73 mmHg) ;
2. Disfuncția ventriculului drept;
3. Absență răspunsului vasodilatator la testul cu Adenozină (absența rezervei vasodilatatoare);
4. Prezența tahicardiei în repaus.

La pacienții cu HP idiopatică predicția evoluției bolii este destul de dificilă, dar în general se corelează cu simptomele și cu testele de evaluare a presiunii în artera pulmonară și a funcției VD [5].

Factorii predictivi ai pronosticului favorabil sunt:

1. Simptomele de expresie medie;
2. Funcția cardiacă în limite normale;
3. Rezervă vasodilatatoare bună (¼ din pacienții cu hipertensiune pulmonară răspund bine la tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu).

Rich S. consideră că la pacienți cu HP idiopatică severă (în absența rezervei vasodilatatoare) media duratei de viață după stabilirea diagnosticului este de 2,8 ani [9]. Tratamentul cu substanțe vasodilatatoare pulmonare poate prelungi durata de viață (cca 10 ani).

După datele lui Mclaughlin V. [5], rata de supraviețuire cu HP idiopatică variază considerabil (cel mai vârstnic supraviețuitor cu HP idiopatică este o femeie de 68 de ani, supravegheată de aproximativ 22 de ani) în funcție de severitatea hipertensiunii pulmonare și gradul de alterare a funcției cardiace. Rata de supraviețuire la HP idiopatică severă, tratată cu substanțe vasodilatatoare pulmonare (prostaciline de termen lung) este de 35% la 5 ani (mortalitate la 5 ani, 65 %).

La pacientul prezentat, tratamentul indicat a avut următoarele scopuri: **1.** profilaxia trombozei *in situ* (arterele mici musculare); **2.** ameliorarea parametrilor hemodinamicii centrale (mai ales ai FCC); **3.** profilaxia retenției de lichide. Au fost indicate: activitatea fizică de tip aerob (intensitatea acceptată în funcție de capacitatea de efort); dietă cu ușoară restricție de sare; anticoagulante orale (fenilină, 30 mg/zi); IEC enalapril (2,5 mg/zi) în combinație cu un blocant a canalelor de calciu - verapamil (120-160mg/zi) și ulterior, peste 2 săptămâni, a fost administrat analogul prostaglandinei E₁ vasaprostan - 20-40 μg/zi ,i/v.

După 2 săptămâni de tratament cu enalapril în combinație cu verapamil s-a constatat reducerea semnificativă cu 10% a PSAP, a rezistenței pulmonare cu 24%. Suplimentarea acestei formule prostaglandinei ne-a permis să reducem PSAP cu 15,5 %, iar rezistența pulmonară cu 28 %. FCC a rămas practic neschimbată sub acțiunea vasaprostanului.

Indicațiile tratamentului vasodilatator oral cu substanțe blocante ale canalelor de calciu sunt pacienții cu hipertensiune pulmonară și răspuns vasodilatator acut (teste de apreciere a rezervei vasodilatatoare) la NO, prostaciline, adenozină - test efectuat înainte de inițierea tratamentului vasodilatator [8,10,11,13].

La aproximativ 25% din pacienții cu HP idiopatică este înregistrat un răspuns vasodilatator acut. Acești bolnavi sunt candidați pentru tratamentul cu substanțe blocante ale canalelor de calciu administrat în doze mari (diltiazem, 900 mg/zi, nifedipină, 250 mg/zi).

Contraindicațiile administrării acestor substanțe sunt: indicele cardiac diminuat și presiunea în atricul drept >15mmHg. Criterii de evaluare a eficacității tratamentului sunt: îmbunătățirea calității vieții și creșterea ratei de supraviețuire.

La momentul actual, tratamentul vasodilatator pulmonar special este prezentat de 3 substanțe aprobate cu acțiune vasodilatatoare pulmonară: prostaciline (PGI₂, epoprostenol) - administrare intravenoasă; treprostinil (remodulin) - administrare intravenoasă, bosentan (trancleer) - administrare orală [1,3,6,7]. Indicațiile de administrare sunt similare celor pentru substanțele cu acțiune de blocare a canalelor de Ca.

Indicația pentru transplantul de cord-pulmon sau de transplant pulmonar este HP severă asociată cu disfuncție ventriculară semnificativă, clasa funcțională III-IV NYHA, ineficiența tratamentului vasodilatator pulmonar [125,138,139,164] .

Pacientul prezentat urmează a fi examinat periodic în condiții de staționar. Indicii monitorizați vor fi: starea clinică, evoluția capacității de efort, evoluția calității vieții, evaluarea ecocardiografică a presiunii sistolice în artera pulmonară și a funcției ventriculului drept [23,24] și stâng.

Complicațiile anticipate: tromboza pulmonară *in situ* și agravarea HP, insuficiență ventriculară dreaptă avansată, edeme inferioare, revărsat pleural, ascită, deces în urma insuficienței cardiace progresive.

Rezumat: A fost prezentat un caz clinic (bărbat, 23 ani) de HP idiopatică severă, complicată de suferință ventriculară dreaptă, clasa funcțională II-III NYHA.

De consemnat faptul, că diagnosticul clinic de suferință a VD a fost confirmat electrocardiografic; radiografia toracică a fost compatibilă cu diagnosticul HP. Examenul ecocardiografic a fost esențial pentru diagnosticarea și aprecierea severității HP. Au fost excluse cauzele cardiace care pot determina creșterea presiunii sistolice în artera pulmonară (HP secundară). Cateterismul cardiac a confirmat hipertensiunea pulmonară și tipul hipertensiunii.

Evoluția imediată ar putea fi relativ bună, *prognosticul* tardiv este nefavorabil, dar tratamentul medicamentos este limitat. Complicațiile pe viitor sunt direct dependente de accentuarea HP și agravarea insuficienței ventriculare drepte.

5.5. Concluzii la capitolul 5

1. La pacienții cu BPOC utilizarea blocatorului receptorilor angiotensinei II valsartan (nortivan) și a β - blocantului ultraselectiv de generația a treia nebivolol (nebilet) nu duce la agravarea permeabilității bronșice.

2. Tratamentul de scurtă durată cu *valsartan* reduce considerabil presiunea sistolică și medie în artera pulmonară și în paralel mărește timpul de accelerare a fluxului pulmonar, prin care se ameliorează sesizabil funcția endotelială, capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO, rezistența bronșică totală și toleranța la efort fizic, ceea ce este foarte important pentru supraviețuirea pacienților cu BPOC.

3. Tratamentul de scurtă durată cu *nebilet* ameliorează considerabil indicatorii funcției endoteliale, acționează benefic asupra rigidității peretelui arterial al vaselor pulmonare mici și medii și astfel se reduce ponderea complicațiilor vasculare.

4. La pacienții cu bronhopneumopatii obstructive cronice, asociate cu hipertensiune arterială de gradul 2 și insuficiență cardiacă ușoară-moderată (clasa NYHA I-II), inhibitorii enzimei de conversie a AT II *enalapril, moexipril și fosinipril* reușesc după 2 luni de tratament să coboare nivelul mediu al tensiunii arteriale considerabil, reduc valorile presiunii sistolice și medii în artera pulmonară și rezistenței vasculare pulmonare.

5. Estimarea calitativă și cantitativă a formei fluxului sistolic în orificiul valvei pulmonare și în tractul de ejecție al VD ne permite să diagnosticăm oportun prezența hipertensiunii pulmonare la pacienți cu bronhopneumopatii obstructive cronice, tratați cu inhibitorii enzimei de conversie a AT II.

6. Indicat în doze mici 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.

7. Monoterapia hipertensiunii pulmonare idiopatice severe cu inhibitorul selectiv al fosfodiesterazei *cu sildenafil* pe parcursul a 4 luni în 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 prin refractaritatea individuală a pacientei la acest grup de medicamente, dar acest fapt sugerează necesitatea de a lua în calcul asemenea eșecuri în tratamentul formelor severe de HP idiopatică la tineri.

8. Hipertrofia ventriculară dreaptă este un semn tardiv și neobligatoriu al dereglărilor hemodinamicii centrale și celei pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatii obstructive cronice și hipertensiune arterială, ceea ce aduce la apel ipoteza, că factorul definitiv în instalarea dereglărilor hemodinamicii pulmonare este creșterea stabilă a presiunii sistolice și medii în artera pulmonară.

6. SINTEZA REZULTATELOR

BPOC constituie una din cauzele principale ale morbidității și mortalității în societatea actuală, și prezintă o problemă economică și socială importantă, fără nici o tendință spre ameliorare [29]. Conform unor cercetări, răspândirea BPOC în lume la persoanele cu vârsta de peste 40 ani constituie 10% (11,8% bărbați și 8,5% femei) [203,204]. Toate acestea conturează semnificația problemei BPOC în pneumologie și medicina clinică în totalitate.

BPOC este privită ca o maladie cu evoluție progresivă a dereglărilor funcționale respiratorii, afectul în sine fiind determinat esențial de reacția inflamatorie a țesutului pulmonar la acțiunea iritantă a agenților patogeni și a gazelor inspirate [29]. În definiție se pune accentul de fond pe manifestările bronhopulmonare. Cu toate acestea, în ultimii ani au loc discuții la tema impactului mai multor precondiții extrapulmonare în evoluția BPOC, cum ar fi inflamația sistemică, disfuncția musculaturii scheletice, dereglările cardiovasculare, reducerea masei corporale, osteoporoza, anemia [29]. În acest context prezența manifestărilor extrapulmonare în BPOC permite definirea BPOC ca o maladie sistemică [18].

Disfuncțiile cardiovasculare sunt considerate drept complicații grave ale BPOC, care condiționează severitatea evoluției clinice a bolii și influențează semnificativ cursul maladiei [45,69,86]. Apariția semnelor de hipertensiune pulmonară la bolnavii cu BPOC certifică o progresare severă a procesului pulmonar. Supraviețuirea acestor pacienți scade semnificativ [72]. Aproape din 40% cazurile BPOC apar semne de hipertrofie ventriculară dreaptă, care reflectă creșterea presiunii în artera pulmonară și se depistează la autopsie. Merită de subliniat, că valorile presiunii în circuitul mic (în artera pulmonară) au influențat considerabil pronosticul, în comparație cu gradul hipoxemiei și hipercapniei.

Posibilitățile măsurării non-invazive a presiunii în artera pulmonară cu aplicarea Doppler-Echocardiografiei au lărgit semnificativ spectrul efectiv al cercetărilor în această direcție. Totodată, nu este studiat definitiv mecanismul patofiziologic, care provoacă apariția hipertensiunii pulmonare și care duce la progresarea insuficienței ventriculului drept.

Tratamentul hipertensiunii pulmonare la bolnavii cu BPOC crează greutăți considerabile. Relativ recent au fost efectuate cercetări dedicate studierii calităților mecanice ale arterelor la bolnavii cu maladii respiratorii [13,61]. Însă aspectele clinico-patogenice și funcționale ale acestor dereglări sunt diferite și studiate insuficient.

Nivelul presiunii în artera pulmonară este nu numai un factor prognostic, dar ci 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 presiunii medii în artera pulmonară, înregistrat în stare de repaus > 18mmHg, este un factor mult mai relevant și mai independent de creșterea a riscului de spitalizare ($p=0,001$)[12]. O consecință destul de importantă a acestei legături este posibilitatea de a identifica cei mai vulnerabili pacienți, care au nevoie de tratamente mai agresive, precum și de a corecta în regim activ hipertensiunea pulmonară la pacienții cu BPOC, ceea ce poate îmbunătăți semnificativ statutul funcțional și reduce numărul de spitalizări în secțiile de profil [2,5,12,14].

Modificările rigidității arteriale sunt realmente importante din punct de vedere pronostic, cât și pentru a ghida abordarea terapeutică la bolile aparatului respirator [40;57]. Rezultativ tematica privind diagnosticul și terapia complicațiilor cardiovasculare în evoluția BPOC este considerată extrem de actuală.

Până în prezent nu sunt clar conturate mecanismele de dezvoltare și nici nu se cunosc definitiv indicii riscului de formare a hipertensiunii pulmonare la bolnavii cu BPOC. De exemplu nu este pe deplin elucidat rolul disfuncției endoteliale în patogenia hipertensiunii pulmonare și a hipertensiunii arteriale sistemice, a dereglărilor hemodinamicii intracardiace. Și asta în condiția când fiind recunoscută la etape precoce disfuncția endoteliului este supusă corecției [17]. Lipsa unei evaluări integrale și complexe a sistemului cardiovascular la pacienții cu BPOC este principalul motiv al diagnosticului tardiv, al tratamentului și profilaxiei ineficiente a patologiei cardiovasculare suprapuse.

Mecanisme de lansare a *disfuncției endoteliale* la HP a pacienților care suferă de BPOC, necesită studii ulterioare, pentru a reuși ordonarea unei terapii patogenetic argumentate a BPOC cu scopul prevenirii HP. Produsele de ardere a tutunului sunt considerate drept unul din cei mai importanți triggeri ai disfuncției endoteliale. Drept dovadă, la fumători a fost demonstrată scăderea considerabilă a NO-sintazei.

Știința națională și sănătatea publică nu dispun de date statistice despre incidența hipertensiunii pulmonare printre bolnavii cu BPOC (care se adresează după asistență medicală specializată), la fel nici de date plauzibile cu referire la caracteristicile clinico-patogenice ale hipertensiunii pulmonare și la posibilitățile de optimizare a tratamentului ei la bolnavii cu BPOC (de exemplu, prin aplicarea medicamentelor cu acțiune asupra stării funcționale a endoteliului și presiunii arteriale).

Lacunele de cunoaștere consemnate la acest domeniu ne-au sugerat oportunitatea și rațiunile unui studiu științific atent și ancorat a problematicii ce ține de diagnosticul plinar și optimizarea tratamentului clinico-patogenic al hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC.

Astfel s-a inițiat un studiu monocentric, randomizat și controlat care s-a efectuat în baza clinică a I.M.S.P. Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”. Cercetările au încadrat 156 pacienți cu BPOC, care au fost divizați în loturi de comparație: cei cu tratament tematic și de referință. 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.

Au fost utilizate metode de investigare clinică, funcțională, biochimică, radiologică, microbiologică și metoda bronhologică. Funcția pulmonară a fost studiată prin aplicarea body-pletismografiei, spirografiei, determinarea capacității de difuzie pulmonară pentru CO. Au fost cercetați parametrii metabolismului gazos; funcția endotelială - prin Duplex ultrasonor de rezoluție înaltă, fotopletismografie computerizată și prin metoda citologică. Rezultatele studiului au fost prelucrate statistic.

Am cercetat unele caracteristici epidemiologice ale fenomenului BPOC în temeiul fluxului de bolnavi cu asemenea afecțiuni care se adresează serviciului de referință din țară - în secția consultativă a IMSP Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”. Astfel în anii 2012-2013 au fost efectuate 6274 vizite medicale privind maladii pulmonare nespecifice, dintre care 4797 în legătură cu boli pulmonare nespecifice cronice. Diagnosticul BPOC a fost confirmat sau emis primar la 1045 de cazuri. Astfel, bronhopneumopatia cronică obstructivă a fost motivul de adresare după asistență medicală înalt specializată la 16,7% din pacienții cu patologie pulmonară nespecifică și la 21,8% din cei cu boală pulmonară nespecifică cronică.

Studierea structurii bolnavilor cu BPOC, care s-au adresat după asistență medicală înalt specializată a demonstrat, că au predominat pacienții cu limitarea fluxului de aer ce corespunde GOLD₃ și GOLD₄, incluși în baza unui prag fix de 0,70 în criteriile de evaluare a raportului post-bronhodilatator ($FEV_1/FVC < 0,70$). În structura pacienților cu BPOC cu limitarea fluxului de aer corespunzătoare GOLD₂ au fost 28%. Pacienții cu limitarea fluxului de aer ce corespunde GOLD₁ au fost unici. Din bolnavii cu BPOC care s-au adresat după asistență medicală înalt specializată 17,5% au fost spitalizați în clinică, inclusiv în secția de Anestezie și Terapie Intensivă.

În cercetarea efectuată am constatat prevalarea covârșitoare a sexului masculin (98,1%), bărbați cu vârsta de peste 55 ani (69,5%). Unul din factorii predominanți al riscului de dezvoltare a BPOC s-a constatat a fi fumatul, iar 86,5% din cei investigați erau fumători, dintre care 48,9% pacienți au abandonat acest viciu pe parcursul bolii. Exacerbarea BPOC contribuie la progresarea rapidă a bolii, reduce calitatea vieții. Riscul crescut (≥ 2 ori/an) al exacerbărilor BPOC a fost direct proporțional cu severitatea bolii, care în tipul B al BPOC a constituit 18,75%, iar tipul C -

72,4%, iar în tipul D - 97,47%. Deci tipul B se caracterizează prin frecvență joasă a exacerbărilor (≤ 1 ori/an), bolnavii având indici satisfăcători ai VEMS - $51,98 \pm 1,97\%$ și o simptomatice exprimată în scara mMRC >2 puncte, suma testului CAT ≥ 10 puncte. Tipul C este caracterizat de un risc sporit de evoluție nefavorabilă (VEMS - $33,2 \pm 1,6\%$), numărul acutizărilor este ≥ 2 pe an, dar cu o simptomatice neînsemnată. Tipul D al BPOC comportă un risc sporit de evoluție nefavorabilă a bolii, numărul exacerbărilor este ≥ 2 ori pe an și cu simptomatice intens pronunțată.

La gruparea pe fenotipuri au fost formate 3 grupe de pacienți: cei cu semne de emfizem - fenotipul emfizematos (19,24%); cu semne de bronșită - fenotipul bronșitic (42,30%), și cei care combină cele două forme de boală - fenotipul mixt (38,46%). Pacienții cu emfizem manifestau BPOC de stare mai gravă. La fenotipul emfizematos masa corporală era redusă în exprimare absolută și ca coeficient redus IMC. Pentru tipul emfizematos este caracteristică hiperinflația marcată. În acest grup se observă valori mai reduse ale VEMS, testului Tiffeneau și capacității de difuzie pulmonară. Presiunea sistolică din a. pulmonară se deosebea în grupe ne semnificativ.

Prin compararea manifestărilor clinice și a variantelor de evoluție a procesului pulmonar au fost delimitate o serie de particularități ale formării hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC.

Astfel, dereglări mai severe ale funcției de ventilație pulmonară aveau pacienții cu BPOC de tip emfizematos decât pacienții cu tablou clinic dominat de bronșita cronică, dar PSAP era la același nivel ($42,37 \pm 0,95$ mmHg, $42,92 \pm 1,15$ mmHg; $p > 0,05$). Valori mai crescute ale PSAP ($45,00 \pm 1,08$ mmHg) s-au estimat la pacienții cu forma mixtă a BPOC, ceea ce ar corespunde unei hipertensiunii pulmonare ușoare.

Analiza parametrilor funcționali ai respirației pulmonare și ai capacității de difuzie pulmonară la pacienții cu BPOC moderate, grave și severe relevă declinul acestor indicatori în dependență de gradul severității BPOC ($p < 0,05$). S-a constatat accentuarea de expresie a hipertensiunii pulmonare în dependență de gradul hipoxemiei. Creșterea hipertensiunii pulmonare în funcție de severitatea BPOC constituie $+3,2\%$ în BPOC severe ($p > 0,05$) în comparație cu BPOC moderate, unde creșterea este de $+1,4\%$ ($p > 0,05$).

Progresiunea modificărilor funcționale pulmonare duce la schimbări în circuitul mic cu accentuarea presiunii în artera pulmonară. Exprimarea hipertensiunii pulmonare în funcție de evaluarea integrală a BPOC a constatat creșterea ușoară a PSAP de la 41,51 mmHg în tipul B până la 45,85 mmHg în tipul D ($+4,3$ mmHg) ($p > 0,05$).

Urmărind dereglările funcției de ventilație pulmonară, a factorului pulmonar și PSAP la pacienții cu BPOC, se atestă creșterea obstrucției bronșice (R_{tot} , R_{eff} , RV/TLC) și diminuarea volumelor dinamice (VEF_1 , PEF), statice (RV , TLC) și a transfer-factorului pulmonar ($DLCO_c$, $DLCO_c/VA$) la pacienții cu hipertensiune pulmonară moderată, ceea ce înseamnă, că la pacienții cu hipertensiune pulmonară moderată structurile elastice sunt mai puternic afectate.

Tendința de diminuare a capacității pulmonare totale ($TLC=112,87\pm 29,71\%$) prin reducerea vizibilă a transferului gazos prin membrana alveolo-capilară ($DLCO_c=45,83\pm 2,54\%$) poate fi interpretată drept un proces activ de pneumoscleroză (cu sclerozarea vaselor pulmonare) și progresare a emfizemului pulmonar.

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

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

Analiza toleranței la efort fizic în dependență de fenotipul BPOC a demonstrat, că cele mai semnificative modificări s-au observat la pacienții cu boală de tip emfizematos și mixt. Ca și parametrii hemodinamicii centrale și pulmonare, rezultatele analizei toleranței la efort fizic în funcție de severitate (tip BPOC conform GOLD) au relevat, că în grupul D, comparativ cu grupurile B și C, toți indicatorii cantitativi erau mult mai diminuați ($p < 0,05$).

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 cardio-vasculare și BPOC. Modificările rigidității arteriale au nu doar valoare

pronostică, ci și sugerează abordările terapeutice în raport cu afecțiunile aparatului respirator.

Conform studiilor citologice ale endoteliului vascular, la 86,7% din pacienții cu BPOC se diagnostichează disfuncție endotelială, iar modificările structurale din artera pulmonară se corelează cert cu valorile PSAP și cu semnele funcționale de hiperinflație a plămânilor. Rolul nivelului PMAP *nu este dominant* în dezvoltarea hipertrofiei ventriculare drepte, în schimb RVP influențează semnificativ nivelului PMAP și PSAP (24%). Impactul clasei funcționale de insuficiență cardiacă (NYHA) este de asemenea unul considerabil (38%).

La etapele incipiente ale BPOC are loc lezarea intimei vasculare pulmonare, iar odată cu progresiune BPOC, în prezența hipoxiei alveolare severe, cu insuficiența eliminării de către endoteliul vascular a factorilor de relaxare, se dezvoltă hipertrofia stratului muscular al peretelui vascular (sau remodelarea peretelui vascular). În pofida modificărilor funcționale pronunțate din plămâni - dereglările severe obstructive, hiperinflația pulmonară, scăderea capacității de difuzie pulmonară, creșterea PSAP este de un caracter moderat și constituie 97%.

Un interes deosebit prezintă corelarea semnificativă și fidelă între nivelului 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 ($r=-0,66$, $p=0,001$).

Analiza de corelare a subliniat corespondențe ale hiperinflației pulmonare cu remodelarea arterelor pulmonare, precum și cu apariția semnelor certe de HP. Doar pe fundalul unor modificări obstructive pronunțate cu semne funcționale de emfizem pulmonar (hiperinflația pulmonară, scăderea raportului DLCOc/VA) se poate afișa și HP. Cea mai puternică corelare la pacienții cu BPOC în faza de remisie se atestă între PMAP și RV/TLC ca marker al hiperinflației (emfizemului) ($r=0,37$) și Reff ($r=0,39$) ca indicator al dereglărilor obstructive. Criteriul de pronostic al nivelului PMAP>25 mmHg sunt RV/TLC de >50% și Reff de <48% din valorile cuvenite. Indicii RV/TLC și Reff pot fi utilizați în calitate de screening diagnostic al HP prezente la pacienții cu BPOC în faza de remisiune. Creșterea PMAP și PSAP este însoțită de scăderea neliniară a indicilor de viteză a respirației pulmonare. La valorile VEMS de sub 50%, PMAP crește cu peste 26 mmHg.

Cercetarea endoscopică a bronhiilor a afișat leziuni inflamatorii la toți bolnavii cu BPOC studiați. Endobronșita catarală a fost remarcată mai frecvent (68,8%) la pacienții cu BPOC de evoluție severă, iar endobronșita purulentă a prezentat o cotă mai ridicată în cazul BPOC de evoluție gravă (46,4%). Sistematizarea semnelor endoscopice la bolnavii cu BPOC a delimitat

informații suplimentare cu referire la particularitățile de evoluție a procesului inflamator din bronhii. La pacienții cu BPOC de evoluție moderată și severă (tip B și tip C) la care este asociată o HP ușoară, bronhoscopic nu s-au depistat leziuni morfofuncționale avansate și nici deosebiri semnificative cu tabloul endoscopic relevat la pacienții cu BPOC de forme ușoare. În BPOC de evoluție severă (tip D) ce se asociază cu HP moderată (PSAP>55 mmHg) endoscopic au fost evidențiate semne morfo-funcționale ce aderă la mecanismele patologice de dezvoltare al HP precum sunt deformările orificiilor bronhiilor lobare, segmentare (60%; $p<0,05$) și edemul mucosal, care are tendință de creștere în BPOC de evoluție severă (48,2%), comparativ cu BPOC de evoluție gravă (20,6%). Simptomul de bază al dereglărilor obstrucției bronșice la pacienții cu BPOC de evoluție severă este colapsul traheii și bronhiilor. Pentru evaluarea corectă a tabloului endoscopic al bronhiilor, precizarea diagnosticului și alegerea adecvată a tratamentului este necesar de luat în calcul nu doar tabloul endobronșitei, dar și fiecare simptom endoscopic în parte.

Până în prezent blocanții SRAA se indică nemotivat de rar, uneori numai la BPOC cu insuficiență cardiacă manifestă sau cu HTA asociată. Se impune precizarea exactă a categoriei de pacienți și la ce etape ale BPOC utilizarea acestor medicamente este cea mai optimă. Există doar puține lucrări, ce au demonstrat efectul antiremodelator al inhibitorilor enzimei de conversie a AT II în dependență de gradul HP. Eficacitatea blocadei SRAA de lungă durată (este foarte important nu efectul hemodinamic, ci acel *neuro-umoral*) la pacienții ce suferă de cardiopatie pulmonară și BPOC denotă participarea acestui mecanism universal în modelarea miocardului. 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 anticipat, 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.

În principiu s-a urmărit eficacitatea și siguranța a două medicamente - *valsartan* și *nebivolol*. La pacienții cu BPOC cu evoluție moderat-severă utilizarea antagonistului angiotenzinei II valsartan nu afectează permeabilitatea bronșică. Tratamentul de scurtă durată cu valsartan reduce considerabil presiunea sistolică și medie din artera pulmonară, în paralel cu creșterea timpului de accelerare a fluxului pulmonar. Valsartan ameliorează sesizabil funcția

endotelială vasculară, capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO, rezistența bronșică totală și toleranța la efort fizic, ceea ce favorizează supraviețuirea pacienților cu sindrom bronho-obstructiv avansat. La pacienții cu BPOC și hipertensiune arterială utilizarea β -blocantului ultraselectiv de generația a treia *nebivolol* nu afectează permeabilitatea bronșică și ameliorează considerabil starea hemodinamicii centrale și celei pulmonare.

În premieră în Republica Moldova a fost realizat un studiu avizat privind frecvența, particularitățile de stabilire, evoluție și manifestările clinice ale HP la pacienții cu BPOC, precum și relația între HP și severitatea hipoxemiei, disfuncția endotelială, dereglările ventilației pulmonare și ale capacității de difuziune a plămânilor și stadiul clinic al BPOC.

În premieră a fost analizată acțiunea valsartanului și nebivololului, inhibitorilor enzimei de conversie a AT II enalaprilului, moexiprilului și fosinoprilului asupra funcției endoteliale și a tensiunii arteriale, fiind evaluată posibilitatea utilizării lor în prevenirea și tratamentul HP la pacienții cu BPOC. În premieră a fost realizată clasificarea semnelor endoscopice din bronhii care reflectă particularitățile evoluției clinice a BPOC.

Au fost optimizate metodele de diagnostic funcțional și regimurile farmacoterapiei, destinate pentru aplicare în activitatea serviciilor de ftiziopneumologie, a medicilor de familie, medicilor din diagnostic funcțional.

Metodele optimizate de diagnostic funcțional și regimurile de farmacoterapie de formulă nouă sunt aplicate la IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” și IMSP Centrul Republican de Diagnosticare Medicală.

CONCLUZII GENERALE

1. Hipertensiunea pulmonară se constată la **toți** pacienții cu BPOC (HP ușoară - la 89% pacienți, HP moderată - la 11% pacienți). Majorarea presiunii din artera pulmonară 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 [242,245,259].

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 [226,239,247].

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) [234,240,251,252].

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 sindromul 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 [237,238].

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 ventriculului drept ($r = -0,925$,

$p=0,0001$), 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 fidelă 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 [236,249].

6. Tratamentul cu antagonistul receptorilor angiotensinei II *valsartan* reduce semnificativ presiunea sistolică 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 [241,248].

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 [224,226].

8. La pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică asociată cu hipertensiune arterială de gradul II și insuficiență cardiacă ușoară-moderată (clasă 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 presiunii sistolice medii în artera pulmonară, efecte remarcate după 2 luni de tratament paralel cu îmbunătățirea difuziei alveolo-capilare pentru CO [225,254,255].

9. Indicat 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 [235,256].

10. Estimarea calitativă și cantitativă a fluxului sistolic de la nivelul orificiului valvei pulmonare și în tractul de ejeție a VD permite de fapt recunoașterea hipertensiunii pulmonare la pacienți cu bronhopneumopatii obstructive cronice. Hipertrofia ventriculară dreaptă 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 [251,252].

11. Monoterapia hipertensiunii pulmonare idiopatice severe 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 [250,253,257,258,260].

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 cardio-vasculare și BPOC. Modificările rigidității arteriale au nu doar valoare pronostică, ci și sugerează abordările terapeutice în raport cu afecțiunile aparatului respirator [236,249].

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 anticipat, 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 [225,254,255].

14. Metodele noi clinico-diagnostice elaborate și argumentate științific permit diagnosticarea corectă a formelor hipertensiunii pulmonare 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. Implementarea argumentată în practica de diagnostic funcțional și în serviciul pneumologic a investigațiilor noi funcționale în vederea facilitării diagnosticului și pronosticului supravețuirii pacientului a permis personificarea evidenței clinice a pacienților cu BPOC și patologia cardiopulmonară mixtă și optimizarea tratamentului etiopatogenetic conservator [226,236,242,245,252].

Recomandări practice

1. În rezultatul efectuării cercetărilor științifice rezultatele dobândite ne vor permite să îmbunătățim diagnosticarea precoce a dereglărilor hemodinamicii în circuitul mic, hipertensiunii pulmonare și disfuncției ventriculului drept la etapele stabilirii și progresării patologiei pulmonare obstructive și mixte cardio-pulmonare. Rezultatele cercetărilor ne vor oferi posibilități noi pentru optimizarea eficacității măsurilor curative, orientate la prevenirea dezvoltării schimbărilor ireversibile a sistemului cardio-vascular în BPOC.

2. Se recomandă aplicarea metodelor neinvazive (fotopletismografie computerizată și Duplex ultrasonor de rezoluție înaltă) în estimarea disfuncției endoteliale în BPOC, ce ne permite să elucidăm opiniile despre patogenia modificărilor structural-funcționale a cordului (în deosebi a ventriculului drept) în patologia pulmonară și îndeosebi pentru ajustarea tratamentului medicamentos adecvat.

3. Dinamică parametrilor transfer-factorului plămânilor 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 vasaprostan 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 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 pacienților cu BPOC și hipertensiunea pulmonară avansată.

Bibliografie

1. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Thorax*, 1981; nr. 36: p.752-758.
2. Zielinski J., Mac Nee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. In: *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 1997; nr. 52: p. 43-47.
3. Simonneau G., Galie N., Rubin L.J. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. In: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004; nr. 43(12, suppl. S): p. 5S-12S.
4. Weitzenblum E., Demedts M. Treatment of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Eur. Respir. Mon.*, 1998, nr. 7: p. 180-188.
5. Hida W., Tun Y., Kikuchi Y. et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. In: *Respiration*, 2002; nr. 7: p. 3-13.
6. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. In: *Heart*, 2003; nr. 89; p. 225-230.
7. Mac Nee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; nr. 150, p. 833 - 852, 1158-1168.
8. Thabut G., Dauriat G., Stern J.B. et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. In: *Chest*, 2005; nr. 127, p. 1531-1536.
9. Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005; nr.172, p. 189-194.
10. Burrows B., Kettel L.J., Niden A.H. et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. In: *N. Engl. J. Med.*, 1972, nr. 286, p. 912-918.
11. Scharf S.M., Iqbal M., Keller C. et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002; nr. 166, p. 314-322.
12. 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. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; nr. 159, p. 158-164.
13. Harris P., Heath D. Normal variations in pressure and flow. In: Harris P, Heath D., eds. *The human pulmonary circulation*. 3-rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986, p. 149-160.
14. Weitzenblum E., Sautegeau A., Ehrhart M. et al. Long - term course of pulmonary arterial pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Am. Rev. Respir. Rev.*, 1984; nr. 130, p. 993-998.

15. Bergofsky E.H., Holtzman S. A study of the mechanisms involved in the pulmonary arterial pressor response to hypoxia. In: *Circ. Res.*, 1967, nr. 20, p. 506-519.
16. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in COPD. *Monaldi Arch. In: Chest Dis.*, 2003, nr. 59, p. 250-253.
17. Barberâ J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Eur. Respir. J.*, 2003, nr. 21, p. 892-905.
18. Cherniaev A., Samsonova M., Avdeev S., Bazarov D. Pulmonary vascular remodeling in COPD versus bronchial asthma. In: *Eur. Respir. J.*, 2003, nr. 22(suppl.45), p. 82.
19. Nakamura A., Kasamatsu N., Hashizume I. et al. Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. In: *Respiration.*, 2000, nr. 67, p. 502-506.
20. Weitzenblum E., Chaouat A. Hypoxic pulmonary hypertension in man: what minimum daily duration of hypoxaemia is required? In: *Eur. Respir. J.*, 2001, nr. 18, p. 251-253.
21. Matthay R.A., Schwarz M.I., Ellis J.H. et al. Pulmonary artery hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: determination by chest radiography. In: *Invest. Radiol.*, 1981, nr. 16, p. 95-100.
22. Klinger J.R., Hill N.S. Right ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: evaluation and management. In: *Chest.*, 1991, nr. 99, p. 715-723.
23. Naeije R., Tobricki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. In: *Eur. Respir. J.*, 1995, nr. 8, p. 1445-1449.
24. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. In: *Circulation*, 1983, nr. 68, p.302-309.
25. Yock P.G., Popp R.L. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultra sound in patients with tricuspid regurgitation. In: *Circulation*, 1984, nr. 70, p. 657-662.
26. Higham M.A., Dawson D., Joshi J. et al. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD. In: *Eur. Respir. J.*, 2001, nr. 17, p. 350-355.
27. Chemla D., Castelain V., Herve P. et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. In: *Eur. Respir. J.*, 2002, nr. 20, p. 1314-1331.
28. Raeside D.A., Brown A., Patel K.R. et al. Ambulatory pulmonary artery pressure monitoring during sleep and exercise in normal individuals and patients with COPD. In: *Thorax*, 2002, nr. 57, p. 1050-1053.
29. Zielinsky J., Hawrylkiewicz L, Goreika D. et al. Captopril effects on pulmonary and systemic hemodynamics in chronic cor pulmonale. In: *Chest*, 1986, nr. 90, p. 562-565.

30. Kanazawa H., Okamoto T., Mirata K. et al. Deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene are associated with pulmonary hypertension evoked by exercise challenge in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000; nr. 162, p. 35-1238.
31. 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. In: *Thorax*, 2003, nr. 58, p. 629-631.
32. Morrell N.W., Higham M.A., Phillips P.G. et al. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Respiratory Research.*, 2005, nr. 6, p.88.
33. Stoli D., Rasch H., Linka A. et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. In: *Eur. Respir. J.*, 2008, nr. 32, p. 619-628.
34. Naieje R. Pulmonary vascular function. In *Pulmonary circulation. Diseases and their treatment.* Ed. Peacock AJ, Rubin LJ, 2 Edition, Arnold, London, 2004, p. 3-12.
35. Humbert M., Morrell N.W., Aecher S.L. et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. In: *Jam Coll Cardiol.*, 2004, nr. 43 (Suppl S), p. 13S-24S.
36. Zhao Y.D., AMPcbell A.I., Robb M., Ng D., Stewart D.J. Protective role of angiotensin-1 in experimental pulmonary hypertension. In: *Circ Res.*, 2003, nr. 92, p. 984-91.
37. Rudge J.S., Thurston G., Yancopoulos G.D. Angiotensin and pulmonary hypertension: cause or cure? In: *Circ Res.*, 2003, nr. 92, p. 947-9.
38. Lee S.D., Shroyer K.R., Markham N.E. et al. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. In: *J Clin Invest.*, 2002, nr. 101, p.927-934.
39. Olschewski H., Seeger W. Physiology of the pulmonary circulation, in *Pulmonary hypertension. Pathophysiology, diagnosis, treatment and development of a pulmonary selective therapy*; eds. Olschewski H and Seeger W, Uni - Med, Bremen, 2002, p. 16-27.
40. Migneault A., Leblac N., Dupuis J. Effects of isolated hyperendothelinemia on the pulmonary circulation. In: *FASEB J.*, 2002, nr. 16, p. 71.
41. MacLean MR., Deuchar GA., Hicks MN. et al. Overexpression of the 5 - hydroxytryptamine transporter gene. Effect on pulmonary hemodynamics and hypoxia induced pulmonary hypertension. In: *Circulation*, 2004, nr. 109, p. 2150-2155.
42. Launy JM., Herve P., Pech K. et al. Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in hypertension. In: *Nat Med.*, 2002, nr. 8, p. 1129-35.

43. Marcos E., Adnot S., Pham MH. et al. Serotonin transporter inhibitors protect against hypoxic pulmonary hypertension. In: *Am J Respir Crit Care Med.*, 2003, nr. 168, p. 487-93.
44. Leuchte H.H., Holzapfel M., Baumgartner RA. et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. In: *J Am Coll Cardiol.*, 2004, nr. 43, p.764-770.
45. Simonneau G., Gallie N., Rubin LJ. et al. Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. In: *J Am Coll Cardiol.*, 2004, nr. 43, p. 5S-12S
46. Humbert M., Trembath R.C., Genetics of pulmonary hypertension: from bench to bedside. In: *Eur Respir J.*, 2002, nr. 20, p. 741-749.
47. Mouthon L., Guillevin L., Hunbert N. Pulmonary arterial hypertension: an autoimmune disease? In: *Eur. Respir.J.*, 2005; nr. 26, p. 986-988.
48. Song Y., Jones J., Beppu H. et al. Increased susceptibility to pulmonary hypertension in heterozygous BMPR2- mutant mice. In: *Circulation*, 2005, nr. 112 p. 553-562.
49. Galie N., Torbicki A., Barst R. et al. Guidelines of diagnoses and treatment of pulmonary arterial hypertension. In: *European Heart Journal*, 2004, nr. 25, p. 2243-2278
50. Peacock A., Rubin L.J. *Pulmonary Circulation Diseases and their treatment*. Second ed., Ed. Arnold, 2004, p. 24-35.
51. McGoon M., Guterman D., Stern V. et al. Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. In: *Chest*, 2004, nr. 126, p. 14-34S.
52. Impey V. et al. Cardiac index is the most important predictor of survival in patients with all types of pulmonary hypertension. In: *Am J Resp Crit Care Med.*, 2002, nr. 165, p. 97.
53. Channik R., Williamson T.L. Diagnostic and treatment of pulmonary arterial hypertension. In: *Cardiol Clin.*, 2004, nr. 22, p. 441-452.
54. Matcovschi S. Dereglări hemodinamice și metode medicamentoase de corijare a lor la diverse etape de formare a cordului pulmonar. Autoref. tezei de dr. hab. în med., Chișinău, 1993. 25 p.
55. Matcovschi S., Nicolenco I., Dumitraș T., Țernă E. Problema corijării dereglărilor hemodinamicii pulmonare în bronhopneumopatia obstructivă cronică (revista literaturii). In: *Arta Medica*, 2009, nr. 5(38), p. 31-37.
56. Fishman A.P. Primary Pulmonary Arterial Hypertension. A look back. In: *J Am Coll Cardiol.*, 2004, nr. 43, p.2-4.
57. Rubin J.L Diagnostic and management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence Based Clinical Practice Guidelines. In: *Chest*, 2004, nr. 126, p. 7-10S.

58. Bogdan M.A., Mitrache M.S., Constantinescu T. Clasificarea, algoritmul diagnostic și aspecte terapeutice recente în hipertensiune arterială pulmonară. In: *Medicina Internă*, 2005, nr. 1, p. 29-40.
59. Simonneau G. Hypertension arterielle pulmonaire. La pris en charge multidisciplinaire. Ed. *Communication Global Sanate*, 2003, p.110-112p.
60. Olschewski H., Seeger W. Pulmonary hypertension, Pathology, diagnosis, treatment and development of a pulmonary-selective therapy, Ed. *Uni - Med*, 2002, p. 220-240.
61. Peacock A., Rubin L.J. Pulmonary Circulation Diseases and their treatment. Second ed., Ed. *Arold*, 2004, p. 218-224.
62. Hoper M.M., Oudiz R.J., Peacock A. et al. End - points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. In: *J Am Coll Cardiol.*, 2004, nr. 43, p. 48-55S.
63. Elliot C.G. Overview of Genetics as presented at the PAH Symposium in Venice. *Advances in Pulmonary Hypertension*, 2003; p. 2-14.
64. Mc Laughlin V.V. Classification and epidemiology of pulmonary hypertension. In: *Cardiol Clin.*, 2004, nr. 22, p. 327-341.
65. Bromberg C., Gatzoulis M. Recent advances in the treatment of pulmonary hypertension. In: *Hell J Cardiol.*, 2005, nr. 46, p. 165-173.
66. Chaterjee K., De Marco T., Alpert J.S. Pulmonary hypertension. Hemodynamic Diagnosis and Management. In: *Arch Intern Med.*, 2002, nr. 162 p. 1925-1933.
67. Julian D.G., Campbell Cowan J., McLenachan J. *Cardiology*, eighth ed., Ed. *Elsevier Saunders*, 2005.
68. *Braunwald's Heart Disease*, 7 th ed., Ed. *Elsevier Saunders*, 2004; p. 1807-1842.
69. Simonneau G., Gali N., Rublin L. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. In: *J Am Coll. Cardiol.*, 2004, nr. 43, p. 5-12S.
70. Bars J.B.M., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. In: *J Am Coll Cardiol.*, 2004, nr. 4, p. 40-47S.
71. Kim N.H.S. Diagnosis and evaluation of the patients with Pulmonary Hypertension. In: *Cardiol Clin.*, 2004, nr. 22, p. 367-374.
72. Mc Crory D.C., Lewis S.Z. Methodology and grading for pulmonary hypertension. Evidence Review and Guidelines Development. In: *Chest*, 2004, nr. 126, p. 11-13S.
73. Newman J. et al. Pulmonary Arterial Hypertension. Future direction. In: *Circulation*, 2004, nr. 109, p. 2947-2952.
74. Crawford M.H., Di Marco J., Paulus W. *Cardiology*, second ed., Ed. *Mosby* 2004; p. 1009-1016.

75. Rino J.R., Loyd J.E. Primary pulmonary hypertension. In: *Lancet*, 2003, nr. 361, p. 1533-44.
76. Newman J. H. Pulmonary hypertension. In: *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2005, nr. 172, p. 1072-1077.
77. Srigley J.A, Pollanen M.S. Sudden death with clinically undiagnosed pulmonary hypertension In: *J. Clin Forensil Med.*, 2005, nr. 12, p. 264-7.
78. Budhiraja R., Tuder R.M., Hassoun P.M. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. In: *Circulation*, 2004, nr. 109, p. 159-165.
79. Pietra C.G., Capron F., Stewart S., et al. Pathologic Assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension, In: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, vol. 43, nr. 12(S): p. S25-S32.
80. Pietra G.P., Dessy E. Hypertensive pulmonary vasculopathies: pathological findings in Lanzer P, Topol EJ. *Panvascular Medicine*, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2002, p. 1609-1617.
81. Haworth S.G. Pulmonary hypertension in the young. In: *Heart*, 2002, nr. 88, p. 658-658.
82. Newman J.H., Trembath R.C., Morse J.A. et al . Genetic basis of pulmonary arterial hypertension. Current understanding and future direction. In: *J. Am.Coll. Cardiol.*, 2004, vol. 43, nr. 12, p. S33-S38.
83. Barst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and diferential assessment of pulmonary arterial hypertension. In: *J.Am. Coll. Cardiol.*, 2004, vol. 43,nr. 12 (S): p. S40-S46.
84. Peacock A., Naeje R., Galie N. et al. End-points for clinical trials in pulmonary arterial hypertension. In: *Eur. Respir J.*, 2004, nr. 23, p. 947-953.
85. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. In: *N. Engl. J. Med.*, 2002, nr. 346, p. 896-903.
86. Sastry B.S., Narasimhan C., Reddy N.Y. et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: A randomized, placebo - controlled, double - blind, crossover study. In: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, nr. 43, p.1149-1153.
87. Stibon O. et al. Effect of the endothelin receptorpietra antagonist bosentan in combination with PAH: randomized, placebo - controlled study. In: *Chest*, 2003, nr.123, p. 247-249.
88. Hertz MI, Taylor DO, Trolock EP et al .The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Official Report 2002. In: *J. Heart Lung Transplant.*, 2002, nr. 21, p. 950-970.
89. Sanchez O., Humber M., Sitbon O. et al . Hypertension arterielle pulmonaire associee aox connectivites. In: *Rev. Med. Interne*, 2002, nr. 23, p. 41-45.

90. Olschewski H. Pulmonary Hypertension: pathophysiology, diagnosis, treatment and development of pulmonary - selective therapy, 2002, Uni-Med Verlag AG, p. 40-50.
91. Preston I.R., Hill N.S. Evaluation and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. In: *Cur. Opin. Rheumatol.*, 2003, nr. 15(6), p. 761-765.
92. Lebrec D. HTAP et hypertension portale, in Simonneau G. „Hypertension arterielle pulmonaire”, 2002 ;p. 135-144.
93. Ball S.C. Pulmonary hypertension and HIV. In: *AIDS Read.*, 2003, nr. 13 (5), p. 209-210, 217-219.
94. Simonneau G., Gali N., Rubin L.J. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. In: *J.Am. Coll. Cardiol.*, 2004, nr. 43(12), p. S6-S11.
95. Gehlbach B.K., Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. In: *Chest*, 2004, nr. 125, p. 669-682.
96. Ellion C.G., Palevsky H.I. Treatment with epoprostenol of pulmonary arterial hypertension following mitral valve replacement for mitral stenosis. In: *Thorax*, 2004, nr. 59, p. 536-537.
97. Presberg K.W., Dincer E. Pathophysiology of pulmonary hypertension due to lung disease In: *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2003, nr. 9(2), p.56-64.
98. Eddahibi S., Chaouat A., Morrell N. et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Circulation*, 2003, nr. 108, p. 1839.
99. Badev M., Arroliga A., Wiedemann H. et al. Cor pulmonare: an overview. *Semin Respir. In: Crit. Care Med.*, 2003, nr. 24(3), p. 233-243.
100. Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferrari V.A. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease, In: *Am J. Respir. And Cri. Care Med.*, 2003, nr. 167, p. 735-740.
101. Galie N., Simonneau G. Pulmonary hypertension in the ESC Textbook of cardiovascular diseases, edited by Camm J Luscher T, Serruys P. Blackwell publ 2006, p. 759-784.
102. Sitbon O., Humbert M., Jais X. et al. Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. In: *Circulation*, 2005; nr. 111, p. 3105-3111.
103. Hachulla E., Coghlan J.G. A new Era in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension related to Scleroderma: Endothelin Receptor Antagonism. In: *Ann Rheum Dis.*, 2004, nr. 63, p. 1009-1014
104. Beghetti M. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (systemic-to-pulmonary shunts). In: *Kardiol Pol.*, 2006; vol. 64, nr. 5(supl. 1), p. 18-20.

105. Galie N., Beghetti M., Gatzoulis M. et al. Breathe - 5: bosentan improves hemodynamics and exercise capacity in the randomized placebo-controlled trial in Eisenmenger physiology. In: *Chest*, 2005, nr. 128, p. 496S.
106. Nate M. E., Pina I. L., Evolution of pulmonary hypertension in heart transplant candidates. In: *Cur opin Cardiol.*, 2003, nr. 18, p. 136-40
107. Vachieri J. L., Pulmonary hypertension and left heart diseases. In: *Kardiol Pol.*, 2006; vol. 64, nr.5 (suppl 1), p. 56-57.
108. Maalouf J., Enriquez Sarno M., Pellikka P.A. et al. Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implication. In: *J Am Coll Cardiol.*, 2002, nr. 40, p. 789-95.
109. Weitzenblum E. Revisiting cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Kardiol Pol.*, 2006, vol. 64; nr.5 (Suppl.1), p. 27-28.
110. Dartevelle P., Fadel E., Mussot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Eur Respir J.*, 2004, nr. 23, p. 637-48.
111. Habib G., Torbicki A. The role of echocardiography in the diagnosis and management of patients with pulmonary hypertension. In: *Eur Respir Rev.*, 2010, nr. 19, p. 272-278.
112. Sitbon O., Galie N. Treat-to-target strategies in pulmonary arterial hypertension: the importance of using multiple goals. In: *Eur Respir Rev.*, 2010, nr. 19, p. 272-278.
113. Galie N., Negro L., Simonneau G. The use of combination therapy in pulmonary arterial hypertension: new developments. In: *Eur Respir Rev.*, 2009, nr. 18, p. 148-153.
114. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. In: *Eur Respir J.*, 2009, nr. 34, p. 1219-1263
115. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. In: *Circulation*, 2010, nr. 122, p. 156-163.
116. Benza L.B., Miller D.P., Gomberg-Maitland M. et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long - Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). In: *Circulation*, 2010, nr.122, p.164-172.
117. Thenappan T., Shah S.J., Rich S. et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. In: *Eur Respir J.*, 2010, nr.35, p. 1079-1087
118. Jardim C., Hoette S., Souza R. Contemporary issues in pulmonary hypertension. In: *Eur Respir Rev.*, 2010, nr.19, p. 266-271.

- 119.Souza R., Jardim C. Trends in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.*, 2009, nr. 18, p. 7-12.
- 120.Humbert M., McLaughlin V.V. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Introduction. In: *J Am Coll Cardiol.*, 2009, nr. 54 (Suppl. 1),p. S1-S2.
- 121.Simoneanu G., Robbins I.M., Beghetti M. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. In: *J Am Coll Cardiol.*, 2009, nr. 54(Suppl. 1), p. S43-S54.
- 122.Hoeper M.M., Barbera J.A., Channich R.N. et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. In: *J Am Coll Cardiol.*, 2009; nr. 54 (Suppl. 1), p. S85-S96.
- 123.Hassoun P.M., Mouthon L., Barbera J.A. et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. In: *J Am Coll Cardiol.*, 2009, nr. 54 (Suppl. 1), p. S10-S19.
- 124.Machado R.D., Eickelberg O., Elliott C.G. et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary arterial hypertension. In: *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: Suppl. 1, S10 - S32-S42.
- 125.Keogh A.M., Mayer E., Benza R.L. et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.*, 2009, nr. 54 (Suppl. 1), p. S67-S77.
- 126.McLaughlin V.V., Badesch D.B., Delcroix M. et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. In: *J Am Coll Cardiol.*, 2009, nr. 54 (Suppl. 1), p. S97-S107.
- 127.Morrel N.V., Adnot S., Archer S.L. et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. In: *J Am Coll Cardiol.*, 2009; nr. 54 (Suppl. 1), p. S20-S31.
- 128.Ghofrani H.A., Barst R.J., Benza R.L. et al. Future perspectives for the treatment of pulmonary arterial hypertension. In: *J Am Coll Cardiol.*, 2009, nr. 54 (Suppl. 1), p. S108-S117.
- 129.Badesch D.B., Champion H.C., Sanchez M.A. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterelal hypertension. In: *J Am Coll Cardiol.* 2009, nr. 54 (Suppl. 1), p. S55-S66.
- 130.Barst R.J., Gibbs J.S., Ghofrani H.A. et al. Updated evidence - based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. In: *J Am Coll Cardiol.*, 2009, nr.54 (Suppl. 1), p. S78-S84.
- 131.Tuder R.M., Abman S.H., Braun T. et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. In: *J Am Coll Cardiol.*, 2009, nr. 54 (Suppl. 1), p. S3-S9.
- 132.Humber M., Sitbon O., Yaici A. et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. In: *Eur Respir J.*, 2010, nr. 36, p. 549-555.

133. Badesch R.L., Raskob G.C., Elliott C.G. et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. In: *Chest*, 2010, nr. 137, p. 376-387.
134. Thenappan T., Shah S.J., Rich S. et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. In: *Eur Respir J.*, 2010, nr.35, p. 1079-1087.
135. Launay D., Sitbon O., Le Pavec J. et al. Long - term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. In: *Rheumatology*, 2010, nr. 49, p.490-500.
136. Badano L.P., Ginchina C., Easaw J. et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. In: *Eur J Echocardiogr.*, 2010, nr. 11, p. 27-37.
137. Sztrymf B., Souza R., Bertoletti L. et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. In: *Eur Respir J.*, 2010, nr. 35, p. 1286-1293.
138. Fadel E., Mercier O., Mussont S. et al. Long - term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. In: *Eur J Cardiothoracic Surg.*, 2010, nr. 38, p. 277-284.
139. Brierre G., Blot-Souletie N., Degano B. et al. New echocardiographic prognostic factors for mortality in pulmonary arterial hypertension. In: *Eur J Echocardiography*, 2010, nr. 11, p. 27-37.
140. Liem R.I., Young L.T., Lay A.S. et al. Reproducibility of tricuspid regurgitant jet velocity measurements in children and young adults with sickle cell disease undergoing screening for pulmonary hypertension. In: *Am J Hematol.*, 2010, nr. 85, p. 741-745.
141. Vonk M., Coghlan G., Bonderman D. et al. The DETECT study: a two-stage, prospective, observational, cohort study in scleroderma patients to evaluate screening tests and the incidence of pulmonary arterial hypertension and pulmonary hypertension. In: *Clin Exp Rheumatol.*, 2010, nr. 28 (Suppl.), p. 55.
142. Klok F.A., Van Kralingen K.W., Van Dijk A.P. et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010; 95: 970-975.
143. Jurcu R., Giusca S., La Gerche A. et al. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 81-96.

144. Grapsa J., O' Regan D.P., Pavlopoulos H. et al. Right ventricular remodelling in pulmonary arterial hypertension with threedimensional echocardiography: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. In: *Eur J Echocardiogr.*, 2010; nr. 11, p. 64-73.
145. Yang H.S., Mookadam F., Warsame T.A. et al. Evaluation of right ventricular global and regional function during stress echocardiography using novel velocity vector imaging. In: *Eur J Echocardiogr.*, 2010, nr. 11, p. 157-164.
146. Giglia T.M., Humpl T. Preoperative pulmonary hemodynamics and assessment of operability: is there a pulmonary hemodynamics and assessment of operability: is there a pulmonary vascular resistance that precludes cardiac operation? In: *Pediatr Crit Care Med.*, 2010, nr. 11 (Suppl. 2), p. S57-S69.
147. Iversen K., Jensen A.S., Jensen T.V. et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo - controlled, double - blinded trial. In: *Eur Heart J.*, 2010, nr. 31, p. 1124-1131.
148. Dimopoulos K., Inuzuka S.G., Giannakoulas G. et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary hypertension. In: *Circulation*, 2010, nr. 121, p. 20-25.
149. Humbert M., Sitbon O., Yaici A. et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. In: *Eur Respir J.*, 2010, nr. 36, p. 549-555.
150. Van Loon R.L., Roofthoof M.T., Delhaas T. et al. Outcome of pediatric patients with pulmonary arterial hypertension in the era of new medical therapies. In: *Am J Cardiol.*, 2010, p. 117-124.
151. McLaughlin V.V., Benza R.L., Rubin L.J. et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. In: *J Am Coll Cardiol.*, 2010, vol. 55, nr. 19, p. 15-22.
152. Haworth S.G., Beghetti M. Assessment of endpoints in the pediatric population: congenital heart disease and idiopathic pulmonary arterial hypertension. In: *Curr Opin Pulm Med.*, 2010, nr 16: (Suppl. 1), p. S35-S41.
153. Fraisse A., Jais X., Schleich J.M. et al. Characteristics and prospective 2 - year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. In: *Arch Cardiovasc Dis.*, 2010, nr. 103, p. 66-74.
154. Moledina S., Hislop A.A., Foster H. et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. In: *Heart*, 2010, nr, 96, p. 1401-1406.
155. Lopes A.A., Bandeira A.P., Flores P.C. et al. Pulmonary hypertension in Latin America: pulmonary vascular disease: the global perspective. In: *Chest*, 2010, nr.137 (Suppl. 6), p. 78S-84S.

156. Tissot C., Ivy D.D., Beghetti M. Medical therapy for pediatric pulmonary arterial hypertension. In: *J Pediatr.*, 2010, nr. 157, p. 528-532.
157. McLaughlin V.V., Suissa S. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: the power of clinical registries of rare disease. In: *Circulation*, 2010, nr. 122, p. 106-108.
158. O'Callaghan D.S., Savale L., Montani D. et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. In: *Nat Rev Cardiol.*, 2011, nr. 8, p. 526-538.
159. Sitbon O., Simonneau G. Optimal management of severe pulmonary arterial hypertension. In: *Eur Respir Rev.*, 2011, nr. 20, p. 254-261.
160. Humbert M., Montani D., Souza R. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: time to combine markers. In: *Chest*, 2011, nr. 139, p. 1263-1264.
161. Howard L.S. Prognostic factors in pulmonary arterial hypertension: assessing the course of the disease. In: *Eur Respir Rev.*, 2011, nr. 20, p. 236-242.
162. Vonk Noordegraaf A., Galiè N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. In: *Eur Respir Rev.*, 2011, nr. 20, p. 243-253.
163. Gupta H., Ghimire G., Naeije R. The value of tools to assess pulmonary arterial hypertension. In: *Eur Respir Rev.*, 2011, nr. 20, p. 222-235.
164. Hoeper M.M. "Treat-to-target" in pulmonary arterial hypertension and the use of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to transplantation. In: *Eur Respir Rev.*, 2011, nr. 20, p. 297-300.
165. Galiè N., Hoeper M.M., Humbert M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). In: *Eur Heart J.*, 2009, nr. 30, p. 2493-2537.
166. Devaraj A., Hansell D.M. Computed tomography signs of pulmonary hypertension: old and new observations. In: *Clin Radiol.*, 2009, nr. 64, p. 751-760.
167. Cozzi F., Montisci R., Marotta H. et al. Bosentan therapy of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. In: *Eur J Clin Invest.*, 2006, nr. 36, p. 49-53.
168. Cella G., Vianello F. et al. Effect of bosentan on plasma markers of endothelial cell activity in patients with secondary pulmonary hypertension related to connective tissue disease. In: *J Rheumatol.*, 2009, Nr. 36, p. 760-767.
169. Hachulla E., Launary D., Yaici A. et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in patients with functional class II dyspnea: mild symptoms but severe outcome. In: *Rheumatology (Oxford)*, 2010, nr. 49, p. 940-944.

170. Lee W.T., Peacock A. J., Johnson M. K. The role of per cent predicted 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension. In: *Eur Respir J.*, 2010, nr. 36, p. 1294-1301.
171. Zhang R., Dai L.Z., Xie W.P., et al. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern management era. In: *Chest*, 2011, nr. 140, p. 301-309.
172. Alkon J., Humpl T., Manlihot C., et al. Usefulness of the right ventricular systolic to diastolic duration ratio to predict functional capacity and survival in children with pulmonary arterial hypertension. In: *Am J Cardiol.*, 2010, nr. 106, p. 430 - 436.
173. Lee W. T., Brown A., Peacock A. J. et al. Use of non-invasive haemodynamic measurements to detect treatment response in precapillary pulmonary hypertension. In: *Thorax*, 2011, nr. 66, p. 810-814.
174. Haddad F., Ashley E., Michelakis E.D. New insights for the diagnosis and management of right ventricular failure, from molecular imaging to targeted right ventricular therapy. In: *Curr Opin Cardiol.*, 2010, nr. 25, p. 131-140.
175. Ryerson C.J., Nayar S., Swiston J.R. et al. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. In: *Respir Res.*, 2010, nr. 11, p. 12.
176. Kemp K., Savale L., O'Callaghan D.S. et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. In: *J Heart Lung Transplant.*, 2016 [In press].
177. Crosswhite P., Sun Z. Nitric oxide, oxidative stress and inflammation in pulmonary arterial hypertension. In: *J Hypertens.*, 2010, nr. 28, p. 201-212.
178. Hurdman J., Condliffe R., Eliot C.A. et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. In: *Eur Respir J.*, 2013, nr. 41, p. 1292-1301.
179. Humbert M., Simonneau G. Vasodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: not ready for prime time! In: *Am J Respir Crit Care Med.*, 2010, nr. 181, p. 202-203.
180. Hurdman J., Condliffe R., Eliot C.A. et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a Referral centre. In: *Eur Respir J.*, 2012, nr. 39, p. 945-955.
181. Chaouat A., Naeije R., Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD: In: *Eur Respir J.*, 2008, nr. 32, p. 1371-1385.
182. Blanco I., Gimeno E., Munoz P.A. et al. Haemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. In: *Am J Respir Crit Care Med.*, 2010, nr. 181, p. 270-278.
183. Montani D., Seferian A., Savale L. et al. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. In: *Eur Respir Rev.*, 2013, nr. 2:, p. 244-250.

184. Naeije R., Boerrigter B.G. Pulmonary hypertension at exercise in COPD: does it matter? In: *Eur Respir J.*, 2013, nr. 41, p. 1002-1004.
185. Saggarr R., Lewis G.D., Systrom D.M. et al. Pulmonary vascular response to exercise: a haemodynamic observation. In: *Eur Respir J.*, 2012, nr. 39: p. 231-234.
186. Argiento P., Vanderpool R.R., Mulè M. et al. Exercise stress echocardiography of the pulmonary circulation: limits of normal and sex differences. In: *Chest*, 2012, nr. 142, p. 1158-1165.
187. Pennaert C., Lamotte M., Naeije R. Aerobic exercise capacity in COPD patients with and without pulmonary hypertension. In: *Respir Med.*, 2010, nr. 104, p. 121-126.
188. Mainguy V., Malenfant S., Neyron A.S. et al. Repeatability and responsiveness of exercise tests in pulmonary arterial hypertension. In: *Eur Respir J.*, 2013, nr. 42, p. 425-434.
189. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease molecular and cellular mechanisms. In: *Eur. Respir. J.*, 2003, nr. 22, p. 672-688.
190. Maclay J.D., McAllister D.A., Mills N. L. et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, nr. 180, p. 513-520.
191. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N. L. et al. Arterial stiffness in independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, nr. 176, p. 1208-1214.
192. Sabit R., Bolton C.E., Edwards P.H. et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, nr. 175, p. 1259-1265.
193. Barr R.G., Mesia-Vela S., John H.M. et al. Impaired flowmediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. The emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, nr. 176, p. 1200-1207.
194. Vivodtzev I., Minet C., Wuyam B. et al. Significant improvement in arterial stiffness after endurance training in patients with COPD. In: *Chest*, 2010, nr. 137, p. 585-592.
195. Sharma S., Dransfield M.T., Cockcroft J. et al. Severity of arterial stiffness clinically differentiates moderate COPD patients. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, nr. 183, p. 2612.
196. Ginghină C. Hipertensiunea pulmonară în practica de cardiologie. București, 2006, 351p.
197. Jamison MB, Michel RP. Different distribution of plexiform lesions in primary and secondary pulmonary hypertension. In: *Hum Pathol.*, 1995, nr. 26, p. 987-93.

198. Galie N, Seeger W, Naeije R, et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based medicine treatment algorithm. In: *Cardiol.*, 2004, nr. 43, p. 81-88S.
199. Gibbs JS, Higenbottam T. Recommendation on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. In: *Heart*, 2001; (Suppl. 19), p i1-i13.
200. Eickelberg O, Seeger W. Pulmonary hypertension: pathophysiology, genetics and functional genomics. In: *Internist*, 2005, vol 46, nr. 7, p. 759-768.
201. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T. et al. Clinical correlates and prognostic significance of six minute walk test in patients with pulmonary hypertension. In: *Am J Respir Crit Care med.*, 2000, nr. 161, p. 487-492.
202. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A. et al. Serum N - Terminal Brain Natriuretic Peptide As A Prognostic Parameter In Patients With pulmonary Hypertension, In: *Chest*, 2006, nr. 129, p. 1313-1321.
203. Global strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) revised 2011.
204. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) report February 2013.
205. Burgess M.1., Mogulkoc N., Bright - Thomas R.J. et al. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. In: *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2002, nr. 15, p. 633-639.
206. Tei C., Dujardin K.S., Hodge D.O. et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. In: *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 1996, nr. 9, p. 838-847.
207. Kruger S., Haage P., Hoffmann R. et al. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension and pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. In: *Chest*, 2001, nr. 120, p. 1556-1561.
208. Saito H., Dambara T., Aiba M. et al. Evaluation of cor pulmonale on a modified short-axis section of heart by magnetic resonance imaging. In: *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, nr. 146, p. 1576-1581.
209. Raeside D.A., Brown A., Patel K.R. et al. Ambulatory pulmonary artery pressure monitoring during sleep and exercise in normal individuals and patients with COPD. In: *Thorax*, 2002, nr. 57, p. 1050-1053.
210. Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E. et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, nr. 173, p. 744-750.

211. Cazzola M., Mantero A., Santus P. et al. Doppler echocardiographic assessment of the effects of inhaled long-acting beta2-agonists on pulmonary artery pressure in COPD patients. In: *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2007, nr. 20, p.258-264.
212. Polic S., Rumboldt Z., Dujic Z. et al. Role of digoxin in right ventricular failure due to chronic cor pulmonale. In: *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 1990, nr. 10, p. 153-162.
213. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. In: *Lancet*, 1981, nr. 1, p. 681-686.
214. Weitzenblum E., Oswald M., Apprill M. et al. Evolution of physiological variables in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and during long-term oxygen therapy. In: *Respiration.*, 1991, nr. 58, P. 126-131.
215. Pepke - Zaba J., Higgenbottam T.W., Dinnh - Xuan A.T. et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. In: *Lancet*, 1991, nr. 338, p. 1173-1174.
216. Germann P., Ziesche R., Leitner C. et al. Addition of nitric oxide to oxygen improves cardiopulmonary function in patients with severe COPD. In: *Chest*, 1998, nr. 114, p. 29-35.
217. Vonbank K., Ziesche R., Higenbottam T.W. et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. In: *Thorax*, 2003, nr. 58, p.289-293.
218. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walmrath D. et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, nr. 160, p. 600-607.
219. Stolz D., Rasch H., Linka A. et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. In: *Eur. Respir. J.*, 2008, nr.32, p.619-628.
220. Moronescu M. Cordul pulmonar cronic. Editura Scrisul Romanesc, Craiova, 1985, 355p.
221. Bodrug N. Rolul capotenului în tratamentul insuficienței cardiace de stază în bronșită obstructivă. Afecțiunile bronhopulmonare la limita mileniului. Materialele conferinței științifico-practice. Chișinău, 1999, p. 26-34.
222. Bodrug N., Antonova N., Catană S., Pascari N. Aspectele tratamentului cordului pulmonar cronic Afecțiunile bronhopulmonare la limita mileniului. Materialele conferinței științifico-practice. Chișinău, 1999, p. 34-36.

223. Bodrug N., Antonova N., Chirică N., Catană S. Glucocorticosteroizii în practica pulmonologică. Afecțiunile bronhopulmonare la limita mileniului. Materialele conferinței științifico-practice. Chișinău, 1999, p. 51-57.
224. Martîniuc C., Braniște T. The use of beta-blocker Nebivolol in patients with chronic pulmonary disease in association with arterial hypertension. In: Revistă medico-chirurgicală, Iași, România, 2012, vol. 116, nr.1, p. 218-221.
225. Martîniuc C., Braniște T. Angiotensin converting-enzyme inhibitors and pulmonary hypertension. In: Revistă medico-chirurgicală. Iași, România. 2012, vol. 116, nr.4, p. 1016-1020.
226. Martîniuc C. Diagnostics and correction of endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: Eurasian Journal of Internal Disease, 2015, vol.02, nr. 01, p.35-37.
227. Matcovschi S. și coaut. Analiza letalității în secția boli interne nr.1 în perioada 2006-2015. In: Sănătate Publică, Economie și management în Medicină, 2016, vol. 66, nr. 2, p. 17-20.
228. Hoeper M. et al. Treatment of pulmonary hypertension. In: The Lancet Respiratory Medicine, 2016, vol. 4, nr. 4, p.323-336.
229. Hoeper M. et al. A global view of pulmonary hypertension. In: The Lancet Respiratory Medicine, 2016, vol. 4, nr. 4, p. 306-322.
230. Lajole A. et al. Combination therapy versus monotherapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. In: The Lancet Respiratory Medicine, 2016, vol. 4, nr. 4, p. 291-305.
231. MacDonald M. et al. Cardiac dysfunction during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: The Lancet Respiratory Medicine, 2016, vol. 4, nr. 2, p. 138-148.
232. Labaki W.W., Martines K.H., Han M.K. COPD in 2016: some answers, more questions. In: The Lancet Respiratory Medicine, 2016, vol. 4, nr. 12, p. 941-943.
233. Baddini-Martinez J., Adriana I de Padua. Chronic obstructive pulmonary disease: time to discuss new concepts. In: The Lancet, 2016, nr. 388(10061), p. 2740-2741.
234. Martîniuc C., Levcenco A., Țâmbalari Gh., Javorschi C. Pulmonary hypertension and right-ventricular hypertrophy in patients with chronic non-specific pulmonary disease. In: Archives of the Balcan Medical Union, 2002, v. 37, nr. 2 (Suppl.), p. 17-18.
235. Martîniuc C., Garcușa-Bojco Iu., Țâmbalari Gh., Javorschi C. Effect of ACE-inhibitor Moexipril on pulmonary diffusion and function in patients with steroid-dependent bronchial asthma and heart failure. In: Archives of the Balcan Medical Union, 2002, v. 37, nr. 2 (Suppl.), p. 26-27.

- 236.Martiniuc C., Pisarenco S., Mândra L., Ceapă-Catană L. Corelation between pulmonary hypertension and clinic-functional parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: Archives of the Balkan Medical Union, 2016, vol.51, nr.1, p.102-105.
- 237.Garcusa-Bojco Iu., Martîniuc C., Chislaru L., Barbacari N. Respirația pulmonară și echilibrul acido-bazic la pacienții cu cardiopatie ischemică. In: Curierul medical. Chișinău, 1996, nr. 2, p.20-24.
- 238.Garcusa-Bojco Iu., Martîniuc C., Chislaru L. Respirația pulmonară la pacienții cu cardiopatie ischemică. In: Curierul Medical. Chișinău, 1997, nr. 2, p. 20-23.
- 239.Simionică Iu., Moscovciuc A., Scaletchi V., Martîniuc C. Evaluarea leziunilor inflamatorii ale mucoasei bronșice în bronhopneumopatie obstructivă cronică de gravitate moderată. In: Curierul medical. Chișinău, 2010, nr.3(315), 113-116.
- 240.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. In: 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.
- 241.Martîniuc C., Pisarenco S., Crețu A., Scaletchi V. The efficacy of angiotensin - I receptor blocker Valsartan in patients with chronic obstructive lung disease. In: Curierul Medical. Chișinău, 2014, vol.57, nr.4, p. 48-54.
- 242.Martîniuc C., Pisarenco S. Actualități în tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2016, 1(50), 305-309.
- 243.Pisarenco S., Scaletchi V., Martîniuc C., Condrățchi D. Manifestările clinice și funcționale la pacienții cu diferite fenotipuri ale BPOC. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2016, 1(50), 85-87.
- 244.Pisarenco S., Scaletchi V., Martîniuc C., Condrățchi D. Severitatea hipertensiunii pulmonare în funcție de evaluare integrală a BPOC. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2016, 1(50), 82-84.
- 245.Martîniuc C., Matcovschi S., Pisarenco S. Actualități în diagnosticul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. In: Sănătate Publică, Economie și management în Medicină, 2016, 2(66), 26-32.

246. Pisarenco S., Alexandru S., Haidarlî I., Martîniuc C. BPOC la pacienți care se adresează la asistența medicală înalt specializată. In: Sănătate Publică, Economie și management în Medicină, 2016, 2(66), 38-40.
247. Pisarenco S., Martîniuc C., Levadeanschi O., Simionică Iu. In: Caracteristicile funcției endoteliale la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. Sănătate Publică, Economie și management în Medicină, 2016, 2(66), 40-42.
248. Martîniuc C., Pisarenco S. Eficacitatea Valsartanului în controlul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2016, 2(51), 233-236.
249. Pisarenco S., Martîniuc C., Scaletchi V., Moscovciuc A. Expriarea presiunii în artera pulmonară în funcție de dereglările respirației pulmonare în BPOC. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2016, 2(51), 237-240.
250. Martîniuc C. Hipertensiunea pulmonară primară (caz clinic). In: Arta Medica. Chișinău, 2005, 4(13): p. 54-59.
251. Martîniuc C., Moscovciuc A., Pisarenco S., Simionică Iu. Parametrii hemodinamicii centrale și cei pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2012, 4(36), 109-113.
252. Martîniuc C. Diagnosticul neinvaziv al hipertensiunii pulmonare și afectarea cordului la pacienții cu pneumopatii cronice obstructive. In: Anale științifice a Universității Libere Internaționale din Moldova. Chișinău, 2000, p.71-74.
253. Martîniuc C. Sildenafilul în tratamentul hipertensiunii pulmonare primare (caz clinic). In: Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2011, p.187-192.
254. Martîniuc C., Levcenco A., Garcușa- Bojco I., Jucovsky C. Effect of Fosinopril on pulmonic valve flow by Echo-Doppler in patients with coronary heart disease and heart failure. In: Second International Meeting on Heart Failure. Cologne, Germany, 1997, no 623.
255. Martîniuc C., Braniște T., Jucovsky C. AC enzyme inhibition with Fosinopril reduce pulmonary pressure in patients with coronary heart disease. In: 5th World Congress on Heart Failure. Washington, USA, 1997, no. 1115.
256. Martiniuc C. The use of Moexipril in patients with steroid-dependent bronchial asthma and heart failure. In: The 63rd National Congress of Cardiology. Rome, Italy, 2002, p. 36.

257. Мартынюк К. Применение вазопростана у больных первичной легочной гипертензией. In: III-й Конгресс Евро-Азиатского Респираторного Общества, Астана, Казахстан, 2007, с. 92.
258. Martiniuc C.I., Pisarenco S.V. Refractory to therapy with Sildenafil in a case of primary severe hypertension. In: Abstracts of VIII Congress of Euro-Asiatic Respiratory Society, Bishkek, 2013, p.106.
259. Martiniuc C.I., Pisarenco S.V., Cretu A.A., Scaletscaya V.V., Condratsky D.P. Pulmonary hypertension in patients of working age with COPD. In: Abstracts of VIII Congress of Euro-Asiatic Respiratory Society, Bishkek, 2013, p.106.
260. Мартынюк К.И. Выживаемость пациентов с первичной легочной гипертензией. In: Сборник трудов XXV Национального Конгресса по болезням органов дыхания, Москва. М., ДизайнПресс, 2015, №433. с. 358.

Anexa 1 - 2

Certificat de inovator



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 55


**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.**

Inovația a fost înregistrată la data de 29.07.15

Se recunoaște calitatea de autor (i) dd:
Martîniuc C., Crețu A., Duca N., Pisarenco S.



Data eliberării 05.10.2015


semnătura autorizată



IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganiuc”

APROBAT

Centru Național

pentru Standarde de Limba

21 mai 1993

Dosarul nr. 55

Din **29.05.2015**

N	Numele și prenumele autorului (coautorilor)	Locul de muncă, funcția	Studiile	Anul nașterii	Semnătura
1	2	3	5	6	7
1	Martîniuc Constantin	IFP, cerc.științific superior	superioare	1961	
2	Crețu Anatol	CRDM, șef secție	superioare	1958	
3	Duca Nina	CRDM, șef secție	superioare	1959	
4	Pisarenco Serghei	IFP, șef laborator	superioare	1955	

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.

DESCRIEREA PROPUNERII

Noi propunem optimizarea pe larg a estimării 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 patologie cardiacă și mixtă cardio-pulmonară, aplicând Ecocardiografie cu Doppler.

Pentru atingerea scopului, noi am efectuat calculul presiunii medii în artera pulmonara prin mijloace simple de calcul folosind procedeul complicat propus de A. Kitabatake, fiind necesar extragerea antilogaritmului în baza 10. Formula de regresie, folosita de A.Kitabatake, este:

$$\text{Log}_{10}(\text{PMAP}) = -0.0068 \cdot \text{TA} + 2.1,$$

unde **PMAP** - presiunea medie în artera pulmonara, **TA** - timpul de accelerare a fluxului pulmonar sistolic în tractul de ejecție a ventriculului drept.

Din formula de mai sus e dedusa formula pentru determinare **PMAP**:

$$\text{PMAP} = 10^{(+0.0068 \cdot \text{TA} + 2.1)}.$$

Utilizând formula data au fost calculate valorile PMAP pentru TA în diapazonul 10-210 msec. Cu ajutorul pachetului specializat *Microsoft Excell* a fost creat tabelul valorilor presiunii medii în artera pulmonara în baza valorilor predefinite ale timpului de accelerare a fluxului pulmonar în tractul de ejecție a ventriculului drept.

Instrucția de efectuare

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.

1. **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 patologie mixtă cardio-pulmonară poate fi efectuată cu aplicarea metodei neinvazive: Doppler EcoCG.

2. **Metoda** invazivă, precum este cateterismul cardiac drept, este destul de costisitoare și periculoasă, cere pregătirea specială a cercetătorului în domeniul chirurgiei vasculare și imagisticii, experiența clinică necesară pentru interpretarea și aplicarea rezultatelor dobândite în tratamentul maladiei de bază. Modificările menționate apar la nivelul vaselor periferice de

calibru mic și depistarea lor cu ajutorul altor metode, așa ca cateterismul cardiac este problematic.

3. **Scopul** propunerii este de a optimiza pe larg diagnosticarea presiunii sistolice și medii în artera pulmonară, utilizând timpul de accelerare a fluxului pulmonar sistolic în tractul de ejecție a ventriculului drept, la diferite etape a tratamentului, aplicând metodă ultrasonografică cu Doppler.

4. **Descrierea propunerii:**

4.1. Calculul presiunii medii in artera pulmonara prin mijloace simple de calcul folosind procedeul propus de **A. Kitabatake** este complicat, fiind necesară extragerea antilogaritmului in baza 10.

Formula de regresie folosita de A. Kitabatake este:

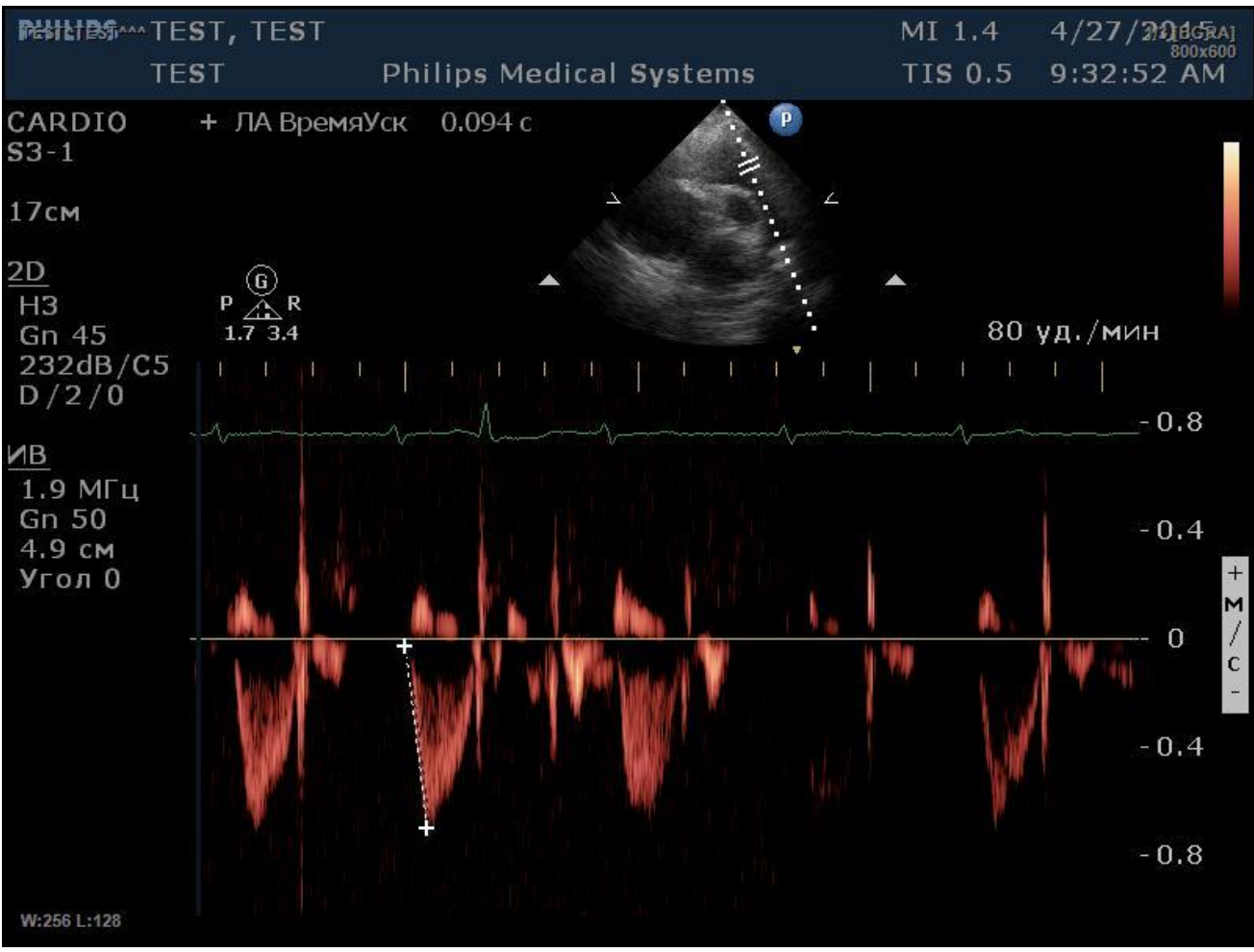
$$\mathbf{Log_{10}(PMAP) = - 0.0068* AT + 2.1,}$$

unde **PMAP** - presiunea medie in artera pulmonară (mmHg), **AT** - timpul de accelerare a fluxului sistolic în tractul de ejecție a ventriculului drept (msec).

Din formula de mai sus e dedusa formula pentru determinare a **PMAP** :

$$\mathbf{PMAP = 10^{(+0.0068*TA+2.1)}}$$

Utilizind formula data au fost calculate valorile PMAP pentru AT in diapazonul 10-210 msec. Cu ajutorul pachetului specializat Microsoft Excel a fost creat tabelul valorilor presiunii medii in artera pulmonara în baza valor predefinite ale timpului de accelerare a fluxului sistolic în tractul de ejecție a ventriculului drept (Tab.1).



Tabelul 1

AT(ms)	PMAP(mmHg)
10	108
20	92
30	79
40	67
50	58
60	49
70	42
80	36
90	31
100	26
110	22
120	19
130	16
140	14
150	12
160	10
170	9
180	8
190	6
200	5
210	5

4.2. Valori mai exacte ale PMAP pot fi obținute utilizând pentru calcule raportul dintre timpul de accelerare cu durata totală a fazei de ejecție.

În acest caz formula de regresie, propusă de A.Kitabatake, este:

$$\text{Log}_{10}(\text{PMAP}) = - 2.8 * (\text{AT}/\text{FE}) + 2.4$$

unde **PMAP** - presiunea medie în artera pulmonară, **AT** - timpul de accelerare a fluxului sistolic în tractul de ejecție a ventriculului drept, **FE** - durata totală a fazei de ejecție.

Folosind procedeul descris mai sus obținem tabelul pentru determinarea PMAP în baza acestor 2 parametri (Tab.2).

Tabelul 2

AT(ms)	FE (ms)																
	100	120	140	160	180	200	220	240	260	280	300	320	340	360	380	400	
10	132	150	160	171	171	182	182	194	194	194	207	207	207	207	207	207	
20	69	84	102	109	124	132	141	150	150	160	160	171	171	171	182	182	
30	36	50	65	74	84	95	102	109	116	124	132	141	141	150	150	150	
40	19	30	39	50	61	69	79	84	95	102	109	109	116	124	124	132	
50	10	17	25	34	41	50	57	65	74	79	84	90	95	102	109	109	
60	5	10	16	22	30	36	44	50	57	65	69	74	79	84	90	95	
70	3	6	10	15	20	26	32	39	44	50	57	61	65	74	79	79	
80		3	6	10	15	19	25	30	34	39	44	50	53	61	65	69	
90		2	4	7	10	14	18	22	26	32	36	41	47	50	53	57	
100			3	4	7	10	14	17	22	25	30	34	39	41	47	50	
110			2	3	5	7	10	13	17	20	23	28	32	34	39	41	
120				2	3	5	7	10	13	16	19	22	26	30	32	36	
130					2	4	6	8	10	13	16	18	22	25	28	30	
140					2	3	4	6	8	10	12	15	18	20	23	26	
150						2	3	4	6	8	10	12	15	17	20	22	
160							2	3	5	6	8	10	12	15	17	19	
170							2	3	4	5	6	8	10	12	14	16	
180								2	3	4	5	7	8	10	12	14	
190								2	2	3	4	6	7	8	10	11	
200									2	3	3	4	6	7	8	10	
210										2	3	4	5	6	7	8	
220										2	2	3	4	5	6	7	
230											2	2	3	4	5	6	
240												2	3	3	4	5	
250													2	2	3	4	4

Notă: Valoarea PMAP se află la intersecția colonițelor respective cu valorile AT și FE.

4.3. Reeșind din calculele efectuate, s-a propus un tabel integral pentru estimarea presiunii medii, presiunii sistolice în artera pulmonară și timpului de accelerare a fluxului sistolic în tractul de ejecție a ventriculului drept (Tab.3 - Integral).

Tabelul 3

Accel Time	Medie	Sistolică	Accel Time	Medie	Sistolică
20	92	130	98	27	45
22	89	126	100	26	44
24	86	123	102	25	43
26	84	119	104	25	42
28	81	116	106	24	41
30	79	113	108	23	40
32	76	109	110	22	39
34	74	106	112	22	38
36	72	103	114	21	37
38	69	100	116	20	36
40	67	98	118	20	35
42	65	95	120	19	34
44	63	92	122	19	34
46	61	90	124	18	33
48	59	87	126	18	32
50	58	85	128	17	31
52	56	82	130	16	31
54	54	80	132	16	30
56	52	78	134	15	29
58	51	76	136	15	29
60	49	74	138	15	28
62	48	72	140	14	28
64	46	70	142	14	27
66	45	68	144	13	26
68	43	66	146	13	26
70	42	64	148	12	25

72	41	63	150	12	25
74	40	61	152	12	24
76	38	60	154	11	24
78	37	58	156	11	24
80	36	56	158	11	23
82	35	55	160	10	23
84	34	54	162	10	22
86	33	52	164	10	22
88	32	51	166	9	21
90	31	50	168	9	21
92	30	48	170	9	21
94	29	47	172	9	20
96	28	46	174	8	20
98	27	45	176	8	20

Bibliografie

1. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 1983; 68:302-309.
2. Argiento P., Vanderpool R.R., Mulè M., et al. Exercise stress echocardiography of the pulmonary circulation: limits of normal and sex differences. *Chest* 2012; 142: 1158-1165.
3. Jurcu R., Giusca S., La Gerche A., et al. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 81-96
4. Yang H.S., Mookadam F., Warsame T.A., et al. Evaluation of right ventricular global and regional function during stress echocardiography using novel velocity vector imaging. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 157-164.
5. Grapsa J., O' Regan D.P., Pavlopoulos H., et al. Right ventricular remodelling in pulmonary arterial hypertension with threedimensional echocardiography: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 64-73.
6. Briere G., Blot-Souletie N., Degano B., et al. New echocardiographic prognostic factors for mortality in pulmonary arterial hypertension. *Eur J Echocardiography* 2010; 11: 27-37.
7. Badano L.P., Ghingina C., Easaw J., et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proporsal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:27-37.



Autorul

Constantin Martîniuc



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SANATATII
CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 53

Pentru inovația cu titlul:

**Utilizarea fotopletismografiei computerizate
pentru estimarea disfuncției endoteliale
la pacienții cu bronhopneumopatii cronice obstructive.**

Inovația a fost înregistrată la data de 12/11-13

Se recunoaște calitatea de autor (i) d.d:

**Martîniuc C., Crețu A., Testemițanu A.,
Pisarenco S., Ghinda S.**

Data eliberării 28/11-13



(semnatura autorizata)



**IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganiuc”**

APROBAT

Centru Național

pentru Standarde de Limba

21 mai 1993

Dosarul nr. 53

din **12.03.2013**

N	Numele și prenumele autorului (coautorilor)	Locul de muncă, funcția	Studiile	Anul nașterii	Semnătura
1	2	3	5	6	7
1	Martîniuc Constantin	IFP, cerc.științific superior	superioare	1961	
2	Crețu Anatol	CRDM, șef secție	superioare	1958	
3	Testemițanu Andrei	CRDM, director	superioare	1955	
4	Pisarenco Serghei	IFP, șef laborator	superioare	1955	
5	Ghinda Serghei	IFP, șef laborator	superioare	1948	

Utilizarea fotopletismografiei computerizate pentru estimarea disfuncției endoteliale la pacienții cu bronhopneumopatii cronice obstructive.

DESCRIEREA PROPUNERII

Noi propunem optimizarea pe larg a diagnosticării disfuncției endoteliale la pacienții cu bronhopneumopatii cronice obstructive(BPOC), atât în testul acut cu hiperemie reactivă, cât și la fiecare etapă a tratamentului, aplicând fotopletismografie computerizată.

Pentru obținerea scopului, noi am efectuat în dinamică fotopletismografie computerizată (pentru determinarea funcției endoteliale) inițial și în urmă tratamentului de 3 săptămâni cu Nebivolol la 30 pacienți cu BPOC în asocierea cu hipertensiune arterială de gradul 2 (Nebivolol, Nebilet, „Berlin-Chemie, Menarini Group”, beta-blocant ultrasectiv de generația a treia). Disfuncția endotelială se considera când indicele funcției endoteliale este sub 10% după 3 săptămâni de tratament.

Instrucția de efectuare

Utilizarea fotopletismografiei computerizate pentru estimarea disfuncției endoteliale la pacienții cu bronhopneumopatii cronice obstructive.

1. *Estimarea disfuncției endoteliale* la pacienții cu bronhopneumopatii cronice obstructive poate fi efectuată cu aplicarea metodei neinvazive: Duplex Sonografie cu proba de hiperemie reactivă la artera brahială inițial și după 5 minute de strangularea arterei.

2. *Metoda Duplex Sonografie* este destul de costisitoare, cere pregătirea specială a cercetătorului în domeniul imagisticii și experiență clinică necesară pentru interpretarea și aplicarea rezultatelor dobândite în tratamentul maladiei de bază. Modificările menționate apar la nivelul vaselor periferice de calibru mic. Depistarea lor cu aplicarea altor metode, precum ultrasonografia este problematică.

3. *Scopul* propunerii este a optimiza pe larg diagnosticarea disfuncției endoteliale la pacienții cu bronhopneumopatii cronice obstructive, atât în testul acut cu hiperemie reactivă, cât și la fiecare etapă a tratamentului, aplicând fotopletismografiei computerizată.

4. *Descrierea propunerii:*

Metoda Fotopletismografică studiază modificările densității optice ale țesuturilor obiectului biologic la trecerea unui fascicol luminos prin ele. Este folosită lumina în diapazonul infraroșu. Densitatea optică a țesuturilor este relativ constantă. Variația cantității de eritrocite, care absorb lumina, modifică densitatea optică a țesuturilor sincron cu undele de puls.

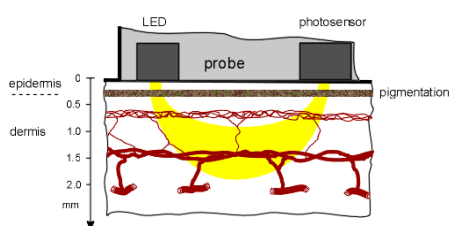


Fig. Schema sensorului fotopletismografic și modul lui de aplicare la fotopletismografia digitală

Metoda de studiu a componentelor rapide (unde de puls)

Studiul componentelor rapide prevede analiza calitativă și cantitativă a undelor de puls. Analiza cantitativa constă din măsura amplitudei undei de puls în punctele ei de reper și a duratei de timp dintre aceste puncte (vezi fig.1). Amplituda curbei la impedanspletismografie este indicată în Ohmi. Datorită lipsei unui sistem de calibrare, amplituda undelor fotopletismografice este indicată în unități relative.

Amplituda și forma undelor pletismografice chiar în cazul folosirii metodelor calibrate sunt extrem de variabile. Sunt analizate modificările undelor în rezultatul acțiunii probelor funcționale sau farmacologice față de nivelul inițial. Aceste modificări permit diferențierea normei de patologie, gradul severității patologiei depistate. În afară de probele farmacologice sunt utilizate în special probele cu hiperemie reactivă - majorarea a fluxului de sânge arterial după aplicarea garoului, probele cu hipotermie - aprecierea modificărilor reflectorii ale circulației periferice la acțiunea frigului. Modificările menționate apar la nivelul vaselor periferice de calibr mic și depistarea lor cu ajutorul altor metode, așa ca ultrasonografia este problematică.

Funcția endotelială s-a estimat pe baza fotopletismografiei computerizate cu efectuarea probei de hiperemie reactivă: înregistrarea amplitudei undelor fotopletismografice inițial și după 5 minute de strangularea cu maneta a arterei brahiale (brațului). Disfuncția endotelială se considera când indicele funcției endoteliale este sub 10%.

Sub termenul „*disfuncția endotelială*” se înțelege o disbalanță a factorilor endoteliale, care regulează procesele de homeostază, proliferare și tonusul vascular. Disfuncția endotelială la momentul actual ocupă un loc *primordial* în patogenia hipertensiunilor pulmonare (HP) atât primare, cât și secundare. În cascada reacțiilor patogene, care duc spre instalarea HP, impactul hipoxemiei se realizează, în primul rând, prin acțiunea ultimei asupra stării structurale și funcționale a endoteliului vaselor pulmonare mici și medii.

S-a constatat (pe baza fotopletismografiei) dinamică pozitivă a funcției endoteliale în urmă tratamentului cu Nebivolol la 30 pacienți cu BPOC în asocierea cu HTA de gradul 2 (Nebivolol, Nebilet, „Berlin-Chemie, Menarini Group”, beta-blocant superselectiv de generația a treia). (Tab.1): indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale (după proba cu hiperemie reactivă) considerabil au crescut de la 7-12 % inițial până la 17-35% ($p < 0,05$), iar la unii pacienți - aproape dublu. Indice de rigiditate a undei de puls 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 indice de reflecție: $48,1 \pm 2,07$ vs $47,7 \pm 2,4$ m/s.

Tendințele similare au fost constatate și după proba cu hiperemia reactivă, în comparație cu datele inițiale.

Tab.1

Indici	Inițial	După tratament
Amplituda1 (mm)	52,5± 4,1 (52,7±4,4)	64,1±3,3 (72,7±3,0)
Amplituda 2 (mm)	25,0±2,0 (23,2±4,5)	30,3±1,8 (28,3±2,2)
T(sec)	0,23±0,01 (0,23±0,01)	0,23± 0,01 (0,23±0,01)
H(înălțimea, mm)	1,82±0,05 (1,82±0,07)	1,64±0,03 (1,64±0,05)
Indice de reflecție, %	48,1 ± 2,07(44,1± 2,2)	47,7± 2,4 (39,0±2,7)
Ind. de rigiditate, m/s	7,91± 0.35 (7,91±0,37)	7,45± 0,33 (7,13±0,1)
Ind. de disfuncție endotelială (%)	8,6±1,1	17,9±2,5

Legenda: în paranteză - datele după probă cu hiperemia reactivă

Analiza parametrilor hemodinamicii pulmonare la pacienții cu BPOC a relevat o corelare inversă semnificativă dintre disfuncția endotelială și gradul hipertensiunii pulmonare, ce are o valoare predictivă pentru supraviețuirea pacienților în următorii 5 ani.

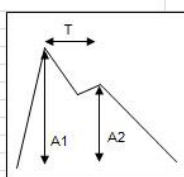
Inițial / Dupa tratament

Functia endotelului
Fotopletismografia in stare de repaos si dupa hiperemie reactiva

Numele	Sex	a.n.	Tens. Arteriala.	Data investig
Crasnoscecova	f	1954	140 90	28-1-2008

	Initial mm	3' mm
A1 (mm)	65	64
A2 (mm)	25	23
T (sec.)	0.16	0.16
H (inaltimea M)	165	165
Ind. de Reflectie	38%	36%
Ind. de Rigiditate	1031	1031

Ind. de Functie a Endotelului 7%

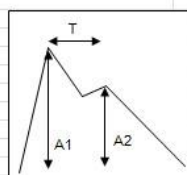


Functia endotelului
Fotopletismografia in stare de repaos si dupa hiperemie reactiva

Numele	Sex	a.n.	Tens. Arteriala.	Data investig
Crasnoscecova	f	1954	150 94	17-02-09

	Initial mm	3' mm
A1 (mm)	47	54
A2 (mm)	32	32
T (sec.)	0.2	0.3
H (inaltimea M)	165	165
Ind. de Reflectie	68%	59%
Ind. de Rigiditate	825	550

Ind. de Functie a Endotelului 13%



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 pronosticul maladiei de bază.

Bibliografia:

1. Robert T. Eberhardt and Joseph D. Raffetto, Chronic Venous Insufficiency. *Circulation*, 2005, nr. 111, p. 2398-2409.
2. E.Garcia-Granero, S. A. Garcia, R. Alos, J. Calvete ,B. Flor-Lorente, J. Willatt, S . Lledo. Use of Photoplethysmography to Determine Gastrointestinal Perfusion Pressure: An Experimental Canine Model, *Digestive Surgery*, 2003, nr. 20, p. 222-228.
3. Ghosh S, Biswas A. Digital Blood flow in systemic lupus erythematosus by photoplethysmography. *Indian journal of dermatology*, 2002, vol. 47, nr. 3, p.152-155
4. Renars Erts et al. Bilateral photoplethysmography studies of the leg arterial stenosis. *Physiol. Meas.*, 2005, nr. 26, p.865-874.
5. R. Sam, K. Darvall, D. Adam, S. Silverman, A. Bradbury. Digital venous photoplethysmography in the seated position is a reproducible noninvasive measure of lower limb venous function in patients with isolated superficial venous reflux. *Journal of Vascular Surgery*, 2006, vol. 43 , Issue 2, p 335-341.
6. A Scholze, A Burkert, K Mardanzai, S Suvd-Erdene, M Hausberg, W Zidek, M. Tepei. Increased arterial vascular tone during the night in patients with essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* , 2007, nr. 21, p. 60-67.
7. Малиновский Е.Л., Картелишев А.В. Типологические особенности показателей фотоплетизмографии в динамике низкоинтенсивной лазерной терапии больных разных нозологических и возрастных групп, *Медицинский научный и учебно - методический журнал*, 2006, N 33, стр. 77-98.
8. Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Власова С.П., Горлов А.П. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 156 с. .

Aprobat

Director general al
IMSP CRDM
Andrei Testemițanu
„03” 11 2015

Act
de implementare

Comisia în componență: șeful secției „ Ecocardiografie cu studiul vaselor magistrale” Nina Duca, asistentă medicală superioară a secției Angela Ștepa, medicii funcționaliști a secției Ludmila Mîndra și Aliona Chicu, confirmă, că a fost implementată soluția de inovație „ **Estimarea presiunii sistolice și medii în artera pulmonară, utilizând timpul de accelerare a fluxului pulmonar în tractul de ejeecție a ventriculului drept, la pacienții cu patologie cardiacă și mixtă cardio-pulmonară**”.

Metoda a fost implementată cu utilizarea aparatelor de Ecocardiografie „General Electric Vivid E9” și „ Phillips HD11XE ”, utilizând metoda ecocardiografică, modificată respectiv și softul pentru estimarea presiunii pulmonare medii și sistolice conform valorilor predefinite ale timpului de accelerare a fluxului pulmonar în tractul de ejeecție a ventriculului drept.

Comisia

Șeful secției
EcoCG cu studiul vaselor magistrale

Nina Duca

Medici

Ludmila Mîndră

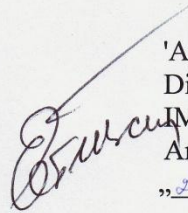
Aliona Chicu

Asistentă superioară

Angela Ștepa

3 noiembrie 2015





'Aprobat'
Director general al
IMSP CRDM
Andrei Testemiteanu
„28” noiembrie 2013

ACT
de implementare

Comisia in componenta: seful sectiei diagnostic functional A. Cretu, medicul sectiei diagnostic functional L. Nastas, asistenta medicala superioara a sectiei diagnostic functional L. Vier, medicul secției diagnostic funcțional V. Rudenco, confirma a fost implementata solutia de inovatie **„Utilizarea fotopletismografiei computerizate pentru estimarea disfuncției endoteliale la pacienții cu bronhopneumopatii cronice obstructive.”**

Metoda a fost implementată cu utilizarea aparatului de reografie computerizata REAN din cabinetul 316 utilizând metoda fotopletismografica modificată respectiv si softul de aprecierea a funcției endoteliale conform variatiei datelor pina si dupa proba cu hiperemie reactiva.

Comisia

Șeful sectiei DF

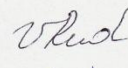


A. Cretu

Medic

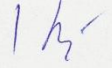


L. Nastas



V. Rudenco

Asistenta superioara



L. Vier

21 octombrie 2013



APROB

Prorector pentru activitatea științifică
al IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
dr. hab. șt. med., profesor universitar



Gheorghe Rojnovceanu

13 decembrie 2016

ACT DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Aplicarea în cadrul procesului de instruire a rezidenților la specializarea Medicină internă din cadrul disciplinei Sinteze clinice a rezultatelor tezei de doctor habilitat în științe medicale „Diagnosticul precoce și tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatia obstructivă cronică și patologia cardiopulmonară mixtă”.
2. **De cine a fost propusă:** Martiniuc Constantin, dr. șt. med., conferențiar cercetător.
3. **Unde a fost implementată:** Disciplina (catedra) Sinteze clinice, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.
4. **Anul implementării:** 2016.
5. **Rezultatele folosirii metodei:** Temele ce vizează rezultatele tezei referitor la diagnosticul precoce și tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatia obstructivă cronică și patologia cardiopulmonară mixtă, pentru instruirea rezidenților la specializarea Medicină internă.
6. **Implementarea este recomandată** de a fi aplicată în procesul de instruire a rezidenților la specializarea Medicină internă și de educație continuă a medicilor interniști.

Director Departament Medicină internă,
șef disciplină (catedră) Sinteze clinice,
Universitatea de Stat de Medicină și
Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
dr. hab. șt. med., profesor universitar

S. Matcovschi

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Eu, subsemnatul Martîniuc Constantin, declar pe proprie răspundere că materiale, prezentate în teza de doctorat, se referă la proprii activități și realizări, în caz contrar urmând să suport consecințele, în conformitate cu legislația în vigoare.

Martîniuc Constantin

Data

CV-ul AUTORULUI

foto

Numele și prenumele: Martîniuc Constantin

Data nașterii, locul nașterii: 14.08.1961, or.Telenești, Republica Moldova

Cetățenia: Moldovean

Adresa, telefoane de contact, e-mail: 2002, Chișinău, str.Decebal 17,,j'', ap.5; tel. dom. (022)53-84-46,

mob.0693-63-161; e-mail: kim612003@mail.ru

Studii superioare: (instituția de învățământ superior absolvită, perioada, calificarea obținută).

1978-1984 Institutul de Stat de Medicină, Chișinău - medic generalist

Domeniul de activitate științifică: cardiologie

Calificări specifice domeniului, perfecționări: (instituțiile în care au avut loc cursurile, perioada, tematica).

2004 - curs de perfecționare „Probleme actuale în cardiologie” , Catedra Cardiologie USMF „N. Testemițanu”

2009 - curs de perfecționare „Probleme actuale în cardiopatie ischemică și tulburările de ritm cardiac” , Catedra Cardiologie USMF „N.Testemițanu”

2014 - curs de perfecționare „Probleme actuale în cardiopatie ischemică și tulburările de ritm cardiac” , Catedra Cardiologie USMF „N.Testemițanu”

Stagieri, experiență profesională: (instituții în care a activat, postul, perioada, realizările obținute).

1984 -1986 *Ordinatura clinică pe cardiologie*, Catedra de Cardiologie al Institutului de Stat de medicină din Chișinău

1986-1992 cercetător științific primar a laboratorului de cardiologie preventiva, Institutul de Medicină preventivă și curativă, Chișinău

1991 *Teza de doctor în medicină*, susținută pe lângă Consiliul specializat D088.01, Institutul de medicină din Haricov

1992-1997 cercetător științific a laboratorului de hipertensiuni arteriale a Institutului de Cardiologie, Chișinău

1997-2012 cercetător științific superior a Laboratorului Diagnosticul funcțional și instrumental al bolilor mixte (cardiovasculare și pulmonare), IMSP IFP “Chiril Draganiuc”

2012 - *prezent* cercetător științific superior a Laboratorului Boli nespecifice ale aparatului respirator, Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”

Date statistice privind numărul total de publicații științifice și metodicodidactice publicate: 163 lucrări științifice(7 articole de sinteză, 60 articole (16 articole fără coautori, Categoria B - 19 , Categoria C - 7); 100 rapoarte și comunicări la foruri științifice, 1 lucrarea metodicodidactică și 1 monografie).

Participări în proiecte științifice naționale și internaționale:

2000-2002 - participarea activă în proiectul internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, paralel „Eficacitatea terapeutică și siguranța Delaprilului cu Manidipin vs. Enalapril plus hidrocoltiazidă ” („Chiesi Pharma”, Italia; „CrossPharma”, Elveția).

2000-2004 - executant al temei științifice „*Studierea acțiunii chimioterapiei intensive dirijate (DOTS) asupra stării morfo-funcționale a aparatului cardio- respirator*”.

2005-2008 - executant al temei științifice „*Elaborarea unei metode de vindecare precoce a leziunilor bronhopulmonare la pacienții cu tuberculoză pulmonară*”.

2008-2012 - executant al temei „*Expertiza medico-socială a afecțiunilor broonhoobstructive cronice*”.

2012-2014 - executant responsabil al temei „*Caracteristica clinico - patogenetică a hipertensiunii pulmonare și optimizarea tratamentului la bolnavi cu boala obstructivă cronică pulmonară*”

2014-2018 - executant responsabil al temei „*Aspectele clinice și patogenice de diagnostic și tratament ale hipertensiunii pulmonare în cadrul bronhopneumopatiei obstructive cronice*”

Participări în activități de expertiză, consultanță, activități editoriale (membru al colegiilor de redacție ale revistelor științifice naționale și internaționale): 1997-2013 - Consultant Centrului Republican de Medicină Legală MS RM pe probleme cardiologice

Premii, mențiuni, distincții și titluri onorifice: -

Cunoașterea calculatorului: suficientă

Limbi cunoscute (cu indicarea gradului de cunoaștere): **româna - fluentă, rusa - limba maternă, engleză - intermediară.**

Antrenarea în managementul cercetării și educației: - 1995- 2001 consultant și executant responsabil în cercetările clinice, efectuate de către firma farmaceutică „Gedeon Richter” (Budapesta, Ungaria)

Alte abilități profesionale:*Diagnosticul funcțional neinvaziv* (ECG, Fotopletismografie computerizată, Ecocardiografie cu Doppler, cicloergometrie, ultrasonografie de rezoluție înaltă a vaselor magistrale).

Semnătura cercetătorului