

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE “CAROL DAVILA”  
Facultatea de Medicină**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**IDENTIFICAREA UNOR POSIBILE CORELAȚII ÎNTRE PARAMETRII  
FUNCȚIONALI RESPIRATORII ÎN VEDEREA UTILIZĂRII DE RUTINĂ SAU  
NU A METODEI PLETISMOGRAFICE ȘI A METODEI DILUȚIEI CU HELIU  
LA PACIENȚII CU BPOC**

**REZUMAT**

**Conducător științific,  
PROF. DR. Emil CORLAN**

**Doctorand,  
Roxana Maria NEMEȘ**

**BUCUREȘTI 2008**

## Mulțumiri

*Domnului Profesor **Emil Corlan**  
pentru încredere, îndrumare și exigență*

*Doamnei Dr. **Nicoleta Bîscă**  
Pentru formarea în cercetare și explorări funcționale respiratorii speciale*

*Domnului Profesor **Miron Bogdan**  
pentru priii pași în pneumologie*

*Domnului Profesor **Ioan Paul Stoicescu**  
pentru încredere și rigurozitate*

*Domnului Profesor **Cristian Didilescu**  
pentru*

*Prietenilor din departamentul de explorări funcționale respiratorii:  
**Diana Ioniță, Liliana Iorga, Gabriela Covaci, Aura Grigore, Gabriela Weiss, Gina Țapu,**  
**Mirela Țândărică-Pârvuță** pentru ajutorul necondiționat*

*Tuturor colegilor și prietenilor clinicieni pentru sprijinul profesional:*

***Dragoș Bumbăcea, Delia Marta, Cornelia Tudose, Claudia Toma, Casandra Cîlț, Mihaela Tănăsescu, Irina Strâmbu, Mariana Popescu, Emilia Tabacu, Ana-Maria Sasu, Ioana Varachiu, Ștefan Dumitrache-Rujinski, Emilia Crișan, Ruxandra Ulmeanu, Aneta Șerbescu, Mihai Alexe, Petronela Grigore, Cristina și Cristian Popa***

*Doamnei Profesor **Ileana Țigan** și Domnului Profesor **Ștefan Țigan**  
pentru prietenie și ajutorul neprețuit*

*Soțului meu, **Daniel**, fiicele mele **Alexandra** și părinților mei  
pentru înțelegere, răbdare și sprijin neobosit în toți acești ani.*

## CUPRINSUL TEZEI

|                                                                                                                                                              |                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Abrevieri.....                                                                                                                                               | Error! Bookmark not defined. |
| PARTEA I. PREZENTAREA TEORETICĂ.....                                                                                                                         | 3                            |
| CAPITOLUL I. BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ.....                                                                                                      | Error! Bookmark not defined. |
| 1. 1. DEFINIȚIA BPOC.....                                                                                                                                    | Error! Bookmark not defined. |
| 1.2. EPIDEMIOLOGIA BPOC.....                                                                                                                                 | Error! Bookmark not defined. |
| 1.3. PATOGENIE. FACTORI DETERMINANȚI. FACTORI FAVORIZANȚI.....                                                                                               | Error! Bookmark not defined. |
| 1.4. DIAGNOSTIC.....                                                                                                                                         | Error! Bookmark not defined. |
| 1.4.1 Tabloul clinic.....                                                                                                                                    | Error! Bookmark not defined. |
| 1.4.2 Tabloul funcțional.....                                                                                                                                | Error! Bookmark not defined. |
| 1.4.3 Diagnosticul diferențial.....                                                                                                                          | Error! Bookmark not defined. |
| 1.5. Clasificarea severității BPOC.....                                                                                                                      | Error! Bookmark not defined. |
| 1.6. Stabilirea prognosticului.....                                                                                                                          | Error! Bookmark not defined. |
| CAPITOLUL II. METODE ȘI TEHNICI DE EVALUARE ȘI MONITORIZARE A<br>PACIENTULUI CU BPOC. SITUAȚII SPECIALE DE EVALUARE.....                                     | Error! Bookmark not defined. |
| 2.1. Evaluarea funcțională respiratorie de rutină : spirometria....                                                                                          | Error! Bookmark not defined. |
| 2.2 Metode și tehnici complexe de evaluare și monitorizare a pacientului cu BPOC.<br>Descriere aparatură, parametri funcționali, interpretare rezultate..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.2.1 Bodyplethismografia.....                                                                                                                               | Error! Bookmark not defined. |
| 2.2.2 Metoda difuziunii prin membrana alveolo-capilară în respirație unică.....                                                                              | Error! Bookmark not defined. |
| 2.3 Situații speciale de evaluare.....                                                                                                                       | Error! Bookmark not defined. |
| 2.3.1. Evaluarea riscului preoperator și postoperator.....                                                                                                   | Error! Bookmark not defined. |
| 2.3.2 Evaluarea calității vieții.....                                                                                                                        | Error! Bookmark not defined. |
| 2.3.3 Evaluarea schimburilor gazoase.....                                                                                                                    | Error! Bookmark not defined. |
| 2.3.4 Status nutrițional.....                                                                                                                                | Error! Bookmark not defined. |
| 2.3.5 Exacerbările: definiție, frecvență, severitate, corelații clinico- funcționale.....                                                                    | Error! Bookmark not defined. |
| 2.3.6 Evaluarea simptomatologiei (grade de dispnee).....                                                                                                     | Error! Bookmark not defined. |
| 2.3.7 Evaluarea pacientului cu BPOC pre și post program de reabilitare pulmonară.....                                                                        | Error! Bookmark not defined. |
| 2.3.8 Aprecierea riscului la transportul cu avionul.....                                                                                                     | Error! Bookmark not defined. |
| 2.3.9 Aprecierea riscului de mortalitate (index BODE).....                                                                                                   | Error! Bookmark not defined. |
| 2.3.10 Evaluarea pacientului cu BPOC – implicații ca boală sistemică.....                                                                                    | Error! Bookmark not defined. |
| 2.3.11 Alte tehnici speciale utilizate în evaluarea și monitorizarea pacientului cu BPOC.....                                                                | Error! Bookmark not defined. |
| CAPITOLUL III. PARTICULARITĂȚILE FIZIOPATOLOGIEI ȘI EXPLORĂRII<br>FUNCȚIONALE RESPIRATORII ÎN BPOC.....                                                      | Error! Bookmark not defined. |
| 3.1 Afectarea volumelor și debitelor pulmonare. Disfuncția ventilatorie obstructivă.....                                                                     | Error! Bookmark not defined. |
| 3.2 Răspunsul la administrarea de bronhodilatator.....                                                                                                       | Error! Bookmark not defined. |
| 3.3 Afectarea musculaturii scheletice.....                                                                                                                   | Error! Bookmark not defined. |
| 3.4 Afectarea schimburilor gazoase pulmonare. Mecanisme.....                                                                                                 | Error! Bookmark not defined. |
| 3.5 Hiperreactivitatea bronșică.....                                                                                                                         | Error! Bookmark not defined. |
| 3.6 Testarea la efort.....                                                                                                                                   | Error! Bookmark not defined. |
| 3.7 Hipertensiunea pulmonară și cordul pulmonar cronic.....                                                                                                  | Error! Bookmark not defined. |
| 3.8 Modificările mecanicii pulmonare.....                                                                                                                    | Error! Bookmark not defined. |
| 3.9 Rolul explorării funcționale în diagnosticul și stadializarea severității bolii.....                                                                     | Error! Bookmark not defined. |
| PARTEA II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....                                                                                                                        | 7                            |
| CAPITOLUL IV OBIECTIVE, PROTOCOLUL DE STUDIU.....                                                                                                            | Error! Bookmark not defined. |
| 4.1. Ipoteza de lucru și obiective.....                                                                                                                      | Error! Bookmark not defined. |
| CAPITOLUL V. MATERIAL ȘI METODE.....                                                                                                                         | Error! Bookmark not defined. |
| 5.1 Material.....                                                                                                                                            | Error! Bookmark not defined. |
| 5.2. Metode.....                                                                                                                                             | Error! Bookmark not defined. |

|                                                                                                                                                            |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 5.2.1. Anamneza.....                                                                                                                                       | Error! Bookmark not defined. |
| 5.2.2. Chestionarul de calitate a vieţii ( SCRQ).....                                                                                                      | Error! Bookmark not defined. |
| 5.2.3. Electrocardiograma.....                                                                                                                             | Error! Bookmark not defined. |
| 5.2.4. Indicele de masă corporală BMI.....                                                                                                                 | Error! Bookmark not defined. |
| 5.2.5. Spirometria.....                                                                                                                                    | Error! Bookmark not defined. |
| 5.2.6. Bodypleti smografia.....                                                                                                                            | Error! Bookmark not defined. |
| 5.2.7. Metoda difuziunii prin membrana alveolo-capilară.....                                                                                               | Error! Bookmark not defined. |
| 5.2.8. Testul de mers.....                                                                                                                                 | Error! Bookmark not defined. |
| 5.2.9. Scala de dispnee.....                                                                                                                               | Error! Bookmark not defined. |
| 5.2.10. Analiza statistică.....                                                                                                                            | Error! Bookmark not defined. |
| CAPITOLUL VI. REZULT ATE.....                                                                                                                              | 18                           |
| 6.1. Legătura dintre parametrii clinico-funcţionali studiaţi şi TL,co.....                                                                                 | 7                            |
| 6.1.1. Legătura dintre severitatea obstrucţiei şi TL,co.....                                                                                               | Error! Bookmark not defined. |
| 6.1.1.1 Analize cantitative privind legătura dintre severitatea obstrucţiei şi TL,co.....                                                                  | Error! Bookmark not defined. |
| 6.1.1.2 Analize calitative privind legătura dintre severitatea obstrucţiei şi TL,co.....                                                                   | Error! Bookmark not defined. |
| 6.1.1.3 Obţinerea unui test diagnostic bazat pe VEMSP%.....                                                                                                | Error! Bookmark not defined. |
| 6.1.2 Analiza legăturii dintre statusul nutriţional şi TL,co.....                                                                                          | Error! Bookmark not defined. |
| 6.1.3 Analiza legăturii dintre statusul de fumător şi afectarea difuziunii prin membrana alveolo-capilară.....                                             | Error! Bookmark not defined. |
| 6.1.4. Analiza legăturii dintre alţi parametrii clinico-funcţionali şi TL,co.....                                                                          | Error! Bookmark not defined. |
| 6.1.5. Analiza legăturii dintre calitatea vieţii şi TL,co.....                                                                                             | Error! Bookmark not defined. |
| 6.2. Legătura dintre parametrii clinico-funcţionali studiaţi şi valoarea volumului rezidual.....                                                           | Error! Bookmark not defined. |
| 6.2.1. Legătura dintre severitatea obstrucţiei şi VRP%.....                                                                                                | Error! Bookmark not defined. |
| 6.2.2 Analiza legăturii dintre statusul nutriţional şi VRP%.....                                                                                           | Error! Bookmark not defined. |
| 6.2.3. Analiza legăturii dintre statusul de fumător şi VRP%.....                                                                                           | Error! Bookmark not defined. |
| 6.2.4. Analiza legăturii dintre alţi parametrii clinico-funcţionali şi VRP%.....                                                                           | Error! Bookmark not defined. |
| 6.2.5. Analiza legăturii dintre calitatea vieţii şi VRP%.....                                                                                              | Error! Bookmark not defined. |
| 6.3. Aportul informaţional a utilizării corecţiei cu valoarea hemoglobinei a TLco versus valoarea necorectată a TLco în evaluarea pacienţilor cu BPOC..... | Error! Bookmark not defined. |
| 6.4. Analiza explorării funcţionale respiratorii şi a diferenţelor între grupuri de pacienţi.....                                                          | Error! Bookmark not defined. |
| 6.5. Urmărirea pacienţilor. Modalităţi de evoluţie.....                                                                                                    | Error! Bookmark not defined. |
| 7.1. Discuţii privind legătura dintre parametrii clinico-funcţionali studiaţi şi TL,co.....                                                                | Error! Bookmark not defined. |
| 7.2. Aspecte relevante ale legăturii dintre parametrii clinico-funcţionali studiaţi şi valoarea volumului rezidual.....                                    | Error! Bookmark not defined. |
| 7.3. Discuţii asupra utilizării corecţiei cu valoarea hemoglobinei a TLco versus valoarea necorectată a TLco în evaluarea pacienţilor cu BPOC.....         | Error! Bookmark not defined. |
| 7.4. Analiza explorării funcţionale respiratorii şi a diferenţelor între grupuri de pacienţi.....                                                          | Error! Bookmark not defined. |
| 7.5. Urmărirea pacienţilor. Modalităţi de evoluţie.....                                                                                                    | Error! Bookmark not defined. |
| CAPITOLUL VIII. CONCLUZII.....                                                                                                                             | 17                           |
| BIBLIOGRAFIE.....                                                                                                                                          | Error! Bookmark not defined. |
| ANEXE.....                                                                                                                                                 | Error! Bookmark not defined. |

## PARTEA I. PREZENTAREA TEORETICĂ

*Bronhopneumopatia obstructivă cronică* (BPOC) este o boală caracterizată de limitarea fluxului de aer care e incomplet reversibilă. Limitarea este progresivă și se asociază de un răspuns inflamator anormal al plămânului la particule nocive sau noxe<sup>1</sup>

Această definiție propusă de GOLD aduce o abordare nouă prin prisma acceptării caracterului incomplet reversibil și accentuează latura inflamatorie a acestei patologii.

BPOC ocupă la ora actuală locul șase în lista cauzelor de morbiditate în lume la populația adultă și tinde să ajungă pe locul trei în 2020<sup>2</sup>, fumatul fiind cea mai importantă cauză. *Mortalitatea* cauzată de BPOC atinge 200-300‰ pentru grupa de vârstă 45-64 ani, 6% din decese la bărbați și 4% din decese la femei<sup>3</sup>. Mortalitatea datorată acestei afecțiuni este în continuă creștere și va ocupa locul 3 în 2020, în cadrul afecțiunilor cu mortalitate ridicată conform previziunilor statistice<sup>4</sup>.

De-a lungul timpului, Societățile de pneumologie: Americană (ATS)<sup>5</sup>, Europeană (ERS)<sup>6</sup>, Britanică (BTS)<sup>7</sup> au utilizat în definirea gradelor de severitate ale obstrucției diferite valori prag (cut-off) ale VEMS exprimat ca valoare % din prezis

Necesitatea unei abordări unitare a BPOC, a dus în 1998, cu inițiativa US National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) și a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) la înființarea unui grup de lucru ce a avut ca efect apariția în 2001 a primului raport privind Inițiativa Globală pentru bronhopneumopatia Obstructivă cronică (GOLD, Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), raport revizuit în 2003<sup>8</sup>, 2004<sup>9</sup>.

Spirometria este *standardul de aur* în diagnosticul BPOC, dar valoarea sa este limitată de existența la pacienții cu BPOC a unei mari variabilități interindividuale: clinice, funcționale, fapt susținut de publicarea rezultatelor unor studii

numeroase care au susținut lipsa de corelație a VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă a unei expirații forțate) cu:

- simptomele<sup>10</sup> (dispneea, considerat simptomul dominant care aduce pacientul la medic)

- frecvența exacerbărilor<sup>11</sup>

- toleranța la efort<sup>12</sup> (evaluată prin distanța parcursă la testul de mers în 6 min)

- calitatea vieții<sup>10,13,14</sup> (evaluată prin chestionarul St. George, SGRQ)

- riscul postoperator<sup>15</sup>

- riscul de mortalitate<sup>16</sup>

Abordarea multidimensională a afecțiunilor respiratorii cronice a impus apariția cuantificării *calității vieții* în condițiile în care evaluarea strict funcțională nu se corelează cu gradul de dispnee și calitatea vieții de zi cu zi a pacienților.

*St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)<sup>17</sup> a fost elaborat de PW Jones și colab. fiind la ora actuală cel mai utilizat chestionar în evaluarea calității vieții în afecțiunile respiratorii cronice. Administrarea SGRQ poate surprinde modificări în HRQL în lipsa modificărilor semnificative ale VEMS<sup>18</sup>. Studiile efectuate au dovedit că este: reproductibil, valid și sensibil<sup>11</sup>. Coeficientul de corelație  $r^2$  poate varia între 0 (lipsa corelației) și 1 (corelație perfectă)<sup>19</sup>. Scorurile SGRQ se corelează semnificativ cu diverși parametri, astfel: scor simptome cu frecvența wheezingului ( $r^2 = 0.32$ ,  $p < 0.0001$ ), scorul de activitate cu distanța de mers în 6 minute.

Cuantificarea *gradului de dispnee* a impus descrierea și validarea unor scale, între care cea mai utilizată pentru pacienții cu BPOC este scala MRC<sup>20</sup> (Medical Research Council). Scala de dispnee MRC, este un instrument de cuantificare validat, ușor de utilizat, gradul maxim de severitate fiind 4.

Elaborat de Celli și colab.<sup>21</sup> și publicat în 2004, *indicele BODE* este un *indice compozit* care evaluează riscul de mortalitate

la pacienții cu BPOC. Crearea lui a implicat într-o primă fază, identificarea a *patru factori de risc* pentru mortalitatea la pacienții diagnosticați cu BPOC, iar ulterior s-a realizat validarea acestora.

Un aspect deosebit de important în aportul pe care îl aduce pletismografia este interpretarea răspunsului post administrare de bronhodilatator inhalator.

Calverley și colab<sup>22</sup> aduc în discuție o nouă perspectivă de abordare și înțelegere a răspunsului bronhodilatator la pacienții cu BPOC. În opinia autorilor, este foarte importantă determinarea volumelor pulmonare: a volumului rezidual (VR) și a capacității pulmonare totale (CPT). Uneori chiar și în lipsa unei reversibilități evidente pe VEMS, la pacienții cu BPOC asistăm la o „reversibilitate” a volumelor pulmonare care constă în scăderea VR postbronhodilatator și creșterea capacității inspiratorii (CI). Mecanismul are la bază reducerea hiperinflației dinamice postbronhodilatator<sup>23,24</sup>, cu ventilarea unor zone anterior obstruate. În lipsa modificării VEMS postbronhodilatator, pacienții considerați „volume responders” prin modificarea doar a volumelor pulmonare<sup>25</sup> au ca răspuns reducerea dispneei, creșterea toleranței la efort și îmbunătățirea calității vieții. De aceea utilizarea metodei bodypletismografice și a metodei difuziunii prin membrana alveolo-capilară a CO poate aduce informații suplimentare asupra răspunsului bronhodilatator la pacienții cu BPOC etichetați fără reversibilitate pe VEMS<sup>26</sup>.

Echipamentul utilizat este un bodypletismograf Mastercreen Jaeger. Este un pletismograf dotat cu un sistem automat de etalonare în funcție de temperatura și presiunea în mediul ambiant.

Echipamentul utilizat pentru determinarea difuziunii prin membrana alveolo-capilară este un aparat Masterscreen Jaeger care are în alcătuire analizoarele de He și CO. Aparatul este conectat la un pneumotahograf de tip Jaeger. În timpul expirației care

urmează apneii, se recoltează un eșantion de gaz alveolar în care se dozează concentrația de CO și He. Concentrația He în aerul alveolar este mai mică decât în amestecul inspirat datorită diluției He în volumul de aer conținut în plămâni la sfârșitul inspirației maxime când se ajunge la CPT.

*Parametrii obținuți:* heliul este un gaz inert care nu traversează membrana alveolo-capilară fiind astfel util în determinarea volumului rezidual și a capacității pulmonare totale cu heliu.

Evaluarea pre și post CRVP este o bună oportunitate în evaluarea valorii volumului rezidual și a factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară, cei doi parametri completând cu succes parametrii funcționali necesarievaluării funcționale respiratorii.

În tabelul 1 sunt prezentate principalele criterii de includere și de excludere pentru un pacient candidat la CRVP (chirurgia de reducere a volumelor pulmonare)

Tabel 1. Criterii de includere/excludere a pacienților în vederea CRVP

| Criterii de includere                                | Criterii de excludere             |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Emfizem predominant în lobii superiori sau localizat | Emfizem omogen repartizat         |
| paCO <sub>2</sub> <45 mmHg*                          | Pa CO <sub>2</sub> > 45 mmHg      |
| VEMS <35% din prezis*                                | VEMS < 20% din prezis             |
| VR > 120% din prezis                                 | TL,co < 20% din prezis            |
|                                                      | prezența hipertensiunii pulmonare |

Factorul de difuziune prin membrana alveolo-capilară poate fi utilizat ca factor de predicție a mortalității postoperatorii.

$TL,co\ ppo\% = TL,co\ pre \times (1 - \text{propoția din plămân ce umează a fi rezecată}) \times 100$ .

Dacă  $TL,co\ ppo\% < 40\%$ , riscul de mortalitate postoperator este foarte mare.

## PARTEA II. CONTRIBUȚII PERSONALE

**Ipoteza de lucru** se bazează pe faptul că în mod uzual în investigația funcțională respiratorie a pacientului cu BPOC se utilizează spirometria considerată „golden standard” pentru diagnostic<sup>1,27</sup>

Valoare limitată a informației spirometrice necesită o *abordare mai completă a pacientului cu BPOC din punctul de vedere al explorării funcționale*, apelând și la metode mai complexe cum ar fi cea bodypletismografică și a difuziunii monoxidului de carbon prin membrana alveolo-capilară.

Cercetarea de față are ca **obiectiv principal** evaluarea clinico-funcțională a metodelor bodypletismografică și a difuziunii monoxidului de carbon prin membrana alveolo-capilară (în respirație unică, metoda cu heliu și CO)<sup>10</sup> la pacienți cu BPOC, cu scopul evidențierii valorii acestor metode în practica clinică.

Atingerea acestui obiectiv în cadrul tezei se concretizează prin studiul următoarelor aspecte:

1. *În legătură cu metoda difuziunii monoxidului de carbon prin membrana alveolo-capilară se identifică în rândul parametrilor clinico-funcționali unii factori de risc pentru afectarea parenchimatooasă caracterizată de valoarea TL,co.* Acest lucru se va realiza prin studiul relațiilor dintre valoarea factorului de transfer gazos prin membrana-alveolo capilară (TL,co) corectată cu valoarea hemoglobinei, în momentul intrării în studiu + în evoluție și:

- alți parametri funcționali respiratori: VEMS, CV, CPT, MEF<sub>50</sub>, VR
- statusul nutrițional cuantificat de BMI
- prezența sau absența comorbidităților
- statutul de fumător (PA, fumător, exfumător, distanța față de oprirea fumatului, vârstă de debut a fumatului)
- calitatea vieții

2. *În legătură cu metoda bodypletismografică se identifică unii factori de risc pentru gradul de hiperinflație la pacienții cu BPOC caracterizat de VR prin studiul unor relații între parametrii*

funcționali respiratori, statutul de fumător sau exfumător, vârsta de debut a fumatului, numărul PA fumate, prezența sau absența comorbidităților, statusul nutrițional, calitatea vieții și valoarea VR în momentul intrării în studiu și în evoluție.

3. *Se studiază aportul informațional a utilizării corecției cu valoarea hemoglobinei a TL,co versus valoarea necorectată a TL,co în evaluare și monitorizare a pacienților cu BPOC, pentru încadrarea în grupele de severitate a afectării difuziunii, și evaluarea riscului preoperator.*

4. *Predicția afectării calității vieții pacienților cu BPOC, cu ajutorul TL,co și a VR.*

5. *Obținerea unor recomandări necesare ulterior elaborării unui protocol de utilizare clinică adecvată a metodei bodypletismografice și a metodei diluției cu heliu la pacienții cu BPOC.*

### Protocolul de studiu

Studiul este **prospectiv**, de cohortă și include un eșantion dintre pacienții care s-au adresat serviciului de Explorări Funcționale Respiratorii din Institutul « Marius Nasta » și care au fost evaluați complex (a se vedea, secțiunea 5.2) în perioada 2001-2004, în vederea *identificării unor parametri clinico-funcționali ce pot influența singuri sau cumulați scăderea TL,co, precum și a gradului de hiperinflație cuantificat prin mărimea volumului rezidual la pacienții cu diagnostic de BPOC.*

**Recrutarea pacienților** a fost realizată dintre cei care s-au adresat Serviciului de Explorări Funcționale Respiratorii în perioada 2001-2005 conform următoarelor criterii de includere și excludere:

- *criteriile de includere :*  
diagnostic clinico-funcțional de BPOC ; istoric de fumător >20 PA ; acceptul verbal al pacientului de a efectua investigații pulmonare complexe; acceptul medicului curant de a folosi datele pentru cercetarea de față

*criteriile de excludere :*

- diagnostic de astm bronşic,
- incertitudinea diagnosticului,
- lipsa datelor anamnestice,
- imposibilitatea efectuării investigaţiilor pulmonare complexe,
- exacerbare în ultimile 30 zile

### ***Efectuarea investigaţiilor clinico-funcţionale***

Pentru grupul de pacienţi selectat s-au efectuat următoarele: Obţinerea datelor anamnestice; Testele funcţionale respiratorii; Electrocardiograma; Aplicarea chestionarului de calitate a vieţii; Realizarea testului de mers

### ***Monitorizarea pacienţilor***

Urmărirea pacienţilor s-a făcut luând în considerare trei intervale de monitorizare:

1. până la 366 zile; 2. între 366 zile şi 730 zile; 3. peste 730 zile.

***Culegerea şi validarea datelor:*** a avut loc în toată perioada 2001-2005 de desfăşurare a studiului. Aceasta este în legătură cu etapele de efectuare a investigaţiilor clinico-funcţionale şi monitorizare a grupului de studiu şi a urmărit:

- verificarea datelor conţinute în fişele pacienţilor cu cele din fişierele electronice
- verificarea standardelor de lucru
- verificarea corectitudinii informaţiilor prin studierea documentelor sursă
- prelucrarea chestionarelor de calitate a vieţii pentru obţinerea scorurilor de calitate a vieţii

***Analiza şi prezentarea rezultatelor;*** implică:

- analiza statistică a datelor studiului
- obţinerea unor rezultate parţiale utilizate în alcătuirea unor lucrări prezentate la congrese sau conferinţe, naţionale şi internaţionale<sup>28-33</sup>

***Managementul studiului*** s-a derulat pe întreaga perioadă de desfăşurare a proiectului şi a cuprins: 1. *alătuirea echipei* de lucru formată din: coordonatorul ştiinţific, doctorandul, tehnicienii din cadrul Serviciului de Explorări Funcţionale Respiratorii

- realizarea unui protocol de utilizare clinică a metodelor investigate.

2. *resurse materiale* implicate: utilizarea aparaturii existente în dotarea Serviciului de Explorări Funcţionale Respiratorii pentru desfăşurarea investigaţiilor funcţionale la nivelul standardelor existente, conform protocolul studiului şi anume: pneumotahograf Jaeger (pentru spirometrie), bodyplethismograf Masterscreen Jaeger (bodyplethismografie), aparatură Jaeger de determinare a difuziunii monoxidului de carbon prin membrana alveolo-capilară (în respiraţie unică, metoda cu heliu şi CO), electrocardiograf Helige cu 12 canale (electrocardiogramă),

3. *consultanţă* (întâlnirile şi discuţiile cu coordonatorul ştiinţific, cu şeful Serviciului de Explorări Funcţionale, cu colegii clinicieni implicaţi în evaluarea pacienţilor au vizat evaluările de etapă a realizării protocolului de studiu).

***Studiul literaturii de specialitate*** a urmărit parcurgerea a numeroase articole sau tratate de specialitate care se regăsesc listate în capitolul de bibliografie al tezei, în ordinea citării lor în text. Accesul la informaţiile recente a fost completat prin participarea la numeroase cursuri de specializare internaţionale.

Activităţile parcurse în realizarea cercetării au fost următoarele (vezi tabelul 2):

| Activităţi / Durata activităţii                                                                                 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Recrutarea pacienţilor                                                                                          | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    |      |      |
| Monitorizarea şi evaluarea pacienţilor                                                                          |      | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    |      |
| Colectarea datelor                                                                                              | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    |      |
| Studiul literaturii de specialitate                                                                             | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    |      |
| Analiza datelor                                                                                                 |      | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    |
| Prezentarea de rezultate parţiale ale cercetării (referate, comunicări la congrese naţionale şi internaţionale) |      |      | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    |
| Managementul de proiect                                                                                         | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    | ◆    |

**Tabelul 2 . Etapele parcurse în realizarea proiectului**

Au fost incluşi în studiu 211 pacienţi conform criteriilor de includere prezentate anterior. Lotul de studiu are următoarele caracteristici prezentate în tabelul 3.

**Tabelul 3**  
**Datele demografice şi clinice**  
(211 pacienţi cu BPOC stabil)

| CARACTERISTICI      | Medie $\pm$ deviaţie standard sau Nr. Pacienţi (%) |
|---------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Vârsta (ani)</b> | 62.05 $\pm$ 9.4                                    |
| <b>Gen</b>          |                                                    |
| - masculin          | 187 (88.6%)                                        |
| - feminin           | 24 (11.4%)                                         |
| <b>Fumat</b>        |                                                    |
| - fumători          | 45 (21.3%)                                         |
| - ex fumători       | 166 (78.7%)                                        |
| - pachete an        | 42.7 $\pm$ 15.3                                    |
| <b>Domiciliu</b>    |                                                    |
| - urban             | 149 (70.6%)                                        |
| - rural             | 62 (29.4%)                                         |

**Vârsta** pacienţilor a fost cuprinsă între 33 şi 84 ani. Distribuţia pacienţilor în funcţie de vârsta (figura 1, cap. rezultate) cuprinde un maxim în intervalul 60-70 ani şi o agregare preponderentă în intervalul 50 –70 ani. Repartiţia corespunde datelor existente în literatură privind instalarea primelor simptome ale bolii în general după 40 ani, dar adresabilitatea la medic în vederea unui consult de specialitate, se face tardiv, după vârsta de 50 ani.

### Analiza statistică

Prelucrarea descriptivă a datelor cuprinde:

- frecvenţa cazurilor pentru variabilele

**calitative**: grupe de vârstă, sex

- indicatorii de centralitate (media, mediana)

şi de dispersie a datelor (deviaţia standard, valoarea maximă, valoarea minimă) pentru variabilele **continue**

Pentru evaluarea normalităţii distribuţiei variabilelor s-au utilizat asimetria şi excesul (skewness, kurtosis) cu ajutorul programului SPSS versiunea 13, sau Excel. O variabilă continuă ce furnizează o serie de date statistice pentru un eşantion reprezentativ se consideră că este aproape normal distribuită dacă asimetria şi excesul (calculate pentru seria respectivă) nu diferă semnificativ de 0.

O regulă empirică pentru aceasta este ca

$-1 < \text{asimetria} < 1$  şi  $-1 < \text{excesul} < 1$ .

În programul SPSS, pe lângă asimetrie şi exces se obţin şi erorile lor standard. În acest caz, o regulă mai corectă decât cea empirică de mai sus este următoarea: asimetria este

semnificativ diferită de zero dacă are loc inegalitatea:

$|skewness| > 1.96^*$  eroarea standard a skewnessului

respectiv, excesul este semnificativ diferit de zero dacă

$|kurtosis| > 1.96^*$  eroarea standard a kurtosisului.

Analiza datelor a fost realizată utilizând programele statistice EPIINFO6, EXCEL, SPSS cu ajutorul funcțiilor și modulele acestor programe. Astfel s-au utilizat testele statistice următoare:

- testul  $\chi^2$  (Chi pătrat) și variante ale sale (Yates corectat, Mantel-Haentszel, Fisher exact) pentru variabilele discrete (categorice, inclusiv cele dihotomiale)
- testul Student (T): compararea a 2 loturi prin compararea mediilor lor pentru aceeași variabilă având distribuție parametrică (normal distribuită)
- testul Kruskal –Wallis (H) compararea a 2 loturi prin compararea mediilor lor pentru aceeași variabilă având distribuție neparametrică
- testul Mann –Whitney (U) compararea a mai mult de 2 loturi prin compararea globală a mediilor lor pentru aceeași variabilă având distribuție neparametrică
- testul Anova compararea a mai mult de 2 loturi prin compararea globală a mediilor lor pentru aceeași variabilă având distribuție parametrică.

Analiza de corelație între variabile continue s-a efectuat prin determinarea coeficienților de corelație Pearson (când variabilele erau aproximativ normal distribuite), respectiv Spearman (în caz că variabilele nu sunt normal distribuite sau sunt de ordine). Coeficientul de corelație (Pearson și/sau Spearman) este un număr cuprins între -1 și 1. Intensitatea relației liniare între două variabile este cu atât mai mare cu cât coeficientul de corelație Pearson se apropie de 1 în valoare absolută. Interpretarea empirică a coeficientului de corelație Pearson se poate face cu regulile sugerate de Colton<sup>34</sup>:

- un coeficient de corelație de la -0.25 la 0.25, înseamnă o corelație inexistentă
- un coeficient de corelație de la 0.25 la 0.5 sau de la -0.5 la -0.25 înseamnă un grad de asociere slab care totuși sugerează existența unei anumite corelații de intensitate slabă,
- un coeficient de corelație de la 0.5 la 0.75 sau de la -0.75 la -0.5 indică o corelație moderată spre bună
- un coeficient de corelație mai mare de 0.75 (sau mai mic de -0.75) înseamnă o foarte bună asociere sau corelație.

Semnificația coeficienților de corelație Pearson și Spearman (adică diferența semnificativă a lor față de zero) în SPSS se obține cu p-value asociat coeficientului respectiv, utilizând interpretarea uzuală a semnificației ( $p < 0.05$ ). Semnificația coeficienților de corelație Pearson se poate

obține și cu ajutorul analizei de regresiei liniare asociate variabilelor corelate (EXCEL, EPIINFO, SPSS).

Analiza de regresie s-a efectuat în Epiinfo și EXCEL utilizând modulul pentru regresii multiliniare.

Pentru determinarea riscului de boală se utilizează un tabel de contingență 2x2 obținut prin observarea factorului de expunere și a bolii pe un eșantion reprezentativ (vezi, tabelul 4)

**Tabel 4**

**Repartiția subiecților pentru determinarea riscului de boală**

|                    |    | BOALA    |         |       |
|--------------------|----|----------|---------|-------|
|                    |    | Prezentă | Absentă | Total |
| Factor de expunere | Da | a        | b       | a + b |
|                    | Nu | c        | d       | c + d |

Pe baza datelor existente în tabel se pot calcula riscul relativ de boală (de câte ori cei expuși fac boala mai mult decât cei neexpuși) conform formulei:

$$RR = Risc_{\text{expuși}} / Risc_{\text{neexpuși}}$$

unde

$$Risc_{\text{expuși}} = a / (a + b), Risc_{\text{neexpuși}} = c / (c + d)$$

Un risc relativ RR care nu diferă semnificativ de 1 arată că nu există nici o diferență între grupurile celor expuși și respectiv ale celor neexpuși, care se compară. Un risc relativ RR semnificativ mai mic de 1 arată că factorul studiat este protector, iar dacă RR este semnificativ mai

mare ca 1, atunci factorul studiat e factor de risc real și se asociază semnificativ cu boala. Chiar dacă  $RR > 1$ , este foarte important ca intervalul de încredere al lui RR să nu conțină valoarea 1 pentru ca asocierea dintre factor și boală să existe, iar factorul să poată fi considerat factor de risc.

În teză am considerat ca “boală” afectarea moderată sau severă a difuziunii prin membrana alveolo-capilară (TL,co grupa de severitate 0 sau 1), precum și afectarea severă a volumului rezidual (VRP% > 180%). Ca expuneri (posibili factori de risc sau de protecție) au fost considerați pe rând parametrii clinico-funcționali după cum urmează (vezi tabel 5):

**Tabel 5** Principali “factori de expunere” analizați și definirea și codificarea “expunerii” pentru fiecare factor

| Expuneri |                                         | Definirea și codificarea expunerii |      |
|----------|-----------------------------------------|------------------------------------|------|
|          |                                         | da                                 | nu   |
| 1        | Fumat (PA)                              | >30                                | < 30 |
| 2        | Vârsta debut fumat (ani)                | <25                                | >25  |
| 3        | Statusul nutrițional (grupe BMI)        | 0,2,3                              | 1    |
| 4        | Severitatea obstrucției bronșice (VEMS) | 2,3,4                              | 1    |
| 5        | Existența comorbidităților*             | da                                 | nu   |
| 6        | Expunerea la noxe                       | da                                 | nu   |
| 7        | Hiperinflația severă                    | da                                 | nu   |

\*diabet zaharat, hipertensiune arterială, neoplasm pulmonar

Pentru evaluarea unui test diagnostic<sup>34</sup> se consideră un tabel de contingență 2x2

**Tabelul A Evaluarea unui test diagnostic**

|              | Boala<br>(da) | Boala<br>(nu) | total |
|--------------|---------------|---------------|-------|
| Test pozitiv | a             | b             | a+b   |
| Test negativ | c             | d             | c+d   |
| total        | a+c           | b+d           | n     |

obținut prin observarea unui eșantion reprezentativ de n subiecți. De exemplu, un subiect se consideră că se încadrează în situația „Boala (da)” dacă  $TL_{co}\% < 40$ , respectiv „Boala (nu)” dacă  $TL_{co} \geq 40$ . Testul diagnostic ar putea să se bazeze pe valorile parametrului VEMSP%. Astfel dacă  $VEMSP\% < L$ , testul se consideră pozitiv, iar în caz contrar, adică atunci când  $VEMSP\% \geq L$ , testul e negativ, unde L este o valoare fixată.

Un test diagnostic se evaluează prin mai mulți parametri care se pot estima din tabelul A:

- a. sensibilitatea testului  $Se = \frac{a}{a+c}$ ,  
reprezentând probabilitatea de a obține test pozitiv pentru un subiect bolnav,

- b. specificitatea testului  $Sp = \frac{b}{b+d}$ ,

reprezentând probabilitatea de a obține test negativ pentru un subiect care nu are boala,

- c. valoarea predictivă pozitivă

$$VPP = \frac{a}{a+b}, \quad \text{reprezentând}$$

probabilitatea de a fi bolnav un subiect cu test pozitiv,

- d. valoarea predictivă negativă

$$VPN = \frac{d}{c+d}, \quad \text{reprezentând}$$

probabilitatea de fi sănătos un subiect cu test negativ,

- e. indicele Youden  $Y = Se + Sp - 1$ , care arată valoarea diagnostic a unui test. Cu cât indicele Youden este mai mare cu atât testul studiat are o valoare diagnostică mai mare.

Cu ajutorul indicelui Youden vom obține pentru parametrul VEMSP% valoarea limitei L (ce separă pe cei considerați cu test pozitiv de subiecții cu test negativ), care are valoarea diagnostică maximă raportată la testul cu  $TL_{co}\%$  considerat diagnosticul adevărat.

## REZULTATE

### Legătura dintre parametrii clinico-funcţionali studiaţi şi TL<sub>co</sub>

În această secţiune se urmăreşte prezentarea momentului administrării chestionarului de calitate a corelaţiilor şi respectiv asocierilor dintre TL<sub>co</sub> şi vieţii SGRQ (SGRQ<sub>total</sub>, SGRQ<sub>imp</sub>, SGRQ<sub>simp</sub>, - parametrii funcţionali respiratori (VEMS, CV, SGRQ act), CPT, IT, MEF50)

- parametrul BMI reprezentând statusul nutriţional gruparea pacienţilor în funcţie de severitatea afectării difuziunii la nivelul membranei alveolo-capilare a ţinut cont de trei grade de severitate în diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, neoplasm funcţie de valoarea % din prezis a TL<sub>co</sub>:

(0) uşoară - TL<sub>co</sub> ≤ 40%

(1) moderată - 40 < TL<sub>co</sub> < 70%

(2) severă - TL<sub>co</sub> ≥ 70%

- parametrii ce caracterizează statusul de fumător (PA, vârsta de debut a fumatului, vârsta la care a oprit fumatul); PA = nr.pachete-an;

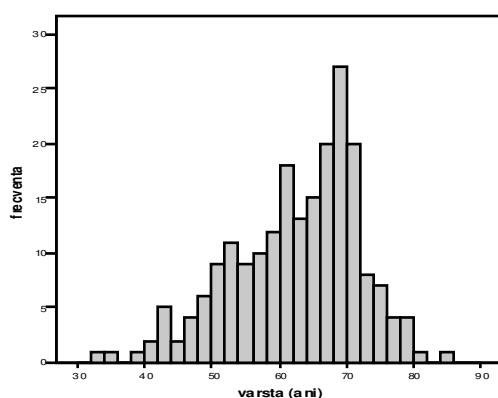


Fig 1 Repartiția pe intervale de vârstă a pacienților

Obs. Parametrii funcţionali respiratori au fost consideraţi în analiza statistică cei determinaţi post administrare de bronhodilatator, deşi determinările au fost realizate şi prebronhodilatator în vederea calculării răspunsului la administrarea de bronhodilatator pe VEMS

- Tlco măsurat utilizează valorile standard ale hemoglobinei (13.6

Toţi parametrii sunt exprimaţi ca valoare medie  $\pm$  drs.(deviaţie reziduală standard)

- parametrii ce descriu calitatea vieţii pacientului în vieţii SGRQ (SGRQ<sub>total</sub>, SGRQ<sub>imp</sub>, SGRQ<sub>simp</sub>, - parametrii funcţionali respiratori (VEMS, CV, SGRQ act).

In analiza statistică a datelor se va ţine cont şi de gruparea pacienţilor în funcţie de severitatea afectării difuziunii la nivelul membranei alveolo-

capilare a ţinut cont de trei grade de severitate în funcţie de valoarea % din prezis a TL<sub>co</sub>:

(0) uşoară - TL<sub>co</sub> ≤ 40%

(1) moderată - 40 < TL<sub>co</sub> < 70%

(2) severă - TL<sub>co</sub> ≥ 70%

Utilizarea stadializării GOLD a permis împărţirea lotului studiat în patru clase de severitate (tabel B)

Tabel B. Gradele de severitate GOLD

|                                |
|--------------------------------|
| 1. VEMS ≥ 80% din prezis       |
| 2. 50% ≤ VEMS < 80% din prezis |
| 3. 30% ≤ VEMS < 50% din prezis |
| 4. VEMS < 30% din prezis       |

Repartiția în cele patru stadii a permis identificarea unui număr redus de pacienți în stadiul 1 (n = 6), una din limitele asumate în prelucrarea ce urmează, datorate slabei depistări precoce a bolii. Discuții privind numărul redus de pacienți aflați în stadiul precoce al bolii, precum și asupra cauzelor ce duc la acest fenomen au fost realizate în mai multe studii<sup>35</sup>.

pentru femeie, 14.6 pentru bărbat) furnizate de aparat. În cazul în care, valorile actuale ale hemoglobinei Hb diferă de valorile standard furnizate de aparat, valoarea Tlco s-a exprimat în mL/min/mmHg s-a recalculat conform formulei lui Coates

$$TL_{co} \text{ recalculat} = \begin{cases} \frac{(10.22 + Hb) \times TL_{co} \text{ mas.}}{1.7 * Hb}, & \text{pentru barbati} \\ \frac{(9.38 + Hb) \times TL_{co} \text{ mas.}}{1.7 * Hb}, & \text{pentru femei} \end{cases}$$

- severitatea afectării funcţionale a fost cunţificată în funcţie de valoarea VEMS (conform stadializării GOLD),

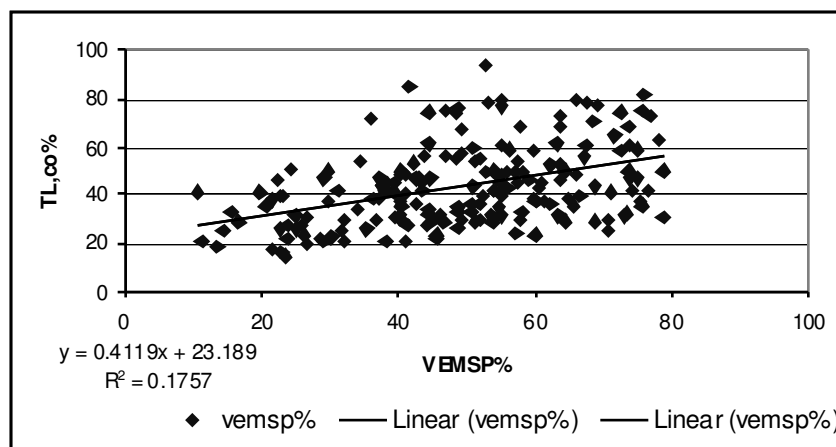
Valorile de referinţă utilizate au fost cele recomandate de European Respiratory Society. Criteriile de interpretare pentru tablourile funcţionale au fost următoarele:

- obstrucţie: VEMS/CV <0.7 şi MEF50/CV <0.8
- afectarea difuziunii prin membrana alveolo-capilară: TL<sub>co</sub> sub 80% din prezis

Analiza legăturii dintre severitatea obstrucţiei (VEMSP%) şi afectarea parenchimatoasă pentru lotul global de pacienţi a identificat o corelaţie liniară în sens pozitiv (figura 2) între valoarea TL<sub>co</sub> % şi VEMSP% (R=0.41, Pearson) conform ecuaţiei de regresie liniară:

$$TL_{co} \% = 0.4119 * VEMSP \% + 23.18$$

**Figura 2. Relaţia dintre severitatea obstrucţiei VEMSP% şi TL<sub>co</sub> (lot global)**



Analizând parametrul TL<sub>co</sub>% în raport cu cele patru stadii de severitate GOLD au fost obţinute prin aplicarea testului ANOVA

următoarele rezultate exprimate ca valoare medie ± deviaţie standard şi semnificaţie statistică p (vezi, tabelul C):

**Tabel C. Valoarea TL<sub>co</sub> % corespunzătoare celor patru stadii de severitate GOLD**

| Parametrii         | Stadiul I<br>n =3 | Stadiul II<br>n =51 | Stadiul III<br>n =97 | Stadiul IV<br>n =36 | Semnificaţie<br>statistică | Testul<br>utilizat |
|--------------------|-------------------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------------|--------------------|
| TL <sub>co</sub> % | 57 ± 17.3         | 57.7 ± 13.3         | 49.1 ± 15.4          | 36.4 ± 15.9         | P=0.0000001                | A                  |

Se observă că există o diferenţă statistică puternic semnificativă (p=0.0000001, ANOVA) între cele patru grupe de severitate a obstrucţiei, privind valoarea TL<sub>co</sub>% (vezi tabel C)

Cu ajutorul indicelui Youden am obţinut pentru parametrul VEMSP% valoarea limitei L (ce separă pe cei consideraţi cu test pozitiv de subiecţii cu test negativ), care are valoarea diagnostică maximă raportată la

testul cu TL<sub>co</sub>% considerat diagnosticul adevărat (TL<sub>co</sub>% < 40%).

Astfel dacă se consideră vabrilile lui L= 18, 21, 24, ..., 81, se obţin următoarele rezultate:

**Tabelul D Valorile parametrilor ce permit calcularea indicelui Youden**

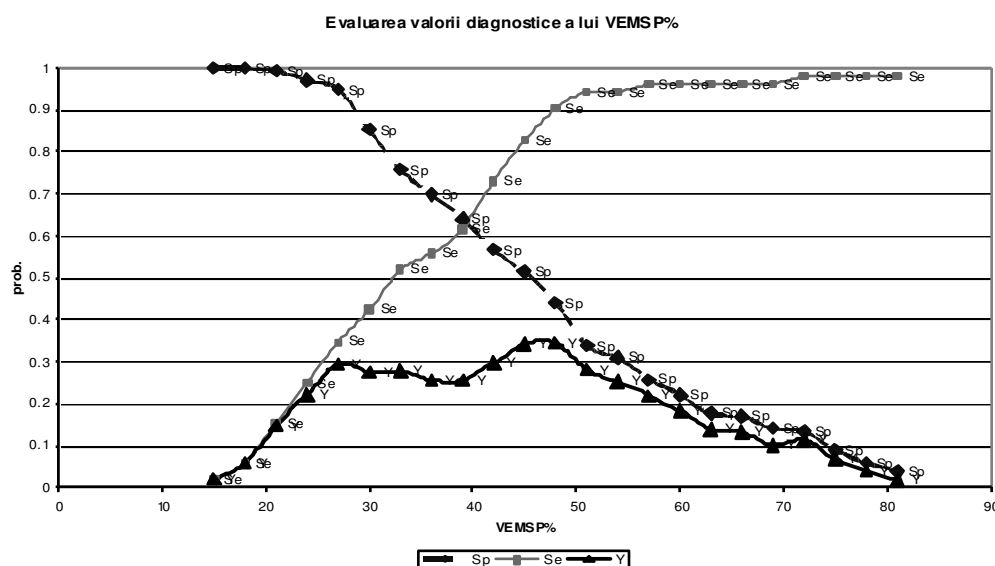
| VEMSP%:<br>L | 18   | 21   | 24   | 27   | ... | 42   | 45   | 48   | 51   | ... | 78   | 81   |
|--------------|------|------|------|------|-----|------|------|------|------|-----|------|------|
| Sp           | 1.00 | 0.99 | 0.97 | 0.95 |     | 0.57 | 0.51 | 0.44 | 0.34 |     | 0.06 | 0.04 |
| Se           | 0.06 | 0.15 | 0.25 | 0.35 |     | 0.73 | 0.83 | 0.90 | 0.94 |     | 0.98 | 0.98 |
| Y            | 0.06 | 0.15 | 0.22 | 0.29 |     | 0.30 | 0.34 | 0.35 | 0.28 |     | 0.04 | 0.02 |

corespunde celei mai mari valori a indicelui Youden (vezi tabelul D).

Din cele de mai sus rezultă că valoarea lui L optimă, care furnizează testul diagnostic bazat pe parametrul VEMSP% cu cea mai mare valoare diagnostică este L=48. Aceasta

Reprezentând grafic aceste date (figura 3) se obţine:

**Figura 3 Evaluarea valorii diagnostice a lui VEMSP%**



Specificitatea și sensibilitatea unui test diagnostic sunt indicatori de evaluare a unui test diagnostic cu atât mai buni cu cât sunt mai apropiați de 1. De obicei ei sunt, ca și în cazul de față indicatori cu tendințe contrare (a se vedea figura 6.2). Valoarea L pentru testul diagnostic poate fi aleasă și în baza preferinței pentru unul dintre indicatori.

Pentru lotul de studiu, o valoare a VEMSP% de 48% este diagnostică pentru o valoare a TL<sub>co</sub>% < 40%.

Analizând asocierea între BMI și TL<sub>co</sub> s-a constatat că din punct de vedere statistic există o corelație liniară slabă (conform regulii empirice a lui Colton) însă semnificativă în sens pozitiv între valoarea TL<sub>co</sub>% și BMI (R=0.36, Pearson) conform ecuației de regresie:

$$TL_{co}\% = 0.1159 * BMI + 19.5$$

La pacienții obezi ( $n=39/211$ , BMI=3) am identificat valori mai mari semnificative statistic ( $p = 0.00005$ ) ale TL<sub>co</sub> comparativ cu cei subponderali ( $n=25/211$ , BMI=0) și respectiv normoponderali ( $p=0.0002$ ,  $n=79/211$ , BMI=1).

Afectarea severă a TL<sub>co</sub> ( $38.2 \pm 15$ ) a fost întâlnită la pacienții subponderali (BMI=0).

**Tabel E Diferențele între valorilor medii ale parametrilor ce definesc statutul de fumător pentru subgrupele de TL<sub>co</sub> (0 versus 1)**

| Parametrii  | TL <sub>co</sub> ≤ 40 %<br>n = 52 |                   | 40 % < TL <sub>co</sub> < 70 %<br>n = 111 |                   | Semnificație statistică |
|-------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------------------------------|-------------------|-------------------------|
|             | Media                             | Deviația standard | Media                                     | Deviația standard |                         |
| Debut fumat | 20.3                              | 6.4               | 21.5                                      | 6.7               | p = 0.30 (A)<br>NS      |
| PA          | 43.2                              | 12.6              | 42.4                                      | 16.7              | p = 0.74 (A)<br>NS      |
| Oprit fumat | 57.7                              | 9.0               | 56.2                                      | 8.6               | p = 0.36 (A)<br>NS      |

Din tabelul de mai sus se constată că nu există diferențe semnificative legate de: vârsta la care au început să fumeze ( $p = 0.30$ , A), numărul de PA ( $p = 0.74$ , A), vârsta la care au oprit fumatul ( $p = 0.36$ , A) între grupul de pacienți cu afectare severă a difuziunii față de cei cu afectare moderată a difuziunii prin membrana alveolo-capilară.

La pacienții ce prezintă *elemente de cord pulmonar cronic* (16.5%), există o afectare mult mai severă a difuziunii prin membrana alveolo-capilară comparativ cu cei fără cord pulmonar cronic ( $p = 0.01$ , A).

Pentru 112 pacienții cărora le-a fost administrat chestionarul de calitate, am găsit o corelație liniară slabă, dar semnificativă statistic, în sens negativ, între scorul de activitate al calității vieții și valoarea TL<sub>co</sub>% ( $R = -0.30$ , Pearson).

Calitatea vieții, cuantificată prin scorul total se corelează în sens invers, dar slab ( $R = -0.26$ , Pearson) cu afectarea difuziunii prin membrana alveolo-capilară conform ecuație de regresie:  
 $TL_{co}\% = -0.2893 * SGRQ + 0.0781$

### Legătura dintre parametrii dinico-funcționali studiați și valoarea volumului rezidual

VEMSp% variază în sens invers în raport cu VRP%. Între cei doi parametri există o corelație (Pearson) modestă negativă ( $R = -0.43$ ). Tendința parametrului VEMSp% este descrescătoare față de VRP% după cum arată și ecuația de regresie:

$$VRP\% = -1.662 \times VEMSp\% + 297.88.$$

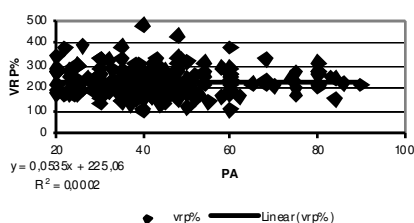
Analizând comparativ valorile medii și deviațiile standard ale VRP% pentru subgrupele de pacienți cu diferite afectări ale statusului nutrițional (2,3,1) versus cei cu BMI 0 (normoponderali) am constatat o valoare semnificativ mai mare a VRP% la pacienții obezi față de cei normoponderali ( $p = 0.046$ , A).

Analiza VRP% cu statusul de fumător a pus în evidență o dispersie mare a valorilor PA (vezi figura 4) și o lipsă de corelație liniară între numărul PA și VRP% ( $R = 0.01$ , Pearson). Aceeași

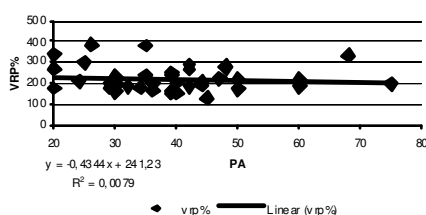
dispensie mare a valorilor VRP% în funcție de PA s-a obținut și pentru

pacienții care erau fumători la momentul determinărilor (vezi figura 5)

**Figura 4 Tendința VRP % în funcție de numărul PA pentru întreg lotul studiat**



**Figura 5 Tendința VRP % în funcție de numărul PA pentru fumători**



Analizând prezență suplimentară a expunerii la noxe sau a altor comorbidități (diabet zaharat, hipertensiune arterială, neoplasm pulmonar) asupra severității hiperinflației, nu am găsit o contribuție

ca și factori de risc pentru creșterea volumului rezidual la pacienții din lotul global (vezi tabel F)

**Tabel F Analiza expunerii la noxe și a comorbidităților ca posibili factori de risc pentru afectarea severă a hiperinflației**

|                   |    | Afectarea severă a hiperinflației (HP) |    |                                                                         |
|-------------------|----|----------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------|
|                   |    | Da                                     | Nu | Significație statistică                                                 |
| Expunerea la noxe | Da | 17                                     | 7  | $p = 0.58$<br>$(\chi^2_{YC})$<br>$RR = 91$<br>$0.69 < RR < 1.18$<br>NS  |
|                   | Nu | 143                                    | 40 |                                                                         |
| Comorbidități     | Da | 25                                     | 7  | $p = 0.1$<br>$(\chi^2_{YC})$<br>$RR = 1.01$<br>$0.83 < RR < 1.24$<br>NS |
|                   | Nu | 135                                    | 40 |                                                                         |

Analiza legăturilor între scorurile chestionarului de calitate a vieţii pentru cei 107 pacienţi la care a fost administrat chestionarul, am constatat că:

pacienţii cu hiperinflaţie severă (77.5%) au avut un *scor de activitate* semnificativ mai mare ( $p = 0.04$ , A) decât cei cu hiperinflaţie uşoară şi moderată.

S-a constatat că pentru 55.5% din pacienţii obezi cu afectare severă a difuziunii, utilizarea valorilor TLco% necorectat cu valoarea Hb duce la o subapreciere a severităţii valorii TLco% .

Pentru 40% din pacienţii supraponderali cu afectare severă a difuziunii, utilizarea valorilor TLco% necorectat cu valoarea Hb duce la o subapreciere a severităţii valorii TLco%.

Am constatat pentru 34.6% din pacienţii normoponderali cu afectare severă a difuziunii, utilizarea valorilor TLco% necorectat cu valoarea Hb (când există anemie, Hb <9 g%) duce la o subapreciere a valorii TLco%.

*Pentru cei 36 pacienţi la care valoarea Hb reale era mai mică decât valoarea Hb standard, aplicarea corecţiei a dus la obţinerea unor noi valori ale Tlco, iar diferenţa în valoare absolută faţă de cea necorectată a fost exprimată ca  $\Delta$  (delta) TLco.*

*Am găsit existenţa unei corelaţii liniare, în sens negativ, semnificativă statistic*

*( $R = -0.68$ , Pearson) a acestei variaţii cu valoarea Hb conform ecuaţiei:*

$$\Delta TLco = -0.1606 \times Hb + 2.29$$

## CAPITOLUL VII. DISCUȚII

Analizând rezultatele prezentate în subcapitolul VI se observă că grupul de pacienți studiați are caracteristici asemănătoare altor subiecți cu BPOC stabil descriși în literatura de specialitate<sup>36</sup>.

### Discuții privind legătura dintre parametrul clinico-funcțional studiați și TL<sub>co</sub>

• Analiza legăturii dintre severitatea obstrucției (VEMSP%) și afectarea parenchimatooasă pentru lotul global de pacienți a identificat o legătură directă nu foarte puternică dar semnificativă (figura 6.1) între valoarea afectării difuziunii (TL<sub>co</sub> %) și VEMSP%. În general ambii parametri variază în același sens. Acest fapt este explicat pe de altă parte prin mecanismele care stau la baza celor doi parametri<sup>37</sup>.

De asemenea, această legătură a fost pusă în evidență și în alte studii<sup>38</sup>, corelația obținută  $R=0.41$  este asemănătoare cu cea raportată în lucrarea amintită ( $R = 0.40$ ), obținută de ei pe un lot mai mic de 104 pacienți.

În raport cu cele patru stadii de severitate a obstrucției am constatat că există o diferență ( $p = 0.0000001$ , ANOVA) privind valoarea factorului de difuziune prin membrana alveolo-capilară exprimată procentual și pentru subgrupele de pacienți realizate pe criterii GOLD. Am găsit o legătură directă, puternic semnificativă între severitatea afectării difuziunii prin membrana alveolo-capilară și severitatea obstrucției bronșice pentru subgrupa de pacienți cu obstrucție ușoară ( $R = 0.37$ , Pearson), și o legătură directă mai redusă pentru subgrupa de pacienți cu obstrucție moderată ( $R = 0.28$ , Pearson).

Analiza calitativă susține ideea că severitatea obstrucției bronșice este **factor de risc** pentru afectarea difuziunii prin membrana alveolo-capilară.

Cu ajutorul indicelui Youden am obținut valoarea lui L optimă pentru parametrul

VEMSP% raportată la testul cu TL<sub>co</sub>% considerat diagnosticul adevărat (TL<sub>co</sub>% < 40%).

*Pentru lotul de studiu, am găsit o valoare prag a VEMSP% de 48% ca fiind cu valoarea diagnostică optimă pentru prezicerea unei afectări severe a difuziunii prin membrana alveolo-capilară (TL<sub>co</sub>% < 40%).*

• Impactul obeziității asupra afectării funcționale respiratorii a pacienților cu BPOC a fost preponderent raportat la VEMS.

*Sunt foarte puține studii<sup>39</sup> care abordează relația statusului nutrițional cu severitatea afectării difuziunii prin membrana alveolo-capilară.*

*Frecvent bolnavii cu BPOC prezintă o pierdere de masă musculară ("fat free mass"), chiar și în prezența unui BMI normal<sup>40</sup>.*

*Există însă un "paradox al obeziității" la pacienții cu BPOC. În timp ce în populația generală, obezitatea se asociază cu un risc crescut de mortalitate, Celli și colab<sup>16</sup> constată că supraponderabilitatea și obezitatea se asociază cu un risc mai mic de deces la pacienții cu BPOC. La acestea se adaugă rezultatele studiului efectuate de Schols și colab<sup>40</sup> care descriu că o creștere a BMI nu e protectivă pentru pierderea de masă musculară.*

Analiza legăturii dintre gradul de afectare a statusului nutrițional (BMI) și afectarea parenchimatooasă pentru lotul global de pacienți a identificat o legătură directă nu foarte puternică dar semnificativă (figura 6.2) între valoarea afectării difuziunii (TL<sub>co</sub> %) și BMI ( $R = 0.36$ , Pearson).

De asemenea, această legătură a fost pusă în evidență și în alte studii<sup>41</sup>, corelația obținută  $R=0.36$  este mai mare decât cea raportată în lucrarea amintită ( $R = 0.26$ ), datele obținute

de Gonzalez C şi colab fiind pe un lot mai mic, de 20 pacienţi cu BPOC.

La pacienţii obezi ( $n=39/211$ , BMI=3) am identificat valori mai mari ale TLco comparativ cu cei subponderali ( $n=25/211$ , BMI=0), diferenţele fiind semnificative ( $p = 0.00005$ ).

Afectarea severă a TLco ( $38.2 \pm 15$ ) a fost întâlnită la pacienţii subponderali (BMI=0).

TLco% este semnificativ mai ridicat la persoanele supraponderale şi obeze.

*Unul din mecanismele fiziopatologice care ar explica acest lucru este dat de debitul cardiac foarte mare la obezi. Acesta se însoţeşte în mod secundar de un debit în circulaţia pulmonară crescută care explică creşterea difuziunii prin membrana alveolo-capilară (creşterea vitezei în capilarul pulmonar, scăderea timpului de contact între hemoglobină şi monoxidul de carbon ce ar trebui să se transfere pe hematii).*

- Pentru cei 211 pacienţi analizaţi (fumători şi exfumători) nu am găsit o relaţie între valoarea TLco% şi numărul PA.(numarul pachete-an)

Analizând însă aceeaşi relaţie doar pentru pacienţii care au continuat să fumeze ( $42/187$ ), am găsit o legătură slabă, dar empiric semnificativă ( $R = -0.26$ , Pearson). Andre Sşi colab<sup>42</sup> analizând un număr de 65 pacienţi cu BPOC fumători, nu găsesc o legătură între severitatea afectării difuziunii prin membrana alveolo-capilară şi numărul PA.

Nu am găsit diferenţe semnificativ statistic la pacienţii exfumători (77.5%) faţă de cei care au continuau să fumeze în ceea ce priveşte afectarea difuziunii prin membrana alveolo-capilară, exprimată atât ca valoare absolută (vezi tabelul 6.8), cât şi ca valoare procentuală din prezis.

Nu am constatat diferenţe legate de: vârsta la care au început să fumeze ( $p = 0.30$ , A), numărul de PA ( $p = 0.74$ , A), vârsta la care au oprit fumatul ( $p = 0.36$ , A) între grupul de pacienţi cu afectare severă a difuziunii

faţă de cei cu afectare moderată a difuziunii prin membrana alveolo-capilară.

Analiza celor trei parametrii legaţi de statutul de fumător a arătat că nu există diferenţe între pacienţii cu afectare moderată a TLco faţă de cei cu afectare uşoară a TLco (vârsta la care a început să fumeze, PA, vârsta la care a oprit fumatul).

Analizând parametrii funcţionali respiratori pentru subgrupurile de afectare a difuziunii prin membrana alveolo-capilară severă versus moderată (vezi tabel 6.14), am găsit diferenţe semnificativ statistice pentru următorii parametrii funcţionali: CV% ( $p = 0.0001$ , A), VEMS/CV\*100 ( $p = 0.009$ , A), MEF<sub>50</sub>% ( $p = 0.0001$ , A), VRP% ( $p = 0.0001$ , A), VR<sub>HE</sub>% ( $p = 0.008$ , A) şi Kco% ( $p = 0.0001$ , A), ceea ce explică modificările concomitente ce însoţesc distrugerea septelor alveolare. Scăderea importantă a MEF<sub>50</sub>%, parametrul cel mai important în definirea obstrucţiei distale şi diferenţele semnificative amintite anterior, concordă cu mecanismul fiziopatologic de debut al afectării funcţionale în BPOC la nivelul căilor aerifere mici.

Analizând parametrii funcţionali respiratori pentru subgrupurile de afectare a difuziunii prin membrana alveolo-capilară (moderată versus uşoară), am găsit diferenţe semnificativ statistice doar pentru Kco% ( $p = 0.0001$ , A)

Din rezultatele prezentate mai sus se constată că expunerea la noxe şi prezenţa de comorbidităţi nu sunt determinante, în studiul de faţă, pentru modificarea valorilor difuziunii prin membrana alveolo-capilară.

Analiza calitativă a parametrilor ca posibili factori de risc pentru afectarea severă a TLco nu a evidenţiat risc mai mare asupra severităţii afectării difuziunii prin membrana alveolo-capilară atât pentru expunerea la noxe ( $p = 0.76$ ,  $\chi^2$  YC) cât şi pentru prezenţa unor comorbidităţi ( $p = 0.83$ ,  $\chi^2$  YC)

Pentru cei 92 pacienți cu afectare severă a TLco, vârsta de debut a fumatului înainte de 25 ani și numărul de PA nu au constituit factori de risc pentru alterarea difuziunii prin membrana alveolo-capilară ( $RR = 1.09$  cu  $0.83 < RR < 1.44$ , respectiv  $RR = 0.99$  cu intervalul de încredere  $0.78 < RR < 1.26$ ).

Nu am găsit o legătură între scorul simptomelor obținut în urma aplicării chestionarului de calitate a vieții și afectarea difuziunii prin membrana alveolo-capilară ( $R = 0.1$ , Pearson)

Pentru 112 pacienții (53.08%) cărora le-a fost administrat chestionarul de calitate, am găsit o corelație liniară slabă, dar semnificativă statistic, în sens negativ, între scorul de activitate al calității vieții și valoarea TLco% ( $R = -0.30$ , Pearson).

Calitatea vieții, cuantificată prin scorul total se corelează în sens invers, dar slab ( $R = -0.26$ , Pearson) cu afectarea difuziunii prin membrana alveolo-capilară, ceea ce susține ideea că o afectare severă a difuziunii prin membrana alveolo-capilară se poate însoți de afectarea severă a calității vieții exprimată ca scor total al chestionarului St. George (creșterea SGRQt)

#### **Aspecte relevante ale legăturii dintre parametrii clinico-funcționali studiați și valoarea volumului rezidual**

Am constatat că vemsp% variază în sens invers în raport cu vrp%. Între cei doi parametri există o corelație (Pearson) modestă negativă ( $R = -0.43$ ). Tendința parametrului vemsp% este descrescătoare față de vrp%.

Analizând comparativ valorile medii și deviațiile standard ale VRP% pentru subgrupele de pacienți cu diferite afectări ale statusului nutrițional (2,3,1) versus cei cu BMI 0 (normoponderali) am constatat o valoare semnificativ mai mare a hiperinflației la pacienții obezi față de cei normoponderali ( $p = 0.046$ , A)

Analiza VRP% cu statusul de fumător a pus în evidență o dispersie mare a valorilor PA și o lipsă de corelație liniară între numărul PA și VRP% ( $R = 0.01$ , Pearson). Aceeași dispersie mare a valorilor VRP% în funcție de PA s-a obținut și pentru pacienții care erau fumători la momentul determinărilor.

Analizând prezența suplimentară a expunerii la noxe sau a altor comorbidități (diabet zaharat, hipertensiune arterială, neoplasm pulmonar) asupra severității hiperinflației, nu am găsit o contribuție ca și factori de risc pentru creșterea volumului rezidual la pacienții din lotul global.

Pacienții care aveau cord pulmonar cronic (16.9%) nu au avut un risc mai mare de afectare severă a hiperinflației față de cei care nu aveau semne de cord pulmonar cronic ( $p = 1.17$ ,  $\chi^2_{YC}$ ).

Analiza legăturilor între scorurile chestionarului de calitate a vieții pentru cei 107 pacienți la care a fost administrat chestionarul, am constatat că nu există diferențe între grupele de hiperinflație a scorului de impact, simptome și a celui total. Pacienții cu hiperinflație severă (77.5%) au avut un scor de activitate semnificativ mai mare ( $p = 0.04$ , A) decât cei cu hiperinflație ușoară și moderată.

#### **Discuții asupra utilizării corecției cu valoarea hemoglobinei a TLco versus valoarea necorectată a TLco în evaluarea pacienților cu BPOC**

Am constatat un aport esențial în utilizarea corecției TLco cu valoarea Hb. Acest lucru permite o reală interpretare a severității afectării difuziunii prin membrana alveolo-capilară.

Considerarea valorii prag a TLco% = 40% pentru aprecierea riscului de evaluare preoperatorie, am constatat că neutilizarea corecției cu valoarea a Hb a TLco în condițiile existenței unui pacient cu *anemie* duce la o supraestimare a riscului preoperator.

Această supraestimare a riscului preoperator a fost mai frecventă pentru pacienții obezi (55.5%), 40% din pacienții subponderali, 34.4 % normoponderali și doar 11.1 % din cei subponderali.

### **Analiza explorării funcționale respiratorii și a diferențelor între grupuri de pacienți**

Împărțirea în două grupuri (bărbați, femei) și studierea diferențelor în ceea ce privește istoricul de fumător, a permis a evidențierea unei diferențe semnificative între cele două grupuri. Aceste diferențe au fost legate de vârsta de debut a fumatului ( $F=0.35$ ;  $p < 0.01$ ) și numărul de pachete- an fumate: PA ( $F=2.28$ ;  $p < 0.01$ ). Aceasta arată pentru lotul studiat, un debut mult mai devreme al fumatului la bărbați față de femei, un quantum mai mare de pachete-an fumate, și o afectare diferită a funcției pulmonare ( $p < 0.01$  pentru VEMS) și indică o susceptibilitate mult mai mare a sexului feminin de a dezvolta BPOC la un istoric de fumător mult mai redus față de persoanele de sex masculin, informație confirmată și de datele existente în literatură<sup>43</sup>.

*Nu s-a evidențiat însă o corelație semnificativă între vârsta la care s-a oprit fumatul și valoarea VEMS . Oprirea fumatului, este însă un factor important în declinul VEMS, încetinind progresia acestuia.*

Analiza celorlalți parametrii obținuți prin explorarea funcțională respiratorie la nivelul întregului lot sau pe subgrupuri ajută la identificarea caracteristicilor funcționale globale ale lotului studiat, precum și a diferențelor între grupuri de pacienți.

Nu am găsit diferențe la pacienții exfumători față de cei fumători privind vârsta de debut a fumatului ( $p = 0.59$ , A) și numărul de PA ( $p = 0.05$ , A). În ceea ce privește vârsta pacienților exfumători, ea a fost semnificativ mai mare ca cea a pacienților fumători ( $p = 0.005$ , A)

Pentru pacienții exfumători (169/211) nu s-a evidențiat însă o legătură între vârsta la care s-a oprit fumatul și valoarea VEMS .

A fost studiată posibilitatea ca unii parametrii clinico- funcționali să fie factori de risc pentru alterarea în timp a difuziunii prin membrana alveolo-capilară.

Din cei 211 pacienți intrați în studiu, doar 170 (80.6%) au fost reevaluați, 20 (9.5%) au decedat în perioada de monitorizare.

Analizând legătura dintre variația afectării difuziunii prin membrana alveolo-capilară exprimată în valoare absolută (DTLco) și variația corespunzătoare a VEMS postbronhodilatator exprimată în L am constatat că nu există o corelație liniară ( $R = 0.1$ , pearson) între DTLco (Y) și DVEMS (X)

Aceeași lipsă de corelație între variația TLco și VEMS între vizita de monitorizare și cea inițială a fost constată și analizând cei doi parametrii pentru subgrupe de severitate a afectării obstrucției bronșice (GOLD).

## CONCLUZII

Cercetarea efectuată în teza de față reprezintă un pionerat în cadrul studiilor clinico-funcționale ce vizează pacientul cu BPOC în România, prin abordarea în cadrul unui studiu longitudinal, prospectiv a unui număr mare de pacienți cu BPOC ce au beneficiat de investigația complexă a funcției respiratorii. Completarea testării de rutină cu două metode: bodyplethismografia și metoda difuziunii prin membrana alveolo-capilară (metodă ce constituia în momentul începerii studiului apanajul patologiei interstițiale) a permis atât identificarea factorilor de risc pentru afectarea difuziunii prin membrana alveolo-capilară și a gradului de hiperinflație, cât și a beneficiilor aduse investigației funcționale pentru pacienții cu BPOC.

**Rezultatele originale** ale studiului se referă la :

1. Identificarea **factorilor de risc** pentru afectarea difuziunii prin membrana alveolo-capilară la pacienții cu BPOC precum :

- severitatea obstrucției bronșice cuantificată de VEMS% postbronhodilatator ; există o corelație liniară în sens pozitiv

- statusul nutrițional cuantificat de BMI ; la pacienții obezi valorile TLco sunt mai mari decât la cei subponderali

- statutul de fumător ; s- a constatat o corelație slabă, dar empiric semnificativă

statistic între numărul PA și TLco% la cei care continuă să fumeze; vârsta de debut a fumatului nu a constituit un factor de risc pentru afectarea difuziunii prin membrana alveolo-capilară;

Expunerea suplimentară la noxe și prezența elementelor de cord pulmonar cronic nu au fost identificate ca factori de risc în afectarea difuziunii prin membrana alveolo-capilară.

2. Identificarea **factorilor de risc** pentru severitatea hiperinflației cuantificate de valoarea volumului rezidual la pacienții cu BPOC severitatea obstrucției bronșice cuantificată de VEMS% postbronhodilatator, printr-o relație liniară, în sens pozitiv

Elementele de cord pulmonar cronic nu au fost un factor de risc pentru severitatea hiperinflației.

3. identificarea unei **valori prag** a VEMS% de 48% ca fiind diagnostică pentru prezicerea unei afectări severe a difuziunii prin membrana alveolo-capilară (TLco% <40%).

4. Aportul utilizării **corecției cu valoarea Hb actuale a TLco** în vederea stabilirii corecte severității afectării difuziunii prin membrana alveolo-capilară, și implicit a riscului preoperator. Există o supraestimare a riscului preoperator pentru pacienții obezi, subponderali, normoponderali și mai puțin pentru cei subponderali dacă nu se utilizează valoarea corectată a TLco cu Hb la pacienții anemici și o subestimare la cei policitemici. Este primul studiu desfășurat la noi care abordează corecția TLco cu valoarea Hb actuale, iar noutatea este completată de prezentarea principalelor implicații în evaluarea și monitorizarea pacienților cu BPOC prin prisma acestei corecții.

5. Studiarea *relației cu scorurile de calitate vieții* pentru severitatea afectării difuziunii și a volumului rezidual:

- calitatea vieții, cuantificată prin scorul total se corelează în sens invers, dar slab ( $R = -0.26$ , Pearson) cu afectarea difuziunii prin membrana alveolo-capilară, în condițiile în care VEMS (ca rezultat al investigației de rutină) nu se corelează cu SGRQt.

- pacienții cu hiperinflație severă (77.5%) au avut un scor de activitate semnificativ mai mare decât cei cu hiperinflație ușoară și moderată.

- calitatea vieții se corelează cu distanța parcursă la testul de mers (6 MWD),  $r = 0.46$ , rezultate asemănătoare fiind obținute și în studii similare<sup>44</sup>

**Beneficiile** aduse de cele două metode de investigații abordate (pletismografia și metoda difuziunii prin membrana alveolo-capilară în respirație unică) pentru **evaluarea** și **monitorizarea** pacienților cu BPOC sunt foarte importante. De acestea se va ține cont în elaborarea unor protocoale ulterioare de investigare deoarece:

1. permit calcularea volumelor pulmonare, inaccesibile metodei de rutină spirometria, parametrii esențiali în evaluarea și monitorizarea pe termen lung a pacientului cu BPOC, ținând cont de valoarea informațională limitată a VEMS

2. realizarea unui diagnostic funcțional complet pentru evaluarea pacientului cu

BPOC; numai prin calcularea volumului rezidual se poate afla:

- valoarea capacității pulmonare totale și implicit, aprecierea corectă a tipului de disfuncție, respectiv patetul de disfuncție ventilatorie obstructivă patentă

- valoarea hiperinflației pulmonare, esențială în evaluarea preoperatorie

- calcularea volumului de aer blocat (air-trapping)

3. determinarea reală a severității afectării difuziunii prin membrana alveolo-capilară prin corecția cu valoarea Hb actuale; ea permite aprecierea corespunzătoare a gradului de severitate și implicit, evaluarea corectă a degradării difuziunii în cadrul monitorizării pacienților.

Deși necesită aparatură modernă, ce implică și costuri aferente mult mai mari decât spirometria, în țările cu laboratoare performante cele două metode completează cu succes seria investigațiilor de “rutină”, demonstrând necesitatea diversificării abordării complexe a investigației funcționale respiratorii a pacienților cu afecțiuni respiratorii cronice.

Apariția în viitorul apropiat, și la noi în țară, a altor centre ce vor dispune de aceste investigații complexe, precum și diversificarea celor existente va ridica standardul de explorare funcțională la nivelul exigențelor internaționale și va oferi clinicianului un instrument foarte util în diagnosticul și evaluarea pacienților.

## Bibliografie selectivă

- 1 National Institutes of Health NH, Lung and Blood Institute. Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO Workshop Report, GOLD 2001. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1256-1276
- 2 Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. Chest 2000; 117:5-9S
- 3 Anto JM, Vermeire P, Vestbo J et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2006; 17:982-984
- 4 Siafakas NM. Management of chronic pulmonary disease. European Respiratory Monograph 2006; 11:41-71
- 5 ATS. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152 (suppl):77-121
- 6 Siafakas NM, Vermeire P, Price NB et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The European Respiratory Society Task Force. Eur Respir J 1995; 8:1398-1420
- 7 BTS. Guidelines for the management of COPD. Thorax 1997; 52 (suppl):1-28
- 8 National Institutes of Health NH, Lung and Blood Institute. Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO Workshop Report, GOLD update 2003. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
- 9 National Institutes of Health NH, Lung and Blood Institute. Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO Workshop Report, GOLD update 2004. 2004; [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
- 10 Mahler DA, Weinberg DH et al. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical index. Chest 1984; 85:751-758
- 11 Jones PW, Quirk FH, et al. A self-complete measure for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis 1992; 145:1321-1327
- 12 Steiner MC, Morgan MD. Enhancing physical performance in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2001; 56:73-77
- 13 Jones PW. Quality of life measurement: the value of standardization. Eur Respir Rev 1997; 7:46-49
- 14 Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2001; 56:880-887
- 15 Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. 1998; 11:198-212
- 16 Celli BR, Cote CG et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350:1005-1012
- 17 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory

- Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85 Suppl B:25-31
- 18 Breslin E et al. Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD. *Chest* 1998; 114:958-964
- 19 Curtis JR, Martin D and Martin T. Patient-assessed health outcomes in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1032-1039
- 20 Bestall JC, Paul EA et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:581-586
- 21 Cote CC, Celli BC et al. Improvements in the multivariable disease severity index BODE after pulmonary rehabilitation correlates with the survival in COPD. *ATS International Conference* 2005; rezumat, medline
- 22 Calverley PMA, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J* 2005; 25:186-199
- 23 Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:967-975
- 24 O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:770-777
- 25 Tantucci T, Duguet A. et al. . Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1998; 12:799 – 804
- 26 O'Donnell DE, L F. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. *Eur Respir J* 2001; 18:914-920
- 27 National Institutes of health NH, Lung and Blood institute. Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO Workshop Report, GOLD update 2004. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
- 28 Nemes R, Bisca N, Corlan E et al. Study of smoking status and occupational exposures on COPD severity. *Eur Respir J* 2006; 28 supplement 50:463s
- 29 Bisca N, Nemes R, Ionita D et al. Correlations between SGRQ and other clinical and functional parameters in COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 28 supplement 50:809s
- 30 Nemes R, Tigan S, Corlan E et al. Relationship between carbon monoxide diffusing capacity and other clinic-functional parameters in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the Tiberiu Popoviciu Seminar of functional equations, approximation and convexity* 2007; 5:5-11
- 31 Nemes R, Bisca N, Corlan E et al. Implications of DLCO corrected by hemoglobin concentration for lung function preoperator risk evaluation in obese and non obese stable COPD patients. *Eur Respir J* 2007; in press

- 32 Nemes R, Bisca N, Ionita D. Functional respiratory patterns in COPD in the moment of diagnosis. *Eur Resp J* 2002; 20 supplement 38:450s
- 33 Nemes R, Bisca N, Ionita D et al. Relationship between diffusing capacity for carbon monoxide and severity of airway obstruction, presence of cor pulmonare chronic in obese and nonobese stable COPD patients. *Eur Resp J* 2006; 28 supplement 50:726s
- 34 Tigan S, Achimas A, Drugan T. Curs de informatica si statistica medicala. 2001 :1-391
- 35 Siafakas Nm, Vermiere P, Pride NB et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Resp J* 1995; 8:1398-1420
- 36 Tashkin DP, Kanner R, Bailey W et al. Smoking cessation in patient with chronic obstructive pulmonary disease. A double blind, placebo controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1571-1575
- 37 Dutu St. Explorarea functionala pulmonara. Ed. Medicala 1997
- 38 Baldi S, Pinna GD et al. Nutritional status and airflow obstruction: two independent contributors to CO diffusing capacity impairment in COPD. 2005; 63:13-16
- 39 Vestbo J, Prescott E, Almdal T et al. Body mass, fat-free body mass and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen city heart study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:79-83
- 40 Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans AM et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1151-1156
- 41 Gonzalez CE, Herrejon SA, Inchaurreaga AI et al. Relationship between dyspnea and quality of life with body mass index and pulmonary function in patients with chronic obstructive airways disease and emphysema 2005
- 42 Andre S, Oliveira P, Ferreira R et al. Impairment of lung function in asymptomatic smokers. *Eur Resp J* 2005; supplement 94:121
- 43 Buist S, Mapp CE. Respiratory disease in women. *European Respiratory Monograph* 2003; 8:50-74
- 44 Bumbacea D, Badescu C, Petrescu V, et al. Corelatii intre diferite caracteristici ale bolnavilor cu BPOC. *Pneumologia* 2004; 2:26