

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

**GABRIEL-PETRICĂ BĂLĂ**



# **TEZA DE DOCTORAT**

**POLUAREA AERICĂ MICROPARTICULATĂ  
ȘI RISCUL CARDIO-PULMONAR**

**– R E Z U M A T –**

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

**Timișoara  
2023**

# **STUDIUL 1: EXPUNEREA LA POLUAREA AERULUI - FACTORUL DE RISC (IN)VIZIBIL PENTRU BOLILE RESPIRATORII.**

## **CONTEXT**

Poluarea aerului reprezintă unul dintre cei mai mari factori de risc pentru sănătatea umană. Este un ucigaș invizibil care se ascunde în jurul nostru, influențând atât generațiile tinere, cât și pe cele bătrâne. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), în fiecare an, 7 milioane de oameni mor din cauza poluării aerului. Cele mai afectate patologii sunt bolile pulmonare obstructive cronice, cancerul pulmonar și infecțiile respiratorii, inclusiv pneumonia, accidentele vasculare cerebrale și bolile de inimă. Nouă din 10 indivizi respiră aer cu compuși poluați, care pătrund adânc în țesutul pulmonar și, mai mult, în sistemul cardiovascular. Cele mai expuse persoane sunt persoanele în vârstă, sugarii, femeile însărcinate și persoanele cu comorbidități. Se estimează că 43% din bolile pulmonare și 24% din accidentele vasculare cerebrale sunt atribuite poluării aerului. Am efectuat o căutare electronică pe PubMed pentru literatura de specialitate publicată în ultimii 5 ani, cu ultima dată de căutare la 15 februarie 2020.

## **REZUMAT**

În întreaga lume, repercusiunile poluării atmosferice asupra sănătății umane capătă o atenție sporită, având în vedere că reprezintă una dintre cele mai mari amenințări la adresa bunăstării globale. În mod uimitor, un număr impresionant de nouă din 10 persoane sunt expuse la aerul alterat cu compuși nocivi care afectează negativ țesuturile pulmonare. Relația dintre poluarea atmosferică și impactul acesteia asupra sănătății este complexă și cu multiple fațete, iar comunitatea științifică descoperă continuu noi informații și actualizări cu privire la această legătură.

Revizuirea noastră cuprinzătoare a avut ca scop să rezumăm semnificația poluanților atmosferici primari și efectele lor asupra bolilor respiratorii majore. Aceste maladii cuprind boala pulmonară obstructivă cronică, astmul, cancerul pulmonar, fibroza pulmonară idiopatică, infecțiile respiratorii, bronșiectaziile și tuberculoza. Printre cei mai dăunători poluanți atmosferici se numără dioxidul de sulf, dioxidul de azot, monoxidul de carbon, compușii organici volatili, ozonul, particulele în suspensie și fumul emanat de biomasă. Explorarea noastră s-a axat cu precădere pe bolile respiratorii din cauza escaladării evidente a incidenței

acestora, atribuită poluării aerului. Dovezile acumulate subliniază faptul incontestabil că acești contaminanți atmosferici agravează problemele de sănătate respiratorie la scară globală.

Având în vedere aceste dezvăluiri, există o urgență palpabilă de a consolida și de a perfecționa inițiativele politice care vizează calitatea aerului. Acest apel la acțiune nu se limitează doar la națiunile cu venituri ridicate, ci este la fel de important și pentru țările cu venituri mici, unde ramificațiile unei calități scăzute a aerului pot fi și mai pronunțate din cauza resurselor și infrastructurii limitate. Atenuarea consecințelor imediate și pe termen lung ale poluării aerului este esențială pentru protejarea sănătății publice globale. Ca atare, trebuie depuse eforturi continue pentru a elabora și pune în aplicare standarde stricte de calitate a aerului la nivel mondial.

**Tabelul 2. Analiza factorilor de risc pentru hipertensiunea arterială gestațională - adaptat din [240].**

Autori	Boala	Asocierea poluanților atmosferici	Etnie/naționalitate
Liang et al. (2019)	BPOC	PM2,5	China
Huang et al. (2019)	BPOC	PM2,5	Taiwan
Havet et al. (2019)	Asthma	PM10, O3	Franța
Cadelis et al. (2014)	Asthma	PM10, PM2,5-10	Caraibe
Akpınar-Elci et al. (2015)	Asthma	PM10, PM2,5-10	Caraibe
Guarnieri și Balmes (2014)	Asthma	PM2.5, PM 10	Meta-analize
Xing et al. (2019)	Cancer pulmonar	PM2.5, PM10, O3	China
Hamra et al. (2014)	Cancer pulmonar	PM2,5	Meta-analize
Gharibvand et al. (2017)	Cancer pulmonar	PM2,5	SUA, Canada
Wang et al. (2019a)	Cancer pulmonar	PM2,5	China
Winterbottom et al. (2018)	IPF	PM10	SUA
Johannson et al. (2018)	IPF	NO2, PM2.5, PM10	SUA
Johannson et al. (2014)	IPF	O3, NO2	Coreea de Sud
Nsoh et al. (2019)	Infecții respiratorii	PM2,5	Camerun
Z. Zhang et al. (2019)	Infecții respiratorii	PM2.5, PM2.5-PM10	China
Zheng et al. (2017)	Infecții respiratorii	PM10, NO2, SO2	China
Goeminne et al. (2018)	Bronșiectazia	PM10, NO2	MAREA BRITANIE
Garcia-Olivé et al. (2018)	Bronșiectazia	SO2	Spania
Popovic et al. (2019)	Tuberculoză	PM2,5	Asia, Europa, America de Nord
Zhu et al. (2018)	Tuberculoză	PM10, NO2, SO2	China
Lai et al. (2016)	Tuberculoză	PM2,5	Taiwan
Jassal et al. (2012)	Tuberculoză	PM2,5	SUA
Li et al. (2019)	Tuberculoză	PM2,5	China
Yao et al. (2019)	Tuberculoză	PM2.5, PM10, O3, CO	China

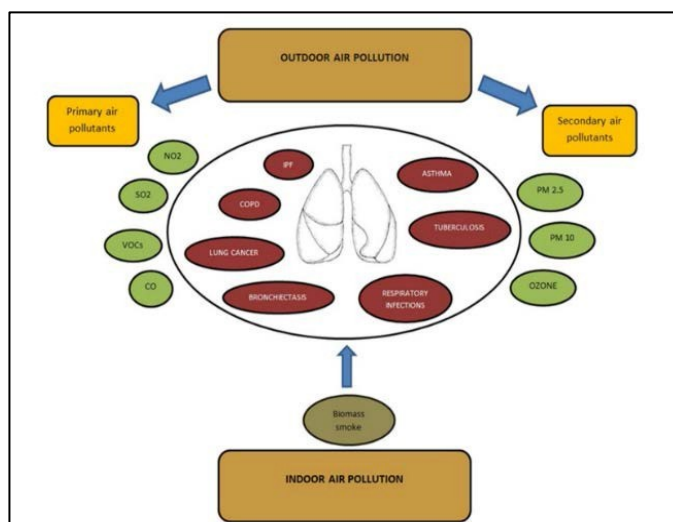


Figura 1 - Prezentarea poluanților atmosferici și a efectelor acestora asupra sănătății respiratorii.

## CONCLUZII

Astăzi, deși cunoaștem impactul poluării asupra sistemului respirator, am încercat să descriem informații actualizate despre modul în care poluarea afectează sistemul respirator și patologiiile asociate cu acesta. Acest lucru depinde de tipul de poluant, de concentrația acestuia în mediul înconjurător și de mărimea sa. Poluarea aerului potențează creșterea patologiei respiratorii. Este important să se măsoare în mod constant calitatea aerului, atât în țările dezvoltate, cât și în cele mai puțin dezvoltate, pentru a asigura o îmbunătățire continuă. Caracteristicile acestei analize se referă în special la bolile pulmonare cauzate de poluanții atmosferici. Plămânul este unul dintre principalele organe umane care au contact direct cu aerul și este capabil să filtreze poluanții inhalabili. Afectarea plămânilor prin orice altă patologie.

## **STUDIU 2: O ANALIZĂ PROSPECTIVĂ A NIVELURILOR DE VITAMINA D LA FEMEILE GRAVIDE DIAGNOSTICATE CU HIPERTENSIUNE GESTAȚIONALĂ DUPĂ INFECȚIA CU SARS-COV- 2.**

### **CONTEXT**

Compoziția aerului este diversificată, iar poluanții din aer pot avea efecte negative asupra sistemului respirator. Particulele din aerul înconjurător (PM) au o compoziție complexă, fiind divizate datorită dimensiunii lor: PM 2,5 reprezintă particule cu dimensiuni mai mici de 2,5  $\mu\text{m}$ , fiind mai mult prezente în substanțe gazoase și care sunt mai susceptibile de a provoca simptome respiratorii, în timp ce PM 10 are dimensiuni mai mari de 10  $\mu\text{m}$ , fiind astfel întâlnite mai mult în praf și având o probabilitate de a rămâne în tractul respirator superior. Într-o meta-analiză realizată de Li et al. s-a observat că pentru o creștere de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  a PM 2,5, numărul de spitalizări ale pacienților cu BPOC a crescut cu 3,1%.

Pacienții expuși la concentrații ridicate de PM 2,5 au fost asociați cu dezvoltarea BPOC, iar expunerea lor pe termen scurt la concentrații ridicate a fost coroborată cu o creștere a numărului de exacerbări și spitalizări. În același timp, PM 1,0 nu este suficient studiată în literatura de specialitate. Dimensiunea particulelor este invers proporțională cu daunele pe care le provoacă plămânilor. Cu cât dimensiunea lor este mai mică, cu atât pot fi mai dăunătoare pentru sistemul respirator și în special pentru plămâni. În Statele Unite, au existat mai multe solicitări pentru ca PM 1,0 să fie considerat un factor de risc standard de mediu. Au existat mai multe preocupări cu privire la faptul că acesta este un factor de risc diferit în comparație cu PM 2,5 și dacă ar putea oferi informații suplimentare cu privire la rolul său și la afectarea sănătății. Mai multe studii au arătat că originea PM 1,0 este aceeași cu cea a PM 2,5.

Scopul acestui studiu a fost de a evalua dacă pacienții cu exacerbări frecvente, în comparație cu pacienții cu exacerbări rare, locuiesc în reședințe cu valori mai mari ale poluării aerului. Motivul pentru care am ales această comparație este că acești pacienți au o scădere mai rapidă a funcției pulmonare la fiecare exacerbare, generând un consum foarte mare de resurse financiare și un risc crescut de a dezvolta depresie ulterioară.

### **REZULTATE**

În cadrul studiului nostru, care a cuprins 79 de persoane diagnosticate cu BPOC, aproape jumătate (39 de participanți) au raportat că se confruntă cu exacerbări frecvente. Vârsta medie a participanților a fost de 65,49 ani, majoritatea fiind de sex masculin și provenind din regiuni urbane. În mod notabil, nu a existat nicio discrepantă semnificativă atunci când s-au comparat participanții cu exacerbări frecvente cu cei cu exacerbări rare pe baza caracteristicilor generale sau a tipului de sursă de gătit pe care o foloseau. Cu toate

acestea, s-a observat o distincție clară în ceea ce privește tipul de energie ales pentru încălzirea locuințelor, această diferență fiind semnificativă din punct de vedere statistic.

Analiza condițiilor de trai a indicat variații ale temperaturii, umidității și presiunii atmosferice în casele participanților. În mod specific, pacienții cu exacerbări frecvente au avut temperaturi medii interioare ușor mai ridicate, deși acest lucru nu a fost semnificativ din punct de vedere statistic. În schimb, locuințele lor aveau niveluri marginal mai scăzute de presiune atmosferică și umiditate, deși aceste diferențe au fost, de asemenea, considerate nesemnificative. Aprofundând analiza parametrilor de calitate a aerului, am evaluat valorile medii ale PM 1,0, PM 2,5 și PM 10 pe parcursul studiului. În timp ce grupul cu exacerbări frecvente a avut în mod constant valori mai mari pentru acești poluanți, o disparitate semnificativă a fost observată doar pentru nivelurile PM 1,0. Prin utilizarea regresiei logistice, am discernut că, cu fiecare creștere incrementală a valorilor medii de PM, riscul de exacerbări frecvente a crescut modest.

Explorarea noastră ulterioară a constatat în stabilirea unor potențiali markeri predictivi ai exacerbărilor frecvente la pacienții cu BPOC pe baza nivelurilor de particule (PM). Curbele ROC (Receiver Operating Characteristic) create pentru valorile medii ale PM au dat Arie sub curbe (AUC) de 0,673, 0,654 și 0,622 pentru PM 1,0, PM 2,5 și, respectiv, PM 10. O analiză de regresie univariată ulterioară a evidențiat faptul că pacienții cu valori PM care depășeau valorile limită stabilite în locuințele lor erau considerabil mai predispuși la exacerbări frecvente. După ce s-au făcut ajustări pentru variabile precum vârsta, sexul, obiceiurile de fumat și comorbiditățile, analiza a indicat că cei expuși la niveluri mai ridicate de PM 2,5 și PM 10 în locuințele lor au fost semnificativ mai predispuși să raporteze exacerbări frecvente.

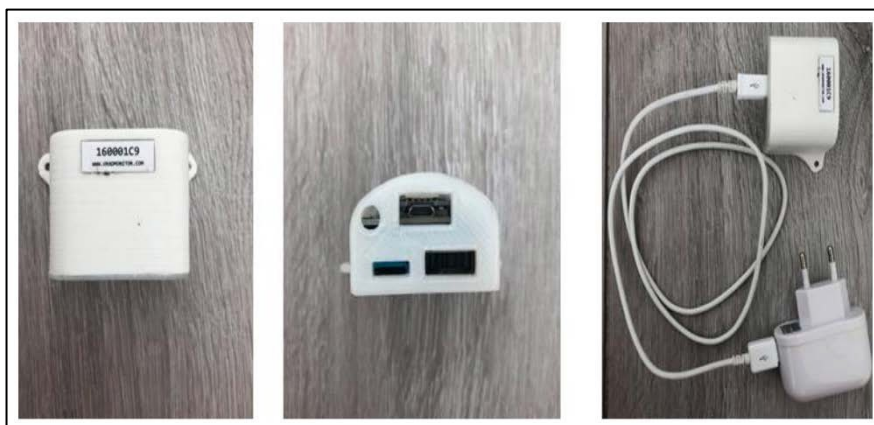


Figura 2 - uRADMonitor SMOGGIE-PM.

## CONCLUZII

Cercetările noastre oferă informații lămuritoare despre condițiile de viață ale pacienților diagnosticați cu BPOC, în special în ceea ce privește prevalența microparticulelor specifice în locuințele lor. În cohorta noastră de 79 de pacienți, a fost evident că cei care au suferit frecvent

exacerbări locuiau în locuințe cu niveluri semnificativ ridicate de PM 1,0, PM 2,5 și PM 10, comparativ cu omologii lor cu exacerbări rare. În mod semnificativ, după cunoștințele noastre, acest studiu de pionierat este primul de acest gen din România. Ceea ce diferențiază această cercetare de altele este abordarea meticuloasă a monitorizării și cuantificării microparticulelor direct în casele pacienților, spre deosebire de evaluarea exclusivă a mediului exterior mai larg. În timp ce constatările noastre aruncă lumină asupra corelațiilor probabile dintre poluarea aerului din interior și frecvența exacerbărilor BPOC, acestea subliniază necesitatea generală de a continua explorarea în acest domeniu. Gestionarea BPOC și îmbunătățirea calității vieții persoanelor afectate necesită o înțelegere mai profundă a nenumăraților factori care influențează sănătatea acestora. Astfel, studiile ulterioare sunt imperative pentru a evalua și cuantifica în mod riguros ramificațiile poluării aerului asupra unor astfel de populații sensibile. Numai printr-o înțelegere cuprinzătoare putem deschide calea pentru intervenții și soluții eficiente adaptate pentru acești pacienți vulnerabili.

# **STUDIUL 3: DIMENSIUNEA PARTICULELOR ÎN SUSPENSIE ȘI EXACERBĂRILE BOLII PULMONARE OBSTRUCTIVE CRONICE: O ANALIZĂ PROSPECTIVĂ A FACTORILOR DE RISC CARE COMPARĂ CATEGORIILE 3 ȘI 4 ALE INIȚIATIVEI GLOBALE PENTRU BOALA PULMONARĂ OBSTRUCTIVĂ.**

## **CONTEXT**

Inițiativa globală pentru boala pulmonară obstructivă cronică (GOLD) împarte pacienții cu BPOC în patru categorii distincte, de la GOLD 1 la GOLD 4, pe baza intensității limitării fluxului de aer determinate prin spirometrie. GOLD 3 și GOLD 4 reprezintă stadiile mai severe ale BPOC, marcate de o reducere semnificativă a volumului expirator forțat într-o secundă (FEV1). O astfel de clasificare ajută la conceperea unor intervenții și tehnici de gestionare specifice, vizând în special exacerbările frecvente tipice acestor stadii avansate ale BPOC. Instrumente esențiale, precum testul de evaluare a BPOC (CAT) și scala de dispnee modificată a Consiliului Britanic de Cercetare Medicală (mMRC), sunt indispensabile pentru a înțelege tiparele de exacerbare din cadrul acestor categorii. În timp ce CAT măsoară starea generală de sănătate a pacienților cu BPOC, scara de dispnee mMRC evaluează severitatea și frecvența respirației pe care o resimt.

Poluarea aerului, în special cea cu particule precum PM 1.0, PM 2.5 și PM 10, are un impact semnificativ asupra pacienților cu BPOC. Aceste particule, care provin în principal din procese de combustie, cum ar fi emisiile autovehiculelor și activitățile industriale, variază în ceea ce privește capacitatea lor de a se infiltra în sistemul respirator. Poziționarea geografică a indivizilor, în special apropierea acestora de zone cu trafic intens și zone industriale, a fost asociată cu severitatea exacerbărilor BPOC. Deși există numeroase cercetări privind efectele poluării aerului asupra sănătății respiratorii, lipsește o analiză mai specifică care să exploreze interacțiunea dintre dimensiunea particulelor în suspensie și exacerbările BPOC, în special în cadrul stadiilor GOLD 3 și GOLD 4. Acest studiu își propune să acopere această lacună, formulând ipoteza unei legături puternice între dimensiunea particulelor și frecvența exacerbărilor la pacienții cu BPOC în stadii avansate. De asemenea, acesta presupune că traiul în apropierea drumurilor principale și a zonelor industriale exacerbează riscul. Prin cuantificarea acestor relații, această cercetare încearcă să deschidă calea pentru intervenții specifice și o înțelegere mai profundă a gestionării BPOC.

## **REZULTATE**

Cercetarea actuală a observat un total de 79 de pacienți, distingându-i în funcție de categoria GOLD 3 (n = 47) și de severitatea BPOC GOLD 4 (n = 32). Vârsta medie a fost marginal mai mare în grupul GOLD 3 în comparație cu GOLD 4. Cu toate acestea, nu s-a



constatat nicio semnificație statistică în ceea ce privește diferența de vârstă sau distribuția populației masculine între cele două grupuri. Ambele grupuri au prezentat, de asemenea, niveluri de educație similare și statutul de fumător. La evaluarea activității zilnice, un procent mai mare de persoane din categoria GOLD 4 au fost mai puțin active decât cele din categoria GOLD 3. Semnele și simptomele precum tusea, producția de flegmă și dispneea au fost prevalente în ambele grupuri, fără diferențe statistice notabile. Cu toate acestea, s-au constatat disparități semnificative în distribuția IMC și în apariția comorbidităților specifice între categorii.

În ceea ce privește condițiile de trai, un număr semnificativ de pacienți GOLD 3 locuiau în zone urbane în comparație cu grupul GOLD 4. Grupul GOLD 3 avea, în medie, o suprafață de locuit considerabil mai mare decât grupul GOLD 4. Proximitatea reședințelor față de drumurile principale era, de asemenea, semnificativ diferită; grupul GOLD 3 locuia considerabil mai departe de drumurile principale decât grupul GOLD 4. Înălțimile clădirilor au rămas constante pentru ambele grupuri, în timp ce sursele pentru gătit și încălzire au prezentat o diferență semnificativă, în special în ceea ce privește utilizarea gazului pentru încălzire.

De asemenea, au fost evaluate și particulele în suspensie în aer și au existat diferențe semnificative în ceea ce privește concentrațiile între cele două grupuri. Persoanele din grupul GOLD 4 au prezentat valori mai mari ale concentrațiilor de PM<sub>1,0</sub>, PM<sub>2,5</sub> și PM<sub>10</sub> decât cele din grupul GOLD 3. Cu toate acestea, parametrii de mediu, cum ar fi temperatura, umiditatea și măsurătorile presiunii atmosferice în interiorul locuințelor nu au prezentat diferențe semnificative între cele două grupuri. Analiza a indicat, de asemenea, un procent mai mare de indivizi GOLD 4 care se confruntă cu exacerbări frecvente și care utilizează suplimente de oxigen, dar aceste diferențe nu au fost semnificative din punct de vedere statistic.

Examinările funcției pulmonare efectuate în cadrul studiului au evidențiat diferențe pronunțate între cele două grupuri în ceea ce privește parametrii spirometrici. Pacienții GOLD 4 au prezentat o scădere semnificativă a diferitelor măsuri spirometrice, indicând un declin accentuat al funcției pulmonare în comparație cu categoria GOLD 3. Scorurile de evaluare a BPOC, cum ar fi scorurile CAT și mMRC, au fost marginal mai mari în grupul GOLD 4, sugerând o calitate a vieții potențial mai proastă și un nivel de handicap mai ridicat, deși acestea nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. În alte evaluări, nu au fost observate disparități semnificative între grupuri în ceea ce privește tensiunea arterială sistolică și diastolică, creatinina și nivelul de glucoză. Cu toate acestea, nivelurile de azot uree din sânge (BUN) au prezentat o diferență notabilă.

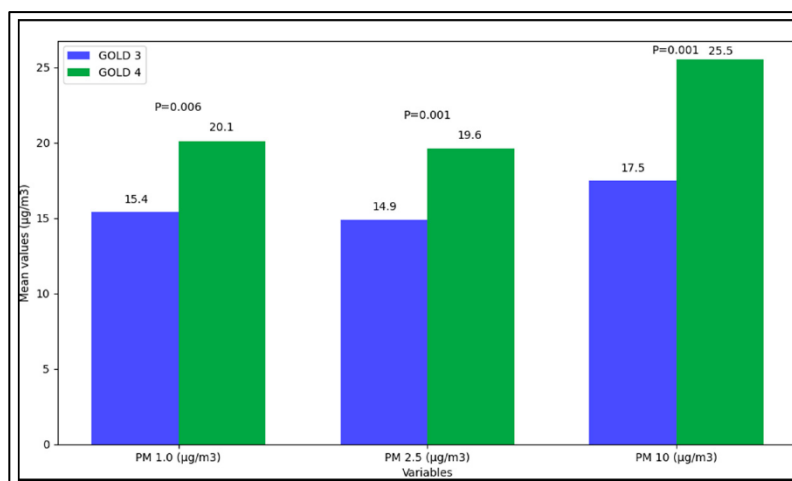


Figura 3 - Măsurătorile de aer la domiciliu stratificate în funcție de gravitatea BPOC.

## CONCLUZII

Acest studiu oferă o perspectivă inițială asupra factorilor care pot influența severitatea BPOC la pacienții clasificați ca fiind GOLD 3 și GOLD 4. În special, am observat o potențială legătură între concentrațiile mai mari de PM și severitatea crescută a BPOC la persoanele GOLD 4, ceea ce sugerează o legătură cu mediul. Faptul de a locui mai aproape de zonele cu trafic intens a părut să exacerbeze simptomele, în timp ce spațiile de locuit mai mari au părut să ofere o anumită protecție. Cu toate acestea, este esențial să abordăm aceste constatări cu prudență din cauza dimensiunii limitate a eșantionului nostru, subliniind necesitatea unor studii mai ample cu grupuri mai mari de participanți pentru a confirma aceste observații preliminare. Sunt necesare cercetări suplimentare în acest domeniu pentru a stabili relații cauzale mai solide și implicații pentru managementul clinic și intervențiile de sănătate publică.