

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL XIII - BOLI INFECȚIOASE

SUPPINI NOEMI



TEZA DE DOCTORAT

EVALUAREA FUNCȚIONALĂ PULMONARĂ
INTEGRATĂ PACIENȚILOR
POST COVID-19

– R E Z U M A T –

Conducător științific
PROF. UNIV. DR. HABIL. OANCEA CRISTIAN

Timișoara
2023

REZUMAT

INTRODUCERE

În martie 2020, Organizația Mondială a Sănătății a declarat COVID-19 pandemie globală, marcând o nouă eră în politica globală. Datorită posibilelor efecte clinice ale acestui virus, inclusiv sindromul respirator acut sever, ratele ridicate de infecție și fatalitate, au fost efectuate numeroase cercetări. După trei ani de pandemie și peste 700 de milioane de cazuri de infecție cu SARS-CoV-2, cu o proporție semnificativă de supraviețuitori, apare o nouă întrebare: cum și când trebuie urmăriti acești pacienți?

Numeroși pacienți au trecut prin boala acută, dar au prezentat ulterior o perioadă prelungită de morbiditate după infecție, marcată de persistența simptomelor pe o durată de câteva luni. Astfel, un domeniu de importanță sporită sunt leziunile pulmonare de lungă durată cauzate de COVID-19. Variantele timpurii ale SARS-CoV-2 s-au dovedit a fi implicate în complicații precum dezvoltarea leziunilor fibrotice pulmonare și a hipertensiunii pulmonare. În acest context, evaluarea funcției pulmonare este crucială și implică efectuarea testelor precum spirometria, testle de difuzie și determinarea volumelo pulmonare. Ghidurile clinice actuale recomandă testarea funcției pulmonare pentru pacienții cu pneumonie severă după externare.

Necesitatea studierii acestui grup specific de pacienți și a rezultatelor funcționale ale acestora a condus la selectarea acestei teme de doctorat, care se concentrează pe evaluarea funcțională pulmonară integrată a pacienților post COVID-19. Utilitatea oscilometriei forțate în acest context este, de asemenea, un subiect de interes. Astfel, acest studiu urmărește să ofere noi perspective asupra evaluării funcției pulmonare la supraviețuitorii COVID-19. Implementarea unei varietăți de teste și analizarea proprietăților imagistice vor îmbunătăți evaluarea și diagnosticarea.

Obiectivele științifice pe care această cercetare doctorală își propune să le abordeze sunt, în primul rând, efectuarea unei examinări critice a datelor obținute din literatura de specialitate privind afecțiunea post-covid, concentrându-se în mod specific asupra sechelelor sistemului respirator. Prezentarea unei analize cuprinzătoare a aplicațiilor clinice ale oscilometriei în diagnosticul bolilor respiratorii la pacienții adulți. Evaluarea fezabilității și eficacității integrării măsurilor spirometrice, pletismografiei, oscilometriei forțate și scanărilor CT pentru evaluarea funcției și compoziției pulmonare după infecția cu SARS-CoV-2. În plus, stabilirea unor potențiale corelații între aceste metode. Estimarea utilității oscilometriei forțate în evaluarea standard a funcției pulmonare după infecție prin identificarea modificărilor mai subtile care pot fi trecute cu vederea atunci când depind exclusiv de

spirometrie și pletismografie corporală. Evaluarea funcției pulmonare la un an a persoanelor care s-au recuperat cu succes după COVID-19.

Această teză este compusă din două secțiuni: secțiunea generală și secțiunea specializată. În secțiunea introductivă, a fost oferită o imagine de ansamblu cuprinzătoare asupra aspectelor fundamentale ale Covid-19, cuprinzând etiopatogeneza, manifestările clinice, abordările diagnostice, modalitățile de tratament și complicațiile asociate.

O atenție deosebită a fost îndreptată către efectele pe termen lung ale Covid-19, cu un accent special pe manifestările sale pulmonare și metodele utilizate în investigarea acestei boli.

PARTEA GENERALĂ INTROSPECȚIE ASUPRA DATELOR RECENTE DIN LITERATURA DE SPECIALITATE

Pandemia COVID-19 a monopolizat agenda publică și a paralizat comerțul, mobilitatea, informațiile și cultura globală. Pandemia globală COVID-19 a motivat oamenii de știință și oficialii din domeniul sănătății publice să îmbunătățească rapid înțelegerea acestei boli. Această colaborare a condus la noi metode de gestionare a bolilor, metode de control și noi strategii.

Pe baza unei estimări conservatoare, populația globală actuală de persoane care suferă de manifestări prelungite ale COVID-19 este estimată la nu mai puțin de 65 de milioane.

Fenomenul este distins prin prezența mai multor complicații, printre care se numără boli cardiovasculare, trombotice și cerebrovasculare. Mai mult, merită menționat că diabetul de tip 2, encefalomielite mialgică/sindromul de oboseală cronică și disautonomia, inclusiv sindromul de tahicardie ortostatică posturală, sunt, de asemenea, frecvent observate la persoanele cu COVID prelungit.

Manifestările respiratorii reprezintă un grup notabil de simptome identificate în urma unei analize cuprinzătoare a studiilor existente asupra consecințelor durabile ale COVID-19. Se recunoaște creșterea prevalenței bolilor tromboembolice și a leziunilor fibrotice pulmonare la persoanele care s-au recuperat de la COVID-19. Aceste boli menționate anterior au capacitatea de a duce la simptome persistente precum dispneea. În prezent, există o lipsă de date semnificative cu privire la creșterea prevalenței patologiei respiratorii cronice după infecția COVID-19 acută.

Constatările din literatura de specialitate au indicat scăderi persistente ale funcției pulmonare, evaluate prin testarea funcției pulmonare, în special în ceea ce privește capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon (DLco), pe o perioadă de până la doi ani după infecție. Cele mai recente studii privind infecția cu SARS-CoV-2 au oferit informații

despre prezența anormalilor funcției pulmonare care se manifestă în stadiile timpurii ale recuperării după infecția cu COVID-19.

Includerea tehnicilor de diagnostic ușor accesibile, cum ar fi spirometria, măsurarea volumelor pulmonare statice și evaluarea transferului gazos, a avut un impact semnificativ asupra îmbunătățirii îngrijirii clinice și înțelegerii afecțiunilor respiratorii. Cu toate acestea, determinarea acestor caracteristici necesită o participare activă din partea pacientului și capacitatea de a efectua un efort respirator maxim.

Oscilometria este o tehnică suplimentară utilizată pentru evaluarea proprietăților mecanice ale sistemului respirator, îmbunătățind înțelegerea și managementul afecțiunilor pulmonare. Oscilometria de impuls are potențial în evaluarea consecințelor pulmonare la persoanele care s-au recuperat de la COVID-19, datorită capacității sale de a detecta schimbări în căile aeriene periferice și datorită caracterului său relativ sigur în contextul pandemiei COVID-19. Tehnica prezintă numeroase avantaje în comparație cu spirometria convențională în ceea ce privește practicabilitatea, în special în anumite populații, cum ar fi copiii, persoanele în vârstă și cei cu capacitate musculară sau deficite cognitive limitate. Mai mult, oscilometria a demonstrat o sensibilitate sporită în detectarea afecțiunilor căilor aeriene mici. Această abordare se distinge prin natura sa pasivă, deoarece necesită un efort perceput minim din partea pacientului care. Un alt avantaj constă în generarea redusă de aerosoli, ceea ce o face potrivită pentru utilizare în cazul bolilor virale în curs de desfășurare. Profesioniștii din domeniul medical au căutat în mod constant o metodă alternativă de evaluare a funcției pulmonare în situații dificile. Includerea oscilometriei în combinație cu spirometria are potențialul de a aduce avantaje suplimentare în cazul populației adulte.

PARTEA SPECIALĂ

Componenta de cercetare a acestei teze constă în trei secțiuni. În primul rând, se realizează o analiză comprehensivă a literaturii pentru a examina rolul oscilometriei în evaluarea funcției pulmonare la adulți. În al doilea rând, se explorează utilitatea oscilometriei în evaluarea funcției pulmonare la pacienții post-COVID. În cele din urmă, teza investighează evaluarea funcției pulmonare la pacienții post-COVID în două momente specifice: la 40 de zile și la un an după infecție.

1. EVALUAREA FUNCȚIEI PULMONARE A ADULȚILOR PRIN OSCILOMETRIE DE IMPULS

Tehnica oscilației forțate (FOT) este utilizată în mod obișnuit în testarea funcției pulmonare pentru a studia mecanica respiratorie și necesită implicarea minimă a pacientului. Testul se realizează prin respirație normală (volum curent) și furnizează informații despre proprietățile elastice ale sistemului respirator și uniformitatea ventilației. Manevra implică

măsurarea răspunsului fluxului tractului respirator folosind semnale de presiune externe, în mod obișnuit de la un difuzor. Manevra se bazează pe utilizarea semnalelor de presiune externe, adesea produse de un difuzor, pentru a evalua răspunsul fluxului tractului respirator. Investigarea se concentrează pe examinarea presiunii și a fluxului corespunzător, cu atenție deosebită acordată analizei parametrilor mecanici oscilatori, cum ar fi rezistența și reactanța.

Figura 10 ilustrează principalele domenii în care oscilografia impulsului este aplicată în setările de diagnostic și/sau terapie.

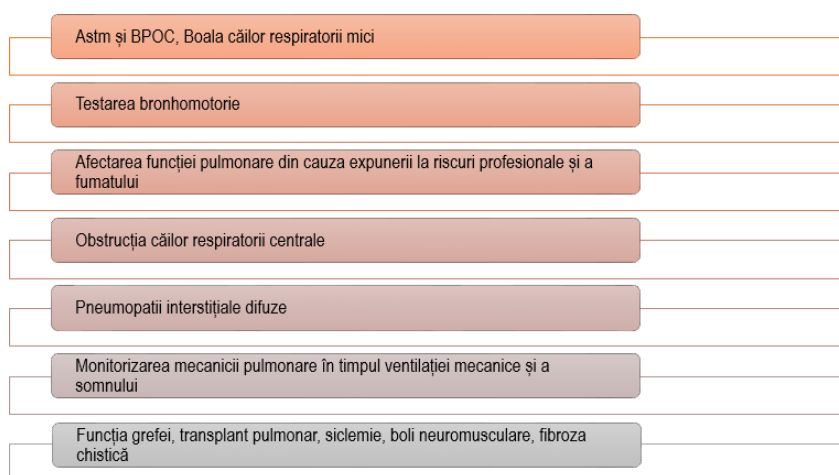


Figura 10. Domenii clinice de aplicare a oscilometriei

Oscilometria poate fi utilizată pentru a evalua răspunsul bronhodilatator și s-a constatat că este mai sensibilă decât spirometria pentru diagnosticarea și monitorizarea astmului la copii. King și colab. recomandă definirea unui răspuns favorabil la bronhodilatatoare (BD) ca o reducere de 40% a rezistenței sistemului respirator (R_{rs5}), o creștere de 50% a reactivității (X_{rs5}) și o scădere de 80% a ariei de reactivitate (AX). Au fost studiate schimbările de impedanță induse de salbutamol la pacienți sănătoși și cu BPOC, rezultând că parametrii oscilometrici sunt sensibili la bronhodilatație, în special în stadiile incipiente ale BPOC. Mai mult, Tehnica oscilației forțate poate fi la fel de utilă ca spirometria în evaluarea eficacității tratamentului pentru BPOC. Multe publicații academice au examinat eficacitatea beta-agoniștilor cu acțiune prelungită și a corticosteroizilor în managementul reactivității căilor aeriene la pacienții astmatici.

În studiile privind oscilometria, astmul este cea mai cercetată boală pulmonară. Rezistența căilor aeriene la astmatici, în special în căile aeriene mai mici, crește în timpul exacerbării. În mod obișnuit, parametri R_{rs5} și F_{res} sunt crescuți, în timp ce R_{20} se situează în intervalul mediu. În plus, X_{rs5} prezintă o deviație negativă mai mare. Între exacerbări, toți parametri pot fi normali la tineri. Oscilometria poate fi utilă în evaluarea managementului astmului. Creșterile parametrilor R_{rs5} - R_{rs20} și AX pot indica un control deficitar al bolii. Într-

o revizuire cuprinzătoare a literaturii, a fost examinată relația dintre boala căilor aeriene mici și controlul astmului. Autorii au constatat că oscilometria și alte abordări non-invazive pot diagnostica boala căilor aeriene mici. De asemenea, au afirmat că diagnosticarea precoce a bolii căilor respiratorii mici ar putea îmbunătăți terapia. Oscilometria are avantajul de a detecta disfuncția căilor aeriene mici chiar anterior apariției simptomelor și a modificărilor spirometrice. Implementarea promptă a terapiei poate preveni apariția simptomelor. Prin oscilometrie se poate evalua și răspunsul terapeutic prin evaluarea modificărilor ariei de reactanță. În ceea ce privește pacienții cu BPOC s-a constatat o creștere mai mare a Rrs5, ducând la o creștere a parametrului Rrs5-Rrs20. În plus, severitatea bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), așa cum este caracterizată de criteriile GOLD, este puternic corelată cu cantitatea de schimbări în Fres, Rrs5, Rrs20, Xrs5 și AX. Oscilometria este folosită pe scară largă pentru a diagnostica bolile obstructive, dar abilitatea sa de a detecta evoluția bolii este limitată și necesită cercetări suplimentare.

Atât în bolile obstructive, cât și în cele restrictive, inflamația minoră a căilor aeriene, schimbarea presiunii de recul elastic și scăderea volumului pulmonar pot altera reactivitatea și rezistența. S-a demonstrat, de asemenea, că oscilometria permite evaluarea bolii căilor aeriene mici în cazul pacienților cu pneumopatii interstițiale difuze.

Au fost examinate și alte boli, inclusiv deteriorarea funcției pulmonare cauzată de expunerea la riscuri profesionale sau fumat, obstrucția căilor aeriene centrale, fibroza chistică, monitorizarea mecanicii pulmonare în timpul ventilației mecanice și somn, boli neuromusculare, transplant pulmonar și funcția grefei.

Cu toate acestea, este necesară o cercetare suplimentară pentru a examina abordările de control al calității pentru metrici care acoperă o gamă largă de grupe de vârstă și diferite afecțiuni pulmonare și domenii clinice, cum ar fi îngrijirea critică și screening-ul populației. Utilizarea oscilometriei în facilitățile de îngrijire geriatrică și pediatrică are o importanță considerabilă în identificarea și supravegherea bolilor, precum și în facilitarea ajustărilor la intervențiile terapeutice. Este necesară studierea suplimentară a aplicabilității acestei tehnici în domeniul bolilor pulmonare interstițiale.

În ceea ce privește direcțiile viitoare, oscilometria prezintă promisiuni ca metodă de diagnostic cu o mare sensibilitate pentru identificarea timpurie a modificărilor fibrotice, chiar înainte ca anormalitățile spirometrice să devină evidente. Mai mult, având în vedere apariția noilor domenii de studiu, se anticipează că utilizarea acestei metode va continua să se extindă în cercetarea academică. Potențialul pentru sporirea acceptării și utilității oscilometriei în practica clinică de zi cu zi constă în dezvoltarea de echipamente mai prietenoase pentru utilizator și portabile, precum și în înțelegerea mai bună a interpretării valorilor oscilometriei.

În concluzie, oscilometria este o metodă potrivită pentru persoane din multe grupuri de vârstă, inclusiv copii și vârstnici, deoarece nu necesită cooperarea activă a pacientului datorită dependenței de respirație tidală. Mai mult, se dovedește a fi o opțiune fezabilă pentru persoanele care nu pot efectua spirometrie. Aplicarea oscilometriei are importanță în supravegherea fluctuațiilor temporale în cazul bolilor cronice și în evaluarea reacțiilor bronhomotor în funcția căilor aeriene. Există o creștere notabilă a atenției la nivel mondial față de oscilometria de impuls, deoarece este din ce în ce mai aplicată în domeniile fiziologiei și a altor boli clinice.

2. FUNCȚIA PULMONARĂ ȘI OSCILOMETRIA FORȚATĂ LA PACIENȚII POST INFECȚIE SARS-COV-2

Virusul SARS-CoV-2 a avut efecte semnificative asupra funcției pulmonare în timpul pandemiei COVID-19.

Datele din această secțiune a tezei au fost publicate în acest an într-un articol intitulat "Post-Infection Oscillometry and Pulmonary Metrics in SARS-CoV-2 Patients: A 40-Day Follow-Up ". Acesta este primul articol despre utilizarea oscilometriei forțate ca instrument pentru evaluarea funcției pulmonare la pacienții post-COVID din România.

Prin urmare, obiectivul principal al acestui studiu a fost să evalueze în mod comprehensiv funcția și structura pulmonară la persoanele care au dobândit recent infecția acută cu SARS-CoV-2, în mod specific la momentul de 40 de zile după infecția inițială. Ratiunea pentru alegerea acestui interval de timp a fost bazată pe relevanța sa în înregistrarea fazelor incipiente de recuperare și a consecințelor potențiale legate de boală. Prin concentrarea analizei asupra acestui interval specific, se facilitează explorarea răspunsurilor fiziologice imediate, fără a intra în complexitatea sindroamelor post-infecțioase durabile, cum ar fi cunoscutul "COVID lung".

Obiectivele principale ale acestui studiu au fost să evalueze fezabilitatea și eficacitatea integrării parametrilor spirometrici, pletismografie, oscilometrie forțată și tomografie computerizată (CT) în evaluarea funcției și compoziției pulmonare la persoanele diagnosticate cu virusul SARS-CoV-2. De asemenea, studiul a avut ca scop explorarea posibilelor corelații între acești parametri respectiv să se determine dacă oscilometria forțată poate îmbunătăți evaluarea standard a funcției pulmonare după infecția cu SARS-CoV-2 prin identificarea unor schimbări mai subtile care ar putea fi trecute cu vederea atunci când se depinde exclusiv de spirometrie și pletismografie corporală.

Studiul a fost efectuat la Clinica de Pneumologie a Spitalului Victor Babeș de Pneumoftiziologie și Boli Infecțioase Timișoara, între 2021 și 2022. Au fost înrolați 66 de pacienți diagnosticați cu infecție SARS-CoV-2 care au fost de acord cu participarea și starea lor clinică a permis efectuarea spirometriei, pletismografiei corporale și a oscilometriei.

Designul acestui studiu este de tip observațional și a permis analiza datelor pacienților obținute în timpul investigațiilor periodice. Severitatea infecției cu SARS-CoV-2 a fost evaluată conform ghidurilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), iar perioada de testare post-infecție a fost înregistrată. Datele demografice colectate au inclus codul numeric personal (număr de identificare unic), vârsta, sexul, înălțimea, greutatea și locul de reședință (urban sau rural). Am luat în considerare și comorbiditățile și statutul de fumător al participanților. Funcția pulmonară a fost evaluată prin mai multe modalități. Spirometria a fost utilizată pentru a măsura Capacitatea Vitală Forțată (FVC), Volumul Expirator Forțat într-o secundă (FEV1) și Fluxul Expirator Forțat la 25-75% (FEF25-75). Testele de pletismografie au fost utilizate pentru a determina Capacitatea Pulmonară Totală (TLC), Volumul Residual (RV), Rezistența Specifică a Căilor Aeriene (sRAW), Rezistența Căilor Aeriene (RAW), Conductanța Căilor Aeriene (GAW), raportul și procentul Volumului Residual față de Capacitatea Pulmonară Totală (RV/TLC și RV/TLC%). Au fost colectați mai mulți parametri oscilometrici, inclusiv Frecvența de Rezonanță (RF), Rezistența la 4 Hz (R4), 6 Hz (R6) și 20 Hz (R20), și Reactanța la 4 Hz (X4) și 6 Hz (X6). Aceste teste au fost efectuate cu ajutorul echipamentului Cosmed Quark PFT, respectând ghidurile ATS/ERS. În plus, au fost efectuate tomografii computerizate (CT) pentru a evalua compoziția și patologia pulmonară, folosind software specific. Aceste analize au permis determinarea capacității pulmonare totale, precum și a capacității plămânilor drept și stâng separat. Tomografiile au ajutat la identificarea prezenței și a volumului de emfizem, țesut pulmonar normal, opacități de tip sticlă opacă, modele de "crazy paving" și consolidări pulmonare. Softwareul utilizat pentru a cuantifica aceste leziuni a facilitat și vizualizarea și înregistrarea calcificărilor și a vaselor de sânge.

În ceea ce privește analiza statistică, datele continue au fost prezentate ca medii cu deviație standard, în timp ce datele categorice au fost prezentate ca frecvențe și procente. Diferențele între grupuri au fost analizate folosind testul t de Student sau ANOVA pentru date continue și testul U Mann-Whitney sau testul Kruskal-Wallis pentru datele neparametrice. Atunci când estimările anticipate ale celulelor erau sub cinci, diferențele în datele categorice au fost evaluate folosind testul X2 sau testul exact Fisher. Un model de regresie Cox a fost folosit pentru a analiza variabilele prognostice ale severității COVID-19 bazate pe datele pulmonare. Toate analizele statistice au fost efectuate cu ajutorul programului SPSS v.26 (IBM Corporation, Armonk, NY, SUA).

Rezultatele spirometrice au demonstrat o scădere a capacității vitale forțate (FVC) și a fluxului expirator forțat între 25% și 75% din capacitatea vitală forțată (FEF25-75) pe măsură ce severitatea COVID-19 a crescut. În special, s-a observat că pacienții cu forme severe au înregistrat o reducere statistic semnificativă a capacității vitale forțate (86.8 ± 25.5), în comparație cu pacienții cu forme ușoare (106.0 ± 18.9 , $p=0.017$). FEF25-75 a

prezentat un model similar, în care persoanele cu forme severe au avut o valoare medie de 77.7 ± 6.0 în timp ce cei cu forme ușoare au avut o valoare medie de 82.9 ± 5.6 ($p = 0.017$). Aceste constatări sugerează o tendință către disfuncția restrictivă și posibil boala căilor aeriene mici.

În ceea ce privește pletismografia corporală, în legătură cu severitatea bolii, datele sugerează un model deteriorant în Capacitatea Pulmonară Totală (TLC), așa cum este indicat de parametrii pletismografiei corporale. Pacienții cu forme ușoare de COVID-19 acută au prezentat o valoare medie a capacității pulmonare totale de 119.1 ± 29.0 . Pacienții cu forme moderate și severe de COVID-19 au prezentat valori mai mici ale TLC, respectiv 109.4 ± 40.6 și 100.8 ± 44.6 , însă fără diferență semnificativă statistic ($p=0.297$), TLC fiind comparabilă în toate categoriile. Volumul rezidual a prezentat un model descrescător pe măsură ce severitatea a crescut, cu toate acestea, această disparitate nu a fost semnificativă statistic (valoarea $p = 0.465$).

În plus, în măsurările oscilometrice s-a observat că frecvența de rezonanță a crescut odată cu severitatea afecțiunii. În mod specific, grupul cu forme severe a prezentat o frecvență de rezonanță semnificativ mai mare (17.4 ± 4.4) în comparație cu grupul cu forme moderate (15.6 ± 2.9 ; $p = 0.042$). În cazul Rezistenței la 4 Hz (R4), s-a observat o reducere semnificativă când s-a comparat grupul moderat (4.6 ± 2.1) cu grupul sever (3.5 ± 1.1). Rezultatele indică o diferență semnificativă în reactanța la 4 Hz (X4) între cele trei grupuri. Grupul ușor a prezentat o medie de -2.2 ± 1.4 , grupul moderat a avut o medie de -1.8 ± 1.1 , iar grupul sever a arătat o medie de -2.8 ± 1.4 , cu o diferență semnificativă statistic între grupul moderat și grupul sever. Aceste modificări ale parametrilor oscilometrici sunt compatibile atât cu modificări restrictive, cât și cu modificări obstructive ale căilor aeriene periferice.

La o examinare mai detaliată a literaturii existente privind oscilometria post-infecție și metricile pulmonare la persoanele afectate de SARS-CoV-2, mai multe studii indică posibilitatea ca oscilometria să servească drept indicator mai sensibil al afectării funcției pulmonare în comparație cu spirometria tradițională. În cercetările recente s-a constatat că oscilometria poate fi clinic valoroasă în detectarea problemelor persistente ale funcției pulmonare la pacienții cu forme ușoare până la moderate ale bolii COVID-19, chiar și atunci când valorile lor spirometrice par normale.

Analiza tomografiilor computerizate a relevat o corelație între severitatea bolii și o creștere a opacităților de tip sticlă mată. LA evaluarea corelației dintre constatările CT și celelalte metode, s-a observat că spirometria, pletismografia corporală și oscilometria au prezentat niveluri similare de acuratețe în detectarea disfuncției ventilației și a modificărilor fibroreticulare post-COVID-19.

Rezultatele analizei de regresie multiplă au indicat o relație semnificativă între severitatea COVID-19 și trei variabile: Reactanța la 4 Hz (X4), Fluxul Expirator Forțat 25-75% (FEF25-75) și Frecvența de Rezonanță (RF). Studiul a constatat că pentru fiecare unitate de creștere a acestor parametri, a existat o creștere estimată a probabilității apariției cu un factor de 3.16, 2.09, respectiv 1.90. În schimb, s-a arătat că rezistența la o frecvență de 4 Hz (R4) și rezistența căilor aeriene (RAW) au prezentat o reducere semnificativă în apariția hazardurilor, subliniind astfel potențialul lor ca factori de protecție.

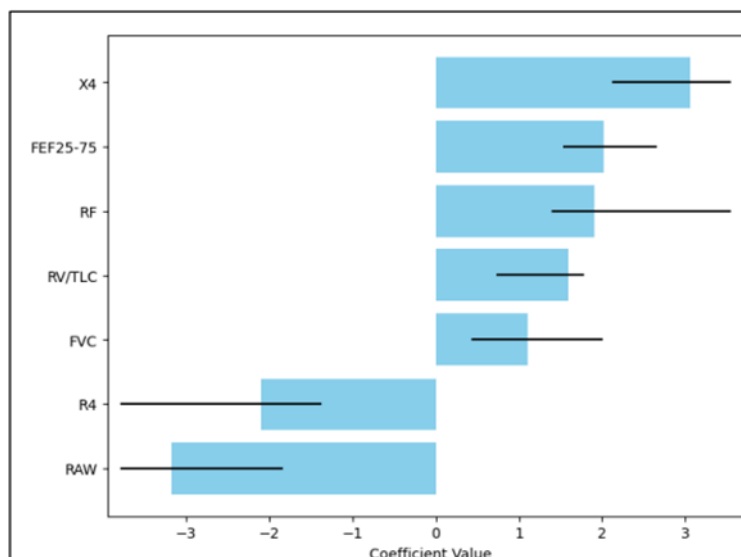


Figura 14. Analiza regresiei multivariate

Utilizarea abordărilor non-invazive și ușor accesibile oferă o oportunitate de a obține informații utile despre starea funcțională respiratorie a indivizilor care se recuperează după infecția cu SARS-CoV-2. Aceste tehnici servesc ca alternative viabile la utilizarea tomografiilor computerizate pentru evaluări regulate. Este necesară cercetare suplimentară pentru a îmbunătăți integrarea acestor abordări și a examina asociația lor pe termen lung cu rezultatele clinice.

Pe scurt, acest studiu a efectuat o evaluare cuprinzătoare a funcției respiratorii și morfologiei la pacienții diagnosticați cu infecție acută SARS-CoV-2, cu accent deosebit pe perioada de 40 de zile de la infecție. Rezultatele studiului au relevat reduceri semnificative ale Capacității Vitale Forțate și a Fluxului Expirator Forțat între 25-75% odată cu creșterea severității bolii. Datele arată o tendință descrescătoare a capacității pulmonare generale, în timp ce absența semnificației statistice împiedică formularea de afirmații concluzive.

Testele oscilometrice au arătat o creștere semnificativă a Frecvenței de Rezonanță și o reducere a reactanței negative (X4) în cazurile de forme severe ale COVID-19. Rezultatele obținute din tomografiile computerizate au demonstrat o prevalență mai mare a opacităților de tip sticlă opacă în rândul pacienților cu forme severe de COVID-19.

Concluziile obținute din analiza de regresie au relevat corelații statistice semnificative între variabilele X4, FEF25-75 și Fres. Cu toate acestea, rezultatele acestui studiu aduc o contribuție semnificativă la înțelegerea funcției pulmonare după infecția cu SARS-CoV-2 și oferă informații vitale pentru investigații ulterioare și abordări terapeutice.

3. ANALIZA LONGITUDINALĂ A AFECTĂRII FUNCȚIEI PULMONARE LA UN AN DUPĂ COVID-19

Necesitatea realizării unor studii de cohortă mai ample este subliniată de varietatea datelor disponibile, în scopul de a obține o înțelegere mai cuprinzătoare a caracteristicilor și rezultatelor COVID-19. Prin urmare, obiectivul acestei investigații a fost de a evalua funcția pulmonară la un grup de indivizi care au supraviețuit COVID-19, un an după recuperare, și de a examina potențiala corelație între severitatea episodului acut de COVID-19 și afecțiunile pulmonare preexistente.

Datele din această secțiune a tezei au fost publicate în acest an într-un articol intitulat " Longitudinal Analysis of Pulmonary Function Impairment One Year Post-COVID-19: A Single-Center Study". Acesta este primul articol care evaluează funcția pulmonară la pacienții post-COVID din România, la un an de la recuperare.

Studiul a fost realizat la Clinica de Pneumologie a Spitalului Victor Babeș de Pneumoftiziologie și Boli Infecțioase Timișoara, în perioada 2021-2022. Acest studiu observațional urmărește evaluarea longitudinală a funcției pulmonare la 140 de supraviețuitori ai COVID-19, un an după recuperare, evaluând asocierile cu severitatea bolii și afecțiunile pulmonare preexistente. Participanții cu vârsta de 18 ani sau mai mari, cu infecție confirmată SARS-CoV-2, au fost evaluați prin spirometrie și prin determinarea factorului de transfer gazos prin membrana alveolo-capilară pulmonară pentru monoxidul de carbon (DLCO). Participanții au fost stratificați în funcție de vârstă, sex, indicele de masă corporală, statutul de fumător și severitatea leziunilor pulmonare evidențiate prin tomografia computerizată (CT).

În scopul facilitării interpretării clinice, rezultatele testelor funcționale pulmonare obținute au fost normalizate la valorile de referință ale populației și sunt prezentate ca procente din valorile prezise. Pentru datele continue cu distribuție normală, s-au raportat media și deviația standard (SD).

În rezultat, cohorta a fost compusă în cea mai mare parte din bărbați (58,6%), cu o vârstă medie de 53,8 ani și un indice de masă corporală de 24.9 kg/m². Modificări post-COVID de tip fibro-reticular au fost observate la 22.7%, 27.3% și 51.9% din pacienții cu forme ușoare, moderate și severe ale bolii, respectiv. Această asociație între severitatea bolii și dezvoltarea de modificări fibro-reticulare după recuperare s-a dovedit a fi semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0.003$), indicând o corelație puternică.

În ceea ce privește testarea funcției pulmonare la 40 de zile de la eliminarea virusului, s-au constatat variații semnificative ale Capacității Vitale Forțate (FVC) între grupuri ($p < 0.001$). Valorile medii au scăzut progresiv de la 97.8 ± 9.6 în grupul cu forme ușoare la 89.9 ± 15.0 în grupul cu forme moderate, și mai jos la 84.9 ± 17.7 în grupul cu forme severe. Aceste constatări indică o asociere între severitatea bolii și o scădere a FVC. Cu toate că s-a observat o scădere a Volumului Expirator Forțat în prima secundă (FEV1) pe măsură ce severitatea bolii a crescut, este important de menționat că această scădere nu a atins semnificația statistică ($p = 0.074$). În același mod, s-a observat că Fluxul Expirator Forțat între 25%-75% și Capacitatea de Difuzie a Plămânilor pentru Monoxid de Carbon (DLCO) au prezentat o tendință de scădere a valorilor pe măsură ce severitatea bolii a crescut. Cu toate acestea, este important de menționat că aceste modificări nu au atins semnificația statistică ($p = 0.059$ și 0.052). Este de remarcat faptul că s-a observat o creștere a raportului dintre volumul expirator forțat în prima secundă și capacitatea vitală forțată pe măsură ce severitatea bolii a crescut ($p = 0.033$). Această constatare sugerează că poate exista o conservare relativ mai mare a FEV1 în comparație cu pierderea de FVC. Rezultatele studiului au arătat scăderi semnificative ale Capacității Pulmonare Totale (TLC) și a Volumului Residual (RV) pe măsură ce severitatea bolii a crescut ($p = 0.023$ respectiv $p = 0.003$). Aceste rezultate sugerează că indivizii cu forme severe de COVID-19 pot experimenta scăderi durabile în aceste măsurători specifice ale funcției pulmonare, în concordanță cu o tendință spre restricție.

Un follow-up de un an a indicat o schimbare nesemnificativă a FVC, FEV1, raportului FEV1/FVC, FEF25-75 și RV în comparație cu măsurarea de la 40 de zile, dar au fost evidențiate îmbunătățiri semnificative ale DLCO și TLC ($p = 0.010$). Au existat creșteri semnificative ale mediei la FVC, FEV1, DLCO, TLC și RV în toate nivelurile de severitate a bolii, pe parcursul unui an. Îmbunătățirile au fost mai pronunțate la pacienții cu antecedente de COVID-19 sever, care s-au recuperat mai bine pe parcursul unui an, în comparație cu pacienții cu forme ușoare și moderate ale COVID-19, a căror funcție pulmonară s-a aproape normalizat. La un an după infecția cu SARSCoV-2, s-a observat o corelație semnificativă între severitatea bolii și modificările fibrotice post-COVID. Deși unii parametri ai funcției pulmonare au rămas stabili pe parcursul anului, s-au evidențiat îmbunătățiri semnificative în DLCO și TLC (figura 17 și 18).

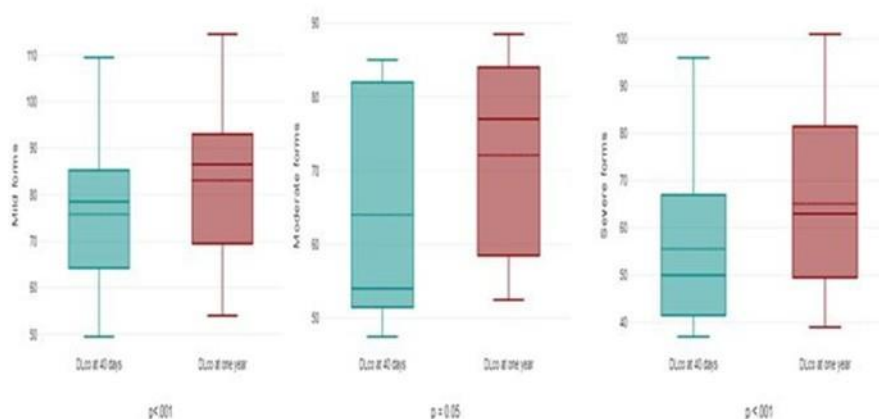


Figura 17. Evoluția DLco la un an după Covid-19 din punct de vedere al severității bolii

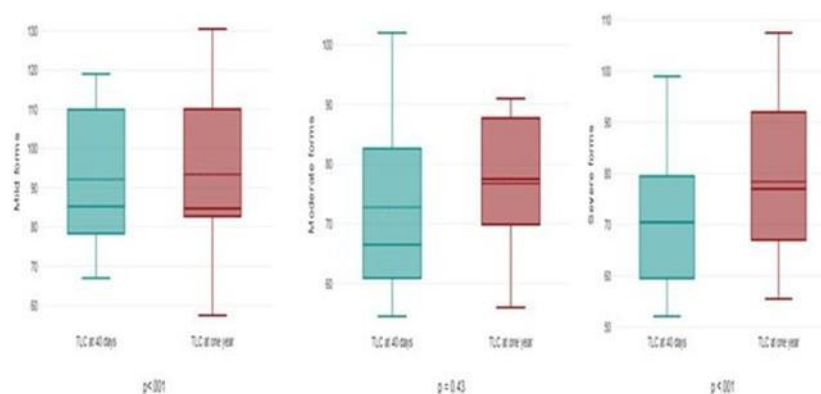


Figura 18. Evoluția TLC la un an după Covid-19 din punct de vedere al severității bolii

În concluzie, rezultatele sugerează îmbunătățiri semnificative în parametri funcției pulmonare la un an, în special în cazul pacienților cu forme severe de COVID-19. Cu toate că nu au fost observate modificări semnificative în capacitatea vitală forțată și volumul expirator forțat într-o secundă pe parcursul anului, s-a observat o scădere sesizabilă, în special la pacienții cu forme severe. Cu toate că nu au existat semnificații statistice, observația leziunilor fibroreticulare post-COVID a fost evidentă la indivizii cu diferite grade de severitate a bolii, sugerând posibilitatea unor modificări de lungă durată în structura pulmonară după infecție. În mod semnificativ, s-au observat creșteri statistice semnificative ale capacității de difuzie a plămânilor pentru monoxid de carbon și ale capacității pulmonare totale pe parcursul unui an.

Rezultatele acestui studiu indică un grad semnificativ de reziliență și adaptare în funcția pulmonară. Mai mult, subliniază importanța monitorizării continue și a îngrijirii medicale pentru sănătatea respiratorie a celor afectați de COVID-19, în special a celor care experimentează manifestări severe. În plus, oferă perspective asupra efectelor complexe și de durată ale COVID-19 asupra funcției pulmonare, subliniind astfel necesitatea de a

efectua cercetări longitudinale suplimentare pentru a obține o înțelegere completă a consecințelor pe termen lung ale COVID-19.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Obiectivele științifice ale cercetării au fost atinse, realizându-se evaluarea fezabilității și eficacității măsurătorilor spirometrice, a plestimografiei, a oscilometriei forțate și a scanărilor CT în evaluarea funcției pulmonare și a compoziției după infecția cu SARS-CoV-2.

În ceea ce privește contribuțiile individuale, acestea au fost executate progresiv, după cum urmează:

Această lucrare începe cu o examinare detaliată a consecințelor COVID-19, cu o atenție specială asupra influenței sale asupra sistemului respirator cu scopul de a examina diverse abordări pentru măsurarea și evaluarea acestor efecte.

Studiul actual a realizat o investigație exhaustivă a eficacității terapeutice a oscilometriei în cazul afecțiunilor respiratorii la adulții care se recuperează. Mai mult, s-a efectuat o cercetare completă pentru a stabili posibile aplicații ale acestei metode la persoanele care se recuperează după COVID-19. Am formulat și dezvoltat o metodologie pentru integrarea oscilometriei în gama extinsă a evaluărilor funcției pulmonare pentru persoanele care se recuperează de la COVID-19. Am efectuat o investigație privind fezabilitatea și eficacitatea potențială a utilizării măsurătorilor spirometrice, plestimografiei, oscilometriei forțate și a scanărilor CT ca modalități de diagnostic pentru evaluarea funcției pulmonare și a compoziției ulterior infecției cu SARS-CoV-2. Mai mult, am efectuat o analiză cuprinzătoare pentru a explora posibile corelații între datele menționate mai sus, dezvăluind conexiuni semnificative între severitatea infecției COVID-19 și disfuncția funcțională. În plus, am identificat asocieri între atributele spirometrice, în special FEF25-75 (un indicator valoros pentru afecțiunile căilor respiratorii mici) și parametrii oscilometrici.

Am efectuat o evaluare a funcției pulmonare la persoane care s-au recuperat complet de la COVID-19, examinând diferențele în funcția pulmonară între 40 de zile și un an după recuperarea de faza acută a bolii.

Concluziile acestei evaluări demonstrează îmbunătățiri semnificative în funcția pulmonară, în special în parametrii DLco, TLC și RV. Acest studiu subliniază importanța monitorizării continue și a îngrijirii medicale pentru sănătatea respiratorie a celor afectați de COVID-19, în special a celor care experimentează manifestări severe. Mai mult, acest studiu oferă perspective asupra efectelor complexe și de durată ale COVID-19 asupra funcției pulmonare, subliniind astfel necesitatea de a efectua cercetări longitudinale suplimentare pentru a obține o înțelegere completă a consecințelor pe termen lung ale COVID-19. Rezultatele menționate anterior aduc o contribuție semnificativă la înțelegerea funcției pulmonare după infecția cu SARS-CoV-2 și oferă perspective vitale pentru cercetarea ulterioară și abordările terapeutice.