

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 616.233-002.2+616.24-007.63 (043.2)

ALEXANDRU CORLĂTEANU

**BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ÎN
ABORDARE MULTIDIMENSIONALĂ**

321.01 – BOLI INTERNE (PULMONOLOGIE)

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

CHIȘINĂU, 2019

Teza a fost elaborată în cadrul Disciplinei Pneumologie și Alergologie a Departamentului Medicină Internă a IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Consultanți științifici:

Victor BOTNARU, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Om emerit

Nikos SIAFAKAS, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, (Grecia)

Referenți oficiali:

Svetlana ȘCIUCA, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Serghei PISARENCO, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Doina TODEA, doctor în științe medicale, profesor universitar (România)

Componenta consiliului științific specializat:

Sergiu MATCOVSCHI, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Tatiana DUMITRAȘ, secretar, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Constantin IAVORSCHI, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Adrian BELÎI, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Valeriu DJUGOSTRAN, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Vladimir ȘUTCHIN, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Victoria IVANOV, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Ion MOLDOVANU, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Susținerea va avea loc la data de **4 octombrie 2019**, ora **12:00** în ședința Consiliului științific specializat DH 321.01-08 din cadrul Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165).

Teza de doctor habilitat în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova și pe pagina web a C.N.A.A. (www.cnaa.md) și pe pagina web a ANACEC (www.anacip.md).

Autoreferatul a fost expediat la data de septembrie 2019

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

Tatiana DUMITRAȘ,

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Consultanți științifici,

Victor BOTNARU,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Om emerit

Nikos SIAFAKAS,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, (Grecia)

Autor,

Alexandru CORLĂTEANU

(© Corlăteanu, Alexandru, 2019)

REPERE CONCEPTUALE ALE LUCRĂRII

Actualitatea temei investigate și gradul de studiere a acesteia

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) reprezintă o problemă globală majoră pentru sănătatea populației, o cauză importantă a morbidității și mortalității la nivel global și ponderea acesteia se așteaptă să crească în următoarele decenii. BPOC este una dintre principalele boli netransmisibile, care va fi o chestiune predominantă a sănătății în secolul XXI. BPOC rămâne a patra cauză principală de morbiditate cronică și mortalitate la nivel global reprezentând o problemă majoră pentru sănătatea populației. Ponderea BPOC probabil va crește în următorii câțiva ani [1]. Organizația Mondială a Sănătății a prognozat că prevalența BPOC va crește în mod continuu și aceasta va deveni a treia cauză principală de deces până în 2020 după boala coronariană și accidentul vascular cerebral [2, 3].

Din punct de vedere clinic și științific fundamental, BPOC este recunoscută ca o boală sistemică cu fiziopatologie complexă și manifestări multisistemice și heterogene [4, 5]. De-a lungul ultimului deceniu, evaluarea BPOC a fost revoluționată de dezvoltarea noilor strategii de management: de la o abordare simplistă, bazată exclusiv pe spirometrie, la un sistem complex de evaluare, care include markeri clinici, parametri funcționali, calitatea vieții raportată la sănătate, biomarkeri, imagistică etc.

La zi, există trei abordări bine-cunoscute și acceptate pe larg în evaluarea BPOC: evaluarea GOLD a severității, evaluarea multilaterală și fenotiparea.

Evaluarea GOLD a severității a fost elaborată în 1997 și a fost bazată, inițial, exclusiv pe evaluarea funcției pulmonare prin VEMS. În 2011 a fost introdus sistemul ABCD bazat pe evaluarea funcției pulmonare, rata exacerbărilor BPOC și scorurile simptomatice (testul MRC sau CAT). În sfârșit, în 2017, evaluarea funcției pulmonare a fost exclusă din clasificarea sistemului ABCD și a rămas să fie utilizată în diagnostic și monitorizări.

Cel mai menționat în literatura medicală este *indicele* BODE, care a fost propus de Celli și Cote în 2004 [6]. Indicele BODE este util în exacerbări și cel mai important, acționează ca un marker surrogat al rezultatelor ulterioare după intervenții precum reducerea volumului pulmonar sau reabilitarea pulmonară. Indicele BODE este considerat excelent în perceperea severității maladiei. Acest sistem de punctare a permis noi abordări în managementul pacienților cu BPOC.

Autorii au dovedit că indicele BODE are valoare predictivă bună, este o modalitate simplă de calculare și nu necesită echipament special. Ulterior, în practica medicală pentru aprecierea severității BPOC, au fost introduse mai multe scoruri multidimensionale: scorul e-BODE, E-BODE, ADO, DOSE, CODEX.

Atât indicele BODE, cât și alte instrumente multilaterale și-au arătat valoarea nu doar în evaluarea severității și progresarea maladiei, dar și în răspunsul la intervențiile terapeutice.

Incidența comorbidităților BPOC crește odată cu vârsta, diminuând calitatea vieții pacienților cu BPOC, precum și complicând managementul maladiei. Comorbiditățile mai frecvent descrise sunt pierderea masei musculare scheletale, cașexia (pierderea masei fără grăsimi), cancerul pulmonar (microcelular sau non-microcelular), hipertensiunea pulmonară, boala cardiacă ischemică, hiperlipidemia, insuficiența cardiacă congestivă, anemia normocitară, diabetul zaharat, sindromul metabolic, osteoporoza, apneea obstructivă în somn, depresia și artrita [3, 7]. În afară de aceste condiții comorbide, există date care sugerează că un număr semnificativ de alte probleme medicale apar mai frecvent la pacienții cu BPOC, iar furnizorii de servicii medicale trebuie să fie conștienți de aceasta [8].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare

Referitor la BPOC au fost publicate recent mai multe studii, majoritatea retrospective, care prin analiza caracteristicilor clinice ale unor populații mari de pacienți și gruparea lor statistică au condus la identificarea mai multor fenotipuri de BPOC. Astfel, se impune necesitatea efectuării unui studiu complex cu aprecierea valorii aplicative a mai multor abordări în BPOC: clasificării GOLD ABCD, a indicilor multidimensionale și a fenotipurilor, în vederea elaborării de noi strategii diagnostice, prognostice și terapeutice pentru BPOC și elaborarea modelului validat pentru estimarea impactului BPOC.

Scopul tezei:

Evidențierea impactului parametrilor clinic relevanți independenți și al fenotipurilor asupra aspectelor clinice, funcționale și de management BPOC, și elaborarea abordării bazate pe obiective centrate pe pacient în BPOC

Obiectivele tezei:

1. Evidențierea parametrilor clinic relevanți independenți în vederea stratificării pacienților pentru evaluarea mai obiectivă a severității BPOC
2. Evaluarea prevalenței comorbidităților și corelarea lor cu parametrii clinici și funcționali
3. Evaluarea sensibilității și specificității diferitelor chestionare de evaluare a calității vieții pentru stratificarea BPOC
4. Impactul sindromului de apnee obstructivă în somn asupra bronhopneumopatiei cronice obstructive
5. Evidențierea heterogenității clinice și paraclinice și posibilității de evaluare multilaterală a exacerbărilor BPOC
6. Estimarea generală a eficacității clinice a protocoalelor bazate pe procalcitonină în ghidarea administrării de antibiotice la pacienții cu EBPOC

7. Estimarea valorii predictive a indicilor multidimensionali de evaluare a BPOC (BODE, E-BODE, BODEx, ADO, DOSE, CODEX), în stratificarea pacienților pentru determinarea severității BPOC
8. Estimarea importanței trăsăturilor fenotipice BPOC pentru evaluarea mai personalizată a pacienților
9. Compararea valorii aplicative a abordărilor diferite în BPOC: clasificării GOLD ABCD, a indicilor multidimensionali și fenotipurilor

Metodologia cercetării. Lucrarea a cuprins câteva etape metodologice: elaborarea conceptului de cercetare, selectarea metodelor de cercetare, determinarea eșantionului, definirea obiectivelor. În vederea sarcinilor trasate a fost efectuat un studiu observațional, descriptiv transversal, au fost utilizate metode moderne de cercetare și analiză statistică a datelor. Analiza datelor a fost realizată prin funcțiile și modulele programelor Microsoft Excel, și SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 19.

Noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute

În premieră, în baza unui studiu complex, a fost apreciată valoarea aplicativă a mai multor abordări în BPOC: clasificării GOLD ABCD, a indicilor multidimensionale și a fenotipurilor. A fost estimată prevalența comorbidităților și asocierea lor cu parametrii clinici și funcționali la pacienți cu BPOC. A fost evaluată heterogenitatea clinică și paraclinică și posibilitățile de evaluare multilaterală a exacerbărilor BPOC.

Au fost efectuate estimările randamentului global al eficacității clinice a protocoalelor bazate pe procaltitonină pentru a ghida administrarea antibioticelor la pacienții cu exacerbări BPOC.

A fost evaluată sensibilitatea și specificitatea diferitelor chestionare (CAT, CCQ, SGRQ) pentru aprecierea riscului de exacerbări BPOC și estimarea reducerii toleranței la efort fizic.

A fost studiat sindromul de overlap între SASO și BPOC. Au fost relevați predictorii importanți ai severității sindromului de apnee în somn tip obstructiv la pacienți cu BPOC.

Prin analiza cluster au fost determinate trei fenotipuri noi ale BPOC bazate pe variabile clinice și funcționale, cu un impact major asupra evaluării și tratamentului BPOC.

Problema științifică soluționată în teză

Problema științifică importantă soluționată în teză constă în fundamentarea științifică a evaluării multidimensionale a BPOC, ceea ce a condus la elaborarea algoritmului de evaluare multilaterală a BPOC prin apreciere mai multor variabile clinice, funcționale, calității de viață, comorbidități, fapt ce a permis determinarea mai exactă a riscului de exacerbări BPOC cu stratificare mai exactă a categoriilor de pacienți.

Datele obținute în studiu stau la baza măsurilor de ameliorare și optimizare a evaluării a pacienților cu BPOC și cu argumentare folosirii abordării multidimensionale.

Au fost efectuate estimările randamentului global al eficacității clinice a protocoalelor bazate pe procalcitonină pentru a ghida administrarea antibioticelor la pacienții cu exacerbări BPOC.

Semnificația teoretică a lucrării

Examinările clinico-funcționale la pacienții cu BPOC au permis identificarea particularităților evolutive ale acestei maladii. Scorurile e-BODE au demonstrat cea mai bună performanță în evaluarea riscului survenirii exacerbarilor la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea BODE sau ADO determină subestimarea riscului.

Valoarea aplicativă a lucrării

Scorul e-BODE a demonstrat cea mai bună performanță în evaluarea riscului survenirii exacerbarilor la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea BODE sau ADO determină subestimarea riscului. Indicele comorbidităților Charlson reflectă mai bine starea funcțională a pacienților cu BPOC decât clasificările GOLD 2001 și GOLD 2011. Indicele Charlson a corelat puternic cu indicele multidimensional ADO și moderat cu indicele BODE. Metaanaliza sugerează că procalcitonina poate fi folosită pentru ghidarea inițierii (sau întreruperii) administrării antibioticelor la pacienții cu exacerbări acute ale BPOC.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere

1. A fost dovedit că pentru evaluarea mai obiectivă a severității BPOC, este necesar de aplicat mai multe variabile care să reflecte domeniul funcțional, al exacerbarilor și al stării de sănătate, nu doar aprecierea gradului de obstrucție, care poate subestima severitatea acestei patologii.
2. A fost demonstrat că severitatea BPOC este puternic influențată de prezența comorbidităților și, în multe cazuri, BPOC este o afecțiune multisistemică. Pacienții cu BPOC frecvent au una sau două comorbidități cu semnificație clinică și sunt predominant cardiovasculare și / sau metabolice. Aceste două grupuri de boli au tendința de a coexista și, probabil, dispun de mecanisme patofiziologice comune.
3. Chestionarele SGRQ și CCQ au demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă pentru aprecierea riscului de exacerbări BPOC și chestionarul CAT are valoare redusă în estimarea riscului de exacerbări. Toate chestionarele pentru evaluarea calității vieții aplicate, când au fost evaluate pentru aprecierea riscului de comorbidități, au demonstrat o putere discriminatorie nesatisfăcătoare.
4. Pacienții cu SASO asociat cu BPOC, în comparație cu pacienții cu BPOC separat, sunt predispuși să fie mai obezi și cu mai multe comorbidități: obezitate, hipertensiune arterială și diabet zaharat. Pacienții cu sindrom de overlap au somnolență diurnă marcată și o calitate a vieții deteriorată, față de pacienții cu BPOC. IMC și circumferința

abdomenului sunt predictorii importanți ai severității sindromului de apnee în somn de tip obstructiv la pacienți cu BPOC.

5. Analiza corelațională dintre rata exacerbarilor și funcția pulmonară a depistat legătura slabă negativă și absența ei cu raportul VEMS/CVF. Respectiv și corelația ratei exacerbarilor cu stadiul BPOC a fost slabă ($r = 0,28$, $p < 0,01$). Rata exacerbarilor a corelat puternic și statistic veridic cu fenotipul BPOC ($r = 0,72$, $p < 0,01$). Variabilitatea riscului exacerbarilor BPOC, este explicată prin variabilitatea indicelui pachet/an, CVF %, valorilor CAT test, indicelui BODE și scorului total al CCQ.
6. Metaanaliza sugerează că protocoale bazate pe procalcitonină, pentru a ghida inițierea (sau întreruperea) administrării antibioticelor la pacienții care prezintă exacerbari ale BPOC, par a fi eficiente și sigure. Calitatea dovezilor disponibile este de la scăzută până la moderată, datorită limitărilor metodologice și populațiilor mici de studiu. Având în vedere impactul potențial asupra gestionării acestor pacienți, necesitatea studiilor clinice randomizate adiționale, de confirmare, concepute și realizate în mod adecvat este indiscutabilă.
7. Scorul E-BODE a demonstrat cea mai bună performanță în evaluarea riscului de a survenire a exacerbarilor la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea BODE sau ADO determină subestimarea riscului. Analiza curbei ROC a demonstrat că valorile mai mari decât punctul de “cut-off” de 6 puncte prezic riscul de exacerbari BPOC cu cea mai mare sensibilitate (78,97 %) și specificitate (87,50 %). Acuratețea slabă în evaluarea riscului de comorbidități la pacienții cu BPOC a demonstrat-o scorul DOSE, iar indicii multidimensionali E-BODE, ADO, CODEX, BODE și BODEx subestimează probabilitatea riscului de comorbidități.
8. Pacienții cu exacerbari frecvente cu BC și fără BC au o funcție pulmonară mai scăzută în comparație cu pacienții cu exacerbari rare și pacienții cu ACOS. Toleranța la efort fizic a fost redusă mai mult la pacienții cu exacerbari frecvente cu BC și fără BC în comparație cu pacienții cu exacerbari rare și pacienții cu ACOS. Pacienții cu exacerbari frecvente cu BC și fără BC au o deteriorare mai severă a calității vieții, o funcție pulmonară mai scăzută, toleranța la efort fizic în comparație cu pacienții cu exacerbari rare și pacienții cu ACOS.
9. Diagnosticul și managementul BPOC trebuie să fie personalizate fiecărui pacient și ghidate în funcție de simptome, rata exacerbarilor, gradul obstrucției bronșice, modificările imagistice și multiple comorbidități.

Implementarea rezultatelor științifice

Recomandările metodice sunt utilizate în secția Consultativă și în secția Ftiziopneumologie Nr.3 a IFP “Chiril Draganiuc”, de asemenea în secția Terapie generală cu Alergologie a IMSP SCR “Timofei Moșneaga”, și în procesul didactic de pregătire a cadrelor medicale la Disciplina Pneumologie și Alergologie, Departamentul Medicină Internă din USMF „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor științifice

Materialele tezei au fost prezentate și discutate la: conferințele științifice anuale Zilele USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2010-2016); Congresul Societății Europene de Respirologie (Barcelona, 2010); Congresului Internațional al Studenților și Tinerilor Medici - Medespera (Chișinău, 2010, 2012); Conferința dedicată Zilei Mondiale BPOC (Chișinău, 2011-2017); Congresul Societății Europene de Respirologie (Amsterdam, 2011); Conferința națională în medicina internă din Republica Moldova cu participare internațională (Chișinău, 2011); Conferința Internațională de Pneumologie INSPIR Iași-Chișinău (Chișinău, 2011); Congresul Societății Europene de Respirologie (Viena, 2012); Conferința de Geriatrie (Chișinău, 2012); Societatea de Medicină Internă din Republica Moldova (Chișinău, 2012); Societatea de Ftiziopneumologie din Republica Moldova (Chișinău, 2012); Forumul Național pentru Sănătate: “O Moldova Sănătoasă: politici, realizări și oportunități” (Chișinău, 2012); Societatea de Medicină de familie din Republica Moldova (Chișinău, 2012); Congresul Societății Europene de Respirologie (Barcelona, 2013); Harmonised education and training in Respiratory Medicine for European Specialists (HERMES) Summer School (Heraklion, 2013); Congresul Societății Europene de Respirologie (Munich, 2014); Simpozionul *Respiratory Health in Moldova* (Chișinău, 2014); Conferința Internațională COPDIstanbul (Istanbul, 2014); al 23-lea Congres al Societății Române de Pneumologie (Sibiu, 2014); Conferința interdisciplinară cu participare internațională “Managementul contemporan al suportului ventilator la pacientul cu patologie somatică cronică” (Chișinău, 2014); 1-ul Summit Euro-Asiatic (Istanbul, 2014); Prima Conferință de Medicină a Somnului cu participare internațională: Debutul Somnologiei în Moldova (Chișinău, 2015); Prima Conferință cu participare internațională: bronhopneumopatia cronică obstructivă 2015: Manage the change, (Chișinău, 2015); Al 6-lea Conferință națională de somnologie (Brașov, 2015); al 24-lea Congres al Societății Române de Pneumologie (Brașov, 2016); Societatea de Respirologie Viaremo (Chișinău, 2016); A Două conferința de medicină a somnului și ventilația non-invazivă cu participarea internațională, (Chișinău, 2016); Al V-lea Congres al Societății Georgiene de Pneumologie (Batumi, 2016); Conferința Actualități în ftiziopneumologie în cadrul Expoziției Moldmedizine (Chișinău, 2016-2017); Conferința științifică Consacrată aniversării a 85 de ani de la nașterea Medicului Emerit Chiril Draganiuc cu genericul ”Actualități în ftiziopneumologie” (Chișinău, 2017); A 3 conferință de medicină a

somnului și ventilația noninvasivă (Chișinău, 2017); Congresul Societății Europene de Respirologie (Milano, 2017); COPD Mediterranean Meeting (Thessaloniki, 2017); a VII-a Conferință Națională de Somnologie (Sinaia, 2017); Al VI-lea Congres al Societății Georgiene de Pneumologie (Batumi, 2018); Congresul Societății Europene de Respirologie (Paris, 2018); al 25-lea Congres al Societății Române de Pneumologie (Brașov, 2018); COPD Mediterranean Meeting (Bologna, 2018).

Teza a fost aprobată la: ședința Departamentului Medicină internă, Disciplina de pneumologie și alergologie din 26.06.2018 (proces verbal nr. 17), seminarul științific de profil „Pediatrie” (proces verbal nr. 1 din 17.01.2019), seminarul științific de profil „Boli interne” (pneumologie) din 04.03.2019 (proces verbal nr.8).

Publicații la tema tezei: Pe marginea tezei au fost publicate 79 de lucrări științifice, dintre care 44 de articole și 30 de teze, inclusiv 5 articole în reviste cu impact factor, inclusiv 42 de articole, publicate în reviste științifice recenzate, inclusiv 5 articole fără coautori, 1 articol în culegeri naționale, 1 monografie, 2 lucrări metodico-didactice și 2 protocoale clinice naționale, rezultatele științifice ale tezei au fost aprobate la 16 foruri științifice internaționale și la 16 foruri științifice naționale de specialitate.

Volumul și structura tezei

Teza este expusă pe 173 de pagini text de bază, inclusiv introducere, reviu literaturii (Capitolul 1), materiale și metode de cercetare (Capitolul 2), capitolul 3, 4, 5 - prezentarea propriului material de cercetare și capitolul rezumativ cu analiza și sinteza rezultatelor obținute, concluzii și recomandări practice. Materialul iconografic include 31 de figuri, 77 de tabele. Teza este fundamentată pe 314 surse bibliografice.

Cuvinte cheie: bronhopneumopatia cronică obstructivă, indicele BODE, calitatea vieții, poligrafia, fenotipul BPOC.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, BODE index, quality of life, polygraphy, COPD phenotype.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, индекс BODE, качество жизни, полиграфия, фенотип ХОБЛ.

CONȚINUTUL TEZEI

1 EVALUARE MULTILATERALĂ A BRONHOPNEUMOPATIEI CRONICE OBSTRUCTIVE (REVISTA LITERATURII)

Acest capitol conține o sinteză a rezultatelor expuse în literatura de specialitate privind bronhopneumopatia obstructivă cronică. Sunt relatate principalele particularități ale pacientului cu BPOC: clinice și paraclinice. BPOC este patologia asociată cu efecte sistemice majore (pierderea ponderală, disfuncția musculaturii scheletice, boala cardiovasculară, anemia, depresia

și osteoporoza), care au consecințe clinice importante, fapt ce contribuie la limitarea capacității de efort, la declinul stării de sănătate și la agravarea prognosticului. În acest capitol, sunt reflectate comorbiditățile, care influențează semnificativ evoluția, severitatea și prognosticul BPOC. Este descrisă și argumentată necesitatea evaluării multidimensionale (parametrii funcționali, dispneea, calitatea vieții, exacerbările) a pacienților cu BPOC. Sunt trecute în revistă particularitățile de tratament farmacologic al BPOC. Sunt analizate studiile populaționale majore cele mai recente.

2 MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1 Design-ul studiului

Studiul a fost realizat pe 433 de pacienți consecutivi, colectați din cadrul Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada anilor 2012-2016. Acordul informat a fost obținut de la toți subiecții.

Diagnosticul pozitiv de BPOC a fost stabilit conform clasificării GOLD 2008 și ATS/ERS 2004 [9-11], de asemenea, au fost aplicate și clasificări GOLD 2011 [12] și GOLD 2017 [13].

Criterii de includere:

- vârsta > 40 ani;
- istoricul de BPOC peste 10 ani; $VEMS/CVF \leq 70\%$;
- rezultatul testului bronhodilatator cu salbutamol ($200 \mu g$) $\leq 15\%$ sau $200 ml$;
- pacienții la care se va putea efectua: anamneza, completarea chestionarelor, examenul fizic, investigații paraclinice;
- acordul informat al pacientului pentru includerea în studiu.

Criterii de excludere:

- Pacienți la care a fost imposibilă efectuarea: anamneza, completarea chestionarelor, examenul fizic, investigații paraclinice;
- persoanele care și-au exprimat dezacordul de participare în studiu.

Designul studiului este prezentat în figura 2.1.

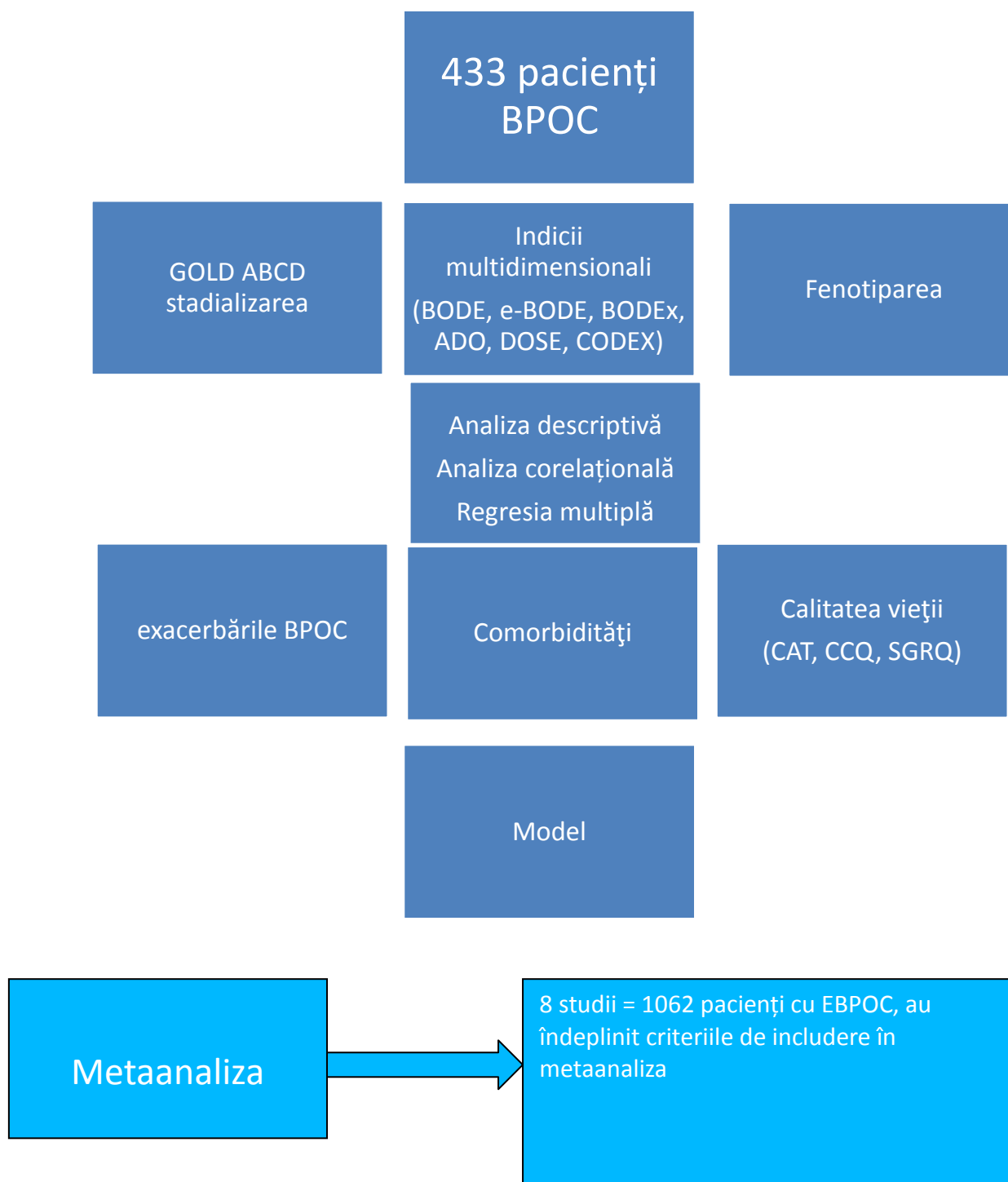


Figura 2.1. Designul studiului

2.2 Metode de investigare

Pacienții incluși în studiu au fost investigați după un plan unic, care a inclus acuzele detaliate (prezența, caracterul, durata tusei cronice; prezența producției cronice de spută; dispneea), anamnesticul (durata bolii, rata exacerbărilor/an, tratamentul administrat anterior, prezența factorilor de mediu importanți pentru dezvoltarea BPOC: poluarea atmosferică din spațiile închise și mediul exterior, infecțiile pulmonare severe în anamnesticul, statut socio-economic micșorat).

Colectarea datelor clinice a inclus evaluarea pe parcursul spitalizării a simptomelor, parametrilor vitali, și a semnelor fizice pulmonare. Au fost evaluate investigațiile paraclinice efectuate (hemoleucograma, examenul radiologic al cutiei toracice, analiza sputei la BAAR, puls-oximetria, alfa 1 antitripsina, examenul funcțional, testul de mers de 6 minute, poligrafia cardiorespiratorie.

Au fost evaluate *comorbiditățile cu Charlson Comorbidity Index, Chronic Disease Score*. Pentru evaluarea calității vieții au fost folosite următoarele chestionare originale, , validate în limba română și rusă: Chestionarul Clinic privind BPOC (*Clinical COPD Questionnaire - CCQ*) [14], Chestionarul Spitalului “Sfântul Gheorghe” (*St. George’s Respiratory Questionnaire - SGRQ*) [15], *COPD Assessment Test - CAT* [16] rezultatele chestionarelor fiind prelucrate în formele electronice speciale, prezentate de autorii chestionarelor. Valorile indicilor multidimensionali BODE, E-BODE, BODEx, ADO, DOSE și CODEX au fost calculate în baza valorilor determinate.

2.3 Metode de analiză statistică

La analiza datelor s-au utilizat programele Statistica 6.0 (*Statsoft Inc*), EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc), calculând următoarele teste statistice: testul χ^2 (Chi pătrat); testul Student (t); testul Mann-Whitney (U); testul ANOVA. Analiza de regresie s-a efectuat în Statistica 6.0 utilizând modulul pentru regresii multiliniare.

Pentru indicii de performanță ai fiecărui scor multidimensional pentru evaluarea BPOC (6 scoruri BODE, E-BODE, BODEx, ADO, DOSE, CODEX) și ai fiecărui chestionar pentru evaluarea calității de viață au fost construite curbele ROC (Receiver Operating Characteristic) și calculată aria de sub curbă (AUC – *Area Under Curve*). Pentru a aprecia diferențele statistice dintre AUC a fost utilizat testul Hanley-McNeil.

Analiza ROC reprezintă o metodă fundamentală în evaluarea unui test clinic sau instrument prognostic. Construirea curbei ROC permite a se selecta valoarea critică cu sensibilitate și specificitate optime (pragul de decizie) a testului evaluat. Curba ROC rezultă din reprezentarea grafică a ratei adevărat pozitive (sensibilității) în funcție de cea fals negativă (1 - specificitatea) pentru valorile critice ale unei variabile (test). Astfel, unei sensibilități înalte îi corespund valori mari pe axa Y a graficului ROC, în timp ce specificității înalte - valori mici pe axa X. Prin urmare, valoarea prag a unui test corespunde punctului cel mai apropiat de colțul de stânga sus al graficului ROC.

Datele sunt prezentate sub formă: valoarea medie $\pm$ devierea standard sau n (%). Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă.

Meta-analiză este bazată pe un protocol, care a fost înregistrat anterior în registrul de

reviuri sistematice PROSPERO și este disponibil la următorul link URL: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016036938 [17].

3 PARAMETRII CLINIC RELEVANȚI INDEPENDENȚI PENTRU STRATIFICAREA BRONHOPNEUMOPATIEI CRONICE OBSTRUCTIVE

3.1 Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu

Studiul a fost realizat pe 433 de pacienți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC). Din totalul pacienților cu BPOC incluși în studiu, 352 (81 %) au fost bărbați și 81 (19 %) femei, cu vârsta cuprinsă între 42 și 95 de ani, vârsta medie fiind $62,7 \pm 9,8$ de ani.

Utilizarea stadializării GOLD 2001, bazate exclusiv pe datele examenului funcțional, a permis împărțirea lotului studiat în trei stadii de severitate a BPOC (**Ошибка! Источник ссылки не найден.**) în funcție de severitatea obstrucției bronșice: stadiul 2 – moderat - 22%, 3 - sever - 38 % și 4 - foarte sever - 40 %.

Se observă că nu există o diferență statistică puternic semnificativă ($p > 0,05$, testul ANOVA) între cele trei grupe de severitate ale obstrucției bronșice, privind vârsta pacienților, indicele de masa corporală, înălțimea, greutatea și comorbiditățile evaluate cu indicele Charlson.

Se observă că există o diferență statistică puternic semnificativă ($p < 0,01$, testul ANOVA) între cele trei grupe de severitate a obstrucției bronșice, privind valoarea scorului dispneei MRC și indicele pachet an.

Rata exacerbarilor avea tendința de a fi mai mare la pacienții în stadii severe și a variat de la 2,64 exacerbari pe an în stadiul II GOLD BPOC până la 3,52 exacerbari pe an în stadiul IV GOLD BPOC ($p < 0,05$).

Tabelul 3.1. Markeri clinici conform clasificării GOLD 2001 (testul ANOVA)

Stadiul BPOC	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4	Total
Vârsta, ani	$64,0 \pm 7,96$	$65,0 \pm 8,51$	$63,8 \pm 9,48$	$64,3 \pm 8,76$
Masa, kg	$83,5 \pm 18,5$	$77,5 \pm 19,5$	$77,5 \pm 20,4$	$78,9 \pm 19,7$
Talia, m	$1,71 \pm 0,07$	$1,73 \pm 0,07$	$1,73 \pm 0,07$	$1,73 \pm 0,08$
IMC, kg/m^2	$29,8 \pm 6,79$	$27,1 \pm 6,30$	$26,8 \pm 7,58$	$27,6 \pm 6,99$
Statut de fumător, %	52	69	79	69
Pachet/an	$22,2 \pm 27,4$	$27,5 \pm 23,6$	$30,9 \pm 22,0$	$27,6 \pm 24,1$
MRC, puncte	$3,24 \pm 0,98$	$3,76 \pm 0,81$	$4,05 \pm 0,77$	$3,75 \pm 0,89$
Rata Ex, nr pe an	$2,64 \pm 0,96$	$2,90 \pm 1,18$	$3,52 \pm 1,15$	$3,08 \pm 1,17$
Charlson, puncte	$2,24 \pm 1,06$	$2,65 \pm 1,66$	$2,42 \pm 1,10$	$2,47 \pm 1,35$

Notă: Diferențele înregistrate au fost statistic semnificative $p < 0,05$

Pacienții au fost împărțiți în 4 grupe conform fenotipurilor: 40 % dintre pacienți au fost cu exacerbari rare, 32 % cu bronșită cronică cu exacerbari frecvente (BC), 18 % fără BC cu exacerbari frecvente, iar 10 % au fost pacienți cu sindrom de overlap astm și BPOC (ACOS).

Se observă că nu există o diferență statistică puternic semnificativă ($p > 0,05$, testul ANOVA) între cele patru fenotipuri BPOC, privind vârsta pacienților, și comorbiditățile evaluate cu indicele Charlson.

Calitatea vieții legată de sănătate evaluată cu chestionarele SGRQ, CCQ, CAT a fost afectată semnificativ la pacienții cu exacerbări frecvente (Tabelul 3.2).

Analizând datele obținute după prelucrarea chestionarului spitalului “Sfântul Gheorghe”, am evidențiat că calitatea vieții legată de sănătate este sever afectată de maladie în lotul pacienților cu BPOC cu exacerbări frecvente cu sau fără BC. Astfel, această afectare severă a fost demonstrată prin afectarea scorului total al chestionarului SGRQ la pacienții cu exacerbări frecvente cu BC (scorul total SGRQ $74,57 \pm 12,23$ %) și fără BC ($72,34 \pm 12,6$ %) în comparație cu pacienții cu exacerbări rare ($62,2 \pm 14,6$ %) și pacienții cu ACOS ($63,1 \pm 16,92$ %).

Tabelul 3.2. Calitatea vieții legată de sănătate (SGRQ, CAT, CCQ) în funcție de fenotipul bolii

Variabile	Fenotipul			
	Ex rare	ACOS	BC cu e Ex frecvente	fără BC cu Ex frecvente
SGRQ SIMP, %	$70,34 \pm 14,6$	$68,97 \pm 16,6$	$80,09 \pm 12,54$	$74,73 \pm 12,59$
SGRQ ACT, %	$69,00 \pm 16,9$	$72,51 \pm 16,9$	$83,39 \pm 15,84$	$84,4 \pm 15,94$
SGRQ IMP, %	$55,86 \pm 18,0$	$55,86 \pm 19,5$	$67,78 \pm 12,56$	$64,68 \pm 13,97$
SGRQ Total, %	$62,20 \pm 14,6$	$63,1 \pm 16,92$	$74,57 \pm 12,23$	$72,34 \pm 12,6$
CCQ SIM, puncte	$3,6 \pm 0,98$	$3,7 \pm 1,3$	$4,4 \pm 0,9$	$4,1 \pm 0,8$
CCQ FUN, puncte	$2,9 \pm 0,835$	$3,1 \pm 1,137$	$3,6 \pm 1,045$	$3,5 \pm 0,853$
CCQ MEN, puncte	$4,1 \pm 1,2$	$4,2 \pm 1,2$	$4,7 \pm 1,1$	$4,4 \pm 1,0$
CCQ Total, puncte	$3,4 \pm 0,8$	$3,6 \pm 1,1$	$4,1 \pm 0,9$	$3,9 \pm 0,7$
CAT, puncte	$24,26 \pm 7,2$	$24,69 \pm 6,8$	$27,85 \pm 6,3$	$26,84 \pm 5,3$

Notă: Diferențele înregistrate au fost statistic semnificative $p < 0,05$

Pacienții cu exacerbări frecvente cu BC (VEMS $38,5 \pm 13,2$ %) și fără BC (VEMS $39,9 \pm 13,1$ %) au o funcție pulmonară mai scăzută în comparație cu pacienții cu exacerbări rare (VEMS $46,6 \pm 15,1$ %) și fața de pacienții cu ACOS (VEMS $52,8 \pm 12,8$ %). Distanța medie parcursă în timpul testului de mers de 6 minute în lotul studiat a fost redusă cel mai mult la pacienții cu exacerbări frecvente cu BC (217 ± 90 m) și fără BC (222 ± 120 m), și mai mare la pacienții cu exacerbări rare a fost 301 ± 121 m și la pacienții cu ACOS 300 ± 124 m.

Caracteristica pacienților cu BPOC în dependență de gen

Pacienții au fost divizați în două loturi în funcție de gen. Lotul de studiu, care a cuprins 84 paciente cu BPOC de gen feminin. În acest lot vârsta medie a fost de $62,7 \pm 10$ ani. Lotul II, care a cuprins 349 pacienți de sex masculin cu BPOC. În acest lot vârsta medie a fost de $62,7 \pm 9,8$ ani. Vârsta în ambele loturi a fost similară, diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Analizând datele noastre, am observat o afectare importantă a calității vieții măsurată prin chestionarele SGRQ, CCQ și CAT test la bărbați și la femei cu BPOC. Calitatea vieții studiată cu

ajutorul chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT nu diferă statistic între cele două loturi. Principalii factori care au influențat calitatea vieții în grupul de femei au fost: VEMS %, numărul exacerbărilor, indicelui pachet/an și vârsta. În grupul de bărbați principalii predictorii ai calității vieții sunt: rata exacerbărilor, indicele Charlson, scala MRC, talia și masa. Rezultatele analizei statistice pentru lotul femeilor și bărbaților sunt prezentate în Tabelul 3.3 și Tabelul 3.4.

Tabelul 3.3. Predictorii calității vieții (evaluată prin SGRQ total) evidențiați prin regresie multiplă în lotul femeilor cu BPOC

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(41)	p-level
VEMS post, %	-0,541	0,186	-0,46	0,16	-2,91	0,006
Rata exacerbărilor	0,414	0,119	4,87	1,40	3,48	0,001
Pachet/an	0,246	0,115	0,16	0,07	2,14	0,038
Vârsta	0,268	0,114	0,36	0,15	2,35	0,024
Masa	0,133	0,115	0,08	0,07	1,15	0,255
VEMS post, l	0,386	0,232	9,94	5,99	1,66	0,104
CVF, l	-0,203	0,184	-4,02	3,65	-1,10	0,277

R² = 0,36

Tabelul 3.4. Predictorii calității vieții (evaluată prin SGRQ total) evidențiați prin regresie multiplă în lotul bărbaților cu BPOC

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(126)	p-level
Intercept			40,00	11,64	3,44	0,001
6MWD	-0,128	0,089	-0,02	0,01	-1,43	0,154
Rata exacerbărilor	0,333	0,090	3,93	1,07	3,68	0,0001
Charlson	0,240	0,071	2,49	0,73	3,39	0,001
VEMS post, %	0,037	0,096	1,09	2,84	0,38	0,702
MRC	0,176	0,088	3,16	1,58	2,00	0,048
talia	-0,180	0,079	-0,06	0,03	-2,26	0,025
masa	-0,380	0,174	-0,31	0,14	-2,18	0,031
IMC	0,291	0,165	0,72	0,41	1,76	0,082
CVF, %	-0,464	0,274	-0,42	0,25	-1,69	0,093
Vârsta	0,088	0,074	0,14	0,12	1,20	0,233

R² = 0,49

Evaluarea sensibilitatii si specificitatii diferitelor chestionare (CAT, CCQ, SGRQ) pentru stratificarea BPOC

Analizând existența legăturii corelaționale între chestionare CAT, CCQ, SGRQ aplicate pentru evaluarea calității de viață la pacienții cu BPOC, am detectat prezența corelației pozitive între mai multe scoruri, ce sugerează posibilitatea folosirii eficiente a chestionarelor mai simple (un număr mai mic de întrebări, care necesită mai puțin timp pentru completare).

Scorul total al chestionarului SGRQ a corelat puternic pozitiv și semnificativ statistic cu scorul total al chestionarului CCQ ($r = 0,66$, $p < 0,01$). De asemenea, scorul total al chestionarului SGRQ a corelat puternic pozitiv și semnificativ statistic cu CAT test ($r = 0,79$, $p < 0,01$). CAT test a corelat puternic pozitiv și semnificativ statistic cu scorul total al chestionarului CCQ ($r = 0,75$, $p < 0,01$).

La persoane cu BPOC pentru a identifica predictorii de risc independent de deteriorare a calității vieții am folosit metoda statistică de regresie logistică multivariată (regresia pas cu pas anterioară - *forward stepwise regression*).

În lotul total al persoanelor cu BPOC coeficientul de determinare R^2 a fost 0,44, ceea ce înseamnă că 44 % din variabilitatea calității vieții, apreciată cu chestionarul SGRQ, este explicată prin variabilitatea numărul exacerbărilor, indicele Charlson și dispnea evaluată cu MRC.

Rezultatele analizei statistice pentru persoane cu BPOC sunt prezentate în Tabelul 3.5.

Tabelul 3.5. Predictorii calității vieții (evaluată prin SGRQ total) evidențiați prin regresie multiplă în lotul pacienților cu BPOC

	Beta	SE	B	SE	t(194)	p-level
Intercept			62,81	134,1	0,468	0,64
Rata exacerbărilor	0,21	0,096	2,52	1,12	2,247	0,026
VEMS,%	-0,12	0,08	-0,12	0,078	-1,499	0,135
GOLD ABCD 2011	-0,02	0,074	-0,41	1,3214	-0,309	0,7569
FENOTIPURI	-0,002	0,091	-0,03	1,1573	-0,025	0,979
Masa	-0,085	0,142	-0,06	0,1003	-0,60	0,547
Talia	-0,057	0,067	-0,02	0,0205	-0,843	0,400
IMC	0,138	0,146	0,27	0,2866	0,942	0,347
MRC	0,21	0,077	3,47	1,2532	2,76	0,006
BODE	0,149	0,098	0,97	0,6354	1,53	0,127
Charlson	0,215	0,058	2,23	0,6031	3,69	0,0003

$R^2 = 0,44$

Chestionarele pentru evaluarea calității de viață, aplicate în prezentul studiu, au fost evaluate în vederea acurateței de prognoșticare a ratei exacerbărilor BPOC și frecvenței comorbidităților. Pe de o parte, evaluarea a fost focusată pe analiza fiecărui chestionar pentru evaluarea calității de viață în parte, iar pe de alta, pe compararea chestionarelor între ele.

Evaluarea scorului total al chestionarului SGRQ în vederea prognoșticării riscului de exacerbări BPOC în cazurile analizate (Figura 3.1) a demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă (AUC - 0,7). Pentru scorul total al chestionarului SGRQ studiat, analiza curbei ROC (Tabelul 3.6) a demonstrat că valorile mai mari decât punctul de “*cut-off*” de 66,4 % prezic riscul de exacerbări BPOC cu cea mai mare sensibilitate (60,25 %) și specificitate (69,78 %).

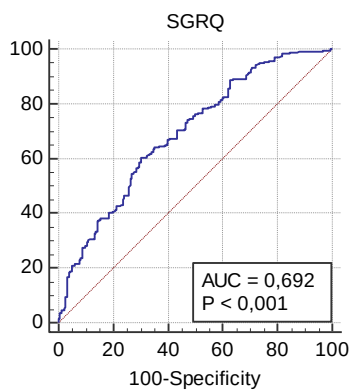


Figura 3.1. Curba ROC pentru fiabilitatea chestionarului SGRQ în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

Tabelul 3.6. Evaluarea performanței chestionarului SGRQ în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

Aria de sub curba ROC (AUC)	0,692
Eroare standard	0,0258
95% Interval de încredere	0,646 - 0,736
z statistic	7,442
p	<0,0001
Youden index J	0,3
Criteriu asociat	>66,38
Sensibilitate	60,25
Specificitate	69,78

Chestionarele analizate au demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă (SGRQ AUC – 0,735 și CCQ AUC – 0,704) și cu valoare redusă (CAT AUC – 0,661) când au fost aplicate pentru aprecierea riscului de exacerbări BPOC, diferențe statistic semnificative fiind demonstrate doar pentru scorul total al SGRQ și CAT (Figura 3.2).

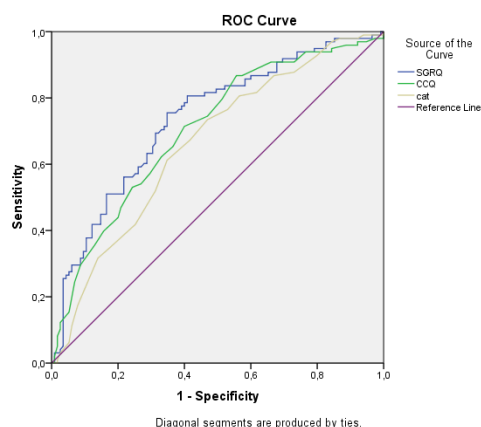


Figura 3.2. Evaluarea comparativă a performanței chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT pentru evaluarea calității de viață în prognosticarea a ratei exacerbarilor BPOC

Tabelul 3.7. Evaluarea comparativă a performanței chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT pentru evaluarea calității de viață în prognosticarea a ratei exacerbarilor BPOC

Variabilă	AUC	SE	95% CI
SGRQ	0,735	0,0344	0,671 - 0,793
CCQ	0,704	0,0357	0,638 - 0,765
CAT	0,661	0,0372	0,593 - 0,724

Chestionarele pentru evaluarea calității de viață când au fost aplicate pentru aprecierea riscului de comorbidități au demonstrat o putere discriminatorie nesatisfăcătoare (SGRQ AUC – 0,405, CCQ AUC – 0,436 și CAT AUC – 0,393) (Figura 3.3, Tabelul 3.8).

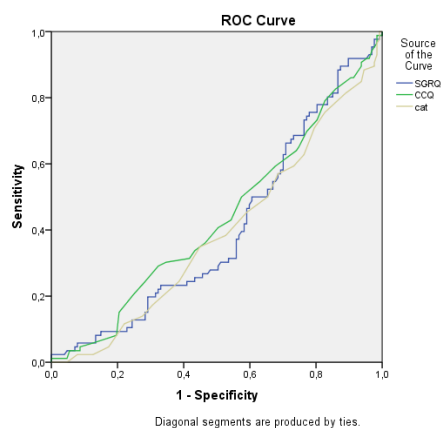


Figura 3.3. Evaluarea performanței chestionarelor pentru evaluarea calității de viață în prognosticarea a frecvenței comorbidităților

Tabelul 3.8. Evaluarea comparativă a performanței chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT pentru evaluarea calității de viață în prognosticarea a frecvenței comorbidităților

Area Under the Curve	
Variabilă	AUC
SGRQ	0,405
CCQ	0,436
CAT	0,393

Chestionarele analizate au demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă (SGRQ AUC - 0,746, CCQ AUC - 0,71 și CAT AUC - 0,706) când au fost aplicate pentru aprecierea reducerii toleranței la efort fizic, diferențe între chestionare nu au fost statistic semnificative (Figura 3.4, Tabelul 3.9).

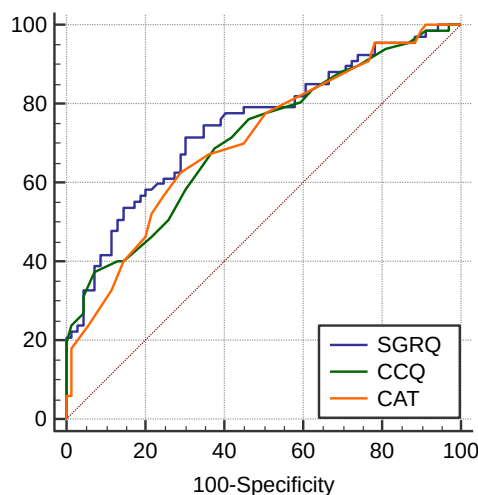


Figura 3.4. Evaluarea performanței chestionarelor pentru evaluarea calității de viață în prognosticarea a toleranței la efort reduse

Tabelul 3.9. Evaluarea comparativă a performanței chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT în prognosticarea a toleranței la efort reduse

Variabilă	AUC	SE	95% CI
SGRQ	0,746	0,0422	0,665 - 0,817
CCQ	0,710	0,0440	0,626 - 0,785
CAT	0,706	0,0442	0,622 - 0,781

Evaluarea prevalenței comorbidităților și asocierii lor cu parametrii clinici și funcționali

Comorbiditățile cardiovasculare (insuficiența cardiacă, HTA, boala coronariană) au fost cele mai răspândite, urmate de comorbiditățile metabolice (DZ, obezitate).

În grupul studiat comorbiditățile cele mai frecvente au fost bolile cardiovasculare: HTA – 218/433 (50,11 %), insuficiența cardiacă II-IV (NYHA) – 168/433 (38,62 %) pacienți, și CPI - 102/433 (23,45 %).

Comorbiditățile metabolice cele mai frecvente au fost DZ - 44/433 (10,11 %) și obezitatea - 130/433 (29,89 %). Mai rar au fost înregistrate în acest grup următoarele patologii: encefalopatia - 19/433 (4,37 %), cașexia - 14/433 (3,22 %), insuficiența renală 5/433 (1,15 %).

Cel mai frecvent, pacienții au avut două comorbidități (24,19 %) sau o comorbiditate (23,73 %). Fără comorbidități asociate au fost 24,65 %. Datele sunt prezentate în Figura 3.5.

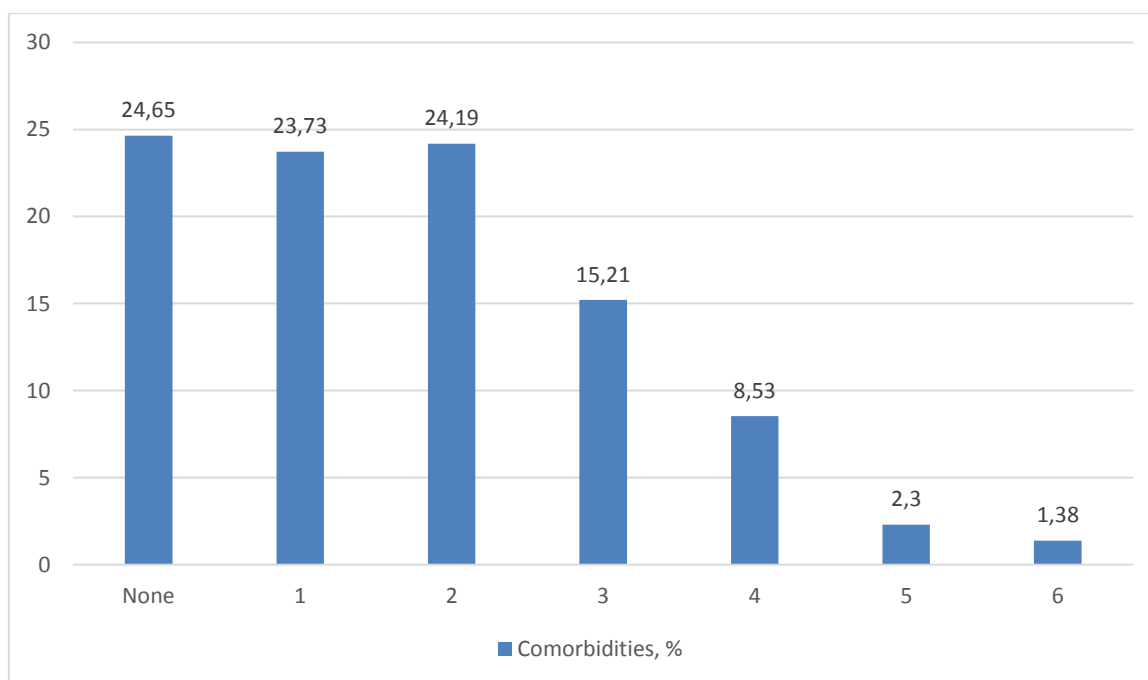


Figura 3.5. Numărul comorbidităților în grupul studiat

În baza analizei ANOVA, nu a existat diferență statistic semnificativă între numărul de comorbidități sau indicele de comorbiditate Charlson și clasificarea GOLD 2011 ($p > 0,05$).

Utilizând analiza ANOVA, am depistat că nu a existat diferență statistic semnificativă între numărul de comorbidități sau indicele de comorbiditate Charlson și grupurile bazate pe clasificarea GOLD 2011 ($p > 0,05$).

Regresia lineară a fost efectuată pentru a vedea dacă IMC, 6MWD și vârsta ar putea prezice numărul de comorbidități. Utilizând metoda regresia multiplă pas cu pas, s-a constatat că IMC, 6MWD și vârsta ar putea explica doar 36,5 % din variabilitatea numărului de comorbidități ($F(1, 329) = 110,158$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,365$, $R^2 \text{ Adjusted} = 0,359$).

Analiza de regresie arată că IMC a prezis cu o rată semnificativă numărul de comorbidități ($\text{Beta} = 0,104$, $t(329) = 11,89$, $p < 0,001$), la fel ca și vârsta, care a fost inclusă în acest model de regresie ($\text{Beta} = 0,027$, $t(329) = 0,006$), în timp ce 6MWD a avut un efect mic protectiv ($\text{Beta} = 0,003$, $t(329) = 4,11$, $p < 0,001$).

O analiză separată a fost efectuată pentru a evalua faptul că ADO ar putea prezice CCI. Folosind metoda de regresie multiplă, s-a constatat că ADO ar putea explica o sumă semnificativă a variabilității CCI ($F(1, 329) = 236,16$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,602$, $R^2 \text{ ajustat} = 0,6$; $\text{Beta} = 0,776$, $t(329) = 15,367$, $p < 0,001$).

4 HETEROGENITATEA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ ȘI POSIBILITĂȚI DE EVALUARE MULTILATERALĂ A EXACERBĂRIILOR BPOC

Impactul sindromului de apnee obstructivă în somn asupra bronhopneumopatiei

obstructive cronice

În studiu au fost incluși 86 de pacienți cu BPOC și sindromul de apnee obstructivă în somn cu o vârstă medie de $54,7 \pm 11,2$ ani, 70% bărbați și 30% femei și 82 de pacienți cu SASO cu vârstă medie de $56,9 \pm 11,83$ ani, 70% bărbați și 30% femei.

Valoarea medie a IMC în lotul pacienților cu BPOC și SASO a fost de $38,5 \pm 8,85$ kg/m² *versus* $33,7 \pm 7,15$ kg/m² în lotul pacienților cu SASO ($p \leq 0,001$). Pacienții cu BPOC și SASO a avut greutatea mai mare $111,5 \pm 26,99$ kg decât pacienții cu SASO $98,4 \pm 21,56$ kg, ($p \leq 0,002$). Talia pacienților din ambele loturi a fost egală ($p = 0,6$).

Circumferința gâtului a fost mai mare în lotul pacienților cu BPOC și SASO $44,5 \pm 4,48$ cm *versus* $42,8 \pm 3,69$ cm în lotul pacienților cu SASO ($p \leq 0,03$). Circumferința abdomenului a fost mai mare în lotul pacienților cu BPOC și SASO $123,5 \pm 20,91$ cm *versus* $113,6 \pm 17,62$ cm în lotul pacienților cu SASO ($p \leq 0,02$).

SASO a fost mai sever la pacienții care avea doar SASO fără BPOC (Tabelul 4.1), valoarea medie AHI la pacienții cu SASO și BPOC a fost $13,74 \pm 5,1$ evenimente pe oră *versus* $25,75 \pm 6,2$ evenimente pe oră la pacienții cu SASO ($p \leq 0,03$).

Valoarea medie a scorului scalei de somnolență Epworth la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn și BPOC a fost de $13,74 \pm 5,1$ puncte *versus* $13,04 \pm 6,2$ puncte la pacienții doar cu SASO, diferența statistică nesemnificativă ($p = 0,1$). Valoarea medie al scorului Stop-Bang la pacienții cu SASO și BPOC a fost $6,63 \pm 2,2$ puncte *versus* $6,8 \pm 3,1$ puncte la pacienții doar cu SASO, diferența statistică nesemnificativă ($p = 0,3$).

Tabelul 4.1. Caracteristicile somnului la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn și BPOC și la pacienții cu SASO

Variabila	BPOC și SASO		SASO		p
	Media	SD	Media	SD	
AHI (evenimente pe oră)	13,74	5,1	25,75	6,2	0,029
ID (desaturări pe oră)	37,24	6,7	14,81	5,6	0,0001
Cea mai lungă apnee (s)	57,10	25,42	44,26	29,91	0,034
SpO ₂ medie nocturnă (%)	90,46	4,54	93,93	1,56	0,0001
SpO ₂ minimă nocturnă (%)	71,54	13,62	79,20	8,35	0,002
Scorul Epworth (puncte)	13,74	5,1	13,04	6,2	0,1
Scorul Stop-Bang (puncte)	6,63	2,2	6,8	3,1	0,3

Scorul Epworth a corelat moderat pozitiv și semnificativ statistic cu AHI ($r = 0,5$, $p < 0,01$) și cu indicele desaturărilor ($r = 0,57$, $p < 0,01$). Mai slab Scorul Epworth a corelat cu parametrii antropometrici: cu circumferința gâtului ($r = 0,33$, $p < 0,01$), circumferința abdomenului ($r = 0,2$, $p < 0,01$) și cu IMC ($r = 0,21$, $p < 0,01$). De asemenea, a fost observată

legătura corelațională pozitivă moderată cu scorul total al chestionarului STOP BANG ($r = 0,35$, $p < 0,01$). Scorul Epworth a corelat slab cu statutul de fumător ($r = 0,17$, $p < 0,01$).

Scorul total al chestionarului STOP BANG a corelat puternic pozitiv și semnificativ statistic cu caracteristicile antropometrice: cu circumferința gâtului ($r = 0,88$, $p < 0,01$), circumferința abdomenului ($r = 0,56$, $p < 0,01$) și cu IMC ($r = 0,69$, $p < 0,01$). Scorul STOP BANG a corelat moderat pozitiv și semnificativ statistic cu AHI ($r = 0,31$, $p < 0,01$) și cu indicele desaturărilor ($r = 0,26$, $p < 0,01$). Scorul STOP BANG a corelat moderat cu statut de fumător ($r = 0,57$, $p < 0,01$).

Pentru a identifica predictorii de risc independent de severitatea SASO la pacienții cu BPOC și SASO și la pacienții cu SASO am folosit metoda statistică de regresie logistică multivariată (regresia pas cu pas anterioară - *forward stepwise regression*).

În modelul de calcul pentru evaluarea AHI au fost incluse următoarele variabile: sex, vârsta, datele spirometriei, IMC, circumferința gâtului și a abdomenului. În lotul pacienților cu BPOC și SASO, coeficientul de determinare R^2 a fost 0,44, ceea ce înseamnă că 44 % din variabilitatea AHI, este explicată prin variabilitatea IMC și a circumferinței abdominale.

În lotul pacienților cu SASO, coeficientul de determinare R^2 a fost 0,4, ceea ce înseamnă că 44 % din variabilitatea AHI, este explicată prin variabilitatea predictorilor IMC și circumferința gâtului.

Rezultatele analizei statistice pentru lotul pacienților cu BPOC și SASO și la pacienții cu SASO sunt prezentate în Tabelul 4.2 și Tabelul 4.3.

Analiza de regresie în trepte a demonstrat că IMC și circumferința abdomenului sunt predictorii importanți ai severității sindromului de apnee în somn tip obstructiv la pacienți cu BPOC.

Tabelul 4.2. Rezultatele analizei multivariate în evidențierea predictorilor severității SASO la pacienții cu BPOC și SASO

	Beta	SE	B	SE	t(23)	p
Interceptor			-123,6	57,383	-2,154	0,0419
Sex	-0,432	0,2539	-20,7	12,147	-1,703	0,1021
Vârsta	-0,155	0,1872	-0,4	0,479	-0,827	0,4168
VEMS	0,173	0,1611	0,2	0,154	1,075	0,2933
Circumferința gâtului	0,392	0,2766	2,1	1,451	1,419	0,1693
Circumferința abdomenului	1,283	0,4434	1,7	0,583	2,894	0,0082
IMC	-1,162	0,5593	-2,9	1,378	-2,078	0,0491

Total $R^2=0,44$

Tabelul 4.3. Rezultatele analizei multivariate în evidențierea predictorilor severității SASO la pacienții cu SASO

	Beta	SE	B	SE	t(23)	p
Interceptor			-50,1	34,18	-1,46	0,151
Sex	-0,274	0,194	-12,9	9,15	-1,41	0,166

Vârsta	-0,230	0,137	-0,5	0,29	-1,69	0,100
Scorul Scalei de Somnolență Epworth	0,242	0,139	1,2	0,68	1,74	0,090
Circumferința gâtului	0,473	0,229	2,3	1,12	2,07	0,046
Circumferința abdomenului	0,536	0,284	0,5	0,27	1,89	0,067
IMC	-0,667	0,290	-1,7	0,73	-2,30	0,027

Total $R^2=0,4$

Evidențierea heterogenității clinice și paraclinice și posibilități de evaluare multilaterală a exacerbarilor BPOC

Pacienții au fost divizați în două loturi în funcție de numărul exacerbarilor BPOC. Lotul de studiu a cuprins 190 de pacienți cu BPOC cu exacerbari rare (non-exacerbatori). În acest lot vârsta medie a fost de $61,6 \pm 10$ ani. Lotul următor a cuprins 243 pacienți cu BPOC cu exacerbari frecvente (exacerbatori). În acest lot, vârsta medie a fost de $63,56 \pm 9,52$ ani. Exacerbatorii frecvenți au avut vârsta mai mare, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

Loturile au fost similare conform IMC: în lotul non-exacerbatorilor a fost $27,8 \pm 8,04$ kg/m² și în lotul exacerbatorilor frecvenți $27,67 \pm 6,09$ kg/m², diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Indicele pachet/an a fost semnificativ mai mare în lotul non-exacerbatorilor $34,8 \pm 23,94$ pachet/an, iar în grupul exacerbatorilor frecvenți $29,03 \pm 23,01$ pachet/an, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

Dispneea, cuantificată cu scorul MRC în grupul exacerbatorilor frecvenți era semnificativ mai mare ($4,24 \pm 0,93$ puncte) decât în lotul non-exacerbatorilor ($3,9 \pm 1,0$ puncte), diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Rata medie a exacerbarilor în grupul non-exacerbatorilor a fost $1,7 \pm 0,46$ exacerbari pe an, iar în grupul exacerbatorilor frecvenți rata medie a exacerbarilor a constituit $3,62 \pm 0,92$ exacerbari pe an, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$). Comorbiditățile evaluate cu indicele Charlson au fost similare în ambele loturi, diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Toleranța la efort fizic a fost scăzută pronunțat în grupul exacerbatorilor frecvenți. Distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute la exacerbatori frecvenți era $228,66 \pm 110,99$ m *versus* $299,6 \pm 126,06$ m în lotul non-exacerbatorilor, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

Analiza corelațională dintre rata exacerbarilor și funcția pulmonară a depistat legatura slabă negativă (VEMS – $r = -0,27$, $p < 0,01$ și CVF – $r = -0,27$, $p < 0,01$) și absență cu raportul VEMS/CVF. Respectiv și corelația ratei exacerbarilor cu stadiul BPOC a fost slabă ($r = 0,28$, $p < 0,01$). Rata exacerbarilor a corelat puternic și statistic veridic cu fenotipul BPOC ($r = 0,72$, $p < 0,01$).

Rata exacerbarilor BPOC a corelat moderat cu calitatea vieții evaluată prin chestionarul

SGRQ. Mai puternic rata exacerbarilor BPOC a corelat cu scorurile chestionarului SGRQ (scorul simptomatic $r = 0,47$, $p < 0,01$, scorul impact – $r = 0,35$, $p < 0,01$, scorul total – $r = 0,33$, $p < 0,01$). La fel, corelația pozitivă moderată a fost înregistrată între testul CAT și frecvența exacerbarilor ($r = 0,36$, $p < 0,01$).

De asemenea, am evaluat legatura corelațională dintre rata exacerbarilor și indicii multidimensionali. Rata exacerbarilor BPOC a corelat moderat cu indicele BODE ($r = 0,38$, $p < 0,01$), indicele BODEx ($r = 0,51$, $p < 0,01$), indicele DOSE ($r = 0,51$, $p < 0,01$), indicele CODEX ($r = 0,53$, $p < 0,01$) și a corelat mai bine cu indicele E-BODE ($r = 0,67$, $p < 0,01$). Corelația nu a fost depistată între rata exacerbarilor și indicele ADO ($r = 0,23$, $p < 0,01$).

Eficacitatea clinică a protocoalelor bazate pe procalcitonină la inițierea sau întreruperea administrării de antibiotice în exacerbarile BPOC: meta-analiză

Procalcitonina, prohormonul calcitoninei, este eliberată în diverse țesuturi, ca răspuns la infecțiile bacteriene, dar nu și la cele virale [18]. Din acest motiv, procalcitonina este un biomarker promițător, fiind utilizat în prezent în diagnosticul infecțiilor bacteriene în diferite medii [19-22]. Un astfel de biomarker ar putea fi foarte util în diferențierea exacerbarilor BPOC induse de bacterii sau de alte tipuri. Cu toate acestea, utilizarea sa în BPOC ar putea fi mai dificilă, din cauza statutului inflamator crescut cronic și colonizării bacteriene a căilor respiratorii [23] și trebuie stabilită meticulos. Unele studii clinice randomizate au fost deja efectuate pentru a evalua protocoalele bazate pe procalcitonină, comparativ cu protocoalele standarde, și a decide dacă se va iniția sau întrerupe administrarea de antibiotice la pacienții cu EBPOC [24, 25]. Scopul acestui studiu a fost de a identifica toate studiile clinice randomizate disponibile și pentru a obține estimări generale ale eficacității clinice ale protocoalelor bazate pe procalcitonină în ghidarea administrării de antibiotice la pacienții cu EBPOC.

Opt studii realizate, care evaluează 1062 de pacienți cu EBPOC, au îndeplinit criteriile de includere în metaanaliza. Toate au fost efectuate în spital și au recrutat pacienți cu adresare sau internare de urgență. Cinci dintre ele au recrutat, doar pacienți cu EBPOC [24, 26-29], pe când restul au înrolat pacienți cu infecțiile tractului respirator inferior în general, dar au inclus subgrupe bine definite de pacienți recrutați cu EBPOC [30-32]. Patru studii au avut o durată de monitorizare de 6 luni [24, 27, 29, 30], unul a urmărit pacienții doar pe perioada internării lor în spital [31] și restul între patru și șase săptămâni. Nu s-au raportat diferențe semnificative în caracteristicile de bază ale pacienților incluși în fiecare ramură a studiului.

Protocoalele bazate pe procalcitonină, folosite în toate studiile incluse, erau asemănătoare. Antibioticele au fost recomandate pentru nivelurile de procalcitonină $> 0,25 \mu\text{g/l}$ și descurajate pentru niveluri $< 0,25 \mu\text{g/l}$. Mai mult decât atât, în unele studii administrarea antibioticelor a fost puternic descurajată pentru niveluri $< 0,01 \mu\text{g/l}$ și/sau puternic recomandată

pentru niveluri $> 0,5 \mu\text{g/l}$. Toate studiile au fost marcate „deschis” sau „simplu orb” și decizia finală de a administra sau sista antibioticele a fost lăsată pe seama clinicienilor, care au putut să se abată de la protocol. În majoritatea studiilor incluse, nivelurile de procalcitonină au fost utilizate pentru a ghida inițierea (sau nu) a antibioticoterapiei; în două dintre studii, nivelurile de procalcitonină au ghidat sistarea timpurie a antibioticoterapiei [29, 31] și în celelalte două atât inițierea, cât și întreruperea [27, 32]. Aderarea la protocoalele bazate pe procalcitonină a fost raportată în patru studii și a variat semnificativ, între 61,3% și 98,1% [26, 27, 31, 32].

Strategiile folosite în grupul de control au fost asemănătoare în toate studiile, cu excepția unuia. Verduri și colegii [29] au administrat un curs de 10 zile de antibiotice tuturor participanților care au fost randomizați în grupul de control, pe când în toate celelalte studii medicul responsabil, care nu cunoștea nivelurile de procalcitonină ale participanților, trebuia să decidă referitor la administrarea (sau nu) de antibiotice, în funcție de gradul de severitate al prezentării, semnele clinice, simptomele și rezultatele biochimice și radiologice.

Sinteza datelor și evaluarea calității

Estimările generale ale efectului pentru fiecare rezultat sunt prezentate în Figura 4.1 A-H.

Patru studii au evaluat rata de eșec al tratamentului pentru rata exacerbarilor, care a fost definit ca deteriorare de simptome, internare în terapie intensivă sau deces în termen de la una până la patru săptămâni de la internare. Eșecul tratamentului a fost observat la 159 din 698 de pacienți incluși și nicio diferență statistică nu a fost găsită între grupurile de tratament (RR 0,89 [0,68, 1,16], $I^2 = 0\%$, calitate scăzută). Doar un singur studiu, bazat pe un număr foarte mic de observări, a evaluat procentul de pacienți care au necesitat prescripții de antibiotice, după o decizie inițial opusă și nu a detectat nicio diferență între grupuri (RR 0,92 [0,21, 4,12])[24].

Durata medie de spitalizare pentru rata exacerbarilor a fost raportată în toate studiile incluse (1062 de participanți). Durata medie de spitalizare a variat între 4,5 și 16,06 zile în grupurile la care tratamentul antibacterian a fost ghidat de procalcitonină și între 5 și 19,41 zile în grupurile de control. În general, am observat o tendință de scădere a duratei de spitalizare în grupurile ghidate de procalcitonină (DM -0,76 [-1,95, 0,43], $I^2 = 59\%$, calitate moderată).

Expunerea la antibiotice pentru rata exacerbarilor a fost evaluată după raportul pacienților cărora le-au fost prescrise antibiotice la internare și durata medie a curelor de antibiotice. Proporția de pacienți care au primit cure complete de antibiotice, inclusiv pacienții cărora le-au fost prescrise antibiotice la internare sau pacienții la care ele nu au fost întrerupte mai devreme, în conformitate cu fiecare protocol de studiu, s-a observat în cinci dintre studiile incluse [24, 26, 29, 30, 32], care au evaluat 794 de pacienți în total și au sugerat o scădere cu 40% a ratei prescripției de antibiotice cu protocoale bazate pe procalcitonină (RR 0,6 [0,49-0,73], $I^2 = 64\%$,

calitate moderată). Expunerea medie la antibiotice pentru rata exacerării, în zile, a fost, de asemenea, evaluată prin cinci studii [26, 28-30, 32], populația totală a studiului constituind 686 de participanți. S-a evidențiat o scădere semnificativă, de aproximativ 4 zile, a expunerii medii la antibiotice din grupul de intervenție, comparativ cu tratamentul standard (DM -3,93 [-4,42, -3,43], $I^2 = 57\%$, calitate scăzută). Doar un singur studiu [24] a evaluat expunerea totală la antibiotice la cea mai lungă perioadă de monitorizare și a constatat că reducerea expunerii a fost menținută (RR 0,76 [0,64-0,92]).

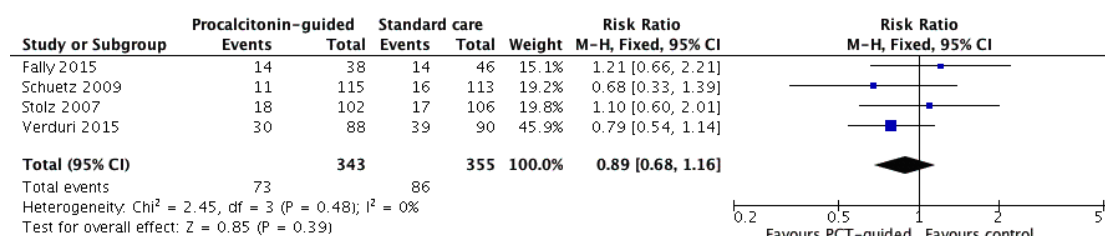
Ratele de re-exacerbare și re-spitalizare la cea mai lungă perioadă de monitorizare nu s-au deosebit cu mult în diferite grupe de tratament. Trei studii, care au inclus 496 de pacienți, au prezentat proporția participanților, care au avut cel puțin o exacerbare în perioada de monitorizare (RR 0,96 [0,69-1,35], $I^2 = 0\%$, calitate scăzută) [27, 29, 32]. Două studii, cu 298 de participanți, au evaluat rata de re-spitalizare la cea mai lungă perioadă de monitorizare și au sugerat o tendință de creștere a ratei în grupul de intervenție (RR 1,52 [0,96, 2,42], $I^2 = 0\%$, calitate scăzută) [26, 29]. Cu toate acestea, aceleași studii au evaluat, de asemenea, rata de re-spitalizare din cauza unei exacerării la cea mai lungă perioadă de monitorizare și acest lucru a fost asemănător în grupuri (RR 1,22 [0,71, 2,09], $I^2 = 0\%$, calitate scăzută).

În cele din urmă, mortalitatea la cea mai lungă perioadă de monitorizare a fost prezentată în șase studii, cu o populație totală de 902 participanți [24, 26, 27, 29, 30, 32]. Nici o diferență semnificativă nu a fost găsită între studiile (RR 0,98 [0,56, 1,73], $I^2 = 0\%$, calitate scăzută).

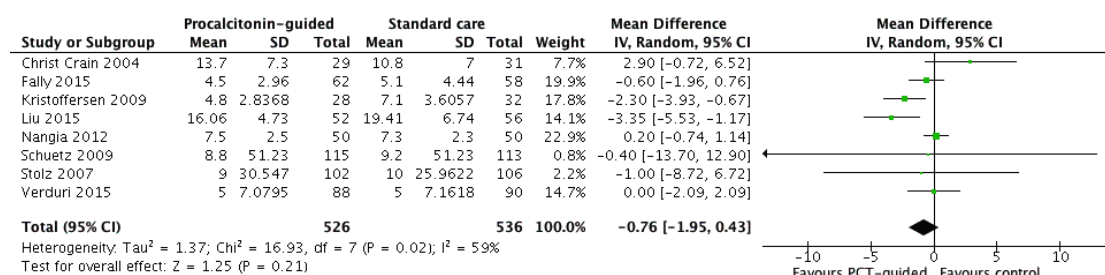
Analize de Sensibilitate

Toate studiile incluse au fost considerate ca fiind de risc ridicat de bias de măsurare și, ca atare, nu am fost capabili să efectuăm o analiză de sensibilitate prin intermediul unor studii cu risc scăzut de bias de măsurare. Rezultatele noastre s-au dovedit robuste pentru fiecare dintre analizele de sensibilitate efectuate.

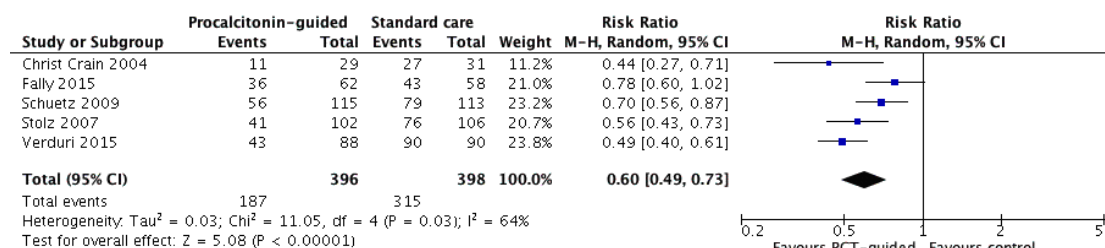
A.



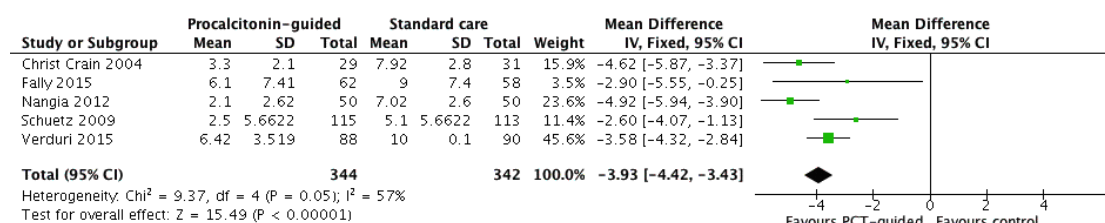
B.



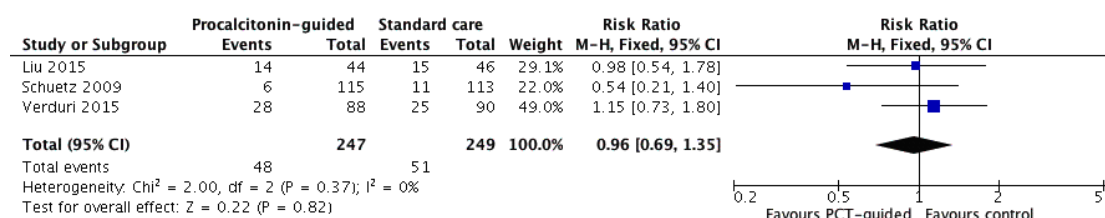
C.



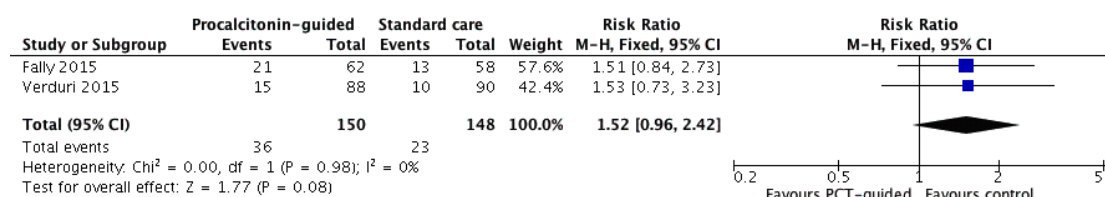
D.



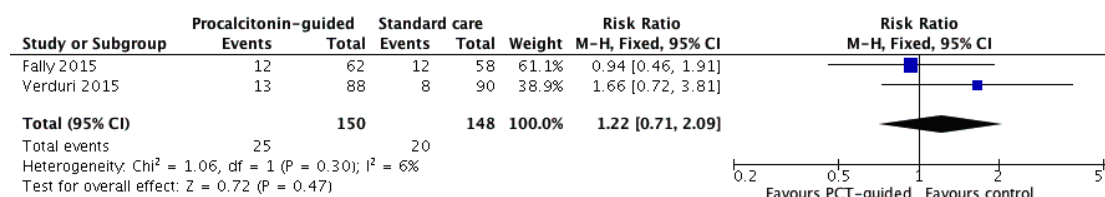
E.



F.



G.



H.

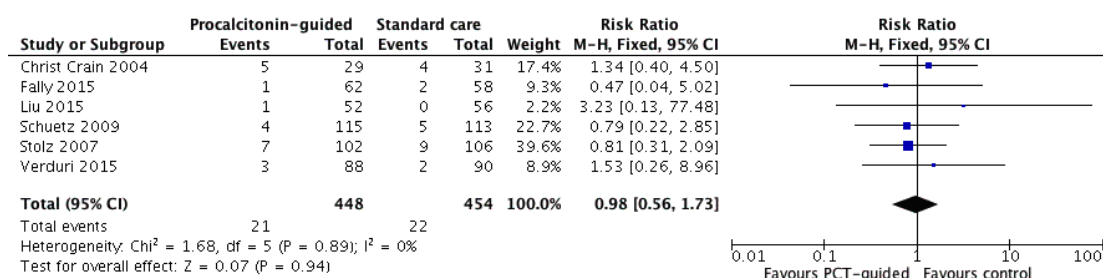


Figura 4.1. Estimările efectului global pentru variabilele dihotomice.

A. Eșecul terapeutic pentru indicele exacerbarilor; B. Expunerea la antibiotice pentru indicele exacerbarilor: proporția pacienților la care a fost prescris tratamentul antibacterin la intrenare; C. Expunerea la antibiotice pentru indicele exacerbarilor: proporția pacienților la care a fost prescris tratamentul antibacterin la internare; D. Expunerea la antibiotice pentru indicele exacerbarilor: durata medie a curei de antibiotice; E. Rata exacerbarilor repetate evaluată pe termen lung; F. Rata spitalizărilor repetate evaluată pe termen lung; G. Rata spitalizărilor repetate datorită exacerbarii evaluată pe termen lung; H. Mortalitatea evaluată pe termen lung.

5 EVALUAREA VALORII APLICATIVE A ABORDĂRILOR DIFERITE ÎN BPOC: CLASIFICĂRII GOLD ABCD, A INDICILOR MULTIDIMENSIONALI ȘI FENOTIPURILOR

Indicii multidimensionali pentru evaluare a BPOC (BODE, e-BODE, BODEx, ADO, DOSE, CODEX)

Evaluarea aplicării scorurilor multidimensionale pentru prognosticarea survenirii exacerbarilor BPOC

Indicii multidimensionali utilizați în studiu au fost evaluați în vederea acurateței de prognosticare a ratei exacerbarilor BPOC și frecvenței comorbidităților. Pe de o parte, evaluarea a fost focusată pe analiza fiecărui indice multidimensional în parte, iar, pe de alta, pe compararea indicilor între ele.

Evaluarea scorului E-BODE în vederea prognosticării riscului de exacerbari BPOC (Figura 5.1) în cazurile analizate a demonstrat o putere discriminatorie excelentă (AUC - 0,906). Pentru indicele e-BODE, analiza curbei ROC a demonstrat că valorile mai mari decât punctul de “cut-off” de 6 puncte (Tabelul 5.1) prezic riscul de exacerbari BPOC cu cea mai mare sensibilitate (78,97 %) și specificitate (87,50 %).

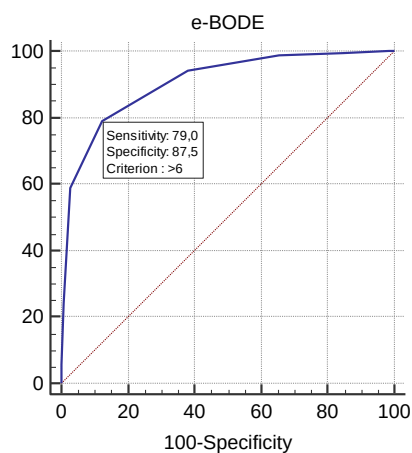


Figura 5.1. Curba ROC pentru fiabilitatea indicelui e-BODE în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

Tabelul 5.1. Evaluarea performanței indicelui e-BODE în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	+LR	-LR	AUC	95% CI
≥ 2	100,00	98,1 - 100	0,00	0,0 - 2,7	1,00		0,906	0,869 - 0,935
> 2	100,00	98,1 - 100	1,47	0,2 - 5,2	1,01	0,00		
> 3	99,49	97,2 - 100	15,44	9,8 - 22,6	1,18	0,033		
> 4	98,97	96,3 - 99,9	34,56	26,6 - 43,2	1,51	0,030		
> 5	94,36	90,1 - 97,2	61,76	53,0 - 70,0	2,47	0,091		
$> 6^*$	78,97	72,6 - 84,5	87,50	80,7 - 92,5	6,32	0,24		
> 7	58,97	51,7 - 66,0	97,06	92,6 - 99,2	20,05	0,42		
> 8	24,10	18,3 - 30,7	99,26	96,0 - 100	32,78	0,76		
> 9	5,64	2,8 - 9,9	100,00	97,3 - 100		0,94		
> 11	0,00	0,0 - 1,9	100,00	97,3 - 100		1,00		

* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

Indicii multidimensionali au demonstrat o putere discriminatorie excelentă (E-BODE AUC 0,935), bună (CODEX AUC 0,836, BODE_x AUC 0,829, DOSE AUC 0,825), și cu valoare redusă (BODE AUC - 0,662, BODE AUC - 0,613) când au fost aplicate pentru aprecierea riscului de exacerbări BPOC (Figura 5.2), diferențe statistic semnificative fiind demonstrate doar pentru scorul E-BODE și celelalte scoruri (Tabelul 5.2).

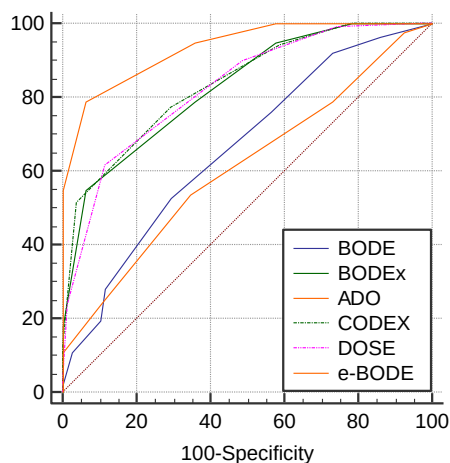


Figura 5.2. Evaluarea comparativă a performanței indicilor multidimensionali în prognosticarea a ratei exacerbarilor BPOC

Tabelul 5.2. Evaluarea comparativă a performanței indicilor multidimensionali în prognosticarea a ratei exacerbarilor BPOC

	AUC	SE	95% CI
BODE	0,662	0,0378	0,595 - 0,725
BODEx	0,829	0,0267	0,771 - 0,876
ADO	0,613	0,0374	0,545 - 0,679
CODEX	0,836	0,0259	0,779 - 0,882
DOSE	0,825	0,0271	0,768 - 0,873
e-BODE	0,935	0,0144	0,893 - 0,964

Scorul E-BODE a demonstrat cea mai bună performanță în evaluarea riscului survenirii exacerbarilor la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea BODE sau ADO determină subestimarea riscului.

Evaluarea aplicării scorurilor multidimensionale pentru prognosticarea survenirii comorbidităților

Indicii multidimensionali când au fost aplicate pentru aprecierea riscului de comorbidități au demonstrat o putere discriminatorie slabă (DOSE AUC - 0,625) și nesatisfăcătoare (e-BODE AUC - 0,599, ADO AUC - 0,59, CODEX AUC - 0,533, BODE AUC - 0,529 și BODEx AUC - 0,524) (Acuratețea slabă în evaluarea riscului de comorbidități la pacienții cu BPOC a demonstrat-o scorul DOSE, iar indicii multidimensionali E-BODE, ADO, CODEX, BODE și BODEx subestimează probabilitatea riscului de comorbidități.

Tabelul 5.3).

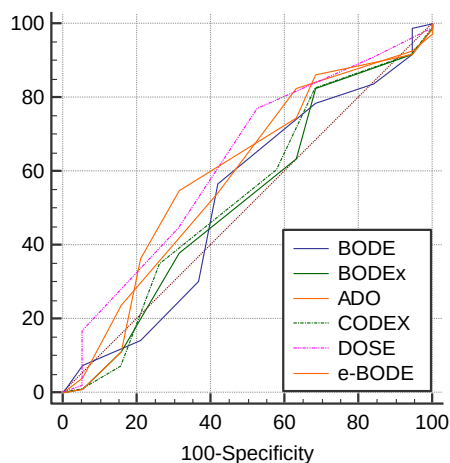


Figura 5.3. Evaluarea comparativă a performanței indicilor multidimensionali în prognosticarea a comorbidităților

Acuratețea slabă în evaluarea riscului de comorbidități la pacienții cu BPOC a demonstrat-o scorul DOSE, iar indicii multidimensionali E-BODE, ADO, CODEX, BODE și BODEx subestimează probabilitatea riscului de comorbidități.

Tabelul 5.3. Evaluarea comparativă a performanței indicilor multidimensionali în prognosticarea a comorbidităților

	AUC	SE	95% CI
BODE	0,529	0,0763	0,379 - 0,678
BODEx	0,524	0,0743	0,379 - 0,670
ADO	0,590	0,0709	0,451 - 0,729
CODEX	0,533	0,0751	0,385 - 0,680
DOSE	0,625	0,0684	0,491 - 0,759
e-BODE	0,599	0,0732	0,455 - 0,742

Estimarea importanței trasăturilor fenotipice BPOC pentru evaluarea mai personalizată a pacienților (analiza cluster)

Prin analiza cluster au fost identificate 3 clustere (**Figura 5.4**):

1. Majoritatea erau bărbați cu obstrucție severă, simptome severe, deteriorarea severă a calității vieții, toleranța la efort sever scăzută, exacerbări frecvente
2. Majoritatea erau femei cu obstrucție moderată, simptome moderate, deteriorarea moderată a calității de viață, toleranța la efort moderat scăzută, exacerbări frecvente
3. Bărbați cu obstrucția ușoară, simptome ușoare, deteriorarea ușoară a calității vieții, toleranța la efort ușor scăzută, exacerbări rare

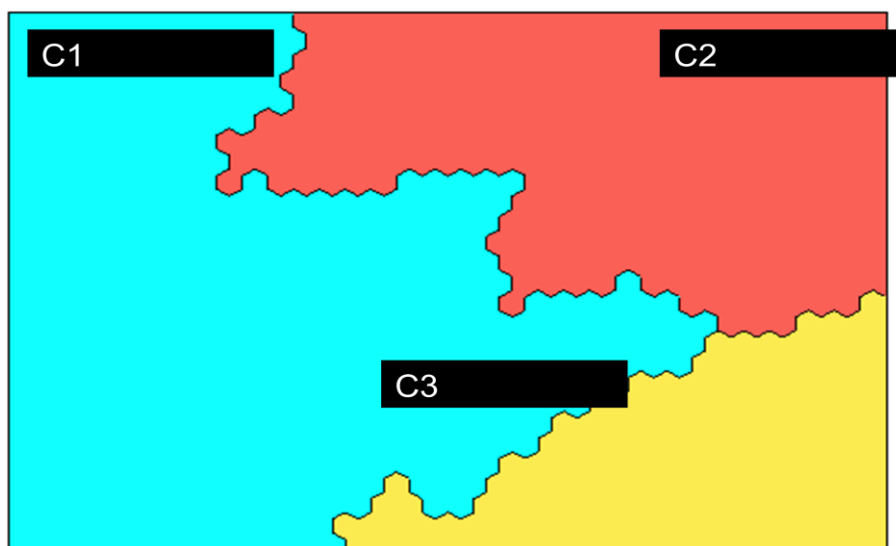
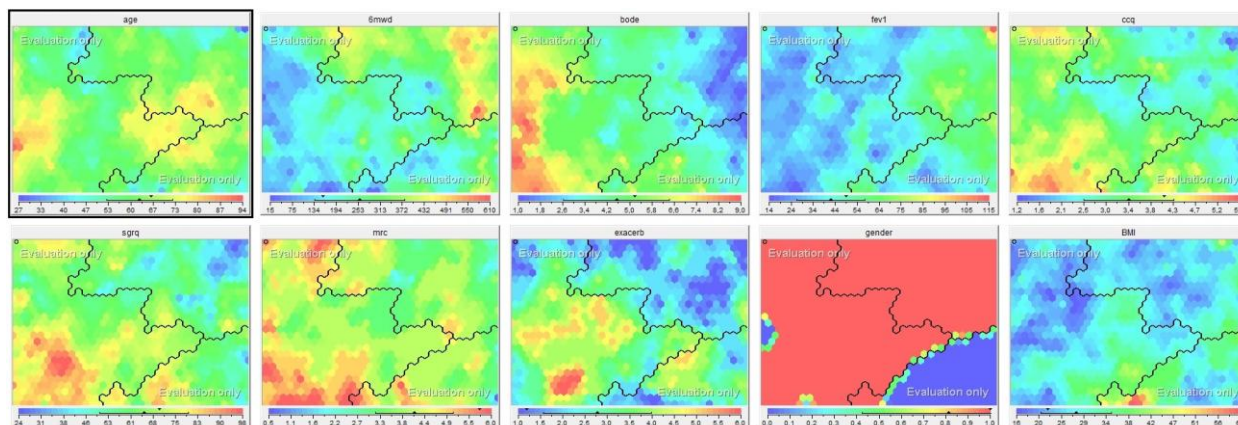


Figura 5.4. Reprezentarea grafică a analizei cluster.



Compararea valorii aplicative a abordărilor diferite în BPOC: clasificării GOLD 2001, GOLD ABCD, GOLD 2017, a indicelor multidimensionale și fenotipurilor

Evaluarea comparativă a aplicării clasificării GOLD 2001, GOLD ABCD, GOLD 2017, scorurilor multidimensionale și fenotipurilor pentru prognosticarea survenirii exacerbărilor BPOC

Clasificările GOLD 2001, GOLD ABCD, GOLD 2017, scorurile multidimensionale și fenotipurile aplicate în prezentul studiu au fost evaluate în vederea acurateții de prognosticare a ratei exacerbărilor BPOC.

Indicele multidimensional E-BODE și clasificarea fenotipică au demonstrat o putere discriminatorie excelentă (E-BODE AUC 0,908 și clasificarea fenotipică AUC 0,995), în timp ce toate clasificările GOLD au avut valoare redusă (GOLD 2001 AUC - 0,623, GOLD ABCD AUC - 0,546 și GOLD ABCD 2017 AUC - 0,545) când au fost aplicate pentru aprecierea riscului de exacerbări BPOC (Figura 5.5 și Tabelul 5.4).

Scorul E-BODE și clasificarea fenotipică au demonstrat cea mai bună performanță în evaluarea riscului survenirii exacerbărilor la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea

clasificărilor GOLD 2001, GOLD ABCD sau GOLD ABCD 2017 determină subestimarea riscului.

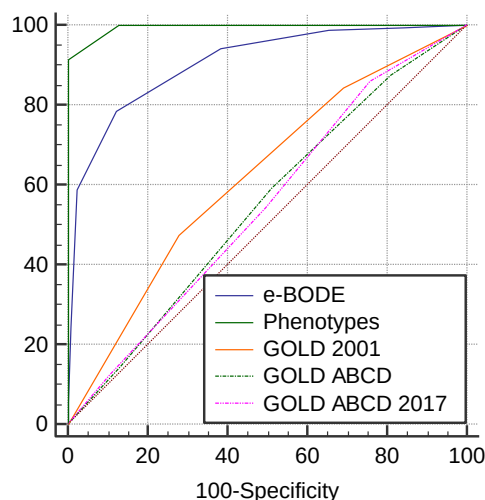


Figura 5.5. Evaluarea comparativă a performanței diferitor abordări în prognosticarea a ratei exacerbarilor BPOC

Tabelul 5.4. Evaluarea comparativă a performanței diferitor abordări în prognosticarea a ratei exacerbarilor BPOC

	AUC	SE	95% CI
E-BODE	0,908	0,0156	0,871 to 0,937
Fenotipuri	0,995	0,00176	0,979 to 0,999
GOLD 2001	0,623	0,0295	0,567 to 0,675
GOLD ABCD	0,546	0,0311	0,490 to 0,601
GOLD ABCD 2017	0,545	0,0313	0,489 to 0,6

Evaluare comparativă a aplicării clasificării GOLD 2001, GOLD ABCD, GOLD 2017, scorurilor multidimensionale și fenotipurilor pentru prognosticarea a toleranței la efort reduse

Clasificările GOLD 2001, GOLD ABCD, GOLD 2017, scorurile multidimensionale și fenotipurile aplicate în prezentul studiu au fost evaluate în vederea acurateței de prognosticare a toleranței la efort reduse.

Indicele multidimensional E-BODE a demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă (E-BODE AUC - 0,769), în timp ce toate clasificările GOLD și clasificarea fenotipică au avut valoare redusă (clasificarea fenotipică AUC - 0,664, GOLD 2001 AUC - 0,685, GOLD ABCD AUC - 0,617 și GOLD ABCD 2017 AUC - 0,61) când au fost aplicate pentru aprecierea riscului toleranței la efort reduse (Figura 5.6 și Tabelul 5.5).

Scorul E-BODE a demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă în evaluarea riscului toleranței la efort reduse la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea abordării fenotipice

clasificărilor GOLD 2001, GOLD ABCD sau GOLD ABCD 2017 determină subestimarea riscului.

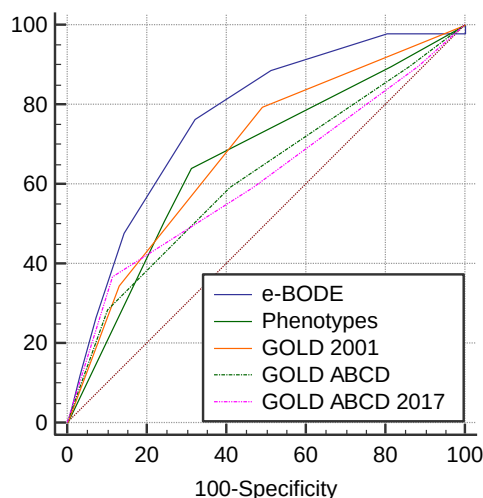


Figura 5.6. Evaluarea performanței diferitor abordări în prognosticarea a toleranței la efort reduse

Tabelul 5.5. Evaluarea comparativă a performanței diferitor abordări în prognosticarea a toleranței la efort reduse

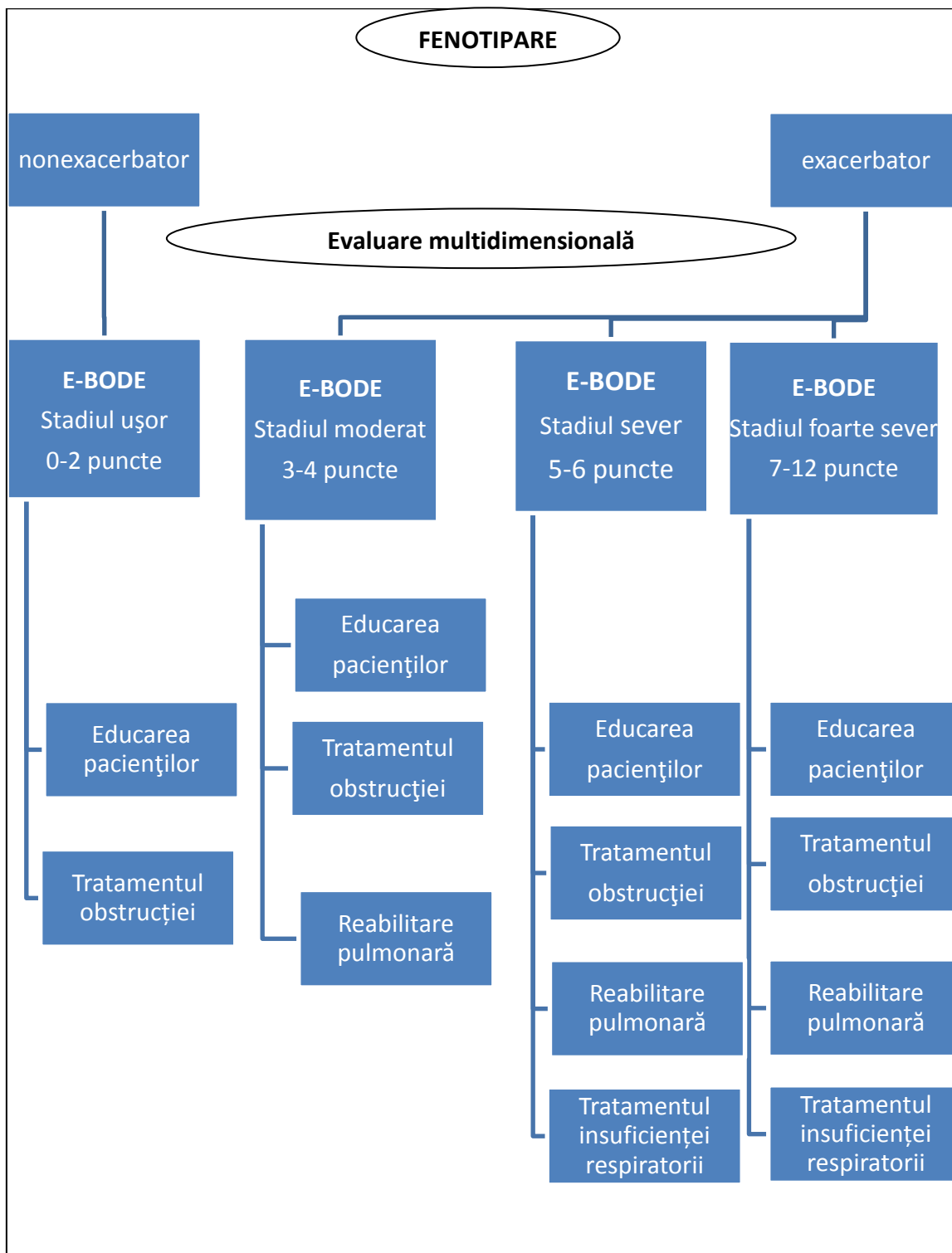
	AUC	SE	95% CI
E-BODE	0,769	0,0286	0,715 to 0,817
Fenotipuri	0,664	0,0326	0,606 to 0,719
GOLD 2001	0,685	0,0309	0,627 to 0,739
GOLD ABCD	0,617	0,0346	0,557 to 0,674
GOLD ABCD 2017	0,610	0,0358	0,550 to 0,667

Algoritmul de management în BPOC

Analizând toate datele expuse anterior și bazându-ne pe datele contemporane ale literaturii de specialitate, am elaborat un algoritm al managementului BPOC.

Algoritmul schematic de management al BPOC include stadializarea nouă conform indicelui E-BODE, cu aprecierea ratei exacerbarilor BPOC, IMC, gradului severității de obstrucție bronșică (prin determinarea VEMS), evaluarea dispneei cu scorul MRC și estimarea toleranței la efort fizic (prin determinarea distanței parcurse în timpul testului de mers de 6 minute).

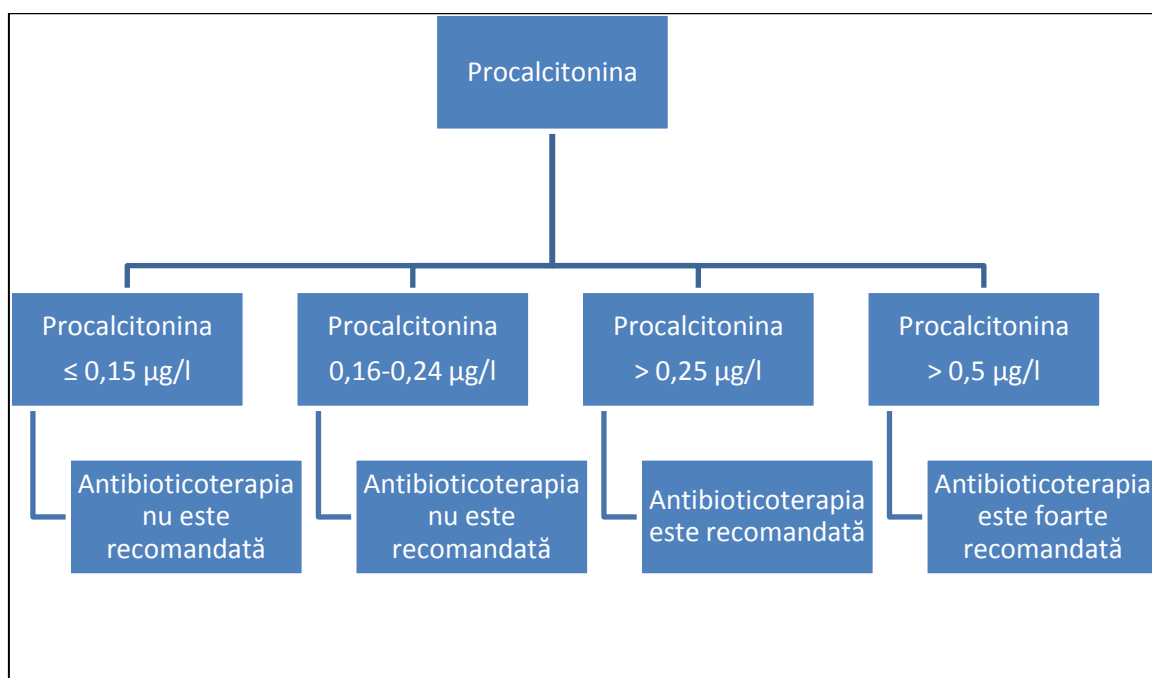
Noua clasificare, bazată pe valorile indicelui E-BODE, presupune existența a patru stadii ale BPOC, în funcție de punctajul acumulat: stadiul 1 - ușor, când pacientul are 0-2 puncte; stadiul 2 – moderat (3-4 puncte), stadiul 3 – sever (5-6 puncte) și stadiul 4 – foarte sever (7-12 puncte). Managementul ulterior al BPOC se bazează pe determinarea severității maladiei conform indicelui E-BODE și include opțiunile curative respective.



Algoritmul schematic de management al BPOC

E-BODE

- Rata exacerbărilor
- VEMS (% din prezis)
- Distanța de mers în 6 minute (m)
- Scala dispneei MRC
- IMC (kg/m^2).



Algoritm de ghidare a inițierii tratamentului antibiotic la pacienții cu exacerbarea BPOC, bazat pe determinarea nivelului seric al procalcitoninei

6 SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Toate chestionarele pentru evaluarea calității de viață aplicate când au fost evaluate pentru aprecierea riscului de comorbidități au demonstrat o putere discriminatorie nesatisfăcătoare. Chestionarele SGRQ, CCQ și CAT au demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă în aprecierea reducerii toleranței la efort fizic la pacienții cu BPOC (AUC - 0,746, AUC - 0,71 și AUC - 0,706 respectiv).

Scopul studiului nostru a fost de a identifica toate studiile clinice randomizate disponibile și estimările randamentului global al eficacității clinice a protocoalelor bazate pe procalcitonină pentru a ghida administrarea antibioticelor la pacienții cu episoade acute de exacerbări ale BPOC.

Folosirea protocoalelor bazate pe procalcitonină spre ghidarea deciziei de administrare a antibioticelor a fost anterior evaluată în diferite situații de infecțiile de diferită genă [19-21]. O analiză sistematică recentă, bine organizată, susține eficacitatea protocoalelor bazate pe procalcitonină în infecțiile căilor respiratorii inferioare, pe baza unor dovezi de calitate moderată, conform evaluării GRADE [22]. Totuși, aceste rezultate nu implică neapărat eficacitatea acestor protocoale la pacienții care prezintă episoade acute de exacerbări ale BPOC, odată ce starea inflamatorie de bază cronică mărită și colonizarea bacteriană cronică a căilor respiratorii a pacienților cu BPOC [23] poate afecta nivelul de procalcitonină serică.

Utilizarea unor protocoale bazate pe procalcitonină pentru a ghida decizia de a administra antibiotice a fost evaluată anterior în cazul infecțiilor de origini diferite și în situații diferite [19-21]. O analiză sistematică recentă a sprijinit eficacitatea protocoalelor bazate pe procalcitonină în cazul infecțiilor tractului respirator inferior, pe baza dovezilor de calitate moderată, în baza scării GRADE [22]. Însă, aceste rezultate nu presupun neapărat faptul că astfel de protocoale ar fi eficiente și la pacienții care se prezintă cu EBPOC, deoarece statutul inflamator de referință crescut cronic și colonizarea bacteriană cronică a căilor respiratorii ale pacienților cu BPOC [23] ar putea afecta, eventual, nivelurile serice de procalcitonină. Nu a fost găsită vreo revistă sistematică anterioară, care ar fi evaluat intervenții similare la pacienții cu EBPOC, așa că am efectuat o analiză sistematică și o metaanaliză pentru a evalua eficacitatea clinică a protocoalelor bazate pe procalcitonină la acești pacienți. Descoperirile noastre sugerează că protocoalele bazate pe procalcitonină pot fi mai eficiente decât îngrijirea standard a pacienților cu EBPOC. Mai exact, am arătat că administrarea de procalcitonină scade semnificativ expunerea la antibiotic, fără vreun impact evident asupra rezultatelor clinice (cum ar fi succes al tratamentului, re-exacerbare, re-spitalizare sau mortalitate). Cu toate acestea, studii suplimentare de confirmare, conduse corect, aplicând o metodologie riguroasă, sunt necesare înainte de a lua în considerație introducerea unor astfel de strategii în practica clinică de zi cu zi.

Dacă va avea succes, o astfel de intervenție ar putea revoluționa managementul pacienților cu EBPOC. În prezent, datorită provocărilor de a distinge EBPOC indusă pe cale bacteriană și altele în fază acută, atât antibioticele, cât și glucocorticosteroizii orali sunt administrați majorității pacienților care se prezintă cu EBPOC moderate sau severe. În pofida faptului, etiologia EBPOC variază și infecțiile bacteriene – în care antibioticele sunt indicate – par să reprezinte aproximativ jumătate din ele [33]. Acestea sugerează că antibioticele sunt prea frecvent folosite în EBPOC, ceea ce prezintă riscuri semnificative atât pentru pacienți, cât și pentru societate [34]. Este important faptul că pacienții cu BPOC sunt mai predispuși la riscurile asociate cu abuzul de antibiotice, din cauza colonizării cronice a căilor respiratorii cu tulpini bacteriene, care pot deveni progresiv mai puțin sensibile la antibiotice; de asemenea, unii dintre acești pacienți pot fi mai predispuși la infecții, din cauza unor defecte în sistemul lor imunitar [35], ceea ce duce oricum la administrarea frecventă de antibiotice.

Metaanaliza efectuată de noi are unele limitări. În primul rând, un risc ridicat de prejudecată este introdus prin faptul că niciunul dintre studiile incluse nu a fost dublu orb. În al doilea rând, rezultatele noastre nu sunt exacte, din cauza ratelor globale scăzute ale populației de studiu și a evenimentelor. În consecință, rezultatele obținute sunt de calitate de la scăzută până la moderată, după GRADE, ceea ce sugerează că studii suplimentare, bine concepute și realizate, sunt necesare pentru a confirma constatările noastre.

Pe de altă parte, toate rezultatele sprijină intervenția și, de asemenea, în ansamblu studiile incluse au prezentat rezultate consistente. Aceste observații pot asigura că protocoalele bazate pe procalcitonină au o probabilitate mică să fie asociate cu riscuri semnificative și subliniază necesitatea unor cercetări suplimentare, mai riguroase, în scopul de a introduce această intervenție în practica clinică în viitorul apropiat.

Protocoalele bazate pe procalcitonină par a fi eficiente din punct de vedere clinic, chiar dacă sunt necesare studii clinice suplimentare, de confirmare, cu metodologii riguroase.

CONCLUZII

1. A fost observată o afectare importantă a calității vieții la bărbați și la femei cu BPOC. Calitatea vieții nu diferă statistic între cele două loturi. Principalii factori care au influențat calitatea vieții în grupul de femei au fost: VEMS %, numărul exacerbărilor, indicele pachet/an și vârsta, în timp ce la bărbați principalii predictorii ai calității vieții erau: rata exacerbărilor, indicele Charlson, scala MRC, talia și masa.
2. Pacienții cu BPOC suferă frecvent de una sau două comorbidități cu semnificație clinică care sunt predominant cardiovasculare (HTA și insuficiența cardiacă) și / sau metabolice (DZ și obezitatea). Aceste două grupuri de boli au tendința de a coexista și, probabil, dispun de mecanisme patofiziologice comune. Indicele comorbidităților Charlson reflectă mai bine starea funcțională a pacienților cu BPOC decât clasificările GOLD 2001 și GOLD 2011. Numărul comorbidităților BPOC se corelează cu vârsta pacientului și cu capacitatea de efort fizic, dar nu și cu severitatea obstrucției. Folosirea indicelui multidimensional ADO ar putea reflecta mai bine comorbiditățile la pacienții cu BPOC.
3. Instrumentele de evaluare a calității vieții pacienților cu BPOC au demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă pentru aprecierea riscului de exacerbări BPOC, doar chestionarul CAT a avut o valoare redusă în estimarea riscului de exacerbări. Toate chestionarele pentru evaluarea calității vieții, fiind evaluate pentru aprecierea riscului de comorbidități, au demonstrat o putere discriminatorie nesatisfăcătoare. Au fost stabilite valorile “cut-off” ale unor scoruri ale chestionarului SGRQ, care prezic riscul de exacerbări BPOC cu cea mai mare sensibilitate și specificitate. Toate chestionarele folosite au demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă în aprecierea scăderii toleranței la efort fizic la pacienții cu BPOC.
4. Pacienții cu sindrom overlap (SASO asociat la BPOC), în comparație cu pacienții cu BPOC separat, sunt predispuși să fie mai obezi și cu mai multe comorbidități: obezitate, hipertensiune arterială și diabet zaharat. Pacienții cu sindrom overlap au somnolență diurnă mai importantă și o calitate a vieții mai deteriorată față de pacienții cu BPOC. IMC și

circumferința abdomenului sunt predictorii importanți ai severității sindromului de apnee în somn de tip obstructiv la pacienți cu BPOC.

5. Rata exacerbărilor BPOC se corelează puternic cu fenotipul BPOC, dar nu și cu severitatea bolii. Prin regresia logistică au fost evidențiați predictorii exacerbărilor BPOC: distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute, indicele Charlson și scorul total al SGRQ.
6. Procalcitonina este un biomarker, care poate fi foarte util în diferențierea exacerbărilor BPOC provocate de bacterii și de alte tipuri de exacerbări. Metoda de metaanaliză sugerează că protocoalele bazate pe procalcitonină pentru a ghida inițierea (sau întreruperea) administrării antibioticelor la pacienții care prezintă exacerbări acute ale BPOC par a fi eficiente și sigure.
7. Scorul E-BODE a demonstrat cea mai bună performanță în evaluarea riscului survenire a exacerbărilor la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea BODE sau ADO determină subestimarea riscului. Analiza ROC a demonstrat că valorile mai mari decât punctul de “*cut-off*” de 6 puncte ale scorului E-BODE prezic riscul de exacerbări BPOC cu cea mai mare sensibilitate și specificitate. O acuratețe slabă în evaluarea riscului de comorbidități la pacienții cu BPOC a demonstrat-o scorul DOSE, în timp ce ceilalți indici multidimensionali au subestimat probabilitatea riscului apariției de comorbidități.
8. Pacienții cu exacerbări frecvente au o deteriorare mai severă a calității vieții, o funcție pulmonară mai scăzută (VEMS redus), toleranța la efort fizic scăzută în comparație cu pacienții cu exacerbări rare și pacienții cu ACOS.
9. Analiza statistică evidențiază trei subtipuri BPOC:
 1. Majoritatea erau bărbați cu obstrucție severă, simptome severe, deteriorarea severă a calității vieții, toleranță la efort mult scăzută, exacerbări frecvente.
 2. Majoritatea erau femei cu obstrucție moderată, simptome moderate, deteriorarea moderată a calității vieții, toleranță la efort moderat scăzută, exacerbări frecvente.
 3. bărbați cu obstrucție ușoară, simptome ușoare, deteriorarea ușoară a calității vieții, toleranță la efort ușor scăzută, exacerbări rare.
10. Comparativ cu clasificarea GOLD 2015, clasificarea GOLD din 2017 schimbă semnificativ pacienții din clasele C și D în clasele A și B. Noul sistem de clasificare egalează indicele comorbidităților Charlson în toate grupurile, minimizează diferențele în BODE între grupurile B și D.
11. BPOC este o patologie complexă și eterogenă, cu o componentă pulmonară bine definită, dar și cu multiple manifestări extrapulmonare și semnificative comorbidități, care pot accentua severitatea bolii. Pentru evaluarea mai obiectivă a severității BPOC se impune aplicarea mai multor variabile, care reflectă domeniul funcțional, al exacerbărilor și al

stării de sănătate, nu doar aprecierea gradului de obstrucție, care uneori conduce la subestimarea severității acestei patologii.

12. Diagnosticul și managementul BPOC trebuie să fie personalizate fiecărui pacient și ghidate în funcție de simptome, rata exacerbărilor, gradul obstrucției bronșice, toleranța la efort fizic, indicele de masă corporală și de multiplele comorbidități.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Antibioticele în exacerbarea BPOC pot fi recomandate pentru nivelul de procalcitonină peste 0,25 µg/l și descurajate pentru nivelul sub 0,25 µg/l.
2. În scopul optimizării managementului bronhopneumopatiei obstructive cronice, se recomandă folosirea „Algoritmului de management al BPOC”.
3. Indicele comorbidităților Charlson reflectă mai bine starea funcțională a pacienților cu BPOC decât clasificările GOLD 2001 și GOLD 2011.
4. Scorul E-BODE a demonstrat cea mai bună performanță în evaluarea riscului de exacerbări la pacienții cu BPOC și poate fi recomandat pentru evaluarea mai exactă a unui pacient cu BPOC.
5. Pacientul cu BPOC necesită o abordare multidisciplinară pentru a evalua și gestiona o varietate de condiții care influențează evoluția și prognosticul BPOC.

BIBLIOGRAFIE

1. LOZANO, R., NAGHAVI, M., FOREMAN, K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. In: *Lancet*. 2012, vol. 380(9859), pp. 2095-2128. ISBN 1474-547X.
2. RABE, K.F., HURD, S., ANZUETO, A. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007, vol. 176(6), pp. 532-555
3. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>. February 2015].*
4. MATHIOUDAKIS, A.G., CHATZIMAVRIDOU-GRIGORIADOU, V., CORLATEANU, A. et al. COPD Phenotypes and Biomarkers: Introducing Personalised Medicine. In: *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2013, vol. 9(6), pp. 372-378
5. CORLATEANU, A., SIAFAKAS, N., BOTNARU, V. Defining COPD: from simplistic approach to multilateral assessment of COPD. In: *Current Respiratory Care Reports*. 2012, vol. 1(3), pp. 177-182. ISBN 2161-332X.
6. CELLI, B.R., COTE, C.G., MARIN, J.M. et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *New England Journal of Medicine*. 2004, vol. 350(10), pp. 1005-1012
7. BARNES, P., CELLI, B. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. In: *Eur Resp J*. 2009, vol. 33, pp. 1165 - 1185
8. IOACHIMESCU, O.C., TEODORESCU, M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. In: *Respirology*. 2013, vol. 18(3), pp. 421-431. ISBN 1440-1843.

9. CELLI BR., M.W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. In: *Eur Respir J*. 2004, vol. 23, pp. 932-946
10. NATIONAL HEART, L., AND BLOOD INSTITUTE. WORLD HEALTH ORGANIZATION, Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Exective summary. 2006. 90.
11. RODRIGUEZ-ROISIN R., R.C., ANZUETO A, Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Executive Summary. www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=996 Date last updated: January 2008. Date last accessed: November 7, 2008. 94.
12. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011*. Available from: <http://www.goldcopd.org/>. Accessed January 2012.
13. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017*. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
14. MOLEN VAN DER T., W.B., SCHOKKER S., TEN HACKEN N. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. In: *Health Qual Life Outcomes*. 2003, vol. 1, pp. 1-13
15. JONES P.W, Q.F.H., BAVEYSTOCK C. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St.George's Respiratory Questionnaire In: *Am Rev Respir Dis*. 1992, vol. 145, pp. 1321-1327
16. JONES, P.W., HARDING, G., BERRY, P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. In: *European Respiratory Journal*. 2009, vol. 34(3), pp. 648-654
17. MATHIOUDAKIS, A.G., CHATZIMAVRIDOU-GRIGORIADOU, V., CORLATEANU, A. et al. (2016) Serum procalcitonin to guide antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. PROSPERO International prospective register of systematic reviews., CRD42016036938.
18. BIJU, P.G., GARG, S., WANG, W. et al. Procalcitonin as a predictive biomarker for total body irradiation-induced bacterial load and lethality in mice. In: *Shock*. 2012, vol. 38(2), pp. 170-176. ISBN 1073-2322.
19. VAN DER DOES, Y., ROOD, P.P., HAAGSMA, J.A. et al. Procalcitonin-guided therapy for the initiation of antibiotics in the ED: a systematic review. In: *Am J Emerg Med*. 2016, vol. ISBN 0735-6757.
20. DE JONG, E., VAN OERS, J.A., BEISHUIZEN, A. et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. In: *Lancet Infect Dis*. 2016, vol. ISBN 1473-3099.
21. SCHUETZ, P., MULLER, B., CHRIST-CRAIN, M. et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. In: *Evid Based Child Health*. 2013, vol. 8(4), pp. 1297-1371. ISBN 1557-6272.
22. SCHUETZ, P., MULLER, B., CHRIST-CRAIN, M. et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. In: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012, vol. 9, pp. CD007498. ISBN 1361-6137.
23. DESAI, H., ESCHBERGER, K., WRONA, C. et al. Bacterial colonization increases daily symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Ann Am Thorac Soc*. 2014, vol. 11(3), pp. 303-309. ISBN 2325-6621.
24. STOLZ, D., CHRIST-CRAIN, M., BINGISSER, R. et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. In: *Chest*. 2007, vol. 131(1), pp. 9-19. ISBN 0012-3692.

25. VERDURI, A., LUPPI, F., D'AMICO, R. et al. Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial. In: *PLoS One*. 2015, vol. 10(3), pp. e0118241. ISBN 1932-6203.
 26. FALLY, M., CORTI, C., FABRICIUS-BJERRE, A. et al. *Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotics in COPD exacerbation: A quasi-randomised control trial*. 2015 [cited 46; no pagination]. Available from: http://erj.ersjournals.com/content/46/suppl_59/OA4752
- <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=72108317>.
27. LIU, S.S.,ZHANG, Y.B. The value of serum procalcitonin level in guiding the use of antibiotic in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Chinese Journal of Antibiotics*. 2015, vol. 40((Liu, Zhang) Cadres Institute of Respiratory Diseases, Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China), pp. 459-463. ISBN 1001-8689.
 28. NANGIA, V.,GANDHI, K. *Use of procalcitonin to guide the antibiotic therapy in patients with an acute exacerbation of COPD in a resource-limited setting: A case-control study*. 2012 [cited 18 (Nangia, Gandhi) DelhiIndia]; 64]. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=70822262>.
 29. VERDURI, A., LUPPI, F., D'AMICO, R. et al. Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial. In: *PloS one*. 2015, vol. 10(3), pp. e0118241
 30. CHRIST-CRAIN, M., JACCARD-STOLZ, D., BINGISSER, R. et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. In: *Lancet (London, England)*. 2004, vol. 363(9409), pp. 600-607. ISBN 1474-547X.
 31. KRISTOFFERSEN, K.B., SØGAARD, O.S., WEJSE, C. et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission--a randomized trial. In: *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2009, vol. 15(5), pp. 481-487
 32. SCHUETZ, P., CHRIST-CRAIN, M., THOMANN, R. et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. In: *JAMA*. 2009, vol. 302(10), pp. 1059-1066. ISBN 1538-3598.
 33. BAFADHEL, M., MCKENNA, S., TERRY, S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 2011, vol. 184(6), pp. 662-671. ISBN 1073-449X.
 34. LLOR, C.,BJERRUM, L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. In: *Ther Adv Drug Saf*. 2014, vol. 5(6), pp. 229-241. ISBN 2042-0986.
 35. FAN, V.S., GHARIB, S.A., MARTIN, T.R. et al. COPD disease severity and innate immune response to pathogen-associated molecular patterns. In: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016, vol. 11, pp. 467-477. ISBN 1176-9106.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

1. Monografii

1.1. monografii monoautor

- 1.1.1. CORLATEANU, A. *Multidimensional assessment of chronic obstructive*

pulmonary disease. Chişinău: CEP “Medicina”, 2017. 178 p. ISBN 978-9975-82-069-1.

2. Articole în reviste științifice

2.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS

- 2.1.1. SIAFAKAS, N., BIZYMI, N., MATHIOUDAKIS, A., CORLATEANU, A. et al. Early versus mild chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In: *Respiratory Medicine*. 2018, vol. 140, pp. 127-131. ISBN 0954-6111. **IF 3.237. SCOPUS.**
- 2.1.2. CORLATEANU, A. et al. *Chronic obstructive pulmonary disease and stroke*. In: *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018, vol. 15, nr. 4, pp. 405-413. ISBN 1541-2555. **IF 2.503. SCOPUS.**
- 2.1.3. SIAFAKAS, N., CORLATEANU, A., FOUKA E. Phenotyping Before Starting Treatment in COPD? In: *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017, vol. 14, nr. 3, pp. 367-374. ISBN 1541-2555. **IF 2.503. SCOPUS.**
- 2.1.4. CORLATEANU, A. et al. Assessment of health-related quality of life in different phenotypes of COPD. In: *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2017, vol. 13, nr. 2, pp. 105-109. ISBN 1573-398X. **SCOPUS.**
- 2.1.5. MATHIOUDAKIS, A., CHATZIMAVRIDOU-GRIGORIADOU, V., CORLATEANU, A. et al. Clinical effectiveness of procalcitonin-based protocols to initiate or discontinue antibiotics in COPD exacerbations: A systematic review and meta-analysis. In: *European Respiratory Review*. 2017, vol. 26, 160073; DOI: 10.1183/16000617.0073-2016. ISBN 0905-9180. **IF 4.929. SCOPUS.**
- 2.1.6. CORLATEANU, A. et al. To sleep, or not to sleep - that is the question, for polysomnography. In: *Breathe*. 2017, vol. 13, pp. 137-140. ISBN 1810-6838. **SCOPUS.**
- 2.1.7. CORLATEANU, A. et al. Prevalence and burden of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Respiratory Investigation*. 2016, vol. 54, pp. 387-396. ISBN 2212-5345. **SCOPUS.**
- 2.1.8. CORLATEANU, A. et al. Predicting Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Impact of Age. In: *Respiration*. 2016, vol. 92, nr. 4, pp. 229-234. ISBN 0025-7931. **IF 2.935. SCOPUS.**
- 2.1.9. CORLATEANU, A. et al. From smoking to COPD: current approaches. In: *Pneumologia*. 2016, vol. 65, nr. 1, pp. 20-23. ISBN 2067-2993. **SCOPUS.**
- 2.1.10. CORLATEANU, A., VARON, J. COPD: More than a moving target. In: *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2016, vol. 12, nr. 3, pp. 185-186. ISBN 1573-398X. **SCOPUS.**
- 2.1.11. CORLATEANU, A. et al. Exercise-induced pulmonary edema in athletes. In: *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2016, vol. 12, nr. 3, pp. 225-231. ISBN 1573-398X. **SCOPUS.**
- 2.1.12. MATHIOUDAKIS, A.G., CORLATEANU, A. et al. Pneumology Quiz - Case 4. Pulmonary embolism. In: *Hellenic Archives of Medicine*. 2016, vol. 33, nr. 6, pp. 851-852. ISSN 11-05-3992. **SCOPUS.**
- 2.1.13. CORLATEANU, A. et al. Letter to editor: Anemia in COPD. In: *Pneumologia*. 2016; 65(3): 168. ISBN 2067-2993. **SCOPUS.**
- 2.1.14. CORLATEANU, A. et al. Pneumology Quiz - Case 3: Asthma COPD Overlap Syndrome. In: *Hellenic Archives of Medicine*. 2016, vol. 33, nr. 4, pp. 564-565. ISSN 11-05-3992. **SCOPUS.**
- 2.1.15. CORLATEANU, A. et al. Overlap Syndrome of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnoea: A two-faced Janus. In: *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2015, vol. 11, nr. 4, pp. 308-313. ISSN 1573-398X. **SCOPUS.**

- 2.1.16. CORLATEANU, A. et al. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: dual interaction. In: *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2015, vol. 11, nr. 4, pp. 292-298. ISBN 1573-398X. ISSN: 1573-398X. **SCOPUS**.
- 2.1.17. CHATZIMAVRIDOU-GRIGORIADOU, V., MATHIOUDAKIS, A., CORLATEANU, A. et al. Obstructive sleep apnea and hypertension: a bidirectional causal relation. In: *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2015, vol. 11, nr. 4, pp. 272-277. ISSN 1573-398X. **SCOPUS**.
- 2.1.18. CORLATEANU, A. Current management of sleep apnea and comorbidities. In: *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2015, vol. 11, nr. 4, pp. 258-259. ISSN 1573-398X. **SCOPUS**.
- 2.1.19. CORLATEANU, A., et al. Predictors of daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. In: *Pneumologia*. 2015, vol. 64, nr. 4, pp. 21-25. ISBN 2067-2993. **SCOPUS**.
- 2.1.20. MATHIOUDAKIS, A., CORLATEANU, A. et al. Pneumonology Quiz - Case 1: Unilateral Hypertranslucent Hemithorax. In: *Hellenic Archives of Medicine*. 2015, vol. 32, nr. 5, pp. 663-664. ISSN 11-05-3992. **SCOPUS**.
- 2.1.21. CORLATEANU, A. et al. Management of stable COPD: An update. In: *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2013, vol. 9, nr. 6, pp. 352-359. ISSN 1573-398X. **SCOPUS**.
- 2.1.22. CORLATEANU, A. et al. COPD Phenotypes and Biomarkers: Introducing Personalised Medicine. In: *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2013, vol. 9, nr. 6, pp. 372-378. ISSN 1573-398X. **SCOPUS**.

2.2. în reviste din străinătate recunoscute

- 2.2.1. CORLATEANU, A. et al. Ashtma-Chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): Current evidence and future research directions. In: *COPD Research and Practice*. 2017, vol. 3, nr. 6. DOI: 10.1186/s40749-017-0025-x. ISSN 2054-9040.
- 2.2.2. MATHIOUDAKIS, A., CHATZIMAVRIDOU-GRIGORIADOU, V., CORLATEANU, A. Serum procalcitonin to guide antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. PROSPERO International prospective register of systematic reviews. 2016: [CRD42016036938 p.]. Available from:
http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016036938.
- 2.2.3. COVANTEV, S., CORLATEANU, A., BOTNARU, V. Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes. In: *Austin J Pulm Respir Med*. 2016, vol. 3, nr. 1, pp. 1-4. ISSN 2381-9022.
- 2.2.4. CORLATEANU, A. et al. Impact of anemia on functional state of patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Alveolus*. 2014, vol. 2, nr. 1, pp. 3-11.
- 2.2.5. CORLATEANU, A. et al. Overlap Syndrome in Respiratory Medicine: Asthma and COPD. In: *J of Cardio-Thoracic Med*. 2014, vol. 2, pp. 109-112. ISSN 2345-2447.
- 2.2.6. CORLATEANU, A., SIAFAKAS, N., BOTNARU, V. Defining COPD: From Simplistic Approach to Multilateral Assessment of COPD. In: *Current Respiratory Care Reports*. 2012, vol. 1, nr. 3, pp. 177-182. ISSN 2199-2428.

2.3. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei - categoria B

- 2.3.1. CORLATEANU, A. et al. Impactul sindromului de apnee obstructivă în somn asupra bronhopneumopatiei cronice obstructive: studiu prospectiv, consecutiv. În: *Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2017, vol. 4, pp. 82-88. ISSN 2345-1467.
- 2.3.2. CORLATEANU, A. Evaluarea calității vieții la diferite fenotipuri de BPOC. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, vol. 2, nr. 54, pp. 149-152. ISSN 1857-0011.
- 2.3.3. CORLĂTEANU, A. et al. Aprecierea calității vieții la pacienții cu bronșiectazii non-fibroză chistică. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, vol. 3, nr. 55, pp. 53-58. ISSN 1857-0011.
- 2.3.4. BOTNARU, V., CORLĂTEANU, A., SÎRCU, V. Cauza rară de hipertensiune pulmonară severă. În: *Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2016; vol. 4, pp. 115-120. ISSN 2345-1467.
- 2.3.5. CORLĂTEANU, A. et al. The prevalence of perioperative complications in patients with obstructive sleep apnea versus without obstructive sleep apnea. În: *Curierul Medical*. 2016, vol. 59, nr. 5, pp. 8-13. ISSN 1857-0666.
- 2.3.6. BOTNARU, V., CORLĂTEANU, A., SÎRCU, V. Ce poate ascunde sforăitul. În: *Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2015, vol. 3, pp. 112-114. ISSN 2345-1467.
- 2.3.7. DAVID, A., CORLATEANU, A. Rata exacerbărilor bronhopneumopatiei cronice obstructive și calitatea vieții. În: *Curierul Medical*. 2012, vol. 2, nr. 6, pp. 25-28. ISSN 1857-0666.
- 2.3.8. CORLATEANU, A. Evaluarea calității de viață cu COPD assessment test la pacienții BPCO. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2012, 4 (36), p. 119-121. ISSN 1857-0011.
- 2.3.9. CORLĂTEANU, A., BOTNARU, V. Evaluarea statutului funcțional a pacienților cu BPCO. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2011, vol. 4, nr. 32, pp. 83-87. ISSN 1857-0011.
- categoria C
 - 2.3.10. CORLĂTEANU, A., CEMIRTAN, S., PROCOAVA-LESNIC, A. Analiza farmaco-economică preparatelor antiastmatice în Republica Moldova. În: *Anale științifice ale USMF «Nicolae Testemițanu». Ediția a XIV-a. Volumul 3. Probleme actuale în medicina internă*. 2013, pp. 413-418. ISSN 1857-1719.
 - 2.3.11. CORLĂTEANU, A. Viziuni noi în bronhopneumopatia cronică obstructivă. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu». Ediția a XII-a. Volumul III. Probleme actuale în medicina internă*. 2011, pp. 321-325. ISSN 1857-1719.
 - 2.3.12. COLIBA, M., CORLĂTEANU, A. Predictorii stării de sănătate la pacienții cu BPCO determinate de gen. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu». Ediția a XI-a. Volumul III. Probleme actuale în medicina internă*. Chișinău, 2010, p. 260-264. ISSN 1857-1719.
 - 2.3.13. CORLĂTEANU, A. Impactul anemiei la statutul funcțional al pacienților cu bronhopneumopatia cronică obstructivă. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu». Ediția a XI-a. Volumul III. Probleme actuale în medicina internă*. 2010, pp. 256-260. ISSN 1857-1719.

3. Articole în culegeri științifice

3.1. în lucrările conferințelor științifice naționale

- 3.1.1. CORLĂTEANU, A., BOTNARU, V. Tratamentul combinat al bronhopneumopatiei cronice obstructive. În: *Actualități în etiologia, patogenia,*

profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2011, pp. 180-186. ISSN 978-9975-62-289-9.

4. Teze în culegeri științifice

4.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

- 4.1.1. CORLATEANU, A. et al. A multilateral approach to COPD comorbidities. In: *ERS International Congress 2018 abstracts. European Respiratory Journal. Vol. 52, supplement 62.* September 15-19, 2018, Paris, France, abstract number 5145. ISSN 0903-1936.
- 4.1.2. CORLATEANU A. et al. Assessment of health-related quality of life in different phenotypes of COPD. In: *ERS International Congress 2018 abstracts. European Respiratory Journal. Vol. 50, supplement 61.* September 9-13, 2017, Milan, Italy, abstract number 3936. ISSN 0903-1936.
- 4.1.3. CORLATEANU, A. et al. BODE index in different phenotypes of COPD. In: *ERS International Congress 2018 abstracts. European Respiratory Journal. Vol. 50, supplement 61.* September 9-13, 2017, Milan, Italy, abstract number 3949. ISSN 0903-1936.
- 4.1.4. CORLATEANU A. et al. What is the relevance of COPD–bronchiectasis overlap for patients who fulfill both diagnoses? In: *Abstract Book of 2nd World Bronchiectasis Conference.* July 6-8, 2017, Milan, Italy, pp. 112.
- 4.1.5. CORLĂTEANU, A. ș. a. Impactul sindromului de apnee obstructivă în somn asupra BPOC. În: *Materialele a VII Conferințe Naționale de Somnologie.* 9-11 noiembrie, 2017, Sinaia, România. ISBN 978-606-8463-51-3.
- 4.1.6. CORLATEANU, A. ș. a. Indicele BODE în evaluarea comorbidităților BPOC. În: *Materiale celui de-al XXIV-lea Congres National al Societății Române de Pneumologie.* 5-8 octombrie, 2016, Brașov, România. ISBN 978-606-8463-32-2.
- 4.1.7. CORLATEANU, A., ș. a. Diferențe în calitatea vieții la pacienții cu BPOC din mediul rural si urban. În: *Materiale celui de-al XXIV-lea Congres National al Societății Române de Pneumologie.* 5-8 octombrie, 2016, Brașov, România. ISBN 978-606-8463-32-2.
- 4.1.8. CORLATEANU, A. Evaluarea BPOC in 2016: ABCD, indicii multidimensionali sau fenotipurile. În: *Materiale celui de-al XXIV-lea Congres National al Societății Române de Pneumologie.* 5-8 octombrie, 2016, Brașov, România. ISBN 978-606-8463-32-2.
- 4.1.9. CORLATEANU, A. ș. a. Overlap BPOC si bronsiectazii – este oare important? În: *Materiale celui de-al XXIV-lea Congres National al Societății Române de Pneumologie.* 5-8 octombrie, 2016, Brașov, România. ISBN 978-606-8463-32-2.
- 4.1.10. MATHIOUDAKIS, A., CHATZIMAVRIDOU-GRIGORIADOU, V., CORLATEANU, A. Clinical effectiveness of procalcitonin based protocols to guide the administration of antibiotics in patients presenting with COPD exacerbations: systematic review and meta-analysis. In: *Abstract book of British Thoracic Society Winter Meeting 2016.* December 7-9, 2016, London, UK, A110-A111. ISSN 0040-6376.
- 4.1.11. КОРЛЭТЯНУ, А.А. и др. Сопутствующие заболевания ХОБЛ и новая классификация GOLD. В: *Сборнике трудов XXV Национального Конгресса по болезням органов дыхания.* 13-16 октября, 2015, Москва, Россия, с. 309. ISBN 978-5-901450-12-3.
- 4.1.12. КОРЛЭТЯНУ, А.А. и др. Влияние возраста на функциональный статус пациентов с ХОБЛ. В: *Сборнике трудов XXV Национального Конгресса по*

- болезням органов дыхания. 13-16 октября, 2015, Москва, Россия, с. 313-314. ISBN 978-5-901450-12-3.
- 4.1.13. CORLATEANU, A. COPD in Moldova. In: *Abstract book of 1st Eurasian Respiratory Summit*, November 21-23, 2014, Istanbul, Turkey, pp. 42.
 - 4.1.14. CORLATEANU, A. Chronic obstructive pulmonary disease in Republic of Moldova. В: *Материалы первого евразийского респираторного конгресса*. November 21-23, 2014, Istanbul, Turkey, *Фтизиатрия и пульмонология*. Nr. 1 (9), с. 195-196.
 - 4.1.15. CORLATEANU, A. ș. a. Evaluarea cunostințelor medicilor de familie despre BPOC în Republica Moldova. În: *Materiale celui de-al XXIII-lea Congres National al Societății Române de Pneumologie - "Plămânul și legăturile sale primejdioase"*, 8-11 octombrie, 2014, Sibiu, România. ISBN 978-606-8463-32-2.
 - 4.1.16. CORLATEANU, A., MONTANARI, G., BOTNARU, V. Influence of age in the functional status of COPD patients. In: *ERS International Congress 2014 abstracts. European Respiratory Journal. Vol. 44, supplement 58*. September 6-10, 2014, Munich, Germany, abstract number 1456. ISSN 0903-1936.
 - 4.1.17. CORLATEANU, A. et al. A survey of the perception of asthma by primary care physicians in Republic of Moldova. In: *ERS International Congress 2014 abstracts. European Respiratory Journal. Vol. 44, supplement 58*. September 6-10, 2014, Munich, Germany, abstract number 3811. ISSN 0903-1936.
 - 4.1.18. КОПЛЭТЯНУ, А.А. и др. Оценка восприятия ХОБЛ семейными врачами Республики Молдова. В: *Сборнике трудов XXIV Национального Конгресса по болезням органов дыхания*. 14-17 октября, 2014, Москва, Россия, с. 172. ISBN 978-5-901450-10-9.
 - 4.1.19. CORLATEANU, A. et al. A survey of the perception of COPD by primary care physicians in Republic of Moldova. In: *ERS International Congress 2013 abstracts. European Respiratory Journal. Vol. 40, supplement 57*. September 7-11, 2013, Barcelona, Spain, pp. 756-757. ISSN 0903-1936.
 - 4.1.20. DAVID, A., CORLATEANU, A. Influence of COPD exacerbations on health related quality of life. In: *ERS International Congress 2012 abstracts. European Respiratory Journal. Vol. 40, supplement 56*. September 1-5, 2012, Vienna, Austria, pp. 885. ISSN 0903-1936.
 - 4.1.21. CORLATEANU, A., SLUTU, V., BOTNARU, V. et al. Evaluation of the quality of life with COPD Assessment Test. In: *ERS International Congress 2012 abstracts. European Respiratory Journal. Vol. 40, supplement 56*. September 1-5, 2012, Vienna, Austria, pp. 623. ISSN 0903-1936.
 - 4.1.22. CORLATEANU, A., COTE, C., BOTNARU, V. et al. Clinical evaluation of dyspnoea in elderly with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Proceedings of the GULFThoracic 2012*, March 14-17, 2012, Dubai, UAE.
 - 4.1.23. CORLATEANU, A., MONTANARI, G., BOTNARU, V. Can we assess COPD comorbidities by BODE index? In: *ERS International Congress 2011 abstracts. European Respiratory Journal. Supplement*. September 24-28, 2011, Amsterdam, Netherlands. pp. 638. ISSN 0903-1936.
 - 4.1.24. COLIBA, M., CORLATEANU, A., BOTNARU, V. Gender differences of predictors of health status in patients with COPD. In: *ERS International Congress 2011 abstracts. European Respiratory Journal. Supplement*. September 24-28, 2011, Amsterdam, Netherlands. pp. 78. ISSN 0903-1936.
 - 4.1.25. CORLATEANU, A., MONTANARI, G., BOTNARU, V. Clinical impact of anemia in patients with COPD. In: *ERS International Congress 2010 abstracts*.

European Respiratory Journal. Supplement. September 18-22, 2010, Barcelona, Spain, pp. 67-68. ISSN 0903-1936.

4.1.26. CORLĂTEANU, A. et al. The comparison of multidimensional staging systems for COPD. In: *ERS International Congress 2010 abstracts. European Respiratory Journal. Supplement.* September 18-22, 2010, Barcelona, Spain, pp. 722-723. ISSN 0903-1936.

4.1.27. MUNTEANU, O., CORLĂTEANU, A., BOTNARU, V. Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis and COPD. In: *ERS International Congress 2010 abstracts. European Respiratory Journal. Supplement.* September 18-22, 2010, Barcelona, Spain, pp. 759-760. ISSN 0903-1936.

4.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

4.2.1. CORLĂTEANU, A., BOTNARU, V. Evaluarea statutului funcțional a pacienților vârstnici cu bronhopneumopatia cronică obstructivă. În: *Arta Medica. Materialele conferinței internaționale de geriatrie și gerontologie „Abordarea multidisciplinară a pacientului vârstnic”*. 21 septembrie, Chișinău, nr. 2 (49), pp. 28. ISSN 1810-1852. Categoria C.

4.2.2. CORLĂTEANU, A., BOTNARU, V. Evaluarea comorbidităților la un pacient cu BPCO. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Materialele conferinței naționale în medicina internă din Republica Moldova cu participare internațională*. 19-20 mai 2011, Chișinău, pp. 85. ISSN 1729-8687. Categoria B.

4.2.3. CORLĂTEANU, A., BOTNARU, V. Anemia la pacienții cu BPCO. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Materialele conferinței naționale în medicina internă din Republica Moldova cu participare internațională*. 19-20 mai 2011, Chișinău, 2 (2), pp. 84-85. ISSN 1729-8687. Categoria B.

4.2.4. CORLĂTEANU, A. Assessment of risk of COPD exacerbations by the multidimensional staging systems. In: *3rd International Medical congress for Students and Young Doctors*. May 19-21, 2010, Chișinău, pp. 45-46.

Lucrări științifico-metodice și didactice

5. Indicații /îndrumări metodice

5.1. RUSU, D., BOTNARU, V., CORLĂTEANU, A. ș.a. *Actualități în diagnosticul și tratamentul infecțiilor respiratorii inferioare nespecifice*. Îndrumare metodică. Chișinău: CEP “Medicina”; 2013. 110 p. ISBN 978-9975-113-40-3.

5.2. CORLĂTEANU, A. ș.a. *Actualități în bolile obstructive pulmonare*. Îndrumare metodică. Chișinău: CEP “Medicina”; 2013. 52 p. ISBN 978-9975-113-41-0.

6. Protocoale clinice

6.1. BOTNARU, V., CORLĂTEANU, A. ș.a. *Sindromul de apnee obstructivă în somn*. Protocol clinic național. 2017. 35 p.

6.2. BOTNARU, V., CORLĂTEANU, A. ș.a. *Renunțare la fumat*. Protocol clinic național. 2018. 33 p.

ADNOTARE

la teza competitorului Corlăteanu Alexandru

„Bronhopneumopatia obstructivă cronică în abordare multidimensională”

prezentată pentru conferirea titlului de doctor habilitat în medicină, Chișinău, 2019

Structura tezei: introducere, șase capitole, concluzii, bibliografia din 319 numiri, 188 de pagini de text de bază, 31 desene, 77 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 79 de lucrări științifice. **Cuvinte cheie:** bronhopneumopatia cronică obstructivă, indicele BODE, calitatea vieții, poligrafia, fenotipul BPOC. **Domeniul de studiu:** medicina internă, pulmonologie, somnologie. **Scopul tezei:** Evidențierea impactului parametrilor clinic relevanți independenți și trăsăturilor fenotipice asupra aspectelor clinice, funcționale și de management BPOC și elaborarea abordării bazate pe obiective centrate pe pacient în BPOC. **Obiectivele tezei:** Evidențierea parametrilor clinic relevanți independenți pentru stratificarea pacienților în vederea evaluării mai obiective a severității BPOC; evaluarea prevalenței comorbidităților și a asocierii lor cu parametrii clinici și funcționali; evaluarea sensibilității și specificității diferitelor chestionare pentru stratificarea BPOC; impactul sindromului de apnee obstructivă în somn asupra bronhopneumopatiei cronice obstructive; estimarea generală a eficacității clinice a protocoalelor bazate pe procalcitonină în ghidarea administrării de antibiotice la pacienții cu EBPOC; compararea strategiilor diagnostice, terapeutice și prognostice pentru BPOC și elaborarea modelului validat pentru estimarea riscului de exacerbari ale BPOC. **Noutatea și originalitatea științifică:** În baza unui studiu complex a fost apreciată valoarea aplicativă a mai multor abordări în BPOC: clasificării GOLD ABCD, a indicilor multidimensionali și a fenotipurilor. **Rezultatele principale noi pentru știință și practică:** S-a realizat o fundamentare științifică a evaluării multidimensionale a BPOC, ceea ce a condus la elaborarea algoritmului de evaluare multilaterală a BPOC prin apreciere mai multor variabile clinice, funcționale, calității de viață, comorbidități, fapt ce a permis determinarea mai exactă a riscului de exacerbari BPOC cu stratificare mai exactă a categoriilor de pacienți. **Semnificația teoretică:** Rezultatele studiului au argumentat utilitatea și informativitatea folosirii indicilor multidimensionali la pacienții cu BPOC. **Valoarea aplicativă a lucrării:** Rezultatele studiului au fost utilizate pentru elaborarea unui algoritm de management și tratament al BPOC. **Implementarea rezultatelor științifice:** Recomandările metodice sunt utilizate în secția ftiziopneumologie a IFP și secția de terapie generală cu alergologie a Instituției Medico-Sanitare Publice SCR, în procesul didactic de pregătire a cadrelor medicale la Disciplina de Pneumologie și Alergologie, USMF “Nicolae Testemițanu”.

АННОТАЦИЯ

диссертации соискателя Корлэтяну Александра «**Многоплановый подход в хронической обструктивной бронхопневмопатии**» представленной на присвоение звания доктора
хабилитат медицины, Кишинев, 2019

Структура диссертации: введение, шесть глав, выводы, библиография из 319 источников, 188 страниц основного текста, 31 рисунков, 77 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 79 научных работах. **Ключевые слова:** хроническая обструктивная бронхопневмопатия, индекс BODE, качество жизни, полиграфия, фенотип ХОБЛ. **Область исследования:** внутренние болезни, пульмонология, сомнология. **Цель исследования:** Выявление влияния независимых клинически значимых параметров и фенотипических признаков на ведение и на клинические и функциональные аспекты ХОБЛ и разработка пациент-ориентированного подхода к лечению ХОБЛ. **Задачи исследования:** Выявление независимых клинически значимых параметров с целью стратификации пациентов для более объективной оценки тяжести ХОБЛ; оценка распространенности сопутствующих заболеваний и их связь с клиническими и функциональными показателями; оценка чувствительности и специфичности различных анкет для стратификации ХОБЛ; определение влияния синдрома обструктивного апноэ сна на хроническую обструктивную бронхопневмопатию; общая оценка эффективности протоколов, рассматривающих прокальцитонин как показание к назначению антибиотиков пациентам с обострением ХОБЛ; сравнение диагностических, терапевтических и прогностических стратегий при ХОБЛ и разработка валидной модели для оценки риска обострения ХОБЛ. **Научная новизна исследования:** На основе комплексного исследования была оценена прикладная ценность нескольких подходов для ХОБЛ: классификации GOLD ABCD, многомерных индексов и фенотипов. **Новые научные и практические результаты:** Была создана научная основа для многоплановой оценки ХОБЛ, которая привела к разработке алгоритма многосторонней оценки ХОБЛ путем рассматривания нескольких клинических и функциональных переменных, качества жизни, сопутствующих заболеваний, что позволило более точно определить риск обострения ХОБЛ с более точной стратификацией пациентов. **Теоретическая значимость работы:** результаты исследования доказали полезность и информативность использования разноплановых показателей у пациентов с ХОБЛ. **Практическая значимость работы:** Результаты исследования были использованы для разработки алгоритма ведения и лечения ХОБЛ. **Внедрение научных результатов:** Методические рекомендации используются в отделении фтизиопульмонологии ИФП и в отделении терапии и аллергологии ПМСУ РКБ, в дидактическом процессе подготовки медицинских кадров на кафедре пульмонологии и аллергологии, ГУМиФ “Николае Тестемицану”.

ABSTRACT

of the dissertation by doctoral candidate Corlateanu Alexandru “**A multidimensional approach to chronic obstructive pulmonary disease**”

presented for conferring the title of doctor habilitatus in medicine, Chisinau, 2019

Structure of the dissertation: introduction, six chapters, conclusions, reference list of 319 sources, 188 pages of main text, 31 figures, 77 tables. The obtained results are published in 79 scientific papers. **Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, BODE index, quality of life, polygraphy, COPD phenotype. **Field of study:** internal medicine, pulmonology, somnology. **Goals of the dissertation:** Emphasizing the impact of independent clinically-relevant parameters and phenotypic traits on clinical, functional and management aspects of COPD and developing of a patient-centred approach to COPD. **Objectives of the dissertation:** Emphasizing of independent clinically-relevant parameters for patient stratification in order to assess the severity of COPD more objectively; assessment of the prevalence of comorbidities and their association with clinical and functional parameters; assessment of the sensitivity and specificity of different questionnaires for COPD stratification; determination of the impact of obstructive sleep apnea on chronic obstructive pulmonary disease; overall assessment of clinical effectiveness of procalcitonin based protocols to guide the antibiotics administration in patients presenting the AECOPD; comparison of diagnostic, therapeutic and prognostic strategies in COPD and development of a valid model for estimating the risk of COPD exacerbation. **Scientific novelty and originality:** On the basis of a complex study the applicative value of several approaches in COPD was assessed: GOLD ABCD classification, multidimensional indices and phenotypes. **New main results for science and practice:** A scientific basis for the multidimensional evaluation of COPD has been created, which has led to the development of algorithm of the COPD multilateral evaluation by assessing several clinical and functional variables, quality of life, comorbidities, which has made it possible to determine more accurately the risk of COPD exacerbation with more accurate patient stratification. **Theoretical significance:** The study results demonstrated the utility and informativeness of using of the multidimensional indices in patients with COPD. **Practical significance:** The study results were used to develop an algorithm for the management and treatment of COPD. **Implementation of scientific results:** The methodical recommendations are used in the Phthisiopneumology Department of the Institute of Phthisiopneumology and in the Therapy and Allergology Department of the Republican hospital, for didactic training of new medical personnel at the Pulmonology and Allergology Department, State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”.

CORLĂTEANU ALEXANDRU

**BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ÎN
ABORDARE MULTIDIMENSIONALĂ**

321.01 – BOLI INTERNE (PULMONOLOGIE)

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar: 02.09.2019

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Hârtie offset

Tirajul 70 ex.

Coli de tipar: 2

Comanda Nr. 56

Tipografia Print Caro