

CZU: 616.24-036.12:616.12-008.331.1-039.42-036.22

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.19>

## ABORDAREA MULTIDIMENSIONALĂ ȘI SCORURILE DE STRATIFICARE A RISCULUI DE MORTALITATE ÎN BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Ana POPA<sup>1</sup>, dr. în șt. med., cercetător științific,

Tatiana HARGHEL<sup>1,2</sup>, doctorand,

Natalia CAPROȘ<sup>2</sup>, dr. în șt. med., prof. univ.

Sergiu MATCOVSCHI<sup>2</sup>, dr. în șt. med., prof. univ.

<sup>1</sup>IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”,

<sup>2</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

e-mail: [popaana2805@gmail.com](mailto:popaana2805@gmail.com)

### Rezumat.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) este asociată cu manifestări sistemice și frecvente comorbidități cardiovasculare. Acestea influențează semnificativ prognosticul pacienților. Am evaluat prospectiv 426 pacienți internați cu exacerbări de BPOC, folosind spirometrie, chestionare CAT și mMRC, indici de comorbiditate și biomarkeri. Predictorii independenți ai mortalității au fost BNP crescut, FEV1 scăzut și scorul CODEX ridicat. Evaluarea multidimensională permite o stratificare prognostică mai precisă decât spirometria singură.

**Cuvinte cheie:** BPOC, mortalitate, comorbidități, CODEX, BNP.

**Summary. Multidimensional approach and mortality risk stratification scores in chronic obstructive pulmonary disease.**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with systemic manifestations and frequent cardiovascular comorbidities. These comorbidities significantly affect patient prognosis. We prospectively evaluated 426 hospitalized patients with COPD exacerbations using spirometry, CAT and mMRC questionnaires, comorbidity indices, and biomarkers. Independent predictors of mortality included elevated BNP, reduced FEV1, and higher CODEX score. Multidimensional assessment provides superior prognostic stratification compared to spirometry alone.

**Keywords:** COPD, mortality, comorbidities, CODEX, BNP.

**Резюме. Многопараметрический подход и шкалы стратификации риска смертности при хронической обструктивной болезни лёгких.**

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) сопровождается системными проявлениями и частыми сердечно-сосудистыми сопутствующими заболеваниями. Эти сопутствующие заболевания значительно влияют на прогноз пациентов. Мы проспективно оценили 426 госпитализированных пациентов с обострениями ХОБЛ, используя спирометрию, опросники CAT и mMRC, индексы сопутствующих заболеваний и биомаркеры. Независимыми предикторами смертности оказались повышенный BNP, снижение ФЕВ1 и высокий индекс CODEX. Многопараметрическая оценка обеспечивает более точную стратификацию прогноза, чем спирометрия.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, смертность, сопутствующие заболевания, CODEX, BNP.

### Introducere.

Evaluarea pacientului cu BPOC se bazează pe prezența simptomelor, riscul exacerbărilor, severitatea modificărilor spirometrice și identificarea comorbidităților.

În 1955, Dornhorst T., pentru prima dată, a descris două fenotipuri clinice ale BPOC clasic *Blue Bloaters* și *Pink Puffers*; ulterior, fiind descrise și alte tipuri de fenotipuri [1]: *Overlap* sau mixt BPOC – astm, bronșectazii, exacerbator și comorbidități.

Anterior, stadializarea BPOC a fost determinată doar prin utilizarea funcției pulmonare (spirometria).

Pentru aprecierea gradului de severitate BPOC, de obicei, se utilizează VEMS. La momentul actual, BPOC se consideră o boală cu manifestări sistemice (pierderea masei corporale, slăbiciune musculară, osteoporoză, anemie etc.), care nu pot fi apreciate doar după funcția pulmonară [2].

Studiul ECLIPSE a demonstrat că, indiferent de VEMS, frecvența exacerbărilor reprezintă un factor de risc separat pentru prognostic, stratificând pacienții cu BPOC în grupul celor cu exacerbări frecvente, cu un prognostic mai puțin favorabil (declin semnificativ al funcției pulmonare, calitate a vieții mai redusă, inflamație mai accentuată în căile aeriene, rată mai

mare de mortalitate) și în grupul cu exacerbări rare, cu un risc mai mic [1].

Conform definiției GOLD (*Strategia Globală pentru Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică*, 2016) în clasificarea BPOC se menține distribuția în grade de severitate în funcție de VEMS, exprimat ca procent din prezis, cu limitele de 80%, 50% și de 30%, și include stadializările I-IV, într-o stratificare complexă, per grupuri: A, B, C și D [1].

Noua evaluare reprezintă o schimbare radicală de viziune adăugând, pe lângă gradul de obstrucție bronșică, și alți trei parametri importanți: simptomele, evaluate cu ajutorul chestionarului CAT (*COPD Assessment Test*), scala mMRC (*modified Medical Research Council*, chestionarul modificat al consiliului medical de cercetare din Marea Britanie), frecvența exacerbărilor și prezența comorbidităților.

În baza rezultatelor obținute în testului de evaluare a BPOC potrivit chestionarului CAT, în studiul lui Pisarenco S. și al., se indică o calitate a vieții, la bolnavii de diverse vârste, neuniformă, determinată de severitatea maladiei. Astfel, la toți (100%) bolnavii vârstnici și senili, BPOC a avut impact foarte mare asupra calității vieții. Cu toate acestea, la tineri și la maturi, impactul n-a fost atât de marcant: în 11,3% din cazuri nu a fost înregistrat; în 27,4% din cazuri a avut o prezență nesemnificativă; în 35,5% din cazuri a fost înregistrat un impact mare și doar în 25,8% din cazuri – un impact foarte mare [3].

Folosind chestionarul CAT pentru investigarea simptomelor, Woodruff K. și colegii săi au constatat că simptomele respiratorii (tusea și spută), cât și alte simptome sistemice mai puțin specifice (dispneea, respirația șuierătoare și limitarea activităților) sunt distribuite în mod egal între pacienții cu BPOC, indiferent dacă există o afectare a VEMS [4]. Deși chestionarul CAT este unul destinat BPOC, majoritatea domeniilor sale sunt destul de nespecifice și pot reflecta boli respiratorii concomitente (astm bronșic și bronșiectazii) și boli nerespирatorii (obezitate, boli cardiovasculare, insuficiență cardiacă și depresie) [5].

Celli B. și colegii săi au propus indicele BODE pentru aprecierea efectelor sistemice ale BPOC. Ulterior, în practica medicală, pentru aprecierea gradului de severitate BPOC, au fost introduse mai multe scoruri multidimensionale: e-BODE, BODE<sub>x</sub>, ADO, DOSE, comorbiditățile fiind încorporate doar în scorurile CODEX, COTE, COMCOLD [6].

Scorul CODEX include următorii parametri: comorbidități (estimate prin indicele *Charlson*), VEMS, gradul de severitate a dispneei (după scala *Medical Research Council*) și exacerbări severe anterioare. Autorii au dovedit că abordarea multidimensională a pacientului cu BPOC este o

strategie simplă și nu necesită echipament special, cu valoare predictivă bună [7].

Utilizarea în practica clinică a mai multor indici, cu includerea comorbidităților, constituie un instrument forte, care permite o mai bună stratificare a pacienților cu BPOC, în funcție de riscul comorbidităților de a dezvolta un prognostic mai puțin favorabil și în identificarea pacienților supuși unui risc sporit, care au nevoie de un tratament personalizat [8,9].

Studiile precedente referitoare la comorbidități și la corelațiile acestora cu riscul de internare și de reinternare din cauza BPOC au arătat rezultate controversate. Studiile efectuate cu utilizarea instrumentelor validate în evaluarea comorbidităților (indicele Charlson) au demonstrat că prezența lor sunt predictivi pentru spitalizare în BPOC, dar și în BCV. S-a atestat o durată de spitalizare cu mult mai mare la pacienții afectați de mai multe comorbidități. Comorbiditățile au fost corelate la numărul de respitalizări, în BPOC și în alte boli, la 3 luni după externare [6].

În mod problematic, scorurile de stratificare a riscurilor actuale includ insuficient riscul cardiovascular crescut, asociat cu BPOC. S-a realizat încercarea de a măsura efectul relevant al comorbidităților multiple concomitente cu BPOC asupra rezultatelor obținute, în special asupra ratei de mortalitate, folosind mai mulți indici sau scoruri, neproiectate întotdeauna exclusiv pentru pacienții cu BPOC [10].

### Scopul lucrării.

Scopul lucrării este identificarea predictorilor de mortalitate la pacienții cu BPOC printr-o evaluare multidimensională care include funcția pulmonară, comorbiditățile și biomarkeri cardiovasculare.

### Material și metode.

În prezentul studiu au fost incluși 426 de pacienți, internați cu exacerbarea BPOC în Clinica de Pulmonologie a IMSP SCM „Sfânta Treime“, în perioada anilor 2015-2019. Pacienții reprezentau o structură socioeconomică și etnică comparabilă.

Pacienții au fost incluși în studiu în ordinea internării și în baza consimțământului informat. Consimțământul informat scris a fost obținut de la fiecare pacient în momentul internării și a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu“, numărul de omologare 17/12 din 11.12.2015.

Diagnosticul clinic al BPOC a fost suspectat la pacienții cu simptome respiratorii persistente și cu limitarea fluxului de aer, provocată de anomalii depistate la nivelul căilor respiratorii și/sau al alveolelor, și a fost confirmat prin raportul VEMS / CVF < 70% postbronhodilatator [7].

Pacienții implicați în studiu au fost evaluați conform protocolului național [11], conform recomandărilor GOLD 2016 [12]. Clasificarea inițială a BPOC, în baza GOLD, s-a bazat exclusiv pe reducerea VEMS, caracteristică decisivă în limitarea fluxului de aer.

### Rezultate și discuții.

Au fost investigați 426 de pacienți cu BPOC, dintre care bărbații au predominat ( $n = 268$ ; 62,91%), în comparație cu femeile ( $n = 158$ ; 37,09%,  $p < 0,0001$ ).

Analizând vârsta medie a pacienților am constatat, că acest parametru a variat între 25 și 82 de ani, valoarea medie a pacienților din Lotul total a constituit  $64,48 \pm 0,9$  de ani, bărbații fiind mai tineri decât femeile ( $63,18 \pm 0,3$  vs  $66,73 \pm 0,9$  ani,  $p < 0,05$ ).

În funcție de design-ul studiului, Lotul total a fost divizat în: Lotul I – 218 (51,90%) pacienți cu BPOC și în Lotul II – 208 (48,82%) pacienți cu BPOC, cu comorbidități cardiovasculare de origine coronariană (CCV). Studiarea prospectivă a datelor demografice a relevat următoarele rezultate: la nivel de vârstă medie a pacienților, diferențe dintre Lotul I și Lotul II ( $64,26 \pm 0,3$  vs  $64,98 \pm 0,9$  ani, respectiv,  $p > 0,05$ ) nu s-au atestat.

Dispneea, cu caracter expirator, și *wheezing*-ul au fost principalele simptome, acuzate de majoritatea pacienților – 378 (90,60%) de cazuri, iar 40 (9,4%) de pacienți nu au prezentat dispnee. Durata dispneei, în medie, este de 7 ( $\pm 1,5$ ) ani.

Valorile medii ale indicilor funcției respiratorii externe, la pacienții cu BPOC (în procente de la valorile normale), au sugerat alterarea funcției respiratorii externe și gradele de severitate în obstrucția bronșică. Dereglarea permeabilității bronșice a fost confirmată prin diminuarea constantelor dinamice pulmonare: VEMS – la pacienții din Lotul I și la cei din Lotul II.

Volumul expirator maxim 1 secundă (VEMS), la pacienții din Lotul I, a constituit valoarea medie de  $63,09 \pm 21,19$ , iar, la cei din Lotul II, valoarea medie a constituit  $43,45 \pm 21,19$ , respectiv, ( $p_{L1-L2} = 0.2903$ ). Capacitatea pulmonară a fost mai redusă la pacienții din Lotul II, în comparație cu cei din Lotul I ( $59,09 \pm 29.26$  vs  $64,08 \pm 29.26$ ,  $I\hat{I}$  95%: 4.2-14.09,  $p = 0.0290$ ). Indicele *Tiffeneau* a fost mai redus la pacienții din Lotul II versus cei din Lotul I ( $56,83 \pm 16.18$  vs  $69,01 \pm 16.18$ ,  $I\hat{I}$  95%: 3.00-21.09,  $p = 0.0093$ ).

Proporția predominantă a pacienților din Lotul total, clasificați în funcție de trăsăturile clinice, a fost reprezentată de categoria B, spre deosebire de categoriile C sau D – 172 (40,40%) vs 144 (33,80%) vs 110 (25,80%), respectiv. Pacienții din categoriile C și D au prevalat – 254 (59,60%,  $p < 0.001$ ). Aceeași tendință s-a estimat și la pacienții din Loturile I și II de comparație: au predominat pacienții din categoria B, în comparație cu alte categorii – C, D.

Rezultatele testului *CAT* a demonstrat o variabilitate neînsemnată ( $p_{L2-L1} > 0,05$ ) între loturile de studiu –  $14,14 \pm 6.45$  vs  $15,13 \pm 6.45$ , respectiv, și a fost mai mare la bărbații în vârstă, cu impact asupra calității vieții. Scorul total al testului *CAT*, la pacienții cu exacerbări frecvente din Lotul total era de  $23,3 \pm 5,34$  puncte, iar la cei cu exacerbări rare –  $11,6 \pm 5,36$  puncte ( $p < 0.0001$ ).

Diferențe semnificative, între pacienții din Loturile I și II ( $15,13$  vs  $14,14$   $p_{L2-L1} > 0,05$ ), în funcție de *CAT* și în scorul mMRC (3,10 vs 2,87, respectiv,  $p_{L2-L1} > 0,05$ ) nu au fost atestate, deși calitatea vieții evaluată în baza chestionarului *CAT* a fost afectată semnificativ, la pacienții cu exacerbări frecvente. Prelucrând datele obținute în baza chestionarului *CAT*, s-a remarcat faptul că nivelul de

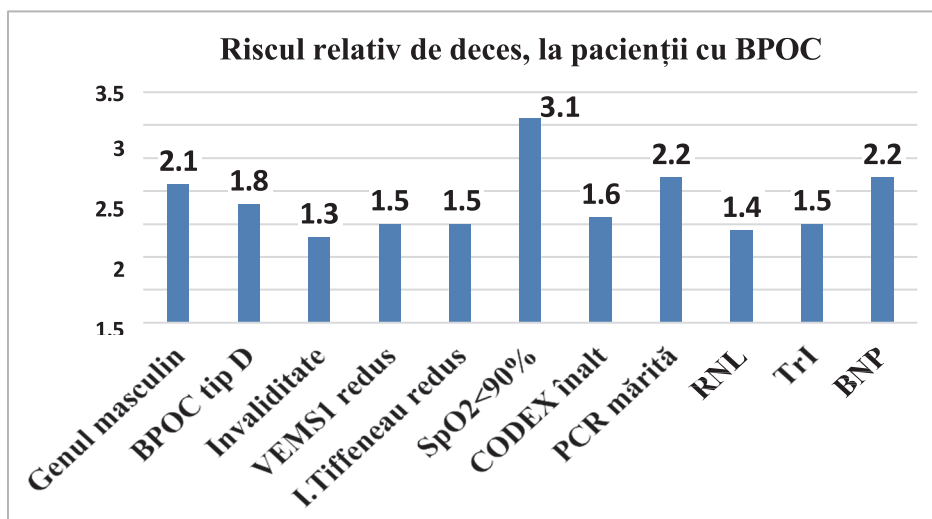


Figura 1. Riscul relativ predictiv de deces, la pacienții cu BPOC.

Tabelul 1.

Variabilele în ecuație, estimate prin *Regresia logistică multifactorială*

		$\chi^2$	df	Signif.	
Pas 0	Variabilele	BNP	0,511	1	0,045
		VEMS	18,780	1	0,000
		BPOC	12,043	1	0,001
		CODEX	14,012	1	0,000
	Statistica Generală	24,684	4	0,000	

**Notă:** df – grade de libertate; Signif. – semnificație statistică.

speranță a vieții la pacienții cu BPOC, cu exacerbări frecvente, era sever afectat.

Atât Indicele de comorbiditate *Charlson*, cât și Scorul *CODEX* au atestat valori semnificativ mai mari, la persoanele din Lotul II, față de cele din Lotul I ( $4,25 \pm 1.21$  vs  $3,77 \pm 1.21$ , Î 95% 0.39-0.56,  $p < 0,0001$ ) și  $3,33 \pm 1.14$  vs.  $2,43 \pm 1.14$ , Î 95 0.81-0.98,  $p < 0,0001$ , respectiv).

Calcularea riscului relativ predictiv de deces (Figura 1.), la pacienții cu BPOC, a relevat prezența următorilor indici: sexul masculin (RR- 2.1), cu BPOC, grupul D (RR- 1.82) și invaliditatea (RR- 1.34), VEMS redus (RR-1.37), Indicele *Tiffeneau* redus (RR- 1.47), SpO<sub>2</sub><90% (RR- 3.11), scorul *CODEX* mărit (RR- 1.64), obezitate (RR- 2.60), PCR majorată (RR- 2.20) și RNL mărit (RR- 1,39), troponina I pozitivă (RR- 1,52) și BNP crescut (RR- 2.20).

Dezvoltarea modelului predictiv în determinarea probabilității de deces la pacienții cu BPOC, însoțită de CCV, în funcție de parametri și de indicii examinați în studiul nostru a inclus: valoarea mărită a BNP, VEMS redus și scorul mărit *CODEX*, indicii estimați prin Regresie logistică multifactorială a sistemului de calcul SPPS 23.

Ipozeza nulă (predictivii potențiali nu sunt capabili să prezică rezultatul mai bine decât constanta) a fost respinsă (testul omnibus al coeficienților modelului ( $\chi^2 = 24,623$ , df = 4,  $p < 0.001$ ) (Tabelul 1.).

Analiza ulterioară a arătat următoarele caracteristici ale modelului dezvoltat:

În final, parametrii din modelul elaborat au avut următoarele efecte. Pentru pacienții cu un BNP mărit, riscul de deces a fost estimat de 1,7 ori (OR = 1,748 (95% CI 0,408 - 7,487) și cu un *CODEX* crescut – de 1,6 ori (OR = 1,607 (95% CI ,930 - 2,776) mai mare, în comparație cu pacientul, la care acestea nu au fost depistate.

### Concluzie.

BPOC este o boală complexă, în care comorbiditățile cardiovasculare agravează semnificativ prognosticul.

Evaluarea exclusiv spirometrică nu este suficientă, iar integrarea scorurilor multidimensionale, precum *CODEX*, și a biomarkerilor cardiovasculari, în special BNP, permite o stratificare mai precisă a riscului de mortalitate. BNP crescut, scăderea FEV1 și scorul *CODEX* înalt s-au dovedit predictorii independenți ai mortalității. Prin urmare, includerea evaluării cardiovasculare în managementul BPOC și aplicarea unei abordări multidisciplinare, personalizate, sunt esențiale pentru îmbunătățirea prognosticului și calității vieții acestor pacienți.

### Bibliografie.

1. Adeyoye D., Chua S., Lee C. *Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis*. J Glob Health 2015; 5: e02041
2. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. *Susceptibility to Exacerbation in COPD, ECLIPSE Investigators*. N Engl J Med. 2010;363:1128-1138.33
3. Pisarenco S., Condrățchi D. *Calitatea vieții la pacienții cu BPOC în funcție de vârstă și severitatea bolii*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2012, nr. 4(36), pp. 116-118. ISSN 1857-0011.
4. Li J., Agarwal S.K., Alonso A. *Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. Circulation. 2014; 129(9): 971–980.
5. Karloh M., Mayer A.F., Maurici R., Pizzichini M.M. *The COPD Assessment Test: what do we know so far? A systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages*. Chest 2016;149:413-425
6. Agustí A, Böhm M, Celli B et al. *GOLD COPD DOCUMENT 2023: a brief update for practicing cardiologists*. Clin Res Cardiol. 2023 May 26:1–10. â
7. Agustí A., Celli B. R., Criner G. J. et al. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary*. Eur Respir J. 2023 Apr 1;61(4):2300239.
8. Țernă E., Matcovschi S., Borosean D. *Calitatea vieții la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă*. Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. 2012, nr. 3(13), pp. 252- 256. ISSN 1857-1719.

9. Charlson M.E, Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.* J Chronic Dis. 1987;40(5):373–338.
10. Corlăteanu A., Botnaru V., Rusu D., Scutaru E. *Assessment of health-related quality of life in different phenotypes of COPD.* In: Current Respiratory Medicine Reviews. 2017, nr. 2(13), pp. 105-109.
11. Sofroni S., Moscovciuc A., Bârdan L. *Protocol clinic național „Bronhopneumopatia cronică obstructivă”.* Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2013, 29 pps.
12. Agusti A., Celli B., Chen R. et al. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015.*