

Modificări funcționale pulmonare asociate tuberculozei

Marius Apostu¹,
Traian Mihăescu²

1. Spitalul de Pneumoftiziologie
Bacău, doctorand Universitatea
de Medicină și Farmacie Iași
2. Universitatea de Medicină și
Farmacie Iași, Disciplina
de Pneumologie

Contact: dr. Apostu Marius;
Bacău, str. Bicăz nr. 15, sc. A, ap. 4;
e-mail: marap658@yahoo.com

Abstract

Ventilatory defects in patients with pulmonary tuberculosis

Objectives: The main objective of the study is to identify changes that occur in lung function in patients with pulmonary TB. The secondary objective is to determine the characteristics of bronchial obstruction associated with pulmonary TB.

Methods: There were included in the study patients with pulmonary TB diagnosed in Bacău Pneumology Hospital between January 2011 and March 2012. Data was collected on gender, age, origin, education, occupation, smoking, and TB case category. Expansion of lung lesions was assessed on chest radiographs. Lung function was measured by spirometry and bronchodilator test.

Results: The study group included 84 patients with a mean age of 44.9 years, predominantly male (86.9%) and rural (61.9%). Investigation revealed that smoking status was 23.81% non-smoking, 22.62% former smokers and 53.57% smokers. 64.29% of patients were new cases of pulmonary TB, 15.47% relapse and 20.24% patients with chronic pulmonary TB. Assessment of ventilatory function found 58.33% of patients with respiratory defects. These were mainly restrictive (33.33%), mixed (17.86%) and obstructive (7.14%). Obstructive and mixed ventilatory defects are significantly associated with age over 40 years ($\chi^2=4.70$, $r=0.419$, $p=0.036$, 95% CI), male gender ($\chi^2=8.14$, $r=-0.688$, $p=0.027$, 95% CI), smoking ($\chi^2=11.251$, $r=0.758$, $p=0.032$, 95% CI), category of chronic case of TB ($\chi^2=11.25$, $r=0.475$, $p=0.0008$, 95% CI) and radiological lung lesions extension ($\chi^2=8.128$, $r=0.658$, $p=0.01293$, 95% CI).

Conclusions: Pulmonary TB is often associated with significant functional changes, present since the early stages of the disease and which are often ignored. Early detection and proper treatment of TB could contribute to reducing the incidence of ventilatory defects associated with TB, and their rapid detection would allow better monitoring and thus improved quality of life of these patients. Extensive, multicenter, longitudinal studies are necessary to investigate and deepen knowledge of the functional consequences of tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, ventilatory defects, bronchial obstruction

Rezumat

Obiective: Obiectivul principal al studiului este de a identifica modificările funcției pulmonare care apar la pacienții cu TB pulmonară. Obiectivul secundar este de a stabili caracteristicile obstrucției bronșice asociate TB pulmonare.

Metode: S-au inclus în studiu pacienți cu TB pulmonară luați în evidență la Spitalul de Pneumoftiziologie Bacău între ianuarie 2011 și martie 2012. Au fost colectate date privind sexul, vârsta, mediul de proveniență, educația, ocupația, fumatul, categoria de caz de TB. S-a evaluat extinderea leziunilor pulmonare pe radiografia toracică. Funcția pulmonară a fost măsurată prin spirometrie și test bronhodilatator.

Rezultate: Lotul studiat a inclus 84 de pacienți, cu vârsta medie de 44,9 ani, preponderent bărbați (86,9%) și din mediul rural (61,9%). Investigarea statusului de fumător relevă că 23,81% erau nefumători, 22,62% foști fumători și 53,57% fumători. 64,29% dintre pacienți erau cazuri noi de TB pulmonară, 15,47% recidive și 20,24% bolnavi cronici de TB pulmonară. Evaluarea funcției ventilatorii a găsit 58,33% dintre pacienți cu disfuncții ventilatorii. Acestea au fost preponderent restrictive (33,33%), mixte (17,86%) și obstructive (7,14%). Disfuncțiile ventilatorii de tip obstructiv și mixt se asociază semnificativ cu vârsta de peste 40 de ani ($\chi^2=4,70$, $r=0,419$, $p=0,036$, 95% CI), sexul masculin ($\chi^2=8,14$, $r=-0,688$, $p=0,027$, 95% CI), fumatul ($\chi^2=11,251$, $r=0,758$, $p=0,032$, 95% CI), categoria de caz cronic de TB ($\chi^2=11,25$, $r=0,475$, $p=0,0008$, 95% CI) și extinderea radiologică a leziunilor pulmonare ($\chi^2=8,128$, $r=0,658$, $p=0,01293$, 95% CI).

Concluzii: TB pulmonară se asociază frecvent cu modificări funcționale importante, prezente încă din stadiile incipiente ale bolii și care de multe ori sunt ignorate. Depistarea precoce și tratamentul corect al TB ar putea contribui la reducerea numărului cazurilor cu disfuncții ventilatorii asociate, iar depistarea lor rapidă ar permite o monitorizare mai bună și astfel ar contribui la creșterea calității vieții acestor pacienți. Studii ample, longitudinale, multicentrice sunt necesare pentru investigarea și cunoașterea aprofundată a consecințelor funcționale ale TB.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, disfuncții ventilatorii, obstrucție bronșică

Introducere

Tuberculoza (TB) pulmonară este o problemă majoră de sănătate publică. Mai mult de **2 miliarde** de oameni, reprezentând o treime din populația lumii, este infectată cu bacilul TB, având ceea ce se numește TB latentă¹. TB este a doua cauză de deces după HIV/SIDA (HIV- Human Immunodeficiency Virus; SIDA - Sindromul Imunodeficienței Dobândite) ca număr de decese provocate de un singur agent infecțios. În 2010 s-au înregistrat 8,8 milioane de cazuri de TB și 1,8 milioane de decese provocate de TB².

TB pulmonară afectează căile aeriene, producând edem al mucoasei, hipertrofia și hiperplazia glandelor mucoase, creșterea secreției de mucus și hipertrofia mus-

culaturii netede. Este astfel afectat calibrul căilor aeriene, crește rezistența și scade fluxul prin căile aeriene. Leziunile cicatriciale fibroase pot, de asemenea, conduce la reducerea capacității pulmonare totale. Toate aceste modificări au consecințe funcționale pulmonare. Disfuncțiile ventilatorii întâlnite la pacienții cu tuberculoză pot fi de orice tip: restrictive, obstructive și mixte³.

Există puține studii care să se adreseze consecințelor funcționale ale TB, iar acestea analizează modificările tardive ale funcției pulmonare, cel mai devreme după încheierea terapiei antituberculoase. Empiric, am observat existența simptomatologiei de tip obstructiv (dispnee, wheezing, raluri bronșice) la pacienți cu TB în cursul tratamentului antituberculos, simptomatologie de

multe ori ignorată, atribuită afecțiunii de bază și care se speră că, odată cu vindecarea (microbiologică) a TB, se va remite. Un alt motiv al neinvestigării fenomenelor bronho-obstructive la pacienții cu TB este de ordin epidemiologic, accesul în laboratoarele de explorări funcționale al unui pacient potențial contagios fiind de evitat.

Obiectivul principal al studiului este de a identifica modificările funcției pulmonare care apar la pacienții cu TB pulmonară. **Obiectivul secundar** este de a stabili caracteristicile obstrucției bronșice asociate TB pulmonare.

Metode

S-au inclus în studiu pacienți cu TB pulmonară, luați în evidență la Spitalul de Pneumoftiziologie Bacău între ianuarie 2011 și martie 2012.

Criterii de includere: diagnostic de TB, conform Programului Național de Combatere a Tuberculozei (PNCT); acceptul de a participa la studiu.

Conform PNCT, cazul de TB este bolnavul cu TB confirmată bacteriologic sau histopatologic, sau bolnavul care nu are confirmare, dar la care medicul pneumolog are suficiente date clinice și paraclinice pentru a decide începerea tratamentului antituberculos⁴.

Criterii de excludere: refuzul de a participa; diagnostic de astm bronșic sau bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC) documentat spirometric în antecedente, incapacitatea de a efectua o probă funcțională acceptabilă din punct de vedere tehnic, TB multi-drog rezistentă.

Au fost colectate date privind sexul, vârsta, mediul de proveniență, nivelul de educație și ocupația.

Au fost investigate fumatul și dependența la nicotină prin clasificarea pacienților în fumători, foști fumători și nefumători. La fumători și foști fumători s-a cuantificat consumul de tutun în număr de pachete-an (PA). Numărul de PA = (numărul de țigări fumate/zi × numărul de ani de fumat)/2². Gradul de dependență la nicotină a fost determinat la fumătorii activi prin aplicarea testului Fagerstrom.

A fost consemnată categoria de caz de TB, conform PNCT (caz nou, readmis sau cronic).

Caz nou de TB: pacient care nu a mai fost tratat pentru TB sau care a primit medicamente antituberculoase pentru mai puțin de o lună.

Caz readmis de TB: pacient cu TB în antecedente, tratat, declarat vindecat și care s-a reîmbolnăvit sau pacient cu eșec terapeutic al unui tratament anterior sau cu abandon al unui tratament anterior.

Caz cronic de TB: pacient care începe un nou rețrătitament după ce a fost evaluat ca eșec al unui rețrătitament anterior.

Caz de TB multi-drog rezistentă (MDR): caz de TB cu bacili rezistenți la medicamentele antituberculoase principale de linia întâi, respectiv hidrazida și rifampicina⁴.

Radiografiile toracice au fost realizate la momentul externării (după 1-3 luni de tratament în momentul conversiei sputei). S-a evaluat extinderea leziunilor conform studiului lui Ramos³, prin divizarea câmpurilor pulmo-

nare în șase zone și clasificarea leziunilor în trei grade: gradul I – afectarea minimă, a unei singure zone, fără cavități; gradul II – afectarea a două sau trei zone, sau a unei zone cu cavități și gradul III – mai mult de trei zone, cu sau fără cavități.

Evaluarea funcției pulmonare s-a făcut înainte de externare, la o lună de tratament antituberculos pentru pacienții la care examenul microscopic al sputei nu a decelat bacili acido-alcoolo rezistenți și la conversia sputei (după două sau trei luni de tratament) pentru pacienții cu examen microscopic al sputei pozitiv la momentul inițierii tratamentului antituberculos.

Funcția pulmonară a fost măsurată prin spirometrie și test bronhodilatator. Spirometrul utilizat a fost de tip Jaeger MasterScope. Au fost acceptate testele care întrunesc criteriile de acceptabilitate și reproductibilitate.

Criterii de acceptabilitate folosite au fost: start corect al expirului, exprimat printr-un volum extrapolat (back extrapolated volume) mai mic de 5% din forced vital capacity (FVC) sau 150 ml, oricare dintre ele este mai mare; curba flux-volum fără artefacte determinate de tuse în cursul primei secunde a expirului, expir cu glota închisă, terminarea prematură a expirului, efort de expir submaximal, obstruarea piesei bucale cu limba, sau pierderi de aer; efort expirator satisfăcător: durata expirului de minimum 6 secunde, platou al curbei volum-timp de cel puțin 1 secundă, sau pacientul nu poate sau nu ar trebui să continue expirul^{6,7,8}.

Criterii de reproductibilitate: obținerea a trei trasee care să îndeplinească criteriile de acceptabilitate; diferența dintre două cele mai mari valori ale FVC și „forced expiratory volume in 1 second” (FEV1) nu trebuie să depășească 150 ml^{6,7,8}.

Testul de bronhodilație a constatat în înregistrarea spirometriei la nivel bazal și repetarea ei la 20 de minute după administrarea de 400 de micrograme de salbutamol inhalator⁵.

Disfuncțiile ventilatorii au fost definite astfel:

■ Disfuncția ventilatorie obstructivă (DVO): scăderea FEV1 sub 80% din valorile prezise, FVC normală sau sub 80% din valorile prezise în stadii avansate de boală și reducerea raportului FEV1/FVC post-bronhodilatator sub 0,7.

■ Disfuncția ventilatorie restrictivă (DVR): reducerea FVC sub 80% din valorile prezise, FEV1 este redus proporțional cu FVC (sub 80% din valorile prezise) și raportul FEV1/FVC este normal (mai mare sau egal cu 0,7).

■ Disfuncția ventilatorie mixtă (DVM): reducerea FEV1 și a FVC sub 80% din valorile prezise și scăderea raportului FEV1/FVC sub 0,7^{6,9,10}.

Severitatea disfuncțiilor ventilatorii s-a făcut în funcție de valorile FEV1, în: disfuncții ventilatorii ușoare (FEV1 mai mare de 80% din prezis); moderate (FEV1 50-79% din prezis); severe (FEV1 30-49% din prezis) și foarte severe (FEV1 mai mic de 30% din prezis)¹⁰.

Analiza statistică

În cadrul acestei cercetări s-a folosit pentru prelucrarea statistică a datelor programul SPSS 17, dedicat cerce-

tării medicale. În cadrul studiului s-au aplicat teste specifice diverselor tipuri de date analizate, dintre care putem aminti teste de compararea valorilor medii a unui parametru corespunzător mai multor loturi de date dintre care testul ANOVA, Scheffé, Spjotvol/ Stoline, teste specifice de corelație pentru variabile cantitative, cât și pentru variabile calitative, dintre care putem menționa: Pearson, Chi – pătrat (χ^2), Mantel-Haenszel, Fisher, Spearman, Kendall tau, Gamma.

Rezultate

Au fost incluși în studiu 84 de pacienți, care au fost internați în Spitalul de Pneumoftiziologie Bacău, luați în evidență cu TB pulmonară, conform criteriilor PNCT și care au început tratamentul antituberculos corespunzător.

Vârsta medie în lotul de studiu a fost de 44,9 ani, cu valori minime de 17 ani și maxime de 81 ani.

Sexul masculin a fost preponderent, bărbații reprezentând 86,9% din lotul studiat (73 de cazuri), sexul feminin fiind reprezentat doar de 13,1% din cazuri (11 paciente).

Valorile vârstei pacienților de sex masculin nu diferă semnificativ de valorile vârstei pacienților de sex feminin ($F=0,96$, $p=0,327809$, 95% CI), deși vârsta minimă a cazurilor cu TB pulmonară a fost înregistrată în rândul pacienților de sex masculin (17 ani), în timp ce cazurile de sex feminin au reprezentat o minimă de 23 de ani (figura 1).

După **mediul de proveniență**, 52 de pacienți (61,9%) au fost din mediul rural și 32 de pacienți (38,1%) din mediul urban.

Nivelul de educație al pacienților cu TB pulmonară este scăzut, 45,23% fiind absolvenți de 10 clase sau mai puțin și doar 5,95% din cazuri au studii superioare (tabelul I).

În ceea ce privește **ocupația** pacienților, 38,1% nu aveau ocupație, 29,76% erau pensionari, 11,9% persoane cu ajutor social și doar o pondere mică a fost reprezentată de salariați (11,9%) și elevi sau studenți (8,33%).

Investigarea **statusului de fumător** relevă că, dintre pacienții incluși în studiu, 20 (23,81%) erau nefumători, 19 (22,62%) foști fumători și 45 (53,57%) fumători.

În cazul fumătorilor și al foștilor fumători, numărul de PA fumate a variat între ½ și 50. Analiza intervalelor quartile demonstrează faptul că 50% din cazuri au fumat peste 30 PA, iar 25% din cazuri au fumat mai puțin de 20 PA (tabelul II). Valoarea medie a numărului de PA de țigări fumate a fost de $27,6 \pm 13,42$ DS, valoare ce nu diferă semnificativ între fumători și foști fumători ($F=0,70063$, $p=0,791292$, 95% CI) (figura 2).

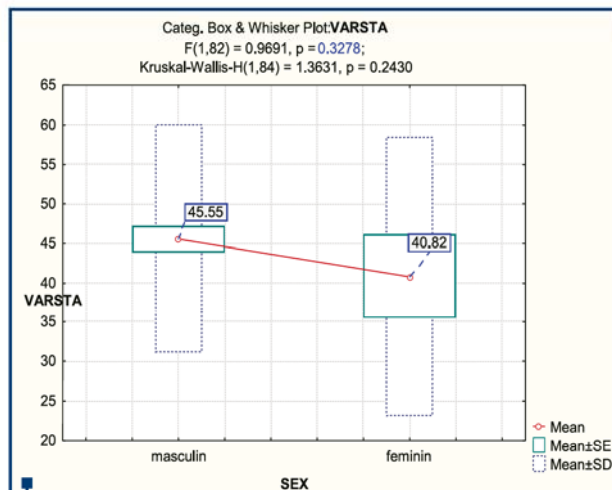


Figura 1. Valorile medii ale vârstei în TB pulmonară

Tabelul I Nivelul de educație al pacienților cu TB

Nivelul de educație	Nr. cazuri	%
Sub 8 clase	7	8.33%
8 clase	21	25%
10 clase	10	11.90%
Școală postliceală	31	36.90%
Liceu	10	11.90%
Studii superioare	5	5.95%

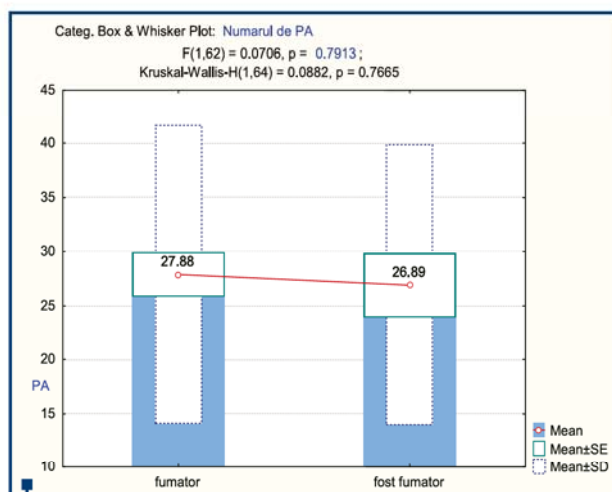


Figura 2. Valorile medii ale numărului de PA fumate

Tabelul II Indicatorii statistici ai numărului de pachete-an fumate

	Media PA	Media		Dev.std	Er.std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	-95%							
Fumător	27.88	23.74	32.01	13.77	2.05	0.50	50.00	20.00	30.00	40.00
Fost fumător	26.89	20.68	33.11	12.90	2.96	4.00	50.00	20.00	30.00	32.00
All Grps	27.59	24.23	30.94	13.42	1.68	0.50	50.00	20.00	30.00	40.00

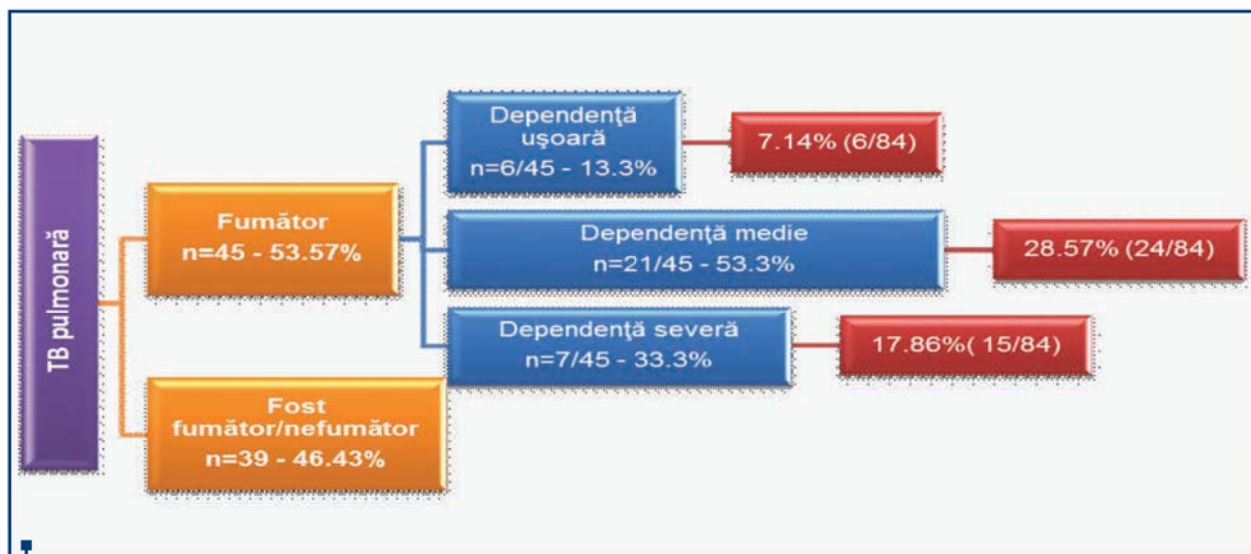


Figura 3. Rezultatul testului Fagerstrom la pacienții cu TB pulmonară

Tabelul III Parametrii estimați în testarea corelării categoriei de caz versus scor lezional – radiografia toracică

df=4	Chi-pătrat χ^2	P 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - χ^2	11.62441	0.02038
M-L Chi-square	12.10157	0.01662
Coefficient de corelație (Spearman Rank R)	0.5410628	0.00082

Gradul de dependență la nicotină determinat prin testul Fagerstrom a evidențiat faptul că 13,3% dintre fumători prezentau dependență ușoară, aceștia reprezentând 7,14% din bolnavii de TB pulmonară, 53,3% prezentau dependență medie (28,57% din totalul pacienților cu TB pulmonară luați în studiu) și un procent mai mic de 33% din pacienții fumători au prezentat dependență severă (17,86% din total lot; figura 3).

Radiografia pulmonară a evidențiat 22 de pacienți (26,19%) cu leziuni de gradul I, 37 (44,05%) cu leziuni de gradul II și 25 (29,76%) cu leziuni extinse – gradul III.

În ceea ce privește **categoria de caz de TB**, lotul de studiu a cuprins 54 (64,29%) cazuri noi de TB pulmonară, 13 (15,47%) cazuri cu recidivă și 17 (20,24%) bolnavi cronici de TB pulmonară. Există o asocierie semnificativă între scorul lezional radiografic și categoria de caz de TB ($\chi^2=11,62$, $r=0,541$, $p=0,00082$, 95% CI; tabelul III).

Evaluarea funcției pulmonare a găsit la 35 de pacienți (41,67%) parametri funcționali normali, iar 49 de pacienți (58,33%) au prezentat disfuncții ventilatorii.

După tipurile de disfuncție ventilatorie, s-au identificat 6 pacienți (7,14%) cu DVO, 15 cazuri (17,86%) de DVM și 28 de pacienți (33,33%) cu DVR (figura 4).

După **gradul de severitate a disfuncției ventilatorii**, am identificat 4 cazuri cu disfuncție ventilatorie

Tabelul IV Severitatea obstrucției bronșice în TB

Severitatea obstrucției	Nr. cazuri	%
Fără obstrucție	63	75%
Obstrucție ușoară	1	1.19%
Obstrucție medie	9	10.71%
Obstrucție severă	8	9.52%
Obstrucție foarte severă	3	3.57%
Total	84	

ușoară, 17 cazuri cu disfuncție ventilatorie medie, 20 de cazuri cu disfuncție ventilatorie severă și 8 cazuri de disfuncție ventilatorie foarte severă (figura 5).

Considerând cazurile cu DVO și DVM ca fiind un singur grup, de pacienți cu fenomene obstructive asociate TB pulmonare și evaluând severitatea acestora, am identificat un pacient cu disfuncție ușoară, 9 cu disfuncție medie, 8 cu disfuncție severă și 3 cu disfuncție foarte severă (tabelul IV).

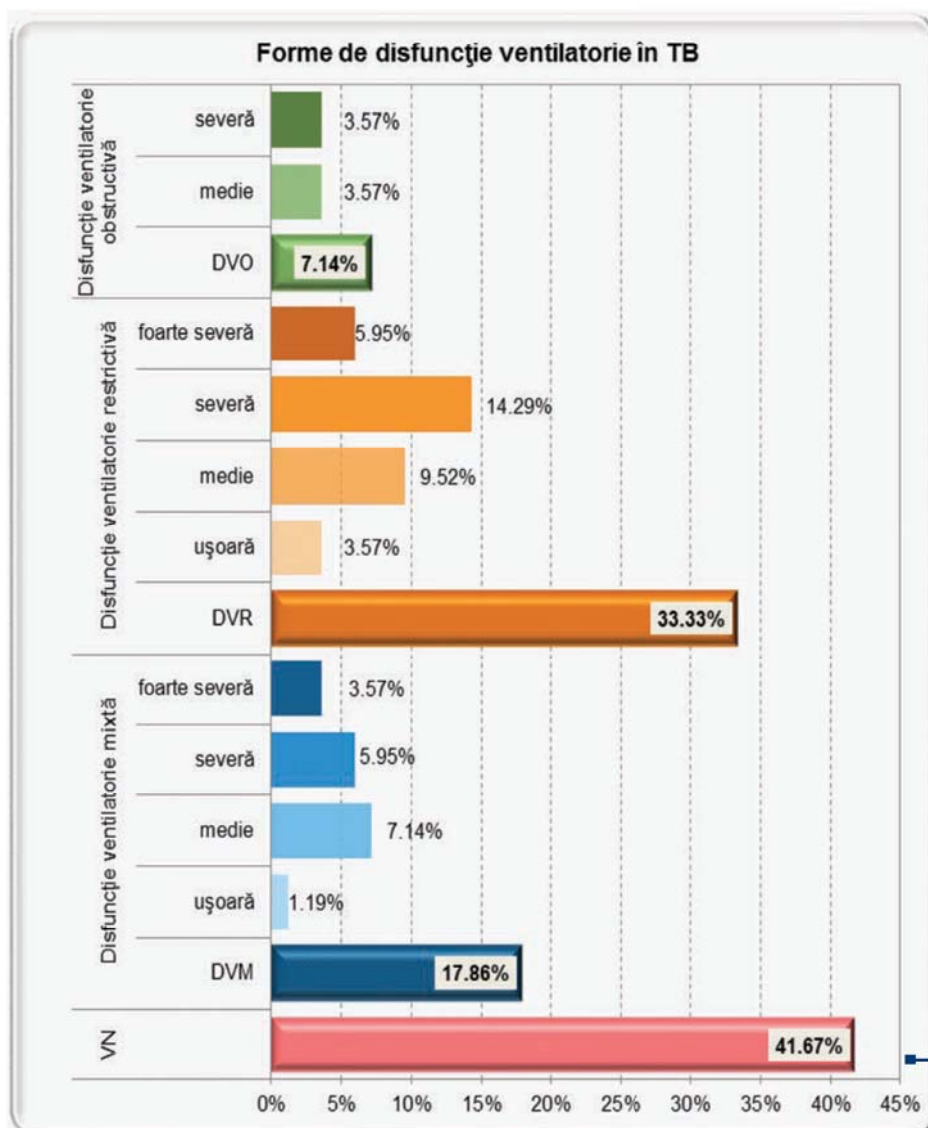


Figura 4. Forme de disfuncție ventilatorie în TB

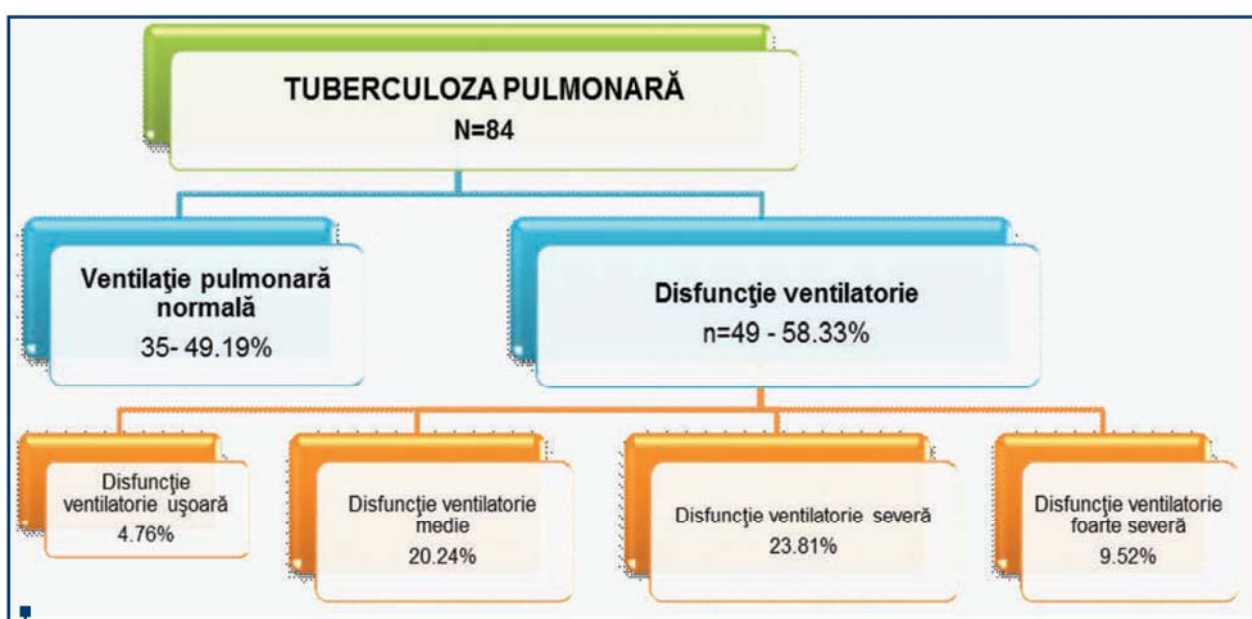


Figura 5. Rezultatul testului Fagerstrom la pacienții cu TB pulmonară

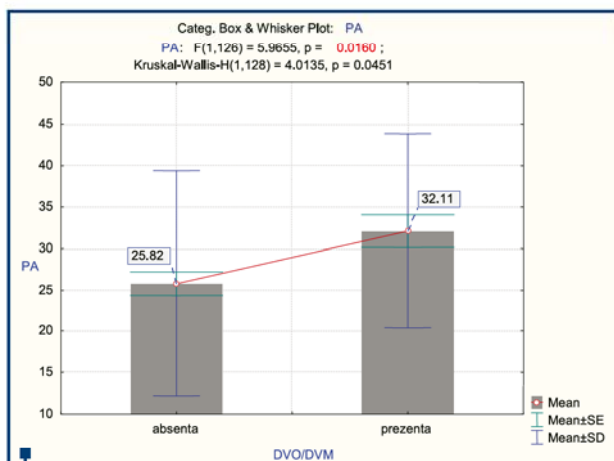


Figura 6. Valorile medii ale PA versus DVO/DVM

Tabelul V Parametrii estimați în testarea asocierii rezultatului testului de bronhodilație versus evaluarea prin spirometrie a obstrucției bronșice

df=1	Chi-pătrat χ^2	P 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - χ^2	0.0519481	0.81971
M-L Chi-square	0.0519481	0.81971
Coefficient de corelație (Spearman Rank R)	0.0248682	0.82234

Tabelul VI Indicatorii statistici ai vârstei la pacienții cu TB pulmonară versus DVO/DVM

DVO/DVM (spirometrie)	Media vârstă	Media		Dev. std	Er. std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
Absentă	43.57	40.83	46.31	15.53	1.38	17.00	81.00	29.00	44.00	55.00
Prezentă	49.00	45.38	52.62	11.63	1.79	22.00	72.00	41.00	49.00	53.00
Total	44.93	42.67	47.18	14.81	1.14	17.00	81.00	35.00	46.50	55.00

Tabelul VII Parametrii estimați în testarea corelării vârstei peste 40 ani versus DVO/DVM

df=1	Chi-pătrat - χ^2	P 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - χ^2	4.402859	0.03588
Yates Chi-square	4.703936	0.03010
Coefficient de corelație (Spearman Rank R)	0.4192378	0.03604

Testul bronhodilatator a fost considerat pozitiv când s-au înregistrat creșteri mai mari de 200 ml ale FEV1, exprimat în cifre absolute și de 12%, procentual. În caz contrar, testul a fost considerat negativ. Șapte pacienți (8,33%) au avut un test pozitiv, iar 77 (91,67%) negativ.

Testul de bronhodilație nu a prezentat rezultate diferite în cazul pacienților cu obstrucție bronșică în comparație cu pacienții fără obstrucție bronșică ($\chi^2=0,051$, $p=0,819$, 95% CI) (tabelul V).

Vârsta pacienților cu TB și disfuncție ventilatorie de tip obstructiv/ mixt este mai mare decât a celor cu parametri spirometrici normali (tabelul VI). Analiza corelațională vârstă-DVO/DVM a evidențiat prezența unei asocieri semnificative a DVO/DVM cu vârsta peste 40 de ani (χ^2 -Yates=4,70, $r=0,419$, $p=0,036$, 95% CI) (tabelul VII).

Obstrucția bronșică, obiectivată prin prezența unei disfuncții ventilatorii de tip obstructiv sau mixt, a fost

întâlnită mai frecvent la pacienții de sex masculin (tabelul VIII). Rezultatele demonstrează o asocieri semnificativă între sexul masculin și prezența DVO/DVM ($\chi^2=8,14$, $r= -0,688$, $p=0,027$, 95% CI) (tabelul IX).

Nu s-au identificat asocieri semnificative între **mediul de proveniență**, educație sau ocupație și prezența DVO/DVM la pacienții cu TB.

Cel mai frecvent, DVO și/sau DVM a fost întâlnită la **fumători** (15,48%) și în proporție mai mică la nefumători (3,57%) și foști fumători (5,95%). Există o asocieri semnificativă între statusul de fumător și prezența DVO/DVM ($\chi^2=11,251$, $r= 0,758$, $p=0,032$, 95% CI) (tabelul X: Parametrii estimați în testarea corelării statusului de fumător versus DVO/DVM).

Doza cumulată de tutun, exprimată în PA, este semnificativ mai mare la pacienții cu DVO/DVM ($F=5,96$, $p=0,0159$) (figura 6).

Tabelul VIII Corelarea sexului pacienților versus DVO/DVM

DVO/DVM		Sexul pacienților		Total
		Masculin	Feminin	
Spirometrie	DVO/DVM prezentă	18	3	21
		21.43%	3.57%	
	DVO/DVM absentă	55	8	63
		65.48%	9.52%	

Tabelul IX Parametrii estimați în testarea corelării sexului pacienților versus DVO/DVM

df=1	Chi-pătrat χ^2	P 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - χ^2	8.1494396	0.0369907
Yates Chi-square	8.1484798	0.0369999
Coeficient de corelație (Spearman Rank R)	-0.688608	0.0270115

Tabelul X Parametrii estimați în testarea corelării statusului de fumător versus evaluarea prin spirometrie a DVO/DVM

df=2	Chi-pătrat χ^2	P 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - χ^2	11.251128	0.0253496
Yates Chi-square	11.250123	0.0353523
Coeficient de corelație (Spearman Rank R)	0.758242	0.032864

Tabelul XI Corelarea scorului Fagerstrom versus DVO/DVM

DVO/DVM		Scor FAGERSTROM – dependență			Total
		Ușoară	Medie	Severă	
Spirometrie	DVO/DVM prezentă	1	8	4	13
		2.22%	17.78%	8.89%	
	DVO/DVM absentă	5	16	11	32
		11.11%	35.56%	24.44%	

Tabelul XII Parametrii estimați în testarea corelării scorului Fagerstrom versus DVO/DVM

df=2	Chi-pătrat χ^2	P 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - χ^2	11.406250	0.049504
Yates Chi-square	11.493947	0.047380
Coeficient de corelație (Spearman Rank R)	0.3018884	0.038597

S-a analizat corelația dintre **gradul de dependență de fumat**, determinat prin testul Fagerstrom și prezența DVO/DVM (tabelul XI: corelarea scorului Fagerstrom versus DVO/DVM). Scorul Fagerstrom prezintă o asociere moderată cu prezența DVO/DVM ($\chi^2=11,406$, $r=0,301$, $p=0,038$, 95% CI) (tabelul XII: parametrii estimați în testarea corelării scorului Fagerstrom versus DVO/DVM).

Frecvența obstrucției bronșice este în creștere de la cazurile noi spre **cronici** (tabelul XIII: corelarea categoriei de caz versus DVO/DVM). S-a evidențiat o corelație semnificativă între bolnavii cronici și prezența DVO/DVM

($\chi^2=11,25$, $r=0,475$, $p=0,0008$, 95% CI) (tabelul XIV: parametrii estimați în testarea corelării categoriei de caz versus DVO/DVM). Severitatea obstrucției bronșice se corelează semnificativ statistic cu categoria de caz ($\chi^2=26,001$, $r=-0,347$, $p=0,00655$, 95% CI) (tabelul XV: corelarea categoriei de caz versus severitate DVO/DVM).

Extinderea modificărilor radiografice exprime prin scorul lezional prezintă o asociere semnificativă cu DVO/DVM evaluată prin spirometrie ($\chi^2=8,128$, $r=0,658$, $p=0,01293$, 95% CI) (tabelul XVI: corelarea scorului lezional versus DVO/DVM).

Tabelul XIII Corelarea categoriei de caz versus DVO/DVM

DVO/DVM		Categoria de caz TB			Total
		Bolnav cronic	Caz nou	Recidivă	
Spirometrie	DVO/DVM prezentă	9	5	7	21
		10.71%	5.95%	8.33%	
	DVO/DVM absentă	45	8	10	63
		53.57%	9.52%	11.90%	

Tabelul XIV Parametrii estimați în testarea corelării categoriei de caz versus DVO/DVM

df=2	Chi-pătrat χ^2	P 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - χ^2	11.25792	0.00359
Yates Chi-square	10.90729	0.00428
Coeficient de corelație (Spearman Rank R)	0.4752475	0.00080

Tabelul XV Corelarea categoriei de caz versus severitate DVO/DVM

		Severitate DVO/DVM					Total
		Absentă	Ușoară	Moderată	Severă	Foarte severă	
Categorია de caz TB	Bolnav cronic	10	0	3	4	0	17
		11.90%	0.00%	3.57%	4.76%	0.00%	
	Recidivă	8	0	1	3	1	13
		9.52%	0.00%	1.19%	3.57%	1.19%	
	Caz nou	45	2	4	1	2	54
		53.57%	2.38%	4.76%	1.19%	2.38%	

Tabelul XVI Corelarea scorului lezional versus DVO/DVM

DVO/DVM		Radiografia toracică / scor lezional			Total
		Grad I	Grad II	Grad III	
Spirometrie	DVO/DVM prezentă	2	11	8	21
		2.38%	13.10%	9.52%	
	DVO/DVM absentă	20	26	17	63
		23.81%	30.95%	20.24%	

Discuții

TB pulmonară are importante consecințe funcționale, de multe ori nerecunoscute, conducând la îmbolnăvirea cronică a plămânului. Hnizdo afirmă că TB, în stadiile inițiale și cea parțial tratată, poate conduce la obstrucție de căi aeriene¹¹. TB poate afecta funcția pulmonară prin modificări pleurale, prin stenoze bronșice sau cicatrici parenchimatose. Leziunile extinse conduc la modificări de tip restrictiv și la reducerea factorului de transfer pentru monoxidul de carbon, dar au fost identificate și modificări obstructive¹². Un alt posibil mecanism de afectare a funcției respiratorii la bolnavii de TB, similar expunerii la fumul de țigară, este reprezentat de creșterea activității matrixmetaloproteinazelor (MMP), care determină leziuni pulmonare^{13,14}.

Procentul de pacienți cu disfuncții ventilatorii este diferit în diverse studii. Pasipanodya et al. arată că pacienții cu TB care au necesitat tratament sunt de 5 ori mai expuși riscului de a avea rezultate anormale ale testelor funcționale pulmonare, față de subiecții cu TB latentă (OR, 5.37; 95% CI, 2.98 to 9.68). Funcția pulmonară a fost afectată la 59% din pacienții cu antecedente de TB¹⁴. Un alt studiu al aceluiași autor, care evaluează gradul de afectare a funcției pulmonare consecutive TB, în funcție de etnicitate, raportează că populația albă non-hispanică este cea mai afectată, 71% din pacienții cu antecedente de TB având defecte ventilatorii¹⁵. Ramos et al. au găsit disfuncții ventilatorii la 76% din pacienții cu TB pulmonară, indiferent de tipul defectului³.

Cercetarea pe care am efectuat-o se particularizează prin evaluarea precoce a funcției pulmonare la bolnavii cu TB, încă din cursul tratamentului antituberculos. În acest stadiu, 58,33% din pacienți au prezentat anomalii ale funcției ventilatorii.

Există controverse privind **cea mai frecventă disfuncție ventilatorie** întâlnită la pacienții cu TB. Ramos a raportat la 34% din pacienți DVM, la 24% DVO și la 18% DVR după TB pulmonară³. Studiul lui Pasipanodya et al. a găsit DVR ca fiind cea mai frecventă, la toate grupurile etnice, urmate de DVM și DVO¹⁵.

În lotul examinat de noi, 7,14% dintre pacienți aveau DVO, 17,86% DVM și 33,33% DVR. După **gradul de severitate a disfuncției ventilatorii**, am identificat 4 (4,76%) cazuri cu disfuncție ventilatorie ușoară, 17 (20,24%) cazuri cu disfuncție ventilatorie medie, 20 (23,81%) de cazuri cu disfuncție ventilatorie severă și 8 (9,52%) cazuri de disfuncție ventilatorie foarte severă.

Am considerat cazurile cu disfuncție ventilatorie obstructivă și mixtă ca formând un singur grup, al pacienților cu fenomene obstructive asociate TB pulmonare. Am identificat 21 de astfel de pacienți (25% din cazuri), dintre care unul cu disfuncție ventilatorie ușoară, 9 cu disfuncție medie, 8 cu disfuncție ventilatorie severă și 3 cazuri de disfuncție ventilatorie foarte severă. Se remarcă frecvența mare a disfuncției de tip obstructiv/mixt și în cadrul acesteia peste 50% din pacienți având amputări severe ale funcției pulmonare.

În GOLD REPORT se consemnează că un istoric de TB se poate asocia cu obstrucția bronșică la adulții

peste 40 de ani¹⁰. De asemenea, un studiu multicentric din America Latină a găsit o asociere puternică între istoricul medical de TB și obstrucția bronșică la pacienți de peste 40 de ani¹².

Noi am găsit că vârsta peste 40 de ani se asociază semnificativ cu DVO/DVM la pacienții cu TB. Riscul pentru DVO/DVM al pacienților cu TB pulmonară este de 2,44 ori mai mare pentru vârste de peste 40 ani (OR=2,44).

TB este raportată ca fiind mai frecventă la bărbați decât la femei. Diferențele provin atât din accesibilitatea mai greoaie pentru femei la serviciile de sănătate, cât și din deosebiri de expunere la infecții și susceptibilitate dintre cele două sexe¹⁶. Ramos et al. au găsit o incidență a sechelelor de TB mai mare la femei decât la bărbați (60%), explicată prin particularitățile așezământului, numărul mare de excluși și numărul mic de pacienți studiați³.

În lotul studiat, sexul masculin a fost preponderent (86,9% bărbați și 13,1% femei). Corespunzător, 85,7% din cazurile cu DVO/DVM au fost pacienți de sex masculin. Totuși, rezultatele demonstrează o asociere semnificativă între sexul masculin și prezența DVO/DVM ($\chi^2=8,14$, $r=-0,688$, $p=0,027$, 95% CI), iar prospectiv existența unui risc pentru asocierea DVO/DVM a pacienților cu TB pulmonară este de 2,08 ori mai mare pentru pacienții de sex masculin (RR=2,08).

Statusul socio-economic a fost evaluat indirect prin analiza mediului de proveniență, nivelului de educație și a ocupației. Pacienții incluși în studiu au provenit majoritar (61,9%) din mediul rural, cu un nivel educațional bazal (sub 6% pacienți cu studii superioare). De asemenea, 79,76% din pacienți reprezentau păturile sărace (persoane fără ocupație, beneficiari de ajutor social, pensionari). Din punct de vedere funcțional, nu s-a demonstrat vreo asociere semnificativă între mediul de proveniență, nivelul de educație sau ocupație și existența de disfuncții ventilatorii la pacienții cu TB.

Fumatul produce alterări ale funcției pulmonare și este de așteptat să crească riscul de a dezvolta disfuncții ventilatorii la fumătorii cu TB. Totuși, Pasipanodya et al. nu au găsit un risc crescut la pacienții cu TB și fumători, 64% din cei cu FVC sub 50% fiind nefumători¹⁴.

În studiul nostru, din 21 de pacienți identificați cu alterări funcționale de tip obstructiv, 13 pacienți (61,9%) erau fumători și 5 (23,8%) erau foști fumători, ceea ce reprezintă o asociere semnificativă între statutul de fumător și prezența DVO/DVM ($\chi^2=11,251$, $r=0,758$, $p=0,032$, 95% CI). De asemenea, intensitatea fumatului, exprimată în PA, a fost semnificativ mai mare la pacienții cu DVO/DVM ($F=5,96$, $p=0,0159$). Am constatat o corelație pozitivă între severitatea disfuncției ventilatorii și intensitatea fumatului, exprimată în PA, respectiv gradul de dependență nicotinică determinat prin testul Fagerstrom.

Ramos et al. arată că pacienții cu **leziuni radiologice** întinse (gradul III) au cele mai severe disfuncții ventilatorii, iar modificările radiologice minime se asociază cu o funcție pulmonară normală sau aproape normală, date confirmate și de alte studii³. Se descriu în

literatură intervale între 6 luni și 16 ani între radiografie și spirometrie^{11,17}.

Noi am efectuat radiografia concomitent cu evaluarea funcției pulmonare, în momentul în care pacientul aflat în cursul tratamentului antituberculos a devenit negativ la examenul microscopic al sputei. Am găsit că **extinderea leziunilor pulmonare** evidențiate radiografic este proporțională cu gradul de disfuncție ventilatorie. Scorul lezional prezintă o asociere semnificativă cu DVO/DVM evaluată prin spirometrie ($\chi^2=8,128$, $r=0,658$, $p=0,01293$, 95% CI).

În studiul efectuat de Hnizdo se arată că funcția pulmonară se degradează proporțional cu numărul de episoade de TB. Astfel, 18% din cei cu un episod de TB în antecedente, 27% și respectiv 35%, după două sau trei îmbolnăviri de TB au avut defecte ventilatorii. Pierderea de funcție pulmonară este maximă în primele 6 luni de la diagnostic și se stabilizează după 13-18 luni¹¹.

Rezultatele noastre sunt concordante cu aceste date, evidențiind o corelație semnificativă între bolnavii cronici (cu episoade multiple de îmbolnăvire) și prezența DVO/DVM ($\chi^2=11,25$, $r=0,475$, $p=0,0008$, 95% CI).

Studiul prezent are o serie de limitări, fiind unul descriptiv, efectuat pe pacienți internați într-o singură unitate spitalicească și care a cuprins, din cauza restricțiilor financiare și de timp, un număr limitat de pacienți.

O altă limitare este dată de imposibilitatea de a discrimina între efectul fumatului și al infecției tubercu-

loase asupra deprecierii funcției pulmonare. De asemenea, mulți pacienți provin din categorii socio-profesionale defavorizate, din mediul rural, pensionari sau beneficiari de ajutor social, cu locuințe supraaglomerate, unde ar fi putut fi expuși la alți factori de risc de degradare a funcției pulmonare, cum ar fi expunerea la fumul rezultat din arderea biomasei, utilizate pentru încălzit sau gătit. Nici efectul unei asemenea expuneri nu a putut fi cuantificat.

Excluderea din studiu a pacienților cu MDR-TB, din motive epidemiologice, deși numărul acestora este mic, ar fi putut influența rezultatele finale.

În **concluzie**, TB pulmonară se asociază frecvent cu disfuncții obstructive bronșice, încă din stadiile incipiente ale bolii și care de multe ori sunt ignorate. Depistarea precoce și tratamentul corect al TB ar putea contribui la reducerea numărului cazurilor cu disfuncții ventilatorii asociate, iar depistarea pacienților cu defecte ventilatorii în stadiile inițiale ar permite o monitorizare mai bună a lor și astfel ar contribui la creșterea calității vieții acestor pacienți.

Factorii predictivi ai dezvoltării obstrucției bronșice la pacientul cu TB ar fi: vârsta peste 40 de ani, sexul masculin, fumatul, numărul de episoade de TB și extinderea radiologică a leziunilor pulmonare.

Desigur, studii ample, longitudinale, multicentrice, sunt necesare pentru investigarea și cunoașterea aprofundată a consecințelor funcționale ale TB. ■

Bibliografie

1. Chakrabarti B, Calverly PMA, Davies PDO. Tuberculosis and its incidence, special nature and relationship with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 263-272.
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html> 11.07.12
3. Ramos LM, Sulmonetti N, Ferreira CS etc. Functional profile of patients with tuberculosis sequelae in a university hospital. *J Bras pneumol* 2006; 32(1):43-7.
4. Ministerul Sănătății, Institutul de Pneumologie „Marius Nasta”. Norme metodologice de implementare a Programului Național de Control al Tuberculozei, București 2008.
5. Currie GP. ABC of COPD, Blackwell Publishing, 2011.
6. Miller MR, Hankinson J, Brusaco V, etc. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319-38.
7. Băscă N. Explorarea funcțională pulmonară. În: Bogdan MA. Pneumologie. București: Editura Universitară „Carol Davila”, 2008: 11-29.
8. Altalag A, Road J, Wilcox P. Pulmonary function tests in clinical practice. London: Springer-Verlag, 2009.
9. Pellegrino R, Viegi G, Brusaco V etc. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948-68.
10. The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
11. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax* 2000; 55:32-8.
12. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R etc. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007; 30: 1180-1185.
13. Elkington PT, Friedland JS. 2006. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology. *Thorax*, 61:259-66.
14. Pasipanodya JG, Thaddeus LM, Vecino M etc. Pulmonary Impairment After Tuberculosis. *Chest* 2007; 131:1817-1824.
15. Pasipanodya JG, Vecino E, Miller TL etc. Non-hispanic whites have higher risk for pulmonary impairment from pulmonary tuberculosis. *BMC Public Health*; 2012 Feb 10;12:119.
16. Palomino JC, Leao SC, Ritacco V. Tuberculosis 2007. From basic science to patient care. Available from www.TuberculosisTextbook.com
17. Lee JH, Chang JH. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculous destroyed lung. *Respir Med* 2003; 97(11):1237-42.