

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE

Cu titlu de manuscris
CZU:616.5-002.525.2+616.155.194

SAMOHVALOV ELENA
SPECTRUL ANEMIILOR ÎN LUPUS
ERITEMATOS SISTEMIC LA FEMEI

14.00.06 - CARDIOLOGIE ȘI REUMATOLOGIE
(REUMATOLOGIE)

TEZĂ
de doctor în medicină

Conducător științific:

Minodora Mazur
doctor habilitat în medicină,
profesor universitar

Consultant științific:

Ion Corcimar
membru-corespondent al AȘM
doctor habilitat în medicină,
profesor universitar

Autor:

Elena Samohvalov

CHIȘINĂU, 2012

© Samohvalov Elena, 2012

C U P R I N S

	Pag
FOAIA PRIVIND DREPTUL DE AUTOR.....	2
ADNOTARE.....	5
PE3IOME.....	6
SUMMARY.....	7
LISTA ABREVIERILOR.....	8
INTRODUCERE.....	9
1. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ȘI IMPLICAȚIILE SALE HEMATOLOGICE (Revista literaturii în domeniu)	
1.1 Definiția, date epidemiologice și istoricul	15
1.2 Abordarea etiopatogenetică a lupusului eritematos sistemic.....	17
1.3 Repererele conceptuale privind interpretarea manifestărilor clinice ale anemiilor în lupus eritematos sistemic.....	22
1.4 Pattern-ul anemiilor în lupus.....	23
1.5 Mecanismele fiziopatologice ale sindromului anemic în lupus eritematos sistemic.....	26
1.6. Concursul diferitor factori de risc extern în declanșarea și persistența lupusului eritematos sistemic	29
1.7 Instrumente moderne de evaluare a pacienților cu manifestări hematologice în lupus.....	31
1.8 Concluzii la capitolul 1.....	35
2. MATERIALUL ȘI METODELE DE STUDIU.....	36
2.1 Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu.....	36
2.2 Tehnicile de investigaee clinică și instrumentală utilizate.....	39
2.2.1 Metode generale de examinare.....	40
2.2.2 Metode speciale de examinare.....	41
2.3 Instrumentele de evaluare a lupusului eritematos sistemic aplicate.....	45
2.4 Metode de evaluare statistică utilizate.....	49
3. CUANTIFICAREA CLINICO-PARACLINICĂ A SINDROAMELOR HEMATOLOGICE ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC	51
3.1 Particularitățile tabloului clinic și parametrilor paraclinici la pacienții cu lupus eritematos sistemic.....	51
3.2 Parametrii pacienților cu lupus eritematos sistemic evaluați conform scalei SLAM.....	54

3.3 Parametrii și caracterele celor două loturi de pacienți cu LES analizați în dependență de prezența anemiei.....	66
3.4 Compararea indicilor de activitate a bolii după SLAM cu cel al lezării organice apreciat de SLICC/ ACR	74
3.5 Eritropoietina cercetată în suprapunerea cu alte variabile examinate la pacienții cu LES.....	77
3.6 Caracteristicile pacienților cu anemie în LES corelate cu prezența sindromului antifosfolipidic.....	84
3.7 Factorii de risc pentru dezvoltarea manifestărilor hematologice la pacienții cu LES.....	91
3.8 Internarea pacienților pe anotimpuri.....	94
3.9 Patternul implicării hematologice în LES.....	95
3.10 Rezultatele evaluării calității vieții pacienților examinați în cadrul studiului nostru.....	100
3.11 Prognozarea incidenței și a prevalenței lupusului eritematos sistemic.....	104
3.12 Concluzii la capitolul 3.....	107
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....	108
CONCLUZII GENERALE.....	117
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	118
BIBLIOGRAFIE.....	119
ANEXE	
Anexa 1 Indicele de activitate a bolii SLAM	134
Anexa 2 Indexul afectării organice la pacient cu lupus eritematos sistemic (SLICC/ACR).....	137
Anexa 3 Chestionarul SF-36 de apreciere a calității vieții.....	138
Anexa 4. Certificate de inovator.....	141
Anexa 5. Acte de implementare a rezultatelor științifice.....	144
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	151
CV AUTORULUI.....	152

ADNOTARE

Samohvalov Elena, „Spectrul anemiilor în lupusul eritematos sistemic la femei”, teză de doctor în medicină, Chișinău, 2012. Lucrarea este expusă pe 118 pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, revista literaturii, 3 capitole, concluzii și recomandări practice, indicele bibliografic citează 188 de surse literare. Teza este ilustrată cu 26 tabele, 18 figuri, 5 anexe. Rezultatele obținute au fost relatate în 20 publicații științifice, 3 certificate de inovator.

Cuvinte cheie: lupus eritematos sistemic (LES), instrumente de evaluare a bolii, teste hematologice, factori de risc, anemia bolii cronice, calitatea vieții.

Domeniul de studiu: reumatologie. **Scopul studiului:** Studierea tipurilor de anemie în cadrul lupusului eritematos sistemic în confruntare cu activitatea bolii și impactul asupra calității vieții pacienților. **Obiectivele studiului:** Particularizarea tabloului clinic, activității bolii prin aplicarea scorului SLAM și elucidarea semnificației diagnostice a parametrilor paraclinici la pacienții cu LES și anemie; estimarea valorii diagnostice a feritinei și eritropoietinei pentru diagnosticul anemiei bolii cronice la pacienții din studiu; conturarea formelor de anemie și suprapunerea cu nivelul de activitate și indexul lezării organice; aprecierea calității vieții la pacienții cu lupus eritematos sistemic și anemie. **Metodologia cercetării științifice:** s-a fundamentat pe tehnici moderne: anchetarea, examinarea clinică a pacienților, investigații paraclinice, cercetări speciale (determinarea nivelurilor feritinei, eritropoietinei, Fe seric), procedee statistice. **Noutatea și originalitatea științifică:** De pe pozițiile unui studiu analitic au fost evaluate în ansamblu tabloul clinic și paraclinic la pacienții cu LES și anemie. O inițiativă de premieră a fost evaluarea activității bolii după un instrument specific pentru diagnosticul anemiei – SLAM. Lucrarea a delimitat și specificat spectrul anemiilor prezente în evoluția LES atât prin utilizarea indicilor clasici – hemoglobină, hematocritul, ferul seric, feritina, cât și unor teste mai noi - eritropoietina. **Problema științifică importantă soluționată în teză.** Au fost evidențiate tipurile anemiilor la pacienții cu lupus eritematos sistemic. A fost elucidat rolul eritropoietinei în patogenia anemiei bolii cronice. **Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării:** rezultatele studiului au argumentat utilitatea și informativitatea instrumentelor contemporane și a metodelor clasice de evaluare a anemiilor lupice, studiul a emis prototipul sistemului integrat de evaluare a pacientului cu dereglări hematologice, prin evidențierea tipurilor de anemii în cadrul LES, instrumentelor de evaluare, a activității bolii și de estimare a calității vieții lor. **Rezultatele cercetării au fost implementate:** principiile celor demonstrate de studiu au fost valorificate în procesul de instruire la Catedra Medicină Internă N3, se aplică în practica cotidiană a secției IV a Institutului de Cardiologie și în Clinica de Asistență Medicală Primară a USMF “Nicolae Testemițanu”.

РЕЗЮМЕ

Самохвалова Елена, “Спектр анемий при системной красной волчанке у женщин”. Диссертация на соискание научной степени доктора медицины. Кишинэу, 2012. Работа представлена на 118 страницах основного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографии, включающей 188 источника, 5 приложений, иллюстрирована 26 таблицами и 18 рисунками. Полученные результаты были опубликованы в 20 научных работах, 3 новаторских сертификата. **Ключевые слова:** системная красная волчанка (СКВ), инструменты для оценки заболевания, гематологические тесты, факторы риска, анемия хронического заболевания, качество жизни. **Область исследования:** ревматология. **Цель и задачи исследования:** изучение особенностей клинической картины, активности заболевания при помощи SLAM и выявления диагностической значимости параклинических параметров у больных СКВ и анемией, оценка диагностического значения уровня ферритина и эритропоэтина для диагностирования анемии хронического заболевания у исследуемых пациентов, контурирование различных форм анемий и их сопоставления с уровнем активности и спектром органических поражений, определение качества жизни у больных с СКВ и анемией. **Методология научного исследования:** в данном исследовании были применены следующие методы исследования: анкетирование, клиническое обследование, параклинические исследования, специальные методы исследования, инструменты для определения эволюции заболевания, гематологические лабораторные тесты, статистическая обработка. **Научная новизна:** в ходе аналитического исследования установлены общие особенности клинической и параклинической картины у больных с СКВ, ассоциированной с анемией. Новой инициативой было применение специфического инструмента SLAM, так же спектр анемий был прослежен с помощью классических показателей – Hb, Ht, VSH и современного теста – эритропоэтина. **Теоретическая и практическая значимость работы:** результаты исследования показали достоверность и информативность современных методов оценки состояния пациентов с анемиями при СКВ в Республике Молдова. **Прикладная значимость:** проведённое исследование предложило прототип интегральной модели обследования пациентов с гематологическими нарушениями, посредством определения особенностей клинικο-динамических проявлений анемий при СКВ, инструментов для оценки, гематологических тестов и определение качества жизни. **Внедрение в практику:** результаты исследований нашли применение в процессе подготовки студентов на кафедре Внутренних болезней N3, Университетской клиники Гос Мед Университета «Н.А.Тестемицану» и в повседневной практике IV-го отделения Института Кардиологии.

SUMMARY

Samohvalov Elena, "Spectrum of anemias in systemic lupus erythematosus in women". Doctoral degree thesis in medicine, Chisinau, 2012. The thesis contains introduction, literature review, 3 chapters, conclusions and practical recommendations, it is presented on 118 pages of typed text, illustrated with 26 tables and 18 diagrams, reference list quotes 188 sources and 5 appendices. The results of the thesis were published in 20 scientific works, 3 innovator certificates.

Key words: systemic lupus erythematosus (SLE), tools for disease, haemathological tests, assessment risk factors, anaemia of chronic disease, quality of life. **Domain of research:** rheumatology. **Aim of study:** studying the types of anaemia in systemic lupus erythematosus, associated with and disease activity, index of organic disturbances and their impact on quality of life. **Study objectives:** particularities of clinical features, estimation of the disease activity by SLAM and determination of the diagnostic importance of the investigations parameters in patients with anaemia in SLE, estimation of ferritin and erythropoietin diagnostic importance for anaemias evaluation in patients from our study, detection of the whole spectrum of different forms of anaemia and their overlap with disease activity and variability of organic lesions, quality of life scoring in patients with anaemia. **The methodology of scientific research:** the research methods used in the study: survey, clinical examination of patients, laboratory investigations, special investigations (level evaluation of ferritin, erythropoietin, Fe serum), statistical methods. **The scientific novelty and originality:** there was performed a analytic integral evaluation of the peculiarities of a whole clinical and laboratory features in patients with lupus associated with anemia. An initiative was applying of new a specific instrument - SLAM. There will be evaluated spectrum using classic indicators of anemia - Hb, Ht, ESR and modern tests - erythropoietin. **Theoretical value:** The results of the research have proved utility and informational value of the modern methods of diagnostic evaluation of anaemia in SLE patients from Republic of Moldova. **The important scientific problem solved in the thesis.** Were identified types of anemia in patients with systemic lupus erythematosus. It was elucidated the role of erythropoietin in the pathogenesis of anemia of chronic disease. **The theoretical and practical importance:** There was elaborated a complex assessment model for patients' evaluation with hemathological deregulations, through the clinical course manifestations of the anaemia in SLE, evaluation tools, haemathological tests, questionnaires for quality of life assessment. **Practical implementation:** The results of the study have been implemented in educational process at the Internal Medicine Nr. 3. Department of the State Medical and Pharmaceutical University "Nicolae Testemițanu", and in practical work of the 4th Department of the Institute of Cardiology.

LISTA ABREVIERILOR

ABC – anemia bolii cronice

aCL – anticardiolipina

ACR – Colegiul American de Reumatologie (American College of Rheumatology)

Anti ADN – anti acidul desoxiribonucleic

ANA – anticorpi antinucleari

Ch – Colesterol

ECG – electrocardiografia

EcoCG – ecocardiografia

GCS – glucocorticosteroizi

Fe- fier

Epo- eritropoietina

Hb - hemoglobina

HDL – lipoproteina cu densitatea înaltă

Ht - hematocritul

HTA – hipertensiune arterială

IMC – indexul masei corporale

LDL – lipoproteina cu densitatea joasă

LES – Lupusul Eritematos Sistemic

PCR – proteina C reactivă

RUV – raze ultraviolete

SAFL – sindromul antifosfolipidic

SLAM - Systemic Lupus Activity Measure (Măsurarea Activității Lupusului Sistemic)

SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinic/ACR

SF-36 – short form-36

VAS – Scala Vizual Analogică

VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei. Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală autoimună severă cu grave implicații medico-sociale definite atât de potențialul invalidant major, de evoluția progresivă și greu pretabilă la terapia specifică, cât și de multiplele necunoscute ce mai planează vizavi de etiologia și factorii ce o întrețin și amplifică pe parcurs. Lupusul este o boală ubicuitară, prezentă în toate zonele geografice, dar care se prezintă ca incidență, evoluție și pronostic dependentă de factorii demografici, situația socio-economică și componența etnică a populației.

Conform unor statistici recente oferite de Bertias (2008) [52], incidența bolii ar constitui un caz la 10 mii de persoane (variații 1,8-7,6 la 100 mii) pe an, iar morbiditatea/prevalența constituie circa 500 de pacienți la 1 mln. de persoane. Lupusul eritematos sistemic are o predilecție pentru sexul feminin, afectând preponderent populația tânără. Raportul femeii/bărbați este estimat de 5/1 și 10/1 [127]. Morbiditatea prin LES se înregistrează mai frecvent în intervalul de viață 25 - 45 ani, preponderent la femeile de vârstă reproductivă [159]. Ajunsă în 2011, Republica Moldova nu are încă acumulate date ce atestă incidența și prevalența lupusului eritematos sistemic.

Diagnosticul contemporan al LES se emite în baza criteriilor Colegiului American de Reumatologie (ACR) [89], utilizate ca un instrument sigur și de înaltă specificitate și sensibilitate pentru relevarea anormalităților hematologice.

Descrierea situației în domeniul de cercetare. În ultimele decenii au fost elucidate o serie întreagă de relevanțe inedite din spectrul manifestărilor hematologice în lupusul eritematos sistemic (LES), care este o maladie autoimună polisindromică și de etiologie încă necunoscută. Cert este că afectul se dezvoltă pe fundalul unor deficiențe complexe de imunoreglare, determinate genetic, care asociază hiperproducerea de autoanticorpi dotați cu o agresivitate specifică pentru propriile țesuturi [66, 53]

În literatură sindromul anemic afișat în contextul clinic al lupusului eritematos sistemic este raportat într-un cadru variațional destul de larg - de la 14 până la 80%. Patogenia sindromului anemic dezvoltat de către bolnavii lupici este complexă incomplet studiată. Mai frecvent este descrisă dezvoltarea anemiei hemolitice autoimune, asociată cu trombocitopenie și anemia din insuficiența renală cronică. Anemia rămâne în vizorul cercetătorilor prin frecvența ei înaltă la pacienții cu lupus eritematos sistemic (Valesini G., 2011) [170]. În cadrul bolii concomitent cu anemia fierodeficitară (AFD), anemia hemolitică autoimună (AHA) și mielotoxicitatea indusă de medicamente. Alte tipuri de anemii, cum ar fi aplazia pură de celule roșii (APCR), anemia B12 deficitară (AB12d), mielofibroza, anemia sideroblastică, sindromul

hemofagocitic și microangiopatia trombotică sunt forme rare descrise pe durata lupusului, se discută și anemia din bolile cronice (ABC). Prin supoziție activitatea redusă a eritropoietinei (Epo) este rezultatul hipoprodueției ei și a rezistenței induse la acțiunea eritropoietinei asupra celulelor eritroide, mecanism cărui i se atribuie un rol important în patogenia bolii cronice, constatate în cadrul diverselor boli cronice, inclusiv autoimune.

Anemia din boală cronică este de obicei un proces hipoproliferativ. De notat că studiile recente au pus în evidență faptul că rezistența la acțiunea eritropoietinei în bolile sistemice poate fi atribuită autoanticorpilor anti-eritropoietină (anti-Epo). Gradul de hipoproduecere a Epo și rezistența redusă la eritropoietină la pacienții cu lupusul eritematos sistemic ipotetic se asociază cu anemia bolii cronice.

Din considerente că anemia este o anormalitate hematologică comună în LES, diagnosticul lor este emis prin teste de laborator accesibile, însă un asemenea scenariu diagnostic nu poate releva tipurile de anemie care survin pe acest fundal de carențe complexe.

Ori, numai studierea detaliată a mecanismelor patogenetice ale bolii poate explica implicarea sistemului hematopoietic și poate direcționa conduita terapeutică în vederea amendării sau atenuării manifestărilor clinice, prevenirii complicațiilor, majorării supraviețuirii acestor pacienți și menținerii calității vieții lor.

Materialele raportate de către studiul LUMINA (2007) [50] în urma evaluării sindroamelor hematologice ce survin în lupusul eritematos sistemic reflectă multiple aspecte, cercetările fiind efectuate pe o cohortă multietnică de bolnavi. Există și o serie de alte studii realizate la acest subiect, dar care au vizat un număr redus de pacienți și deci evidențele relevate nu sunt concludente, iar datele prezentate nu se pot extrapola la pacienții din Republica Moldova.

Și cu referire la tipurile de anemii în corelare cu manifestările clinice și imunologice ce le anunță studiile efectuate nu se expun plener [174]. Cele mai multe din cercetările consultate de noi la etapa lecturilor ce au precedat inițierea prezentului studiu, sunt unanime când constată că anemia este decelată atât în etapele precoc, cât și pe durata evoluției lupusului eritematos sistemic și cum că această complicație se presupune a fi un predictor al activității bolii și lezării organice.

Chiar și la momentul actual, când prin utilizarea criteriilor de diagnostic și evaluarea activității bolii prin instrumente validate au fost elucidate mai multe aspecte ce țin de afectarea sistemului hematologic în contextul evolutiv al LES, această problemă rămâne o provocare pentru clinicieni, deoarece surprinderea precoc a dezechilibrelor hematopoietice este un

moment extrem de subtil și suscită experimentarea și dotarea respectivă a specialistului examinator.

Anume pe acest făgaș ne-am orientat atunci când am decis și noi să efectuăm un studiu în acest domeniu, iar drept obiectiv central ne-am propus următoarea formulă:

Scopul studiului. Studiarea tipurilor de anemie în cadrul lupusului eritematos sistemic în confruntare cu activitatea bolii și impactul asupra calității vieții pacienților.

Pentru realizarea acestor deziderate ne-am propus un set de obiective investigaționale

Obiectivele studiului:

1. Particularizarea tabloului clinic, activității bolii prin aplicarea scorului SLAM și elucidarea semnificației diagnostice a parametrilor paraclinici la pacienții cu LES și anemie
2. Estimarea valorii diagnostice a feritinei și eritropoietinei pentru diagnosticul anemiei bolii cronice la pacienții din studiu
3. Conturarea formelor de anemie și suprapunerea cu nivelul de activitate și indexul lezării organice.
4. Aprecierea calității vieții la pacienții cu lupus eritematos sistemic și anemie.

Metodologia cercetării științifice: a fost efectuat un studiu clinic randomizat în cadrul căruia au fost utilizate următoarele metode de cercetare: anchetarea, examinarea clinică a pacienților, investigații paraclinice, cercetări speciale (determinarea nivelurilor feritinei, eritropoietinei, Fe seric), procedee statistice.

Noutatea și originalitatea studiului:

De pe pozițiile unui studiu analitic au fost evaluate în ansamblu tabloul clinic și paraclinic la pacienții cu lupus eritematos sistemic și anemie. O inițiativă de premieră a fost evaluarea activității bolii după un instrument specific pentru diagnosticul anemiei – SLAM. Lucrarea a delimitat și specificat spectrul anemiilor prezente în evoluția lupusului eritematos sistemic atât prin utilizarea indicilor clasici – hemoglobină, hematocritul, ferul seric, feritina, cât și unor teste mai noi - eritropoietina.

Problema științifică importantă soluționată în teză. Au fost evidențiate tipurile anemiilor la pacienții cu lupus eritematos sistemic. A fost elucidat rolul eritropoietinei în patogenia anemiei bolii cronice.

Semnificația teoretică a lucrării.

Prin evidențierea particularităților clinico-evolutive ale sindroamelor hematologice prezente în contextul evolutiv al LES studiul a contribuit la formarea viziunii complexe în abordarea diagnostică și terapeutică a pacienților cu anemie din Republica Moldova. Studiul a emis ideea că identificarea precoce și subclinică a unor sindroame hematologice la bolnavii

suferinzi de lupo este de o importanță deosebită în practica medicală, pentru că astfel se pot opera corectivele necesare în conduita acestor bolnavi.

Valoarea aplicativă a lucrării

Rezultatele studiului au argumentat utilitatea și informativitatea metodelor de evaluare contemporană a pacienților cu manifestări hematologice în lupusul eritematos sistemic, care includ instrumente clinice, teste paraclinice, identificarea biomarkerilor specifici, metode imagistice, precum și chestionarul de apreciere a calității vieții. Pentru evaluarea activității bolii a fost valorificat și argumentat de utilitate indicele SLAM. Parametrii de calitate a vieții au fost examinați în viziunea impactului definit de implicațiile hematologice în lupusul eritematos asupra componentului mental și fizic. În temeiul recomandărilor și propunerilor elaborate a fost modelat un sistem integru de evaluare a pacienților cu afectarea sistemului hematopoietic în lupusul eritematos sistemic.

Rezultatele cercetări științifice ne-au permis implementarea la pacienții cu anemii a unui set definit de instrumente moderne de evaluare.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

- Metodologia de evaluare a pacientului cu afectarea sistemului hematopoietic în lupusul eritematos sistemic se cere fundamentată pe analiza particularităților de evoluție clinică la diferite etape ale maladiei.
- SLAM s-a prezentat drept un instrument util de evaluare a activității LES, deoarece include indicii ce relevă modificările hematologice
- Testele hematologice se cer operate în raport cu toți pacienții cu lupus eritematos sistemic pentru a surprinde precoce și a stabili tipul de anemie dezvoltat
- Evaluarea calității vieții conform chestionarului generic validat - SF-36 este utilă și indicată bolnavilor cu LES.

Implementarea rezultatelor științifice: principiile rezultatelor demonstrate de studiu au fost valorificate în procesul de instruire la Catedra Medicină Internă nr. 3 și Asistență Medicală Primară a USMF "Nicolae Testemițanu", în practica cotidiană a secției IV a IMSP Institutul de Cardiologie Clinica.

Aprobarea rezultatelor științifice

Rezultatele cercetării au fost raportate la diferite foruri de nivel național și internațional: Săptămîna a 31-a Uniunii Medicale Balcanice (Grecia, 2010); Conferința științifico-practică Mold Medizin & MoldDENT, Chișinău, 2010, Conferința a 8-a Europeană în Lupus (Porto, Portugal 2011); VI-eme Congres Africain de Rheumatologie (Algiers, Algeria, 2011); Zilele

Universității și Conferința Științifică Anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău 2010, 2011); 18-eme Session Scientifique Des Journees Medicales Balkaniques (Varna, Bulgaria, 2011).

Teza a fost de asemenea discutată, aprobată și recomandată spre susținere în ședința Catedrei de Medicină Internă № 3, USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 4 din 27.12.2011), la ședința Seminarului Științific de Profil specialitatea “Cardiologie și Reumatologie” (14.00.06) din cadrul ISMP Institutul de Cardiologie din 12.04.2012 (proces verbal nr. 4).

Publicații la tema tezei

Materialele studiului au fost reflectate în 20 publicații științifice, inclusiv 16 articole în reviste recenzate, 4 publicații de monoautorat, prezentări și comunicări rezumative la 2 conferințe științifice naționale și 4 congrese internaționale.

Cuvinte cheie: lupus eritematos sistemic, instrumente de evaluare a bolii, teste hematologice, factori de risc, anemia bolii cronice, eritropoietina, calitatea vieții.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza este expusă pe 120 de pagini de text electronic și constă din introducere, 3 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii, recomandări practice, adnotări, indici bibliografici (188 de surse), 5 anexe, conține 18 figuri, 26 tabele.

În introducere este descrisă situația în domeniul de studiu și argumentată actualitatea temei de cercetare. Sunt prezentate realizările dar și perspectiva de evaluare a pacienților cu lupus hematologic prin instrumente moderne. Sunt redate reperele conceptuale ale lucrării, care analizează opțiunile moderne de diagnostic al lupusului eritematos sistemic cu afectarea sistemului hematopoietic. Este motivată ipoteza de lucru, argumentat obiectivul central și trasate sarcinile de investigație, formulată succint noutatea științifică și valoarea aplicativă a rezultatelor obținute pentru știința și practica medicală.

În **Capitolul 1. Lupusul eritematos sistemic și implicațiile sale hematologice (Revista literaturii)** sunt relatate informațiile contemporane selectate din literatura de specialitate cu referire la problematica domeniului de interes investigational în abordarea diagnostică a lupusului hematologic. Sunt prezentate relatările vizavi de istoricul, datele epidemiologice și ipotezele etiopatogenetice ale maladii. S-au analizat publicațiile ce abordează subiectul manifestărilor clinice timpurii și semnele de afectare a organelor și sistemelor în contextul clinic al anemiilor. Au fost analizate viziunile contemporane în evaluarea pacienților cu diverse sindroame clinice ce specifică afectările sistemului hematopoietic. Este abordată metodologia aplicării instrumentelor de evaluare a pacientului cu anemia.

În **Capitolul 2. Materialul și metodele de cercetare** sunt redate caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu. Sunt expuse criteriile de eligibilitate, programele și metode de examinare realizate în procesul cercetării realizate. Sunt descrise metodele de utilizare și apreciere a datelor obținute prin instrumentele clinico- paraclinice de evaluare a pacienților cu lupus hematologic.

În **Capitolul 3. Cuantificarea clinico-paraclinică a sindroamelor hematologice în lupusul eritematos sistemic** sunt analizate tranșant și la esență rezultatele acumulate în cadrul cercetării efectuate. Sunt apreciate caracterele clinico - paraclinice ale pacienților cu și fără afectarea sistemului hematopoietic în cadrul lupusului eritematos sistemic, inclusiv interpretarea perioadei de debut a bolii. Au fost analizate manifestările clinice prin compararea rezultatelor între loturile cu și fără anemia formate. Autorul demonstrează diferențe în tabloul clinico-evolutiv al pacienților cu anemie și asocierea acestora cu parametrii clinico statutari ai lupusului eritematos sistemic. Sunt puse în evidență particularitățile genuriale ale maladiei. Tot în acest capitol sunt analizate rezultatele obținute prin aplicarea instrumentelor de evaluare. Este prezentată metodologia și analiza variabilelor clinice și paraclinice cu scop de selectare a unui set de indici cu valoare prognostică a maladiei. Descrierea rezultatelor obținute este argumentată și reprezintă în figuri și tabele.

Sinteza rezultatelor obținute este un compartiment de analiză, deliberări și confruntare a rezultatelor investigaționale proprii cu evidențele și opiniile raportate de literatura de specialitate cu referire la domeniul abordat.

1. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ȘI IMPLICAȚIILE SALE HEMATOLOGICE (*revista literaturii în domeniu*)

1.1 Definiția, date epidemiologice și istoricul

Lupusul eritematos sistemic (LES) este boală autoimună cu afectare multisistemică, de etiologie necunoscută cu manifestări clinice și paraclinice variate asociate cu hiperproducție de autoanticorpi și cu un potențial fatal major, inclusiv prin evenimente hematologice, caracter care reprezintă un domeniu de interes științific susținut și o problemă cu importante valențe medico-sociale [66].

Lupusul se înscrie printre cele mai grave maladii sistemice ale țesutului conjunctiv, boala fiind întâlnită în toate zonele climato-geografice. Incidența și prevalența bolii variază de la o zonă geografică la alta, iar studiile epidemiologice din ultimii ani constată, că LES nu este nici pe departe o boală rară, morbiditatea prin lupus fiind mai înaltă decât s-a presupus [10, 42, 67, 92, 149]. Deși este prezent pe toate continentele, atât incidența LES, cât și evoluția și pronosticul lui sunt definite de o serie de factori demografici, de statutul socio-economic și de componența etnică a populației. Conform studiului realizat de Aranow G. (2000) [42], incidența bolii ar fi de un caz în an la 10 mii de populație (variații între 1.8 și 7.6 la 100 mii). Și pentru prevalența bolii se apreciază variații între 32.8-200 cazuri la 100 000 populație în țările Europei de Nord, iar cel mai înalt indice se atestă printre afroamericani [54,87, 175]. Actualmente rata de supraviețuire la 5 ani a pacienților cu lupus atinge 90%, peste 10 ani trăiesc 82%. Progresele sunt evidente, deoarece în anii 50 ai secolului XX supraviețuirea la 5 ani era de numai 50% [72, 115, 187].

Istoria LES se divizează convențional în 3 perioade: *clasică*, *neoclasică* și *modernă*. Perioada clasică a început în Evul Mediu, când boala a fost recunoscută pentru prima dată prin descrierea manifestărilor dermatologice de doctorul Elphinger Anton în 1865 [85, 159]. Perioada modernă a început la 1948, când Hargraves a descris celulele lupice (LE) și fenomenul lupic, ce au aprofundat cunoștințele în fiziopatologia, manifestările clinice și anormalitățile paraclinice ale bolii și au sugerat modificări de esență în tratamentul bolii.

Termenul de lupus a fost utilizat pentru prima dată în secolul XIX și este atribuit medicului Roquerius, care l-a folosit în descrierea manifestărilor clasice de *malar rash*. Tratamentul adresat acestei maladii s-a inițiat în 1894 prin folosirea chininei, care s-a apreciat atunci ca fiind o terapie eficientă. Patru ani mai târziu la acest tratament s-au asociat salicilatele, care au crescut important beneficiul curativ. Dar până la era glucocorticosteroizilor (GCS) pronosticul curativ al LES era rezervat, decesul fiind determinat de afectarea progresivă a

multiplelor organe cu asocierea complicațiilor infecțioase. Primul steroid - cortizonul – utilizat în controlul inflamației artritei reumatoide, a fost elaborat de Hench Ph. și Kendall E. în 1949 și, fiind indicat inclusiv în tratamentul lupusului eritematos sistemic, a marcat un pas gigantic în istoricul reumatologiei [96, 186].

Lupusul este mai frecvent la femei, nu are o cauză cunoscută și are o legătură aparte cu câteva gene ale răspunsului imun. Unele sisteme afectate frecvent sunt reprezentate de sistemul nervos central și periferic, plămân, cord, rinichi, piele, seroase și elementele figurate ale sângelui. Multe alte sisteme pot fi afectate, deși cu o frecvență mai mică. Predominanța bolii la femei după pubertate nu poate fi explicată adecvat; oricum factorii patogenici includ hormonii sexosteroizi și hormonii gonadotropi, ca și prolactina. Alți factori de mediu, incluzând medicamentele, dieta și toxinele s-au găsit a fi implicați în patogenia LES [51, 88].

Lupusul este asociat cu gene ale răspunsului imun din complexul major de histocompatibilitate (MHC) clasa II, alelele HLA DR2 și DR3, care de asemenea au fost găsite mai frecvent în asociere cu anumite grupe de autoanticorpi. Pacienții cu deficiențe moștenite ale fracțiilor complementului (MHC III) pot dezvolta o formă de LES cu manifestări clinice specifice. Există câteva caracteristici nonimunologice de laborator ale LES, dar acestea nu sunt specifice. Cele mai specifice teste imunologice includ prezența limfocitelor citotoxice, precum și o varietate de autoanticorpi și anticorpi antinucleari pozitivi în mod constant (AAN) [126, 182].

LES este o boală complexă și adesea afectează un singur organ. Mai frecvent manifestările clinice sunt variate, suprapuse cu alte suferințe și sunt adesea discrete. Factorii patogenici ce produc LES rămân necunoscuți, însă sunt modificate multiple sisteme, nu doar sistemul imun. Acestea explică convergența unor anomalii aparent neînrudite și natura distinctă a patogeniei specifice de la pacient la pacient în această suferință foarte interesantă. Incidența LES variază de la 1,8 la 7,6 cazuri la 100.000 locuitori pe an. Creșterea incidenței LES este rezultatul modificării criteriilor de diagnostic și perfecționării metodelor de explorare [2, 103, 129].

Este cunoscută predilecția bolii pentru femei tinere, în special grupa de vârstă 15-45 ani, 90% dintre pacienți cu LES fiind femei. Raportul femei/bărbați este 9/1 între menarhe și menopauză și 3:1 în afara acestor limite. Agregarea familială a LES este sugerată de faptul că prevalența LES la rudele de gradul I ale femeilor cu LES este 6,8. Studiile pe gemeni au arătat o rată de concordanță mai mare la gemenii monoziگوți decât la bizigoți. La gemenii monoziگوți rata concordanței este 57%. Datele de laborator sunt de asemenea similare la pacienții care sunt gemeni monoziگوți. Aceste date sugerează existența unei gene autoimune operative care nu a fost identificată [5, 127, 135, 151].

1.2 Abordarea etiopatogenetică a lupusului eritematos sistemic.

Patogenia LES este complexă, leziunile tisulare fiind cauzate de autoanticorpi patogenici, complexe imune și limfocite-T. Caracteristicile care conferă patogenitate acestor proteine și celule sunt puțin înțelese. Se pare că pentru a rezulta factorii patogeni este necesară interacțiunea între multiple gene de susceptibilitate și genele adiționale ce le permit persistența. De asemenea se pare că factorii de mediu în interacțiune cu genele de susceptibilitate sunt necesari pentru a iniția sau perpetua boala în multe cazuri [43, 157, 178, 185]. Ca și în cazul altor boli autoimune, susceptibilitatea pentru LES depinde de gene multiple. Genele de susceptibilitate se definesc ca gene care cresc riscul relativ pentru boală, chiar dacă majoritatea oamenilor cu aceste gene sunt sănătoși. Bazându-se pe concordanța bolii la gemenii mono- și dizigoți, experții estimează că un individ trebuie să moștenească minimum 3-4 asemenea gene pentru a dezvolta boala. Argumentele pentru predispoziția genetică includ următoarele sugestii:

- o creștere de 3 până la 10 ori a incidenței manifestărilor clinice la gemenii monoziigoți față de cei dizigoți; faptul că 10-16% din pacienții cu LES au rude de gradul 1 sau 2 afectate de boală (rudele de gradul 1 au riscul relativ pentru LES de 8-9).

Stresul presupune în primul rând, modificarea unor componente mentale și comportamentale. Crește brusc activitatea sistemului nervos central ce controlează starea de veghe, alerta, starea psihică, atenția, concentrarea atenției și este inhibată activitatea vegetativă care controlează hrănirea și reproducerea. În răspunsul la stress se produc modificări fizice ale sistemului circulator, care redirecționează nutrienții spre organele activate. O reactivitate prea mare sau prea mică la stress poate produce sau poate contribui indirect la manifestări patologice [125, 158, 160, 170, 176]. Răspunsul la factorii de stress este mediat de factorul (hormonul) de eliberare a corticotropinei (CRH), de axa hipotalamo-hipofizo-suprarenal, dar și în alte arii ale creierului și în sistemul nervos periferic și are următoarele funcții:

- controlează starea de veghe, starea psihică și integrează sistemele de răspuns la stress;
- activează axa hipofizo-cortico-suprarenală, stimulând secreția ACTH și a corticosteroizilor;
- activează sistemul nervos simpatic, cu stimularea epinefrinei și norepinefrinei.

Corticosteroizii reglează toate componentele răspunsului imunitar și inflamator, chiar și creșterea și diferențierea timocitelor. Nivelul corticosteroizilor crește într-un interval de ordinul minutelor, după expunerea la factorul de stress. Rolul acestora este cel de a limita extensia răspunsului și a procesului inflamator. Amplitudinea lor excesivă poate să producă leziuni, inclusiv maladii autoimune.

Sexul este în mod evident de o mare importanță în susceptibilitatea pentru LES, care e predominant o boală a femeilor, în special în perioada lor reproductivă. Baza acestei predispoziții de sex nu este înțeleasă. S-a observat că bărbații și femeile cu LES au metabolismul testosteronului accelerat.

Estrona este hidroxilată în poziția C16 la bărbații și femeile cu LES, la rudele lor de gradul I, rezultând acumularea metaboliților 16-hidroxidați care au o activitate estrogenică crescută. Astfel bărbații și femeile cu LES au prea mulți hormoni estrogeni și prea puțini androgeni, dezechilibru ce le modifică sistemul imun spre un răspuns crescut [113,161].

Rolul *factorilor hormonal* este susținut și de predominanța bolii la fete. La fetele cu LES s-au constatat următoarele modificări: nivele crescute ale metaboliților estrogenilor, nivele crescute de prolactină și o metabolizare accelerată a testosteronului, comparativ cu cele întâlnite la fete sănătoase, iar administrarea de anticoncepționale a agravat boala, în timp ce administrarea de androgeni are efect benefic asupra bolii. Estrogenii pot favoriza apariția bolii prin creșterea reactivității imune cu apariția de autoanticorpi și prin scăderea clearance-lui complexelor imune [98, 104, 166].

Factori alimentari care au fost încriminați se rezumă la următoarele:

- alimentația cu germenii ce conțin un aminoacid aromatic, L-canavanina, care este un imunostimulator ;
- dieta bogată în calorii;
- aportul crescut de grăsimi saturate.

Un alt mecanism se poate constitui prin *anomaliile imunoreglării*. Pentru apariția bolii capacitatea de a produce subseturi de autoanticorpi și complexe imune patogenice trebuie să fie însoțită de incapacitatea de a le suprima. În lupusul modelat la animale, odată ce anticorpii au apărut, ei cresc în mod constant până la apariția leziunilor de organe și deces. La oameni, LES este mai frecvent caracterizat de perioade de exacerbare și remisiune, deși dacă pacientul nu este tratat de cele mai multe ori evoluția este defavorabilă. Oricum, toate mecanismele de reglare a anticorpilor s-au constatat deteriorate în cadrul LES.

Dintre anomaliile mai frecvent implicate ca fiind mecanisme de apariție sunt citate următoarele:

1. Mecanismul toleranței imune deficitar
2. Anihilarea inadecvată a complexelor imune datorită:
 - numărului scăzut de receptori pentru complement pe suprafața celulelor (eritrocite) din cauza fie a depleției, fie a determinării genetice a numărului scăzut sau a funcției scăzute.

3. Clearance-ul inadecvat al complexelor imune datorita fagocitozei mediate de deficiența complexelor Fc γ R. Această anormalitate se poate asocia cu HLA –DR2 sau DR3.

4. Supresarea inadecvată a celulelor B și T care dereglează producția de anticorpi și activarea celulelor T.

Dintre anomaliiile imune se întâlnesc:

- ***Autoanticorpii patogeni***

Toți indivizii produc numeroși anticorpi care reacționează cu moleculele self. Caracteristica repertoriului de autoanticorpi normali constă în faptul că majoritatea sunt IgM, au o afinitate slabă pentru antigenele self și au tendința să reacționeze încrucișat cu multiple antigene. Autoanticorpii patogeni sunt IgG, au afinitate crescută pentru antigenele self și au specificitate restrânsă. De asemenea izotipul de Ig care au capacitatea să fixeze complementul se pare că este patogen. Ig cu o încărcătură cationică au un avantaj patogen: ele se pot fixa nespecific de polianionii din membrana celulară, permițând activarea complementului ce determină lezarea acestor țesuturi și eliberarea de autoantigene suplimentare [107, 117, 164, 180].

Cu toate acestea, este dificil de prevăzut care autoanticorp monoclonal va fi patogen. Doi anticorpi monoclonali anti - ADN, fixatori de complement, IgG2a, cu afinitate înaltă au fost administrați la șoareci normali; unul cauzează nefrita și celălalt nu. Se pare că cel puțin unii anti - ADN patogenici se leagă de structurile renale; incluzând heparan sulfat, histone și collagen din membrana bazală glomerulară.

- ***Complexele imune patogene.***

Ca și autoanticorpii, unele complexe imune sunt patogene altele nu. Mărimea complexelor este importantă: complexe imune mari sunt epurate de către sistemul fagocitar mononuclear la prima lor trecere; complexe imune mici e mai probabil să se depună în țesuturi. Cantitățile excesive de complexe imune depășesc mecanismele de epurare. În final unele complexe imune se leagă de țesuturi deoarece au o încărcătură cationică sau deoarece anticorpul pe care-l conține are afinitate pentru țesutul respectiv. Se acceptă că complexe imune care leagă complementul sunt responsabile de multe din leziunile tisulare ce caracterizează LES. În timpul formării și depunerii lor este activat sistemul complementului; în succesiunea de activare din fracțiile de complement se detașează multiple peptide (C3a, C5a) cu calități proinflamatorii, vasoactive și chemotactice pentru polimorfonucleare. Afluxul de polimorfonucleare urmat de eliberarea enzimelor lizozomale determină leziunile inflamatorii observate în LES [59, 74, 106, 142].

• ***Celulele T patogenice***

Implicarea celulelor T în producerea directă a leziunilor tisulare în LES este probabil importantă. Deoarece 50 % din cei cu lupus cutanat subacut și anti- Ro (SS-A) nu au depozite de Ig sau complement la joncțiunea dermo-epidermică, la aceste persoane dermatita poate fi cauzată de celule T sensibilizate la Ro. Explicația clasică emisă pentru vasculită este depunerea de complexe imune în peretele vaselor, totuși unele celule T, probabil sensibilizate la antigenele celulelor endoteliale, pot produce vasculita fie independent, fie asociat cu anticorpii anti-granule de neutrofil.

Tabelul 1.1. Corelații între manifestările clinice și prezența autoanticorpilor, complexelor imune și a celulelor T în LES

Expresia clinică	Autoanticorpi	Complexe imune	Celule T
Nefrită	Anti-AND Anti-Ro Ids 16\6 GN2 Alte tipuri	+	+
Artrită		+	+
Dermatită	Anti-AND Anti-Ro d16\6		+
Vasculită	Anti-Ro	+	+
Afectarea SNC	Anti-neuronal Anti-prot.	+	

Schematic fenomenele patogenetice și manifestările clinice sunt cauzate de defectele apoptozei și anomalii imune. Defectele apoptozei sunt implicate în apariția fenomenelor autoimune. Expunerea la razele ultraviolete, terenul genetic și infecțiile cresc apoptoza celulelor. În timpul apoptozei antigenele nucleare și citoplasmice migrează la suprafața celulei, iar ruperea membranei bazale face ca porțiunea din fosfolipide din stratul intern al membranei să fie expuse suprafeței celulei. Apoptoza accelerată va furniza autoantigene ce vor stimula aparatul imun. Materialul apoptotic la pacienții cu LES este în exces și din cauza îndepărtării dificitare a acestuia. Factorii de mediu care acționează pe un teren genetic și hormonal predispus, contribuie la pierderea toleranței la „self” cu apariția anomaliilor imune [124, 153, 168].

Anomaliile imune implică limfocitele B, T, monocitele și o serie de citokine. Limfocitele B din sângele periferic al bolnavilor cu LES sunt crescute numeric și sunt hiperactive, și produce cantități exagerate și necontrolate de anticorpi cu specificități diferite. Limfocitele B din

sângele periferic al bolnavilor cu LES prezintă in vitro o capacitate de proliferare spontană de 8-9 ori mai mare decât cele de la subiecții normali. Hiperactivitatea limfocitelor B este moștenită, dar aceasta este accentuată și prin stimularea policlonală și cea antigenică specifică ca și prin dezechilibrul subpopulațiilor T [99, 101, 105].

Limfocitele T helperi (CD4+) au o importanță deosebită în apariția răspunsului autoimun. Perturbarea echilibrului de celule T helperi (CD4+) / T supresorii (CD8+) în favoarea subpopulației de T helperi (CD4+) favorizează cooperarea acestuia cu limfocitele B și producerea excesivă de autoanticorpi. Antigenele care determină producerea de autoanticorpi pot fi structuri de self sau structuri non-self. Structurile selfului (autoantigenele) pot fi antigene de suprafață, exprimate pe diferite celule, inclusiv pe limfocite, eritrocite, trombocite, componente ale membranei celulare (fosfolipide din stratul intern al membranei celulare), dar și structuri din nucleul și citoplasmă. Antigenele nucleare pot fi antigene asociate cromatinei (ADN dublu catenar, histone, cromatina) sau ribonucleoproteinei (U1RNP, Ro) [152, 165, 181].

Antigenele non-self pot aparține unor agenți infecțioși și pot induce apariția autoanticorpilor datorită unei similitudini antigenice între unii produși virali sau bacterieni și antigenele nucleare. Autoanticorpii prezentați la pacienții cu LES sunt extrem de heterogeni și determină distrugerii celulare atât prin reacții imune de tip II citotoxice, cât și prin cele de tip II prin complexe imune [136, 154].

Leziunile imune sunt produse prin anticorpii specifici și complexe imune. Determinantul antigenic este încorporat în structura membranei celulare sau se află fixat pe suprafața ei. Conjugarea antigenului cu anticorpu poate determina fixarea complementului, situație care duce la liza celulară. Celulele țintă sunt în special hematiile, leucocitele, trombocitele, dar s-au descris și anticorpi specifici față de celulele unor organe: rinichi, celule nervoase [84, 112, 118].

Complexele imune în mod normal sunt transportate de către hematii către sistemul fagocitar mononuclear datorită existenței pe suprafața lor a unui receptor pentru complementul CR1. La nivelul sistemului fagocitar mononuclear complexe imune atașate hematiilor sunt decuplate și fagocitate. În LES se constată o reducere a receptorilor CR1 pe eritrocit, posibil genetic determinată, care favorizează persistența complexelor imune în circulație și implică riscul depunerii lor tisulare. În timpul formării complexelor imune și depunerii acestora este activat sistemul complementului. În succesiunea de activare, din fracțiile de complement se detașează multiple peptide (C3a, C5a) dotate cu calități proinflamatorii, vasoactive și chemotactice pentru polimorfonucleare. Afluxul de polimorfonucleare, urmat de eliberarea enzimelor lizozomale, determină apariția leziunilor inflamatorii relevate în LES, iar structurile

tisulare cele mai expuse și mai profund interesate sunt vasele sanguine, glomerulul renal, tegumentul și plexul coroid [133, 137, 148].

1.3. Repere conceptuale privind interpretarea manifestărilor clinice ale anemiilor în lupus eritematos sistemic

O problemă majoră la pacienții cu LES sunt manifestările generale asociate bolii. Cele mai comune simptome includ oboseala, scăderea ponderală și febra, care frecvent sunt primele manifestări și, spre regret, adesea sunt atribuite altor cauze decât LES, formând baza unei greșeli de diagnostic.

Fatigabilitatea este cea mai frecventă și adesea cel mai invalidant simptom al LES și singurul care poate persista după tratarea unui episod acut. Pacienții aseamănă oboseală din LES cu o “gripă cronică”. Scăderea ponderală nu este obișnuită la pacienții cu LES, cu excepția unei malabsorbții cauzate de o suferință asociată. Anorexia se întâlnește la unii din pacienții ce asociază o afectare organică, precum în insuficiența renală, dar nu se întâlnește izolat în LES.

Febra din LES este de valori joase și doar arare depășește de 39°C. O ascensiune termică de peste 39°C impune căutarea unei cauze infecțioase. Pacienții care urmează imunosupresive și au febră trebuie evaluați diferit decât cei fără asemenea medicație, deoarece febra înaltă poate fi mascată sau estompată de către asemenea agenți.

Diagnosticul inițial de LES depinde de modul de prezentare clinică. Un studiu realizat la acest subiect arată că durata medie între apariția simptomelor și diagnostic este de 5 ani. Lupusul nu este întotdeauna evident la prima prezentare a pacientului și pot fi necesare urmărirea pacientului, examinarea clinică și evaluarea serologică pentru a confirma diagnosticul. Este aproape obișnuit ca pacienții să se prezinte cu manifestări izolate precum artralgia, fenomenul Raynaud, cu stare de hipercoagulabilitate, febră de origine necunoscută sau cu manifestări respiratorii precum dispneea și revărsatele pleurale [33, 38, 55, 79].

Variantele atât de neomogene de afișare clinică a LES pot face dificil diagnosticul. Starea pacientului este adesea diagnosticată greșit ca fiind o poliartrită reumatoidă, febră de cauza necunoscută sau fibromialgie sau pacientul poate cere un consult psihiatric pentru o afecțiune psihosomatică. Datele de laborator precum testul pentru sifilis fals pozitiv, scăderea numărului plachetelor, creșterea timpului parțial de tromboplastină sau leucopenie pot sugera multe alte boli mai frecvente decât LES.

Diagnosticul de LES este de fapt un diagnostic clinic care se bazează pe un istoric atent și un examen fizic amănunțit. Deoarece anticorpii sunt foarte frecvent asociați cu absența bolii,

ei înșiși nu pot pune diagnosticul, dar îl pot susține. Un istoric al ingestiei de medicamente este important, deoarece lupusul indus medicamentos reversibil reprezintă 10% din cazuri și este adesea întâlnit la pacienți vârstnici. Lupusul poate fi asociat cu alte suferințe care pot apare la membrii familiei pacientului. Acestea includ poliartrita reumatoidă, scleroza multiplă, purpura trombocitopenică idiopatică, febra reumatică “overlap syndromes” (ex. sindromul Sjogren), sclerodermia, bolile inflamatorii musculare [53, 86, 97]. La aceste boli există de asemenea o asociere cu antigenele HLA –D [77, 83, 102]. Mulți pacienți cu LES au o sensibilitate crescută la o varietate de agenți specifici, cum ar fi medicamentele din clasa sulfamidelor, care trebuie evitate în măsura posibilităților.

1.4 Pattern-ul anemiilor în lupus

În populația generală anemia se asociază cu o morbiditate crescută într-o mare varietate de condiții clinice. De exemplu, riscul perinatalogic înalt, anormalitățile de dezvoltare a copiilor, schimbările în statutul imunologic, riscul înalt al infecțiilor și patternul alterat al dezvoltării hormonale și metabolice, este asociat anemiei. Anemia este un factor de risc independent pentru dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare în populația generală [27, 34, 130, 146].

Anemia este o manifestare frecventă la pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES), incidența ei fiind raportată într-un cadru larg - 18-80%, poate și pentru că literatura de specialitate raportează cifre cu mari decalaje [17, 60, 119, 167]. Cert este anemia este prezentă la aproximativ jumătate dintre persoanele cu lupus activ.

Cele mai răspândite forme de anemie la acești pacienți sunt anemia din bolile cronice (ABC), urmată de anemia fierodeficitară (AFD), anemia hemolitică autoimună (AHA), anemia din insuficiența renală cronică și mielotoxicitatea indusă de medicamente, care sunt fenomene întâlnite în cadrul LES. Alte tipuri de anemii, cum ar fi aplazia pură de celule roșii (APCR), anemia B12 deficitară (AB12d), mielofibroza, anemia sideroblastică, sindromul hemofagocitar, și microangiopatia trombotică sunt forme rare descrise pe durata lupusului. Anemiile din boală cronică sunt de obicei procese hipoproliferative [58, 80, 100]. Activitatea redusă a eritropoietinei (Epo) este rezultatul producției reduse și rezistenței la acțiunea eritropoietinei asupra celulelor eritroide și joacă un rol important în patogeneza anemiei din boală cronică, observate în diverse boli autoimune. De notat că studiile recente au pus în evidență că rezistența la Epo-acțiune în bolile autoimune sistemice poate fi atribuită autoanticorpilor contra eritropoietinei (anti-Epo). Gradul de producere redusă și rezistența la eritropoietină, la pacienți cu LES este ipotetic asociată cu ABC [47, 143, 162].

În mod obișnuit, celulele roșii trăiesc doar 120 de zile (aproximativ 4 luni) și trebuie să fie în mod constant produse de către măduva. Cea mai comună explicație a anemiei este aceea că producția de celule roșii este redusă. Aceasta poate fi cauzată de o inflamație, probleme ale rinichilor (atunci când rinichii nu produc suficient hormon, eritropoetina, care stimulează măduva să producă mai multe celule roșii), deficiența de fier (fără de care nu poate fi produsă hemoglobina - deficiența de fier poate fi cauzată de sângerările menstruale sau de o sângerare intestinală cauzată de medicamentele nesteroidiene antiinflamatoare), sau direct de o scădere a măduvei osoase cauzată de anumite medicamente (cum este azatioprina și ciclofosfamidele). Sângerările intestinale pot fi evidente dacă scaunul este roșu sau maroniu, dar uneori sângerarea este atât de lentă încât este nevoie de analize speciale ale scaunului pentru a le detecta [48, 63, 110]. Anemia poate fi cauzată de o distrugere prematură a celulelor roșii, fiind numită anemie hemolitică sau, mai simplu, hemoliza. Uneori, pacienții cu hemoliza vor avea un aspect mai palid și în această situație nuanța galbenă a pielii și a ochilor nu semnifică existența unor probleme de ficat. Hemoliza este cauzată adesea de anticorpii specifici bolii care atacă eritrocitele, cauzând scoaterea acestora din circulație. Când este dublată de trombocitopenie este vorba de afecțiunea numită purpura trombotic trombocitopenică. Trombocitopenia, se întâlnește la 30-50% din pacienți, și cauzată fie de anticorpii antiplachetari sau de anticorpii antifosfolipidici. Ambii pot cauza trombocitopenie severă (<50.000). Ultimii răspund prompt la terapia cu corticoizi și alte imunosupresive. Transfuzia cu plachete este în general contraindicată în LES din cauza posibilității că pacientul să fie expus la noi antigene [50, 93, 114].

Fiind esențial pentru funcțiile organice, Fierul este foarte bine conservat de către organism, excreția normală a Fe fiind un proces foarte lent, realizat prin descumare epitelială și secreția intestinală.

Pe fundalul diferitor maladii epuizante, inclusiv infecțiile și procesul inflamator sistemic sunt afectate, adesea până la degradare, procesele de metabolizare și menajare a rezervelor de fier. În aceste situații se vorbește despre o anemizare prin boala cronică [26, 35, 46].

Anemii ale bolii cronice sunt și cele mai multe din sindroamele hematologice afișate în contextul evolutiv al lupusului eritematos sistemic. În anemia bolii cronice citokinele stimulează producerea hepsidinei - o proteină fazei acute, care distruge feroportina produsă de hepatocite, astfel că Fe nu poate să iasă nici din enterocit, nici din macrofag. Sub influența hepsidinei canalul principal de pătrundere a Fe se află în "capcană" [21, 39, 69]. Măduva osoasă în acest timp suferă de insuficiență de fier, cu toate că în organismul uman el ar fi în cantitate suficientă.

Este dereglată formarea eritrocitelor, scade durata vieții lor. Eritrocitele sunt produse în măduva osoasă sub influența eritropoetinei, dar în anemia bolii cronice citokinele inhibă producția eritropoietinei.

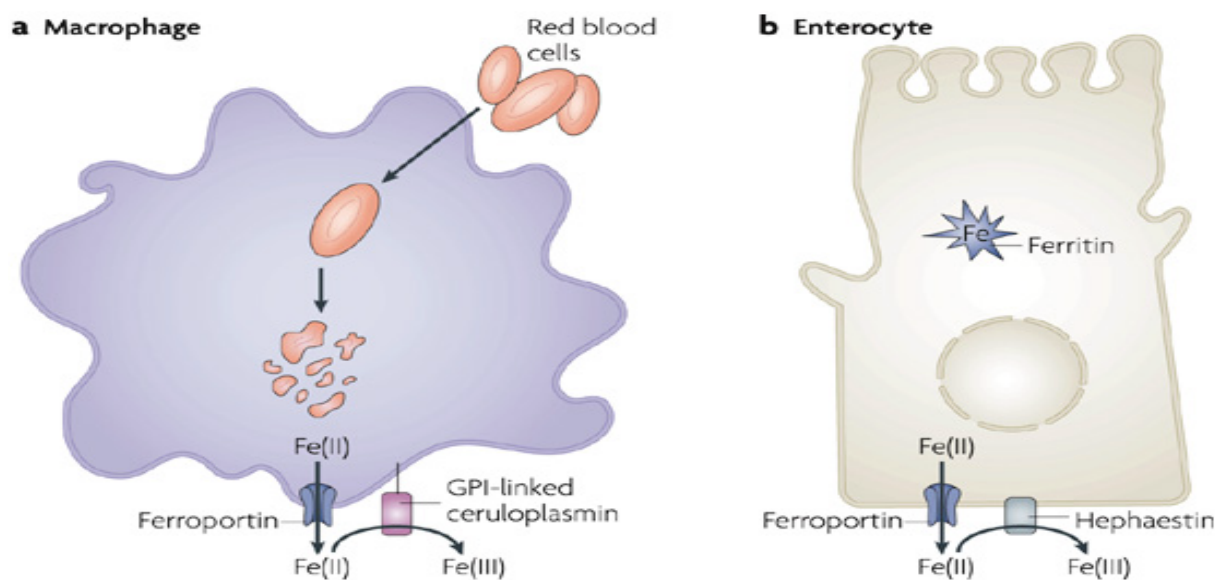


Fig. 1.1. Rolul hepsidinei în metabolismul Fe.

Anemia la pacienții cu LES este o manifestare comună având numeroase cauze: modificări la nivelul sistemului imun, urmate de activarea diferitelor citokine, sângerările digestive oculte din cauza consumului cronic de glucocorticosteroizi, diferitele tratamente medicamentoase, existența unor deficiențe enzimatică care predispun la o fragilitate a hematiilor, la care se adaugă, mai ales la persoanele vârsnice, dieta deficitară sau tulburările de malabsorbție. Uneori pot fi prezente două sau mai multe cauze, anemia fiind de etiologie plurifactorială. De aceea, stabilirea unui diagnostic complet și corect este important, având în vedere mijloacele terapeutice diferite [23, 81, 108].

Anemia din bolile cronice este determinată de un deficit „funcțional” de fier, cu utilizarea neadecvată a fierului endogen - caracterizată prin:

- hiposideremie, în ciuda depozitelor adecvate/crescute de fier (feritina serică crescută).
- citokinele inflamatorii:
 - * suprimă direct eritropoeza
 - * blochează răspunsul EPO la anemia rezultată (nivelul seric al EPO este mai mic decât în alte anemii de aceeași severitate)
 - * determină sechestrarea fierului în macrofage

* limitează cantitatea de fier transferinic necesar eritropoezei- în mod caracteristic, anemia este ușoară și asimptomatică- morfologic: normocitară/microcitară- sideremia și saturația transferinei sunt scăzute, sugerând deficitul de fier, dar concentrația transferinei nu este crescută sau este chiar scăzută.

Anemia poate fi măsurată și monitorizată în mai multe moduri, incluzând număratoarea celulelor roșii care relevă un nivel scăzut, un nivel scăzut al hemoglobinei sau al hematocritului. Fiecare medic are o preferință pentru utilizarea anumitor termeni. În esență, însă, anemia semnifică un nivel scăzut al hemoglobinei [11, 40].. Hemoglobina este proteina conținută de celulele roșii care transportă oxigenul de la plămâni spre țesuturile organismului. Oboseala, un simptom comun lupusului, este în general primul și cel mai întâlnit simptom al anemiei [14, 41, 111].

Diagnosticul unui deficit real de fier la un bolnav cu boală cronică poate fi deosebit de dificil deoarece: boala cronică poate determina hiposideremie în ciuda prezenței fierului îndeponate și poate determina creșterea feritinei serice chiar și în absența fierului din depozite - cel mai util parametru de diagnostic pare să fie raportul STfR /feritină.

- STfR și feritina se modifică în direcții opuse în cursul deficitului de fier, acest raport este extrem de sensibil la metabolismul fierului și poate diferenția anemia din bolile cronice de adevăratul deficit de fier, fie că acesta din urmă este sau nu însoțit de o boală cronică- raportul nu este util în caz de afecțiuni renale sau hemodializă, când saturația transferinei <20% și feritina < 100 μg/l indică necesitatea tratamentului cu fier [3,6, 44, 57].

1.5. Mecanismele fiziopatologice ale sindromului anemic în lupus eritematos sistemic

Anemia bolii cronice, cea mai frecventă comorbiditate la pacienții cu LES este o anemie normocromă, normocitară, ușoară (Hb<9,5 g/dl) sau moderată (Hb<8g/dl), hiporegenerativă. În fiziopatologia ei intervin citokinele, celulele SRE, modificări la nivelul homeostaziei Fe, anomalii ale producției de eritropoietină (Epo), răspunsul inadecvat la secreția de Epo, anomalii la nivelul progenitorilor celulelor eritroide și scăderea duratei de viață a eritrocitelor, precum și efectul toxic direct asupra progenitorilor prin formarea unor radicali liberi ca oxidul nitric (NO) și anionul superoxid (O₂) [9, 52, 95]..

Modificările la nivelul sistemului imun determină activarea limfocitelor T (CD3+) și a monocitelor, urmată de producția de citokine: interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), interleukina-10 (IL-10), factorul de necroză tumorală alfa (TNF-alfa), interferon-gama (INF-gama), care stimulează depozitarea Fe în macrofage și sinteza de Ft, având ca rezultat scăderea

Fe disponibil pentru eritropoieză. INF-gama, TNF-alfa și IL-1 prezintă în plus și efecte inhibitorii asupra proliferării și diferențierii progenitorilor eritroizi. TNF-alfa și INF-gama inhibă și producția de eritropoietină la nivelul rinichilor. IL-6 și IL-1 (responsabile în special pentru manifestările sistemice din LES, inclusiv anemia) a fost prima citokină descoperită cu implicații în stimularea secreției hepatice de hepcidină, această citokină fiind elementul esențial și în patogenia anemiei pacienților cu mielom multiplu, acționând independent dar și prin intermediul hepcidinei la producerea acesteia [90, 120].. Hepsidina reprezintă legătura dintre cele două mecanisme esențiale (imunologic și de tulburare a homeostaziei Fe) implicate în patogenia ABC.

În concluzie trebuie de evidențiat că nu sunt cunoscute cu exactitate cauzele anemiei din bolile cronice. S-a relatat că cele mai caracteristice forme de anemii sunt: anemia fierodeficitară (AF), anemia bolii cronice (ABC), anemia hemolitică autoimună (AHA), anemia din insuficiența renală cronică, B12 deficitară și alte forme. Boala este mai frecvent la femei, nu are o cauză cunoscută și are o legătură aparte cu câteva gene ale răspunsului imun. Unele sisteme afectate frecvent sunt reprezentate de sistemul nervos central și periferic, plămâni, cord, rinichi, piele, seroase și elementele figurate ale sângelui. Multe alte sisteme pot fi afectate, deși cu o frecvență mai mică.

Alte forme de anemii întâlnite în boala lupică includ:

Anemia hemolitică autoimună. Anemia hemolitică autoimună este un fenomen mai rar la pacienții cu lupus. Anemia hemolitică poate fi clasificată în 2 grupe majore: cu anticorpi la cald și la rece. AHA cu anticorpi la cald este mediată de anticorpi IgG care pot interacționa cu antigenii numai la temperatura de 37°C, pe când reacția cu anticorpi la rece se petrece la temperatura optimală de 4°C. Testul Coombs direct este pozitiv și implică unul dintre următoarele elemente care interacționează cu suprafața eritrocitului: IgG, IgG + complement fracții (C3/C4), complement [15, 68, 109]..

Referitor la alte dereglări hematologice așa ca **neutropenia** s-a dovedit că în lupus aceasta ar fi o anormalitate comună, ce amplifică riscul infecției secundare la pacienții cu LES, dar poate fi și un indice al stării de boală. Ultimele probe științifice au confirmat că limfopenia este o anomalie hematologică întâlnită frecvent în lupus.

Leucopenia. Este o perturbanță hematologică ce se dezvoltă la circa jumătate dintre pacienții cu LES, granulocitele circulante fiind scăzute datorită următoarelor cauze: granulocitopenia la distrucția periferică (anticorpi antigranulocitari, hipersplenism), disfuncția măduvei osoase, citopenia indusă de medicamente (azatioprina); limfopenia prin mecanisme non-imunologice (medicamentos induse), mecanisme imunologice (anticorpi antilinfocitari IgM dependenți, anticorpi nespecifici care interacționează cu limfocitele. Leucopenia apare la peste

50% din pacienții cu LES și se asociază cu granulocitopenie sau limfopenie. Anticorpii pot fi îndreptați împotriva ambelor tipuri de elemente figurate, cât și împotriva oricărui precursor al lor. Când sunt îndreptate împotriva celulei stem pot cauza anemie aplastică. Majoritatea leucopeniilor pot fi reversibile cu terapie imunosupresivă [12, 62, 122].. Leucopenia, adesea un bun indice de gravitate a activității bolii, poate să apară și ca răspuns la terapia citotoxică. Leucopenia și neutropenia sunt simptome foarte des întâlnite în cazul lupusului activ, dar rareori se atinge un nivel atât de scăzut încât să favorizeze apariția infecțiilor. Numărul de celule poate fi scăzut de azatiopirina, ciclofosfamida și alte medicamente. Prin urmare, numărul celulelor albe va fi întotdeauna monitorizat în perioada în care se urmează un tratament cu aceste medicamente. Dacă numărul de celule albe coboară prea mult, remediul este întreruperea sau scăderea dozei acestor medicamente. Atunci când au loc infecții în cazul lupusului, ele sunt mai mult cauzate de funcționarea defectuoasă a sistemului imunitar care nu este reflectată în analizele obișnuite de sânge [36,78, 110, 111].

Trombocitopenia. Trombocitopenia de formă ușoară (numărul de trombocite la 100.000 - 150,000 / μ L) este prezentă la 25-50% din bolnavii cu LES, cele cu mai puțin de 50.000/ μ L apar la doar 10%. Cea mai frecventă cauză a trombocitopeniei în LES este autodistrugerea trombocitelor. Consumul crescut de trombocite poate apărea ca rezultat al anemiei hemolitice microangiopatie sau în caz de hipersplenism. Alterarea producției de trombocite este indusă de medicamente (ca urmare a supresiei măduvei osoase). Mecanismul de bază este legarea imunoglobulinei de trombocite, după distrugerea în splină, ca și în purpura trombocitopenică idiopatică. Anticorpii împotriva trombopoietinei au fost detectați în serul bolnavilor cu LES și s-au corelat cu trombocitopenia [1, 29, 94].. Purpura trombocitopenică idiopatică poate fi primul semn al LES, urmat de alte simptome, care pot să apară mai târziu. În astfel de cazuri, prezența înaltă a titrului ANAS de antigen nuclear ridică posibilitatea confirmării LES. Un examen amănunțit clinic și paraclinic în multe dintre aceste cazuri poate pune în evidență indicii suplimentare ale LES. Bolnavii cu Lupus suferă frecvent de osteoporoză, deoarece sunează riscul unei populații predominant feminine plus corticoterapia de durată [24, 138]..

Anticorpii specifici pentru factorii de coagulare se întâlnesc în LES și se asociază frecvent cu sângerare. Acești anticorpi sunt îndreptați cel mai adesea împotriva factorilor II, VIII, IX, XI sau XII. De asemenea se poate întâlni sindromul von Willebrand dobândit. Anticoagulanții lupici se întâlnesc obișnuit la pacienții cu LES și se asociază cu PTTs crescut moderat sau important. Această anomalie este însoțită de hipercoagulare și nu de sângerări importante. Sângele unui pacient cu LES poate fi hipercoagulabil din alte câteva motive în afară de anticorpii procoagulanți; acestea includ deficitele ereditare de factori C, S sau antitrombina III.

Pierderea urinară de antitrombina 3 la pacienții cu sindrom nefrotic conduce de asemenea la o stare de hipercoagulabilitate [4, 61, 179].

1.6 Concursul diferitor factori de risc extern în declanșarea și persistența lupusului eritematos sistemic

Prin însăși definiția uzual acceptată pentru lupus, prin care acesta ar reprezenta o boală autoimună policlonală, etiologia căreia trebuie interpretată ca fiind rezultatul interacțiunii dintre factori genetici și cei de mediu se admite concursul diferitor factori de risc extern în declanșarea și persistența procesului sistemic.

Factorii de mediu care determina LES sunt în general necunoscuți, cu excepția ultravioletoarelor (UV)-B (și uneori UV-A). Mai mult de 70% din pacienți sunt fotosensibili. Au mai fost implicați și alți factori ca ingestia unei salate (alfalfa sprouts) sau a unor chimicale ca hidrazinele. Cercetările pentru o boală indusă viral/retroviral au fost neconcludente [31, 71, 128]..

Fotosensibilitatea reprezintă o predispoziție pentru dezvoltarea unor leziuni cutanate în urma expunerii la radiațiile solare. În cadrul manifestărilor clinice ale lupusului eritematos cutanat, aceasta reprezintă un element de referință, fiind întâlnită mai ales în forma subacută. Radiațiile ultraviolete constituie un trigger important al proceselor inflamatorii și al formării de autoanticorpi. Ele sunt capabile să inducă sinteza de citokine precum TNF α și IL-1 în keratinocite și în limfocite [8, 64, 123].. Astfel, se generează un răspuns inflamator la nivelul dermului și epidermului, în care sunt implicate atât celulele locale (endoteliale, fibroblaste, mastocite) cât și cele migratorii (monocite, limfocite).

Inițial, UVA (320-400 nm) și UVB (290-320 nm) induc, la nivelul keratinocitelor, sinteza de IL-10, respectiv IL-12. În timp ce prima determină imunosupresie și toleranță imunologică prin intermediul limfocitelor Th1, cea de a doua apelează la limfocitele Th2. Ulterior, are loc secreția de IL-1 și de TNF- α care duce la expresia crescută a moleculelor de adeziune (ICAM-1, selectina E, VCAM-1 pe suprafața keratinocitelor și celulelor endoteliale, recrutând celulele inflamatorii. TNF- α și IL-1 sintetizate determină secreția autocrină de TNF- α a keratinocitelor. Acesta va determina apoptoza și translocarea antigenelor intracelulare Ro și La la suprafața celulelor [7, 134, 150].. Drept urmare, va avea loc un fenomen de citotoxicitate mediata de anticorpi. Rezultatul va fi o rată foarte crescută a apoptozei keratinocitelor.

În cazul unui individ genetic susceptibil (persoana care are un deficit al fagocitarii și degradării celulelor apoptotice sau al sustinerii unui răspuns anti-inflamator corespunzător în

urma ingestiei materialului apoptotic), are loc hiperexpresia unei concentratii de structuri nontolerate. Daca un asemenea material acceseaza MHC II, in prezenta unor semnale costimulatoare corespunzatoare, va avea loc un raspuns imun primar impotriva antigenelor modificate, concretizat prin producerea autoanticorpilor. Odata ce imunizarea primara a avut loc, generarea repetata de molecule apoptotice (in timpul expunerii solare), va determina raspunsuri imune secundare. O parte din caile efectoare activate de raspunsul imun primar produc cantitati suplimentare de material apoptotic. Oponizarea materialului apoptotic de Ac anti-complexe ribonucleoproteice eficientizeaza captarea antigenelor si induce productia de citokine proinflamatorii, in detrimentul celor antiinflamatorii, potentand in continuare raspunsul imun.

Concluzionand, raspunsul imun determinat de prezenta antigenelor din piele modificate de radiatiile UV, constituie principalul mecanism patologic al leziunilor cutanate. Apoptoza celulara generata de iradiere detine un rol esential in inducerea si perpetuarea lupusului eritematos cutanat [37, 140, 155].. Producerea unei creme pentru combaterea tuturor radiatiilor ultraviolete ar usura enorm nu numai severitatea leziunilor dar, in special, activitatile zilnice ale bolnavilor de lupus eritematos cutanat. Pentru acestia, o banala plimbare in cursul unei dupa-amieze de primavara devine un adevarat supliciu, componenta psihologica fiind deloc neglijabila.

Pigmentarea imediată se dezvoltă la 10% din pacienții cu LES, mai ales că unii din aceștia suferă concomitent cu vitiligo.

Fotoîmbătrânirea sau Hiperplazia epidermică - îngroșarea epidermei, cu o ridare accentuată în zonele fotoexpuse apare la ore-zile de la expunere la UVB și UVC (mai puțin UVC) și durează 2-3 săptămâni.

Tabelul 1.2 .Spectrul razelor ultraviolete

Nume	Acronim	Lungimi de undă în nm	Energie foto
UV din apropiere	NUV	400–200 nm	3,10–6,20 eV
UV-A		380–315 nm	3,10–3,87 eV
UV-B		315–280 nm	3,87–4,43 eV
UV-C		280–100 nm	4,43–6,20 eV
UV din univers, Radiații prin vid	FUV, VUV	200–10 nm	6,20–124 eV
UV Extrem	EUV, XUV	31–1 nm	40–1.240 eV

Unele medicamente pot induce o boală asemănătoare lupusului, afectul fiind denumit lupus indus medicamentos, dar există diferențe de afișare clinică, precum și ca titru și componistică de autoanticorpi între un lupus indus medicamentos și lupusul spontan. Posibilitatea unui lupus indus medicamentos trebuie avută întotdeauna în vedere. Multe medicamente pot determina un sindrom asemanator lupusului printre care procainamida, hidralazina, izoniazida, clor-promazina, D-penicilamina, practolol, metildopa, chinidina, interferon a si posibil hidantoina, ethosuximide si contraceptivele orale [13, 75, 141].. Sindromul este rar cu toate medicamentele expuse, cel mai frecvent întâlnindu-se la procainamidă și hidralazină.

Exista o predispozitie genetica pentru lupusul indus medicamentos, determinată în parte de rata acetilării medicamentului. Procainamida induce ANA la 50 până la 75% din indivizi in cate luni; hidralazina induce ANA in 25-30% din cazuri. 10 pana la 20% din indivizii cu ANA pozitivi dezvoltă simptome asemanatoare lupusului indus. Cele mai frecvente sunt manifestările sistemice și artralgiile; poliartrita și pleuropericardita apare în 25-50% din cazuri. Manifestările renale și ale SNC sunt rare.

Toti pacienții au ANA au anticorpi antihistone. Anticorpii anti-ADNds și hipocomplementemia se întâlnesc rar, ceea ce reprezintă un criteriu important în diferențierea lupusului indus medicamentos de lupusul idiopatic. Se poate intalni anemia, leucopenia, AL, aCL, trombocitopenia, crioglo-buline, factor reumatoid, VDRL fals pozitiv si test Coombs direct pozitiv [25, 56, 91].. Prima masura terapeutică este întreruperea administrării medicamentului incriminat; la cei mai mulți pacienți simptomele se ameliorează în câteva săptămâni. Dacă simptomele sunt severe se indică o cură scurtă (2 până la 10 săptămâni) de glucocorticoizi. Rar simptomele persistă peste termenul de 6 luni, în schimb ANA pot persista ani. Cele mai multe din medicamentele cunoscute a induce lupus se pot administra în siguranță la pacienții cu LES idiopatic.

1.7. Instrumente moderne de evaluare a pacienților cu manifestări hematologice în lupus

Sindromul antifosfolipidic se caracterizează prin tromboze arteriale și venoase (adesea multiple) și avorturi spontane recurente, frecvent însoțite de trombocitopenie. Serologic este caracteristică prezența anticorpilor antifosfolipide (aPL) și anume anticoagulanții lupici (LA), anticorpii anticardiolipine (aCL) sau anticorpii împotriva altor fosfolipide încărcate negativ (ex. fosfatidilserina, fosfatidilinozitol, acidul fosfatidic). Un test fals pozitiv pentru lues și anticorpii

împotriva altor fosfolipide precum fosfatidiletanolamina sau împotriva mitocondriilor (tipul M5) pot de asemenea fi întâlniți ocazional la pacienții cu acest sindrom [16, 28, 45]..

Pentru detectarea aPL sunt utilizate trei metode de bază. Cele mai vechi teste sunt cele care detectează rezultatele fals pozitive pentru lues. Testele serologice pentru lues includ VDRL (*Veneral Disease Research Laboratories*) testul Wasserman (fixarea complementului). Pacienții care au testul serologic pozitiv pentru sifilis, dar la care sunt negative testul de absorbție a anticorpilor antitreponema cu fluorescența (FTA-ABS) sau testul de imobilizare pentru *Treponema pallidum* se consideră că au testul serologic pentru sifilis fals pozitiv. Al doilea grup de teste constau în inhibarea coagulării *in vitro* cauzată de LA. Aici intră timpul parțial de tromboplastină (PTT), timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT). Al treilea grup cuprinde teste imunologice ce utilizează fosfolipide purificate ca antigene, cel mai frecvent utilizate fiind cardiolipinele [30, 145, 169, 184].

Se pare că testele pentru LA și aCL detectează anticorpi cu specificitate încrucișată, dar rezultatele acestor teste diferă destul de frecvent, astfel încât pentru decelarea tuturor persoanelor cu sindrom antifosfolipidic se recomandă efectuarea ambelor teste.

Sindromul antifosfolipidic poate fi întâlnit la pacienți fara nici o manifestare clinică sau de laborator a unei alte boli (sindrom antifosfolipidic primar) sau asociat cu altă boală (sindrom antifosfolipidic secundar), cum ar fi LES, o afecțiune “lupus-like”, alte anomalii autoimune, neoplasme, sindroame induse de medicamente, infecții (de exemplu HIV) [18, 65, 116].

În cadrul complicațiilor asociate aPL intră situația în care evenimentul trombotic afectează predominant vasele mici (microangiopatie trombotică) sau cuprinde atât vasele mici, cât și pe cele mari – așa-numitul sindrom antifosfolipidic catastrofic. Acesta definește o situație critică extremă, în care multe organe sunt afectate în mod acut pe o perioadă de zile-săptămâni [22, 49, 131]..

Trombozele venoase din sindromul antifosfolipidic afectează de regulă venele profunde ale membrelor inferioare și mai rar - venele axilare, renale, cave, hepatice sau retiniene. Tromboflebitele recurente pot fi prima manifestare a bolii și se complică uneori cu embolie pulmonară. Trombozele arteriale afectează în special arterele cerebrale și excepțional marele trunchiuri arteriale. Pentru punerea diagnosticului de sindrom antifosfolipidic pacientul trebuie să prezinte cel puțin o manifestare clinică și una de laborator pe parcursul bolii. Testul pentru anticorpi antifosfolipide trebuie să fie pozitiv la cel puțin două recoltări făcute la intervale de peste 3 luni. Sângele este în mod frecvent afectat în cazul lupusului, iar afecțiunea poate fi gravă, astfel că hematologii sunt de multe ori solicitați să se implice în evaluarea și tratarea

pacienților cu lupus eritematos sistemic [19, 32, 70]. Principalele aspecte hematologice urmărite sunt:

- *Anemia*: un nivel scăzut al hemoglobinei sau al celulelor roșii;
- *Tromboza*: un exces de coagulare a sângelui;
- *Transfuzii de sânge*;
- Testarea *măduvei osoase*.

Pentru aprecierea **activității bolii** la pacienții cu anemie în lupus eritematos sistemic este aplicat un instrument contemporan - **SLAM** (*Systemic Lupus Activity Measure*) - este indice de măsurare a activității bolii la pacienții cu lupus eritematos sistemic ce reflectă starea a 23 parametri clinici și 7 de laborator este evaluat în puncte. Scorul posibil al acestui instrument variază de la 0-85 puncte. Spre deosebire de SLEDAI, indicele SLAM include nu numai semne obiective, parametri de laborator, dar și aprecierea nivelului de hemoglobină, hematocritului. Astfel, SLAM este considerat mai preferabil decât SLEDAI în aprecierea anemiei în LES [20, 73, 76] [anexa].

Componente ale SLAM: constituțional (căderea părului, fatigabilitatea), afectarea pielii, afectarea ochilor, sistemul reticuloendotelial, sistemul pulmonar, sistemul cardiovascular, sistemul gastrointestinal, sistemul nervos, sistemul articular, sistemul renal, teste hematologice, Hb, hematocrit, teste de laborator imunologice, VSH.

Pentru determinarea leziunilor organice la pacienții cu lupus eritematos sistemic, inclusiv și a celor cu implicarea sistemului hematopoietic, specialiștii apelează la indexul SLICC/ACR. **Indexul lezării organice (SLICC/ACR Damage Index)** (Systemic Lupus International Collaborating Clinic/ACR – SLICC/ACR), elaborat de Organizația Internațională de Colaborare Interclinică pentru studiul lupusului sistemic [163, 174, 177].. Acesta se calculează la examinarea pacientului în paralel cu BILAG. Suma afectării organice include starea a 12 sisteme: nervos, cardiovascular, plămâni, ochi, renal, gastrointestinal, locomotor, muscular, vasele periferice, pielea, organele genitale și sistemul endocrin. Scorul maxim acumulat poate fi de 20 puncte. Indexul lezării organice se majorează prin instalarea evenimentelor cerebro-vasculare, dar și a altor manifestări, inclusiv neuropsihiatrice - psihoze, tulburări cognitive accentuate, care se repercutează grav asupra indicilor de calitate a vieții pacienților vizați [49, 82, 132, 156].

Analizele consacrate calității vieții au devenit indispensabile pentru medicina modernă care abordează complex pacientul, inclusiv a celui afectat de infecția luoică, în evaluarea efectelor fizice, psihice și sociale ale bolii și asupra vieții zi de zi al pacientului, precum și în determinarea nevoilor de suport psihologic, fizic și social pe durata bolii. Literatura de specialitate afișează seturi de indici pentru reflectarea calității vieții ca de exemplu HAQ, SF-6D,

SF-12, SF-20 și SF-36. Chestionarul SF-36 se prezintă frecvent utilizat în evaluarea anemiilor. SF-36 este o formă scurtă, ușor de aplicat datorită cărui fapt este unul din cel mai vast utilizat instrument generic de evaluare a calității vieții și permite evaluarea respondenților cu diferite nozologii precum și compararea rezultatelor lor cu rezultatele din populația sănătoasă. SF-36 posedă o sensibilitate înaltă, este scurt, presupune 36 de întrebări, comod în aplicare și ușor de calculat. Include opt domenii: funcția fizică, funcția socială, limitarea rolului (de cauză fizică și emoțională), sănătatea mentală, energia, durerea somatică, starea generală de sănătate. Reflecția celor opt domenii este agregată de către componentul mental și cel fizic al chestionarului. Conform datelor literaturii chestionarul SF-36 posedă capacitatea de a evalua exhaustiv pacienții cu lupus, fapt pentru care persistă tentația de a evalua impactul afectării sistemului hematopoietic la pacienții cu LES [139, 144, 147].. Calitatea vieții joasă este determinată atât de sănătatea mentală, cât și de cea fizică prin predominarea celei mentale.

În pofida faptului că implicarea sistemului hematopoietic în lupusul eritematos sistemic este în vizorul specialiștilor, până la moment nu există un standard de investigații pentru diagnosticul acestei patologii. O serie de explorări clinice și de laborator sunt aplicate pentru a sprijini evaluarea clinică a pacientului cu anemie.

1.8. Concluzii la capitolul 1.

1. Conform datelor raportate în literatura de specialitate, incidența atingerilor hematologice în cadrul lupusului eritematos sistemic se estimează în intervale extinse – de la 14 până la 80% [54, 32].

2. Dintre pacienții cu LES circa 50 % dezvoltă modificări hematologice pe perioada primului an de boală. Cele mai frecvente sindroame hematologice sunt anemiile (14-80%), leucopeniile (50%) și trombocitopeniile (25-50%), dar în cadrul sindromului anemic sunt recunoscute mai multe tipuri de anemii [54].

3. Studiile realizate pe mapamond atestă testul de scor SLAM drept un instrument potrivit pentru evaluarea activității bolii, inclusiv aprecierea manifestărilor hematologice în lupusul eritematos sistemic.

4. În diagnosticul pacientului cu LES, care prezintă un eveniment hematologic, majoritatea autorilor citați consideră necesară aprecierea apartenenței sindromului anemic ca fiind o complicație a bolii sau a terapiei, ori dacă acesta reflectă o asociere la boala de bază.

5. Potrivit cercetărilor recente au fost recunoscute cel puțin trei mecanisme imunopatogenice de bază care sunt implicate în patologia hematologică în cadrul LES așa ca *vasculopatia*, hiperproducerea de *autoanticorpi* și generarea de *mediatori ai inflamației* [163].

6. Cercetările recente stipulează că prezența sindromului antifosfolipidic, afectarea renală și a sistemului nervos se pot interpreta drept factori de risc care se asociază cu dezvoltarea sindroamelor hematologice în LES .

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE STUDIU

2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu

În conformitate cu scopul și sarcinile investigaționale trasate ne-am selectat un lot de 110 pacienți cu lupus eritematos sistemic confirmat. 87 dintre pacienții investigați s-au conformat criteriilor de diagnostic pentru LES emise de Colegiul American de Reumatologie [89], ei constituind lotul de studiu de bază. Am avut un singur pacient de sex masculin, astfel că l-am exclus din cercetare pentru a evita necorelarea de gender [171]. Studiul s-a desfășurat în perioada 2009-2011 la Catedra Medicină Internă nr.3 USMF „Nicolae Testemițanu”, la baza clinică a IMSP Institutul de Cardiologie (director – acad. al AȘRM, prof.universitar, M. Popovici), în cadrul secției vicii cardiace (șef - dr. Ana Știrbul) .

Pentru examinarea și trierea pacienților s-au utilizat ***Criteriile de diagnostic pentru lupusul eritematos sistemic (ACR, 1997)***

1. *Rash malar*: eritem facial fix, plat sau în relief pe suprafețele malare cu tendință de limitare la șanțul nazo-labial.
2. *Eritem discoidal*: plăci eritematoase, cu cruste cheratozice, aderențe, cu astuparea foliculilor, uneori atrofie cicatriceală pe leziunile vechi.
3. Fotosensibilitate tradusă cu rash cutanat consecutiv expunerii la soare, semnalat de pacient sau medic.
4. *Ulcerații orale*: ulcerații orale sau nazofaringiene, de obicei nedureroase, depistate de medic.
5. *Artrită*: artrite periferice nonerozive, caracterizate prin durere, tumefacție și exsudat
6. *Serozită*:
 - a) pleurită, istoric de durere pleurală, frecătură pleurală sau revărsat pleural.
 - b) pericardită, sugerată de ECG sau auscultativ prin frecături pericardice sau prin identificarea lichidului pericardic.
7. *Afectare renală*:
 - a) proteinurie persistentă de $>0,5\text{g} / 24\text{ ore}$;
 - b) cilindri celulari, care pot fi și hematoci, granuloși, tubulari sau micști.
8. *Afectare neurologică*: a) convulsii; b) psihoză în absența administrării unor medicamente responsabile sau a dezordinilor metabolice ca uremia, acidocetoza sau dezechilibre electrolitice.
9. *Anomalii hematologice*: a) anemie hemolitică cu reticulocitoză, b) leucopenie $< 4000/\text{mm}^3$ la două sau mai multe determinări, c) limfopenie $< 1500/\text{mm}^3$ la două sau mai multe determinări, d) trombocitopenie de $< 100000/\text{mm}^3$ în absența altor cauze.

10. *Anomalii imunologice*: a) titru majorat de anticorpi anti-ADN dublu catenar, b) anticorpi anticardiolipinici pozitivi, c) anticorpi antinucleari anti-Sm sau testul la lues pozitiv (de cel puțin 6 luni)

11. *Anticorpi antinucleari (ANA)*: titru majorat de anticorpi antinucleari, identificați prin imunofluorescență sau prin orice altă tehnică echivalentă în absența medicamentelor cunoscute ce pot induce lupus.

Astfel, diagnosticul de LES s-a stabilit în prezența a patru și mai multe criterii ACR, prezente simultan sau succesiv la pacienții incluși în studiu.

Pacienții selectați pentru lotul de studiu au fost cercetați complex, datele obținute fiind incluse în tabele de codificare, conform unui protocol special elaborat de noi, care include date personale despre starea generală a pacientului, clinica, indicii paraclinici și instrumentele de evaluare a bolnavului reumatologic.

Pentru uniformizarea lotului de cercetare am elaborat

Criteriile de includere în studiu:

- Lupus confirmat prin criteriile ACR;
- Vârsta de peste 18 ani;
- Acordul pacientului;
- Tratament cu GCS;
- Pacienți asigurați medical

Criteriile de excludere din studiu:

- Tratament preexistent cu preparate de Fe
- Sarcină/ lactație
- Hepatite sau alte maladii autoimune active
- Infecții virale sau bacteriene active și confirmate
- Refuzul pacientului

Ulterior, pacienții au fost evaluați prin cercetări generale și speciale. Evaluările generale au presupus anchetarea, examenul clinic standard, antropometria pentru aprecierea indexului masei corporale. Cercetările de laborator clinice și biochimice au inclus: glicemia, urograma, ureea, creatinina, spectrul lipidic (Ch, LDL-Ch, HDL-Ch, TG), C3, C4, complexe imune circulante, proteina C-reactivă și factorul reumatoid. Investigațiile speciale au vizat aprecierea activității bolii, aADNdc, hemoglobina, leucocite, limfocite, trombocite, VSH, hematocritul, Fe seric, feritina serică, aprecierea nivelului eritropoietinei și evaluarea calității vieții.

Componentul hematologic al studiului a constatat în evaluarea criteriilor hematologice ale lupusului eritematos sistemic prin indicele de măsurare a activității bolii - **SLAM (Systemic**

Lupus Activity Measure), aplicabil pentru patologia hematologică, ce reflectă 23 parametri clinici și 7 de laborator, prezenți pe parcursul lunii precedente și atribuite LES. Aceștia au fost evaluați în puncte, scorul acestui instrument variind de la 0 la 20 puncte, SLAM, fiind considerat preferabil versus SLEDAI la aprecierea anemiei în cadrul lupusului.

În tabelul 2.1 sunt redate panoramic caracteristicile și semnalmentele clinico-statutare ale pacienților cu lupus incluși în studiul desfășurat de noi.

Tabelul 2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului general de studiu (n = 86)

Parametrii evaluați	Pacienți cu LES, abs.	Pacienți cu LES, %
Vârsta medie la debutul LES, ani	32.8±1.32 (intervale variaționale 18-62)	
Vârsta medie la momentul cercetării, ani	41.37±1.40 (intervale variaționale 21-65)	
Durata medie bolii, ani	8.6 ±0.87 (intervale variaționale 0.1-365)	
Vârsta la momentul cercetării, ani		
• sub 21	0	0
• de la 21 la 29	36	41.86
• de la 30 la 39	26	30.23
• de la 40 la 50	16	18.60
• > 50	8	9.30
Vârsta de debut a bolii, ani		
• sub 20	10	11.62
• de la 21 la 29	26	30.23
• de la 30 la 39	14	16.28
• de la 40 la 50	11	12.79
• > 50	8	9.30
Durata bolii, luni		
• sub 12	7	8.14
• de la 12 la 59	24	27.90
• de la 60 la 120	34	39.53
• de la 121	21	24.42
Evoluția bolii		
• acută	3	3.5
• subacută	63	73.3
• cronică	20	23.3

Din tabel rezidă, că vârsta de debut a variat de la 21 până la 62 ani (media de vârstă - 32.8 ± 1.32), dar mai frecvent boala s-a instalat la o vârstă tânără - între 21 și 39 ani. De notat, că vârsta medie a pacienților la momentul examinării a fost de 41.37 ± 1.4 (21-65 ani), ei având și o vechime mare a bolii - circa 8.6 ani. La momentul examinării pacienții aveau preponderent între 21 și 39 de ani și numai 8 depășite vârsta de 50 ani. Am fost interesați să analizăm durata bolii ce a reliefat decalaje semnificative - de la o lună până la 365 luni (30 de ani). În studiu au fost examinați pacienți cu durata medie a procesului lupic de 103 luni, 31 (36.04%) pacienți având vechimea procesului de la unu la 5 ani. Conform clasificării modelate de Nasonova V.A. (1972), la care am apelat la pacienții din studiul realizat de noi maladia mai frecvent a debutat și a evoluat subacut în 63 (73.3%) de cazuri, mai rar – aceasta a avut debut primar cronic - 20 (23.3%) și numai la 3 (3.5%) pacienți procesul lupic s-a instalat brutal, noi apreciindu-l fiind o evoluție acută a bolii. Astfel în studiu am inclus pacienții cu o vechime a procesului - peste 8 ani, preponderent cu evoluție subacută.

2.2 Tehnicile de investigare clinică și instrumentală utilizate

Pentru abordarea complexă a lotului de pacienți examinați, ne-am propus o cercetare holistică, conform designului studiului, aprobat în prealabil.

Examenul clinic a inclus evaluarea standard - pe organe și sisteme a pacientului reumatologic.

Anchetarea s-a efectuat conform unui protocol special elaborat de noi, care include atât date generale despre pacient, cât și acuzele, antecedentele ereditare și manifestările clinice la momentul examinării.

Examenul paraclinic a prevăzut realizarea și descrierea ECG în derivațiile standard și cele toracice, pentru evaluarea ritmului, depistarea tulburărilor de ritm și de conducere, prezența hipertrofiei. ECG a fost efectuată cu ajutorul electrocardiografului cu 3 canale Fukuda Denshi Cardimax x 326 U.

Ecocardiografia s-a practicat pentru diagnosticul pericarditei și dinamica ei, aprecierea funcției aparatului valvular și a funcției de pompă cardiacă, folosind ultrasonograful Siemens Sonoline Versa Plus.

USG organelor interne ca metodă de diagnostic, utilizată în cazurile supravegherii clinice a stării organelor interne, prezentând informație utilă despre implicarea organelor interne în procesul patologic, a fost efectuată la toți pacienții din studiu.

2.2.1 Metode generale de examinare

Anchetarea - s-a realizat conform unui protocol special elaborat de noi, care include date generale despre pacient, factorii posibili declanșatori, acuzele prezentate, antecedentele ereditare, manifestările clinice specifice - fotosensibilitate, livedo reticular.

Spectrul lipidic a inclus determinarea colesterolului total prin fotometrie enzimatică - lipoproteinele de densitate joasă (LDL-Ch), calculate după formula Friedewald, a lipoproteinelor de densitate înaltă (HDL-Ch) - prin fotometrie enzimatică și a nivelului trigliceridelor (TG) realizate prin metoda enzimo- fotometrică.

Complexele imune circulante - s-au titrat prin reacția de precipitare în soluție de polietilenglicol 3.75% fiind prezentați de unități de densitate optică (UDO).

Proteina C reactivă și factorul reumatoid- s-au determinat prin testul latex.

Complementul și fracțiunile acestuia C3 și C4 – constituie un indice important de diagnostic în multe afecțiuni ale țesutului conjunctiv. Hipocomplementemia este prezentă în afecțiunile asociate cu titre excesive de complexe imune, cum ar fi crioglobulinemia și LES. Există o asociere semnificativă între nivelele scăzute ale complementului și nefropatia lupică. De altfel, nivelele complementului scăzute pot fi uneori considerate ca predictor ai acutizărilor în lupus, multiple studii demonstrând o asociere strânsă între activitatea lupică și titrele reduse de complement [172].

Anticorpul aCL - izotipurile IgG și IgM au fost cercetați prin metoda imunoenzimatică, rezultatele s-au notat prin unități internaționale GPL (G-phospholipid) și MPL(M phospholipid). Limita de sus a normei s-a considerat 10 GPL pentru aCL, clasa IgG și 7 MPL - pentru aCL, clasa IgM.

Anticorpul anti ADN dublu catenar (aADN-dc) s-au determinat prin metoda imunoenzimatică cu setul „Orgentec Diagnostika” (Germania). Limita de sus a normei s-a considerat 20 U/ml.

Anticoagulantul Lupic (LA) este destinat detecției calitative a anticogulantilor lupici prin tehnica de neutralizare cu fosfolipide purificate în faza hexagonală.

Reacția Wasserman Fals Pozitivă se depistează în serul bolnavilor anticorpul anticardiolipidici. Reacțiile fals pozitive persistente sunt atestate în infecții cronice, boli autoimune (colagenoze, LES, anemia hemolitică, tiroidită Hashimoto etc.), uneori și la vârstnici.

INR+IP este un test, care explorează calea extrinsecă și comună a coagularii (factorii V, VII, X, protrombina și fibrinogenul).

Anticorpul antinuclear (ANA) s-a apreciat prin metoda de imunofluorescență indirectă. Drept substrat s-a folosit Hep-2. Testul s-a considerat pozitiv sub gradația 1.

Doza cumulativă de glucocorticoستيروizi (GCS) s-a calculat după doza de prednisolon administrat per os pe toată durata bolii, inclusiv puls terapia. Aceasta se considera joasă, dacă însuma 5 grame, medie - între 5 - 15 g și doză mare se considera cea de > 15 g de glucocorticoستيروizi.

2.2.2 Metode speciale de examinare

Examinarea de laborator are o importanță deosebită în diagnosticul proceselor patologice ale lupusului ca boală autoimună și a sistemului hematopoietic. Ne-am propus să realizăm analiza sângelui periferic, care surprinde manifestările bolii prin indicii cantitativi și calitativi ai elementelor figurate : (caracteristica morfologică a eritrocitelor, formula leucocitară, modificările morfologice ale leucocitelor, apariția celulelor patologice) și furnizează date semnificative pentru stabilirea diagnosticului maladiilor hematologice. Deasemenea am cercetat numărul reticulocitelor și trombocitelor [2].

Analiza generală a sângelui a presupus calcularea numărului de eritrocite și leucocite, Numărul de trombocite s-a calculat în frotiu la 1000 eritrocite și a hematocritului care reprezintă testul de bază pentru evaluarea anemiei. S-a efectuat și evaluarea nivelului de hemoglobină, a indicilor eritrocitari și a hematocritului pentru a confirma anemia. Hemograma completă s-a efectuat pentru a evalua global sistemul hematopoietic și prezența inflamației. O importanță deosebită am acordat studiului morfologic al eritrocitelor din frotiul sangvin, s-a analizat diametrul și forma eritrocitelor (prin calificativul de anizocitoză și poichilocitoză) precum și în conținutul hemoglobinei.

Hemoglobina este o moleculă tetramerică și conține fier cu structura porfirina. Fierul este capabil de legare reversibilă cu oxigenul doar în stare feroasă. Oxidarea fierului la starea ferică determina formarea de methemoglobina, care alterează absorbția și determină colorația maro a sângelui. Limitele normale ale hemoglobinei constituie 120-140g/l pentru femei.

Toate anemiile se manifestă, în primul rând, prin sindromul anemic, care de regulă îl face pe pacient să se adreseze la medic. Gradul de pronunțare al acestor simptome corelează în mare măsură cu gradul de anemizare. Majoritatea autorilor deosebesc trei **grade de anemizare**. **Gradul I** – conținutul hemoglobinei variază de la 91-110 g/l, **Gradul II** – valorile hemoglobinei variază 71-90 g/l, **Gradul III** – nivelul hemoglobinei variază de la 51-70 g/l [2].

Eritrocitele Numărul de eritrocite reprezintă testul de bază pentru evaluarea eritropoiezei. Eritrocitele au fost investigate prin măsurarea concentrației de hemoglobină și a hematocritului, iar pe baza lor analizorul calculează indicii eritrocitari: volumul eritocitar mediu (VEM), concentrația medie a hemoglobinei eritrocitare (MCHC), cantitatea medie de hemoglobină pe eritrocit (MCH), care caracterizează din punct de vedere calitativ populația eritocitară. Eritrocitele fiind cele mai numeroase celule din sânge și anucleate, asigură necesitățile respirației țesulare. Eritrocitele se consideră cele mai specializate celule din organismul, principală lor funcție constând în transportul O_2 de la plămân spre țesuturi și transferul CO_2 de la țesuturi la plămân, realizat prin intermediul hemoglobinei din eritrocite. Forma eritrocitelor de disc biconcav le conferă un raport de volum/suprafață optim pentru schimbul de gaze și le asigură acestora deformabilitatea în timpul traversării microcirculației. Numărul de eritrocite ca parametru singur are valoare diagnostica nesemnificativă, deaceia evaluarea corectă a masei de eritrocite a organismului s-a făcut prin corelație cu hematocritul. Intervalele variaționale ale eritrocitelor în normă constituie $3.9-4.7 \cdot 10^{12}/l$.

Hematocritul - reprezintă volumul de globule roșii raportat la volumul de sânge, exprimat în procente. Hematocritul s-a determinat în cadrul analizei de sânge, valoarea lui fiind utilizată la determinarea unor indici eritrocitari ca volumul eritocitar mediu (VEM), concentrația medie a hemoglobinei eritrocitare (MCHC), cantitatea medie de hemoglobină pe eritrocit (MCH). Hematocritul coroborat cu indicii eritrocitari citați s-a utilizat în diagnosticul diverselor tipuri de anemii.

Fierul seric s-a determinat prin metoda colorimetrică și a permis diagnosticul deficitului de fier. Conținutul fierului seric s-a calculat în raport cu norma care este de sub $7.16-26.85 \mu mol/l$. De menționat faptul, că este deosebit de importantă colectarea corectă a sângelui pentru determinarea fierului seric în eprubete clătite cu apă distilată și pregătite în mod special. De notat că eprubetele spălate cu apă obișnuită conțin urme de fier, ceea ce eronează rezultatul conținutul probei la fierul seric. O altă cerință pe care am respectat-o a prevăzut ca bolnavul, de la care se va evalua conținutul fierului seric, nu trebuie să administreze preparate de fier cel puțin 5 zile [173].

Conținutul feritinei în ser facilitează diagnosticul extemporaneu al deficitului de fier în perioada prelatentă. Feritina este markerul diagnosticului anemiei fierodeficitare, iar metodă de latex-test este validată pentru evaluarea depozitelor de Fe. Feritina a fost cercetată în ser, utilizând anticorpii policlonali la feritină, absorbiți pe particulele de latex. Normele stabilite constituie $10.00-160.00 g/l$. Valorile de sub $10.00 g/l$ au fost considerate joase.

Eritropoietina (Epo) este un hormon glicoproteic, care induce producția de eritrocite la nivelul măduvei osoase. Aceasta s-a apreciat prin metoda imunochimică cu detecție prin chemiluminiscență. Testul Biometrica Epo ELISA este un test-sistem de diagnosticare imunofermentativă *in vivo*, care apreciază cantitativ eritropoietina serică. Evaluarea eritropoietinei a fost predestinată depistării anemiei și diferențierii acesteia [183]. Nivelul eritropoietinei normal se înscrie în intervale variaționale de la 3.22 la 31.90μIU/ml, valorile de sub 3,22μIU/ml au fost considerate scăzute.

Testul Coombs. Prin testul Coombs indirect s-au detectat anticorpii circulanți antieritrocitari. Spre deosebire de testul Coombs direct care utilizează eritrocitele pacientului, în testul indirect se folosește serul acestuia. Astfel, serul se pune în contact cu eritrocitele unui donator ce prezintă pe suprafața lor anticorpi cunoscuți. La etapa doi acest amestec se suplimentează cu o soluție ce conține anticorpi antiglobulină umană. Dacă în serul pacientului există anticorpi, apare aglutinarea. Demonstrarea prezenței de imunoglobuline sau a complementului pe suprafața hematiilor susține diagnosticul de destrucție eritocitară mediată imun.

Există două clase majore de anticorpi care reacționează cu eritrocitele. Anticorpii compleți sau salini aglutinează eritrocitele suspendate în soluție salină; aceștia sunt de obicei de tip IgM (cel mai bun exemplu de aglutinare salină la temperatura camerei este cea utilizată în grupajul ABO). *In vivo* anticorpii IgM fixează complementul și produc hemoliză imediată intravasculară. Anticorpii care nu reacționează vizibil în mediu salin și produc reacții de aglutinare numai prin utilizarea de tehnici speciale sunt numiți aglutinine incomplete și sunt de obicei de tip IgG (cel mai bun exemplu sunt anticorpii anti-Rh, care, dacă sunt prezenți în serul primitorului de sânge incompatibil, induc o reacție hemolitică transfuzională întârziată, extravasculară).

Pentru a certifica faptul că hematiile unui pacient sunt învelite (sensibilizate) cu imunoglobuline, complement sau cu ambele, se adaugă la o suspensie de eritrocite provenite de la pacient-antiser cu reactivitate față de moleculele de Ig și/sau complemente umane, care va determina aglutinarea acestora. Inițial testarea se face cu antiseruri polispecifice, care conțin anti-IgG, anti-C3d și, ocazional, și activitate anti-lanț ușor. Reactivii monospecfici diferențiază în continuare între IgG, C3d, existând și seruri monospecifice pentru C3b, C4b, C4d și lanțul greu al IgG. Antiserurile specifice pentru IgM sau IgA sunt rar utilizate, deoarece IgM nu mai sunt găsite de obicei încă atașate pe suprafața celulară, iar IgA sunt foarte rar întâlnite pe suprafața eritrocitelor. Utilizând sânge recoltat pe EDTA sau pe citrat, activarea *in vitro* a complementului de către autoanticorpii la rece benigni este inhibată. Spălarea eritrocitelor

îndepărtează globulinele solubile sau atașate nespecific, ceea ce permite detecția imunoglobulinelor și a factorilor complementului specific legați de eritrocite *in vivo* [36].

Trombocitele. Am apreciat numărul și morfologia trombocitară. Trombocitele normale se prezintă ca mici fragmente citoplasmatiche de culoare albastru-deschis cu granulații mici azurofile (rosu-purpurii) difuze, cu diametrul de 2-4 μm , de formă ovalară. Numărul de trombocite poate fi estimat în analizator sau pe frotiu. Numărul limitei normale de trombocite este $180.0\text{-}320.0 \cdot 10^9/\text{l}$, valorile lor sub 180 mii au fost considerate diminuate – trombocitopenia.

Leucocitele - celulele albe ale sângelui din plasmă. În funcție de forma și rolul lor, leucocitele au fost împărțite în cinci categorii: bazofile, eozinofile, limfocite, monocite și neutrofile. Valorile normale ale leucocitelor - $4.0\text{-}9.0 \cdot 10^9/\text{l}$.

Limfocitele reprezintă o populație celulară eterogenă, care diferă în funcție de origine, durata de viață, localizare la nivelul organelor limfoide și ca funcție realizată în organism. Deși unele caracteristici morfologice ca: mărimea, granularitatea, raportul nucleo-citoplasmatic diferențiază populațiile limfocitare, ele nu oferă indicii privind tipul și funcția lor. Majoritatea limfocitelor din sânge sunt mici, deși sunt comune și formele mai mari, cum ar fi limfocitele mari granulare care conțin granulații azurofile în citoplasma. Ca celulă a sistemului imunitar, limfocitul este responsabil de reacțiile de apărare ale organismului față de substanțele pe care le consideră străine. Limfocitele aparțin familiei leucocitelor, norma fiind considerată de la 19 până la 37%.

VSH (Westergren) – Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) este rata la care celulele roșii din sânge formează sediment în curs de o oră, 2 ore sau în 15 minute. Este un test hematologic comun și o măsură non-specifică de inflamație. Testul se efectuează prin colectarea sângelui cu anticoagulant, plasat într-un tub vertical, cunoscut ca tubul Westergren, unde celulele roșii din sânge sedimentează și se apreciază în mm/ora.

VSH este reglementată de echilibrul între factorii de pro-sedimentare, în principal, fibrinogenul, și încărcătură negativă a eritrocitelor. Metoda Westegren este cea mai frecvent utilizată metodă de determinarea vitezei de sedimentare a hematiilor prin care se măsoară cronometric timpul de cădere a nivelului de celule roșii după amestecarea sângelui total cu citratul de sodiu anticoagulant - solvent soluție. Sunt două metode de apreciere a vitezei de sedimentare a hematiilor: metodă clasică și accelerată, ele fiind deosebite după poziția pipetei - verticală sau sub un unghi de 45° . În metodă clasică rezultatele se evaluează după gradațiile în milimetri ai coloanei de plasmă peste o oră și/sau după 2 ore. Metoda accelerată Westergren (cu pipeta pe stand înclinată la 45°) presupune citirea valorilor VSH peste 15 minute, care corespunde valorilor vitezei de sedimentare a hematiilor citite după o oră. În cazul măsurării

VSH după metoda clasică pipeta în stand este postată vertical - 90°. În lucrare am utilizat evaluarea VSH-ului peste o oră și după 2 ore. În baza statistică am inclus datele VSH după o oră, norma fiind considerată 2-15 mm/oră [87].

2.3. Instrumentele de evaluare a lupusului eritematos sistemic aplicate

Pentru aprecierea **activității bolii** la pacienții cu lupus se apelează cel mai frecvent la indicele **SLEDAI (SLE Disease Activity Index)**. Acest indice a fost dezvoltat în cadrul unui consens nominal de experți în lupusul eritematos sistemic, organizat și convocat la Toronto în 1985. Actualmente indicele SLEDAI se consideră „standardul de aur” pentru aprecierea activității LES [166, 188]. Fiecare manifestare se înregistrează în cazul în care a fost prezentă pe parcursul ultimelor 10 zile, indiferent de severitate sau dacă s-a ameliorat ori s-a accentuat în această perioadă. SLEDAI este un indice cantitativ ce include 24 parametri și reflectă starea a 9 sisteme și organe. Ponderarea fiecărui parametru clinic se apreciază de la 1 la 8 puncte. Sumarea punctelor obținute de fiecare item oferă un scor total. Scorul maxim posibil este de 105 puncte. Aspectul hematologic al indicelui SLEDAI este reflectat de prezența trombocitopeniei și leucopeniei, ceea ce nu este suficient pentru diagnosticul altor anormalități hematologice în lupusul eritematos sistemic, mai cu seamă a anemiei, subiectul principal al studiului nostru. Prin analiza instrumentelor emise pentru evaluarea activității am ales indicele SLAM (Măsurarea Activității Lupusului Sistemic – Systemic Lupus Activity Measure), care reflectă parametri clinici și de laborator ai lupusului eritematos sistemic. Scorul acestui instrument variază între 0 și 20 de puncte, fiind considerat preferabil, versus SLEDAI, la aprecierea anemiei din contextul LES [60]. SLAM este un indice cantitativ ce include 37 de parametri, compartimentați pe 10 domenii, care reflectă starea a 8 organe și sisteme (constituțional, inter tegumentar, ochiul, reticuloendotelial, pulmonar, cardiovascular, gastrointestinal, neuromotor, articulațiile), exprimată prin datele de laborator, și un compartiment aparte cu alte constatări ad-hoc, pentru care este prevăzută o rubrică cu manifestări neprevăzute. În fiecare domeniu sunt marcați de la 3 până la 11 indici.

Activitatea lupusului eritematos sistemic s-a evaluat după cele 3 grade distincte, iar în conformitate cu rezultatele proprii am obținut următoarea distribuție: activitate joasă se anunța la un punctaj de până la 10, medie – la 10-20 puncte și activitate de grad înalt se anunță la un scor de peste 20 de puncte [53] (Anexa 1).

În studiul realizat fiecare pacient a fost evaluat individual, în chestionar fiind înscrise datele sesizate în ultimă lună de suferință. Am analizat rezultatele obținute din compartimentele SLAM - generale, clinice și de laborator. În fiecare compartiment am inclus 5 variante posibile

de răspuns: 1 - absent sau normal, 2 - ușor, 3 – moderat și 4 - sever. De notat că în SLAM este inclusă și rubrica „nu este examinat”. Chestionarul SLAM a presupus completarea în primul rând a datelor personale ale pacientului (numele, prenumele și data îndeplinirii chestionarului), ulterior s-a completat fiecare subcompartiment, care ne-a apropiat de o cunoaștere mai exactă a pacientului.

Referitor la compartimentul constituțional, de remarcat că pierderea ponderală a fost considerată severă la pacienții care în ultima lună au pierdut mai mult de 10% din greutate și ușoară – la deperdiții înscrise între 1-10% din ponderea bazală. Fatigabilitatea a fost o manifestare frecventă și diferită după intensitate.

Cuantificarea fatigabilității a constituit un imperativ al lucrării, fiind evaluată prin scala VAS și apreciată drept ușoară sub gradația de 50 mm și severă la cea de peste 50 mm, apreciativul fiind emis de către pacient.

Febra a fost stratificată după nivelul notat de SLAM. Pentru o serie de indici ca ulcerele bucale și nazale, alopecia, vasculitele, sindromul Raynaud și anticorpii anti ADN-dc s-au acceptat două răspunsuri - da sau nu, care atestă prezența sau absența lor. Alți indicii ai scalei SLAM, ce se referă la starea componentului hematologic, au presupus o evaluare meticuloasă a unor variabile, ca leucopenia, limfopenia și trombocitopenia, precum și stratificarea nivelelor de hemoglobină și a VSH, pentru aprecierea severității procesului patologic. Afectarea tegumentelor se exprimă prin prezența ulcerărilor bucale sau nazale, eritem periunghial, rash malar, fotosensibilitate sau infarcte periunghiale.

Depistarea a cel puțin unuia din aceste elemente clinice se notează cu un punct pentru scorul SLAM și se sumează la activitatea bolii. Astfel de manifestări cutanate ca eritemul maculopapulos sau lupus profundus sunt notate cu 3 puncte, dacă se extinde la peste 50% din suprafața corporală (ASC) și cu 2 puncte la o extindere pe 20 - 50%, și cu numai 1 punct în cazul implicării a mai puțin de 20% din suprafața tegumentară. În mod similar, prezența vasculitelor este notată cu punctajul respectiv în dependență de suprafața tegumentelor implicate.

Compartimentul ocular este determinat de corpusculii citoizi, de hemoragii (retiniene sau coloidale) sau episclerite, papilite sau de pseudomotor cerebri – funcție de absență sau prezență și de severitatea acestor manifestări. Se obține un punctaj de la 0 la 3 puncte pentru fiecare indice clinic. Sistemul reticuloendotelial este reprezentat de limfadenopatia difuză cu localizare cervicală, axilară, epitroheară, de hepatomegalie sau splenomegalie, care acumulează maxim 2 puncte.

Următorul component este starea sistemului pulmonar, care se specifică de efuzie pleurală sau pleurezie și pneumonită. La pacienții cu lupus se impun și de o serie de componente

cardiovasculare, incluse de indexul SLAM: sindromul Raynaud și cardita, hipertensiunea arterială diastolică, care se considera severă la valori de peste 115 mmHg.

Tractusul gastrointestinal se evaluează după durerea abdominală ce anunță o ascită, pancreatită sau ischemia intestinală, și care se poate prezenta de diverse intensități - de la minimă până la severă.

Compartimentul ce caracterizează sistemul neuromotor estimează următoarele: afectarea sistemului nervos central prin accidentul vascular cerebral ce încadrează ictusul ischemic tranzitor, defectul neurologic ischemic reversibil și trombozele vasculare retiniene. Afectările ce țin de sistemul nervos periferic sunt mononeurita multiplexă, neuropatia periferică, convulsiile, disfuncțiile corticale, cefaleea, inclusiv echivalentul ei migrenos, mialgiile și miozitele. Fiecare din aceste subcompartimente poate acumula un maxim de 3 puncte, dar care din varia motive poate deveni un determinant esențial al activității bolii dedus prin indicele SLAM. Ultimul component clinic al SLAM-ului este starea articulațiilor ce se evaluează prin prezență durerii articulare cauzate de sinovite și/sau tenosinovite.

Evaluarea globală a activității LES de către doctor s-a efectuat conform scalei, care presupune: lipsa activității, marcată cu 0 sau diferite grade de activitate, notate până la cifra 10. Referitor la activitatea intermediară marcată cu 1-9 puncte, în dependență de rezultatele obținute, aceasta se divide după SLAM în 4 grade: lipsa activității (0-1), activitate joasă (2-4), moderată (5-8) și severă (9-10).

Indexul lezării organice - Systemic Lupus International Collaborating Clinic/ACR (SLICC/ACR) a fost elaborat de către Organizația Internațională de Colaborare preocupată de studiul lupusului sistemic. Acest parametru complex s-a calculat în paralel cu SLAM și SLEDAI. Suma afectării organice a estimat starea funcțională a 12 organe: sistemul nervos, cardiovascular, plămâni, ochi, rinichi, sistemul gastrointestinal, locomotor, muscular, vasele periferice, pielea, organele genitale și sistemul endocrin. Aprecierea s-a efectuat pe sisteme aparte, iar scorurile fixate s-au încadrat în intervale ce variau între 1 și 7 puncte. Scorul maximal marcat poate fi de cel 48 puncte (Anexa 2).

Luând în considerare frecvența înaltă a sindromului antifosfolipidic (SAFL) în cadrul LES (20-40%), multiplele complicații grave, posibile în cadrul patologiei cercetate, au fost evaluate prin intermediul unor criterii recent acceptate - la Sydney, 2006.

Anticorpii anticardiolipinici, izotipurile IgG și IgM, s-au cercetat prin metoda imunoenzimatică, rezultatele fiind notate în unități internaționale GPL (G - phospholipid) și MPL (M - phospholipid). Limita de sus a normei s-a considerat cea de 10 GPL pentru anticorpii aCL, clasa IgG, și de 10 MPL – pentru anticorpii aCL, clasa IgM.

Calitatea vieții s-a estimat prin intermediul scorului SF36 (Short Form 36 - **SF-36**), instrument generic de măsurare a stării de sănătate (OMS, 1996), propus inițial de către Centrul Medical din Anglia la totalizarea Studiului Medical - MOS [178]. Chestionarul permite evaluarea calității vieții respondenților cu diferite entități nosologice și compararea rezultatelor lor cu parametrii atestați în populația sănătoasă. SF-36 se distinge de o sensibilitate înaltă, este succint, prevede doar 36 de întrebări, este comod în aplicare și ușor de calculat. Include opt domenii: funcția fizică, funcția socială, limitarea rolului (de cauză fizică și emoțională), sănătatea mentală, vigoarea, durerea somatică, starea generală de sănătate. Acest model estimează:

1. Scala funcționalității fizice (*Physical Functioning - PF*) cu 10 itemi. Aprecierea de către respondent a efortului fizic diurn, independent de starea sănătății în prezent. Scoruri: 10–30.

2. Scala problemelor cauzate de afecțiunile fizice (*Role-Physical - RP*) cu 4 itemi. A preconizat aprecierea subiectivă a gradului de limitare a activităților, condiționată de problemele de sănătate resimțite pe parcursul ultimelor 4 săptămâni. Scoruri: 4–8.

3. Scala funcționalității sociale (*Social Functioning - SF*) cu 2 itemi. Apreciază opinia respondentului cu privire la faptul în ce măsură starea de sănătate fizică sau problemele emoționale din ultimele patru săptămâni i-au afectat în mod negativ activitățile sociale obișnuite, legate de familie, prieteni, vecini sau alte grupuri de persoane. Scoruri: 2–10.

4. Scala durerilor corporale (*Bodily Pain - BP*) cu 2 itemi. Caracterizează intensitatea de resimțire a durerii corporale în ultimele patru săptămâni și importanța lor în limitarea activităților cotidiene. Scoruri: 2–12.

5. Scala sănătății mintale (*Mental Health - MH*) cu 5 itemi. A preconizat aprecierea dispoziției (fericire, stare de calm, tandrețe etc.) din ultimele 4 săptămâni. Scoruri: 5–30.

6. Scala problemelor cauzate de stări emoționale (*Role Emotional - RE*) cu 3 itemi. Gradul de influență a tensiunilor emoționale asupra activității diurne. Scoruri: 3–6.

7. Scala de vitalitate (*Vitality - VT*) cu 4 itemi. A urmărit aprecierea tonusului vital pe parcursul ultimelor 4 săptămâni. Scoruri: 4–24.

8. Scala sănătății generale (*General Health - GH*) cu 5 itemi. Aprecierea de către respondent a stării generale de sănătate a lui în prezent. Scoruri: 5–25

Calitatea vieții legată de starea sănătății „reflectă efectele unei maladii și ale tratamentului acesteia “percepute de către bolnav” [129] (Anexa 3).

Evaluarea globală a activității bolii a fost efectuată atât de doctor, cât și de pacient prin aplicarea Scării Analogice Vizuale – *Vizual Analogue Scale* (VAS), descrisă în anexa 5. Evaluarea globală a activității bolii de către medic a presupus aprecierea cu 100 mm, ca stare

extrem de gravă, și cu 0 mm – un scor ce anunță o stare foarte bună a pacientului. Aprecierea activității bolii de către medic a inclus rezultatele emise după inspecția generală, istoricul bolii, examenul fizic, rezultatele testelor diagnostice și rezultatele tratamentului la momentul vizitei pacientului. Evaluarea globală a activității bolii de către pacient s-a apreciat, de asemenea, prin VAS, în funcție de răspunsul la întrebarea „Cum vă simțiți în ultimele 3 zile, apreciind toate modalitățile în care boala (lupusul) vă influențează viața?” pacientul a notat pe această scară cifra respectivă de la 0 – foarte bine până la 100 cm – foarte prost.

2.4 Metodele de evaluare statistică utilizate

Datele obținute în urma investigațiilor de program au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminatorie. Gradul de concludență a relațiilor corelative dintre parametrii evaluați s-a estimat după coeficientul de corelație R [180]. La valorile R de 0.3-0.4 se considera o corelație slabă, valorile situate în intervalul 0.3-0.7 atestă o corelație medie, iar cele de peste 0.7 - o relație corelativă concludentă. Corelațiile statistice dintre parametrii calitativi s-au redat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul χ^2 . Concludența diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați în diferite loturi s-a estimat folosind criteriul t Student.

Metoda de analiză discriminatorie (AD) este una din oportunitățile matematice de identificare a imaginilor (prototip) prin analiza retrospectivă, din care derivă repere prognostice de mare siguranță. Analiza discriminatorie prevede elaborarea unui set de funcții liniare F_j ale vectorului X :

$$F_j = \sum A_{ij} * X_i + b_j, \text{ unde}$$

j - semnifică numărul funcției discriminante (de la 1 la k)

i - numărul componistic al vectorului X (de la 1 la n)

n - cifra componentelor constituante ale vectorului X

A_{ij} – coeficientul ponderal

B_j – constante libere.

Observația s-a referit la lotul de pacienți, valoarea funcției pentru care era mai mare.

Informativitatea fiecărei componente a vectorului X s-a determinat prin calcularea criteriului statistic F -Fisher.

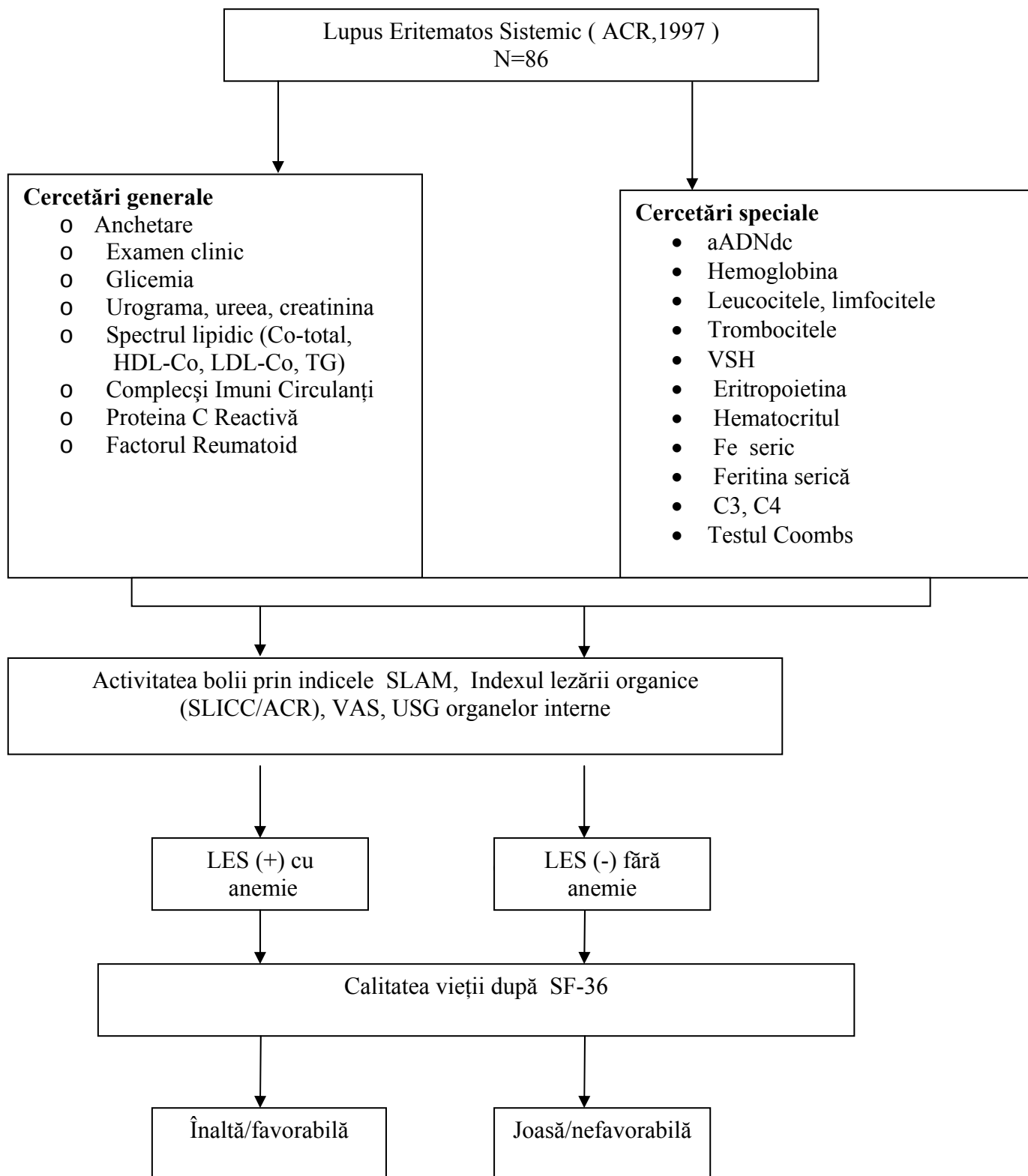


Fig. 2.1. Designul studiului

3. CUANTIFICAREA CLINICO-PARACLINICĂ A SINDROAMELOR HEMATOLOGICE ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

În materialul ce urmează sunt prezentați sub forma unui studiu analitic parametrii de investigare clinică și paraclinică complexă asupra pacienților cu lupus eritematos sistemic din lotul desemnat, care au fost cuantificați ca impact și relaționarea cu afectarea sistemului hematopoietic .

3.1 Particularitățile tabloului clinic și parametrilor paraclinici ai pacienților cu lupus eritematos sistemic

Semnele clinice apărute simultan sau succesiv prin prezența cantitativă a diferitor caractere specifice lupusului stabilite conform criteriilor de diagnostic, inclusiv cele anamnestice [89]. sunt redată în tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Manifestările clinice și paraclinice ale pacienților cu LES, redată conform criteriilor de diagnostic (n = 86)

Manifestări evaluate	N = 0	%
Erupții cutanate pe față	77	89.5
Eritem discoidal	26	30.2
Fotosensibilitate	56	65.1
Ulcerații orale	36	41.8
Artrite/artralгии	74	86.0
Serozite		
• efuzie pericardică	7	8.1
• efuzie pleurală	14	16.3
Afectare renală	19	22.1
Afectare neuropsihică	54	62.8
Convulsii	1	1.2
Cefalee	25	29.1
Epilepsie	3	3.5
Choree	1	1.2
Polineuropatii	16	18.6
Modificări hematologice		
• anemie (Hb < 100 g/l)	59	68.6
• leucopenie (< 4 x 10 ⁹ /l)	62	72.1
• limfopenie (<1500/ mm ³)	54	62.8
• trombocitopenie (< 100 x 10 ⁹ /l)	29	33.7
Modificări imunologice	62	72.9
Anticorpi antinucleari (ANA)	la 83 din 86	96.5

Datele din tabel denotă, că cele mai frecvente manifestări clinice înregistrate în lotul de studiu au fost erupțiile cutanate de pe față - în 89.5%, urmate ca incidență de artrite/artralгии 86.0% și fotosensibilitate - la 65.1% din cazuri. De notat că fotosensibilitatea are afinitate sezonieră - apărând în lunile martie, aprilie, mai. Este un simptom tranzitoriu, de aceea trebuie cercetat cu acuratețe pentru a-l valorifica. Ulcerațiile orale au fost determinate la din 41.8% pacienți. De notat că afectarea mucoaselor a variat de la afte nedureroase, vasculită până la necroze tisulare. Dintre serozitele atestate de consemnat efuzia pleurală, prezentă la 14 (16.3%), efuzia pericardială s-a depistat la 7 (8.1%) pacienți. Lichidul pleural se poziționa bilateral, uneori efuzia era asimetrică, pentru care un pacient a necesitat puncție pleurală. Menționăm că pacienții cu pericardită nu au prezentat semnele specifice efuziei pericardice, care s-a constatat la EcoCG, fiind suspectată la Ro. Semne de tamponadă s-au constatat la doi pacienți cu activitatea înaltă a procesului, dar la care pericardiocenteza nu s-a impus. Pacienții cu LES au manifestat afectare renală în 22.1%, aceasta fiind manifestată sub diverse forme: de la eritrociturie până la lupus - nefrită cu insuficiență renală.

Analiza implicării sistemului nervos a pus în evidență un număr impunător de pacienți cu asemenea atingeri. Am analizat datele sugestive conform criteriilor standard, din care a rezultat, că 62.8% din pacienți prezintă asemenea afectări, aparente clinic la diverse etape ale bolii.

În mod special ne-au preocupat modificările hematologice, identificate la peste jumătate de pacienți din lotul de studiu. Cele mai frecvente dezordini de acest gen au fost limfopenia, leucopenia și anemia, trombocitopenia, atestate la 1/3 din cazuri. Cercetările paraclinice au pus în evidență modificări imunologice la toți pacienții examinați. Astfel, anticorpii anti-ADN-dublu catenar au fost detectați la 72.9 %, factorul antinuclear - la 83 (96.5%) din pacienții examinați prin această metodă. Analizând frecvența de depistare a anticorpilor antifosfolipidici și a reacției Wasserman fals pozitive, am dedus un diapazon diferit – 26.7 % și, respectiv, 1.1% pacienți.

Studiul nostru s-a focalizat pe aspectele complexe ale perioadei de debut al lupusului eritematos sistemic, în special pe spectrul factorilor declanșatori desprinși din datele anamnestice, colectate cu mare acuratețe la pacienții incluși în studiu, care au fost divizați în două loturi: cu manifestări hematologice și fără asemenea semne.

Rezultatele obținute sunt reflectate în tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Ponderea factorilor declanșatori în faza de debut al lupusului eritematos sistemic

Factorii incriminați	Pacienți fără anemie n=27	Pacienți cu anemie n=59	χ^2	P
Stresul psihoemoțional	3 (11.1%)	6 (10.2%)	5.628	>0.05
Suprarăcirea	5 (18.5%)	12 (20.3%)	5.628	>0.05
Menopauză	1 (3.7%)	5 (8.5%)	5.628	>0.05
Insolația	9 (33.3%)	16 (27.1%)	5.628	>0.05
Vaccinarea	1 (3.7%)	1 (1.7%)	5.628	>0.05
Neidentificați	8 (29.6%)	19 (32.2)	5.628	>0.05

Analiza rezultatelor cu referire la delimitarea factorilor considerați responsabili de declanșarea bolii ne-a convins, că expunerea la soare a fost subestimată de către pacienți, și doar la insistența medicului examinator s-a dovedit că boala s-a declanșat după o expoziție îndelungată la soare. Datele obținute ne-au convins că insolația s-a impus ca factor semnificativ în ambele loturi incluse în studiu (la 33.3% din cei fără anemie și la 27.1% din cei cu anemie). Prezența stresului s-a determinat ca stare preexistentă instalării lupusului în ambele loturi: la 11.1% și respectiv, la 10.2% din cazuri. Suprarăcirea s-a regăsit atât în contextul evolutiv al pacienților fără anemie – 18.52%, cât și al celor cu anemie – 20.34% cazuri.

Din cele analizate am dedus un moment semnificativ - insolația, care a declanșat lupusul eritematos sistemic, s-a manifestat a fi protectivă pentru afectarea sistemului hematopoietic pe parcursul bolii. Tulburările hormonale s-au dovedit implicate activ în declanșarea lupusului în general, dar în cazul studiului nostru LES s-a instalat la 5 femei aflate în menopauză, astfel că datele sunt necompetitive pentru concluzii.

Vaccinarea ca factor provocator în declanșarea lupusului eritematos sistemic a fost raportată în literatura de specialitate. Am depistat și noi asemenea cazuri - câte o pacientă din ambele loturi au dezvoltat LES după vaccinarea cu ACDS. Nu ne putem pronunța vizavi de cercetările Khamashta M. (2010) care au descris sarcina și lactația ca factor declanșator al bolii, deoarece printre pacienții examinați de noi nu am avut astfel de cazuri.

Totodată am constatat și pacienți care nu au putut contura vre-o cauză, prin care a debutat lupusul eritematos sistemic, ceea ce atestă că am avut sub observare și cazuri cu factori neidentificați în instalarea LES.

Evaluarea comparată a condițiilor care au precedat boala în loturile de studiu a relevat în calitate de factor declanșator ponderal pentru instalarea sindroamelor hematologice în lupusul eritematos sistemic expunerea la razele ultraviolete, suprarăcirea, stresul psihoemoțional, de vreme ce tulburările hormonale, vaccinarea și alte circumstanțe neidentificate sunt responsabile în general de incitarea lupusului, dar nu exclud impactul asupra dezvoltării anemiilor.

3.2 Parametrii pacienților cu lupus eritematos sistemic evaluați conform scalei SLAM

Prin prisma obiectivelor trasate ne-am ghidat vectorul cercetării spre evaluarea activității bolii. Activitatea bolii are mai multe determinante, pe parcursul ultimilor 30 de ani fiind propuse diverse instrumente ce au vizat calcularea activității lupice. În realizarea acestui studiu ne-am decis să folosim un instrument nou, anterior neutilizat în Republica Moldova – Măsurarea Activității Lupusului Sistemic – SLAM (*Systemic Lupus Activity Measurement*), test care include și indicii hematologici, așa ca hemoglobina, leucocitele, limfocitele, trombocitele și viteza de sedimentare a hematiilor.

Pe la începutul anilor 1980 Asociația de Cercetare Lupusului constata faptul că evaluarea pacienților cu LES s-a efectuat nesistemizat [65]. Grupul de studiu de la Universitatea Harvard (SUA) a inițiat stratificarea presupușilor indici ai activității lupice, în acest set fiind incluși 60 itemi, acceptați de medici și cercetători, precum și alte variabile pentru a extinde chestionarul și a calculat exact scorurile.

Pe de altă parte, grupul de studiu de la Universitatea din Toronto (Canada) a conceput Indicele de Activitate a Bolii în Lupusul Eritematos Sistemic (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) - SLEDAI, ca scor global, care s-a dovedit a fi de încredere, valabil și sensibil la schimbările pe durata bolii [57, 91].

Comparând rezultatele activității bolii estimate prin cele două chestionare, s-a dedus că SLAM, care s-a elaborat după multiple studii multidimensionale bazate pe experiența în domeniul aprecierii activității bolii la pacienții cu lupus, poate fi validat ca instrument sensibil atât în măsurarea activității lupice, cât și pentru detecția schimbărilor hematologice, posibile în această patologie. Indexul SLAM este variabila cu care am instrumentat și pacienții incluși în lotul de studiu și se pare că acesta a devansat SLEDAI ca informativitate în măsurarea activității lupice, activării semnelor și simptomelor pre-existente, a modificărilor hematologice. De notat că SLAM-ul apreciază, la fel ca și SLEDAI, atât manifestările organice ușoare, cât și pe cele grave, care definesc pronosticul bolii și valoarea indexului lezării organice.

Am fost interesați să apreciem prin SLAM starea generală de sănătate în evaluarea pacientului versus activitatea bolii, prevedere care nu este stipulată în SLEDAI. Și asta pentru că o persoană fără neurolupus, dar cu o stare generală precară evaluată prin SLEDAI poate să prezinte un scor mai jos, iar tot același pacient evaluat după SLAM poate să apară cu activitate adecvată conform indexului constituțional la care se sumează punctajul din modificările hematologice. Am consemnat și importanța acurateții cu care instrumentul este aplicat. Astfel am dedus că se poate calcula punctajul SLAM al semnalmentelor care nu sunt atribuite lupusului, dar care pot fi caracteristice persoanelor de vârstă medie din populația generală. Conform ipotezei, SLAM-ul este destinat să noteze numai simptomele raportate de pacient și care se datorează LES, dar uneori devine dificil să se distingă acuzele secundare de manifestările ușoare în exacerbările lupusului.

În studiul realizat fiecare pacient a fost evaluat individual, în chestionar fiind înscrise și semnalmentele afișate în ultimă lună de suferință. Am analizat rezultatele notate în compartimentele generale, cele clinice și de laborator ale SLAM. În fiecare compartiment am inclus 5 variante posibile de răspuns; 1. - absent sau normal, 2. - ușor, 3. – moderat și 4. - sever. De notat că în SLAM este inclusă și rubrica „nu este examinat”. Chestionarul SLAM a presupus completarea în primul rând a datelor personale ale pacientului (numele, prenumele și data completării chestionarului), ulterior fiind completat și fiecare subcompartiment, care ne-a apropiat de o cunoaștere mai exactă a pacientului. Cu referire la caracteristicile constituționale, de remarcat că am considerat scăderea ponderală severă la pacienții care în ultima lună au pierdut peste 10% din greutate și ușoară – la pierderile între 1-10% din greutatea bazală. Fatigabilitatea a fost o manifestare frecventă și diferită după intensitate. Cuantificarea fatigabilității a fost un alt imperativ al lucrării, fiind evaluată de către pacient prin scala VAS și apreciată drept ușoară - sub marcajul de 50 mm și severă - la cea de peste 50 mm.

Febra a fost stratificată după nivelul înscris în SLAM, iar asemenea indici ca ulcerele bucale și nazale, alopecia, vasculitele, sindromul Raynaud și anticorpii anti ADN-dc au avut două răspunsuri de **da** sau **nu**, care semnifică **prezența** sau **absența** acestora. Alți indicii ai scalei SLAM, ce se referă la starea componentului hematologic, au presupus o evaluare meticuloasă a unor variabile, ca leucopenia, limfopenia și trombocitopenia, precum și stratificarea nivelelor hemoglobinei și VSH pentru aprecierea severității procesului patologic.

Afectarea **tegumentelor** se anunță prin ulceratii bucale sau nazale, eritem periungbial, rash malar, fotosensibilitate sau infarcte periunghiale. Depistarea a cel puțin unuia din aceste elemente clinice acumulează un punct din scorul SLAM și se sumează la activitatea bolii. Astfel de manifestări cutanate ca eritemul maculopapulos sau lupus profundus sunt notate cu 3 puncte

la afectarea a peste 50% din suprafața corporală (ASC), cu 2 puncte la extincția de 20 - 50%, și cu numai 1 punct în cazul implicării a mai puțin de 20% din aria tegumentară . În mod similar, prezența vasculitelor, a fost notată cu punctajul respectiv ariei tegumentare implicate. Atingerile **oculare sunt prezentate de** corpusculi citoizi, de hemoragii (retiniene sau coloidale) sau episclerite, papilite sau pseudomotor cerebri și, în funcție de absența sau prezență și severitatea acestor manifestări, se obține un punctaj de la 0 la 3 puncte pentru fiecare indice clinic.

Sistemul **reticulo-endotelial** poate prezenta semne de limfadenopatie difuză cu localizare cervicală, axilară, epitrohleară, hepatomegalie sau splenomegalie, pentru care se acumulează un maxim de 2 puncte. Următorul component morbid este starea sistemului **pulmonar**, manifestată prin efuzie pleurală sau pleurezie și pneumonită. La pacienții cu lupus se impun componente de atingeri **cardiovasculare**, fixate de indexul SLAM, așa ca sindromul Raynaud și cardita, hipertensiunea arterială diastolică, care se considera severă la valorile de peste 115 mmHg. Tractusul **gastrointestinal** se evaluează prin prezența durerii abdominale definită de ascită, pancreatită sau ischemia intestinală, fenomene care apar de diversă intensitate, de la expresie minimă până la severă.

Compartimentul ce caracterizează sistemul **neuromotor** analizează afectarea sistemului nervos central prin accidentul vascular cerebral ce încadrează: ictusul ischemic tranzitor, defectul neurologic ischemic reversibil și trombozele vasculare retiniene. Pentru starea sistemului nervos periferic se constată mononeurită multiplexă, neuropatie periferică, convulsii, disfuncții corticale, cefalee, inclusiv echivalentul migrenos, mialgii și miozite. Pentru fiecare din aceste componente se pot acumula maximum 3 puncte, de aceea atingerile cardiovasculară se consideră un determinant esențial al activității bolii prin indicele SLAM. Ultimul component clinic al indexului SLAM este starea **articulațiilor**, care se evaluează după prezență durerii articulare cauzate de sinovite și/sau tenosinovite.

Activitatea bolii după scorul SLAM a fost apreciată la 86 pacienți incluși în studiul nostru. Rezultatele obținute sunt prezentate panoramic în tabelul 3.3.

Tabelul 3.3. Caracteristica parametrilor clinici și paraclinici ai pacienților cu lupus eritematos sistemic conform scalei SLAM

Evaluarea activității LES	Pacienții N=86	%
Indice constituțional		
Pierdere ponderală	28	32.6
Fatigabilitate	58	67.4
Febră	14	16.3
Tegumentele		
1. Ulcere bucale/nazale, eritem periungial, fotosensibilitate, infarcte periunghiale	64	74.4
2. Alopecie	12	13.9
3. Rash eritematos, maculopapulos, discoid, lupus profundus	65	75.6
4. Vasculite (vasculite leucocitoclastice, urticaria, purpura palpabilă, livedo reticular, ulcere sau paniculite)	28	32.5
Ochiul		
5. Corpusculi citoizi	0	0
Hemoragii (retiniene sau coloidale) sau episclerite	3	3.5
6. Papilite sau pseudomotor cerebri	0	0
Sistemul reticuloendotelial		
7. Limfadenopatie difuză (cervicală, axilară, epitrochleară)	2	2.3
Hepatomegalie sau splenomegalie	6	6.9
Pulmonar		
8. Efuzie pleurală/ pleurezie	12	13.9
9. Pneumonită	3	3.5
Cardiovascular		
10. Sindromul Raynaud	5	5.8
11. Hipertensiune arterială	16	18.6
Cardită	28	32.5
Gastro-intestinal		
12. Durerea abdominală (prin ascită, pancreatite, ischemia intestinală)	5	5.8
Neuromotor		

13. a) Sistemul nervos central, accident vascular cerebral include: (ictus ischemic tranzitor, defectul neurologic ischemic reversibil, accidentul cerebrovascular, tromboze vasculare retiniene); b) Sistemul nervos periferic mononeurită multiplexă, neuropatia periferică	49 5	56.9 5.8
19. Convulsii	0	0
20. Disfuncții corticale	0	0
21. Cefalee (inclusiv echivalentul migrenos)	28	32.5
22. Mialgii / miozite	18	20.9
Articulații		
23. Dureri articulare cauzate de sinovite și / sau tenosinovite	12	13.9
Parametri de laborator		
24. Hemoglobina	107.6±2.1 (68-148)	0.3
Leucocitele	4.38±0.3 (1900-8800)	0.32
25. Limfocitele	994±0.7 (565-1900)	0.64
26. Trombocitele	246.900±9.2 (111.000-450.000)	0.04
27. VSH	37.96±1.7 (12-72)	0.01
28. Creatinina serică	134.21±2.1 (80-278)	0.03
29. Frațiile complementului C3	37.66±3.4 (6.8-130.0)	0.3
30. Frațiile complementului C4	8.22±1.48 (4.0-36.0)	0.02
31. Albuminele	52.5±10.3 (38.0- 70.0)	0.08
32. Colesterolul	5.54±0.11 (4.0-7.9)	0.003
33. Anti AND-dc	47.3±9.89 (2.5-348.7)	0.05
34. Sedimentul urinar patologic	23	26.7

Rezultatele prezentate în tabel denotă despre faptul că toți 86 pacienți examinați au avut câte cel puțin unu sau mai mulți indici pozitivi din cei incluși în scala SLAM, din ceie s-a dedus o activitate de diferit grad a procesului lupic.

Am analizat succesiv componentele scorului SLAM, reflectate în tabel. Componentul **constituțional** I – a fost analizat ca fiind unul din principalele compartimente ale SLAM, apreciat la pacienții examinați, ce au relatat atingeri încadrate în unu, două sau trei subcompartimente. În urmă evaluării fatigabilității prin scala VAS am constatat, că din 58 pacienți cu fatigabilitate la 32 VAS s-a înscris între 50 și 90 mm (62.2±0.04), indice ce anunță o fatigabilitate accentuată, care este și cea mai comună manifestare în lupusul hematologic. Pierderea ponderală s-a atestat la 28 (32.6%) din cazurile examinate.

Febra a fost depistată la 14 (16.3%) pacienți și avea valori între 37.5-38.6 °C, dar apărea episodic și nu a constituit un indice frecvent. La evaluarea **tegumentelor** s-a constatat, că 65 (75.6%) din pacienții examinați aveau rash eritematos cu erupții eritematoase pe zona obrazilor, fără antrenarea plicilor nazolabiale, plici fixate aveau 5, aplatisate – 3 și proeminente – 2 pacienți din cei examinați. Am analizat datele notate pentru structura ulcerelor bucale, constatând că acestea se localizase pe mucoasa bucală la 16 (18.6%) pacienți, pe palatul dur – la 12 (13.9%), în 4 cazuri am descoperit afte ulceroase pe limbă, care aveau suprafața roșietică la 9 (10.5%), iar în alte 2 cazuri s-au atestat ulcere extinse și dureroase. Eritemul periunghial s-a constatat la 12 (13.9%) și s-a prezentat prin roșeață – la 7, pete hemoragice – la 3 și prin ulcerări la nivelul pulpei degetului – la 2 pacienți.

Fotosensibilitatea s-a caracterizat de prezența erupțiilor maculare sub formă de arii eritematoase pe suprafețele expuse ale corpului - față, brațe, mâini. Infarcte periunghiale s-au depistat la 5 (5.8%) pacienți. Vasculitele s-au afișat sub formă de purpura în 14 (16.3%) cazuri, dar cea mai comună manifestare a fost livedo reticular, care s-a manifestat printr-un desen „marmorat”, ce antrena suprafețe mari ale membrelor superioare și inferioare și avea aspectul de „plasă de pește”, leziunile prezentându-se cu contur cianotic și zone centrale palide. Alopecia, s-a constatat în 12 (13.9%) cazuri și s-a manifestat prin efilarea subțierea părului care se prezenta fin, uscat, fragil și cădea în smocuri.

Chestionarul de apreciere a activității bolii include și semnele de **afectare oculară**, care s-au examinat împreună cu oftalmologul. Hemoragie retiniană s-a constatat la un pacient, episclerite - în 3 cazuri. Acestea s-au manifestat printr-o ușoară iritație și înroșire. Concomitent la 6 (6.9%) pacienți am descoperit cataracte, care nu sunt incluse în scala SLAM. Diminuarea vederii, constatată de oftalmolog, s-a stabilit la 8 pacienți din cei examinați.

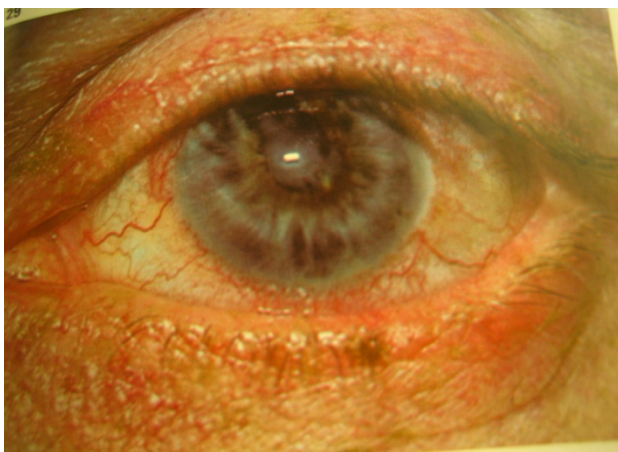


Fig. 3.1. Pacienta E., 57 ani. Episclerită



Fig. 3.2. Pacienta T., 37 ani. Ulcer bucal

Un alt set de simptome care au fost luate în calcul au inclus afectarea **sistemului reticulo-endotelial**, atingeri care s-au prezentat prin limfadenopatie axilară, depistată la 2 (2.3%), hepatomegalie și splenomegalie - prezente la 6 (6.9%) pacienți din lotul general de studiu.

Următorii itemi ai chestionarului SLAM includ un spectru de afectări sistemice - **aparatur respirator, gastrointestinal, cardiovascular, articular și neuromotor**.

Printre atingerile **aparaturii respirator**, detectate la 15 (17.4%) pacienți, de consemnat efuzia pleurală sau pleurezia – prezente la 12 (13.9%) și pneumonita, întâlnită doar la 3 (3.5%) din pacienții evaluați.

Un alt bloc de afectări detectate în cadrul lupusului eritematos sistemic prin chestionarul SLAM au fost cele de gen **cardiovascular** apreciate la 49 (56.9%) din pacienții investigați. Cea mai frecventă afectare cardiovasculară a fost cardita, stabilită la 28 (32.5%) pacienți, urmată ca incidență de hipertensiunea arterială și sindromul Raynaud, decelate la 16 (18.6%) și, respectiv, 5 (5.8%) pacienți.

Un număr mai mic din totalul respondenților au relatat dereglări ale **tractusului gastrointestinal**, care s-au rezumat la dureri abdominale și pancreatite prezente în 5.8% cazuri.

Următoarea caracteristică a testului SLAM reflectă schimbările din partea **sistemului neuromotor**. 49 (56.9%) examinați au invocat tulburări din partea sistemului nervos central, traduse medical prin ictus ischemic tranzitor – 3 (3.5%), defect neurologic ischemic reversibil – 2 (2.3%), accident cerebrovascular – 3 (3.5%), tromboze vasculare retiniene – 5 (5.8%). De notat că afectările sistemului nervos periferic, așa ca mononeurita multiplexă sau neuropatia periferică, au fost prezente la 5 (5.8%) din cei examinați. Cefaleea, inclusiv echivalentul ei migrenos, s-a diagnosticat la 28 (32.5%) din totalul pacienților studiați.

Un alt indice al testului SLAM este afectarea **articulațiilor**, care se reflectă **prin** durerile articulare invocate de respondent și care ar fi fost generate de sinovite sau tendosinovite, artralgiile nu au fost luate în calcul. Acest item s-a apreciat prezent la 12 (13.9%) cazuri din lotul general de pacienți examinați.

În cadrul testărilor de evaluare a activității bolii conform chestionarului SLAM, pe lângă indici clinici sunt luate în calcul și unele **variabile** paraclinice cum ar fi **numărul leucocitelor, limfocitelor, trombocitelor, nivelul hemoglobinei și Viteza de Sedimentare a Hematiilor**. Valorile hemoglobinei au variat între 68 și 148 (107.6 ± 2.1) g/l, ele constituind un indiciu important al anemiei. Indicele leucocitelor în lotul pacienților examinați notat de în mediu de 1.900-8.800 (4.38 ± 0.3). Valorile medii ale limfocitelor au fost de 9942 ± 0.7 (variații între 565 și

1900 sau de la 12 la 36%), nivelul de trombocite s-a micșorat considerabil - 246.900 ± 9.2 (variații numerice între 111200 și 450000).

Am analizat VSH pe poziția de indice hematologic important, care s-a găsit majorat la 64 (74.4%) pacienți și a reflectat activitatea înaltă a bolii. VSH s-a determinat după metoda Westergren, prin care VSH reprezintă rata la care sedimentează hematiile dintr-o probă de sânge anticoagulat. Metodă Westegren este tehnica cea mai frecvent utilizată pentru determinarea vitezei de sedimentare a hematiilor. Ea măsoară cronometric timpul de cădere a nivelului de celule roșii după amestecarea sângelui total cu citratul de sodiu anticoagulant - solvent soluție. Sunt două metode de apreciere a vitezei de sedimentare a hematiilor: metoda clasică și cea accelerată, care se referă prin poziția pipetei - verticală sau sub un unghi de 45° . În metoda clasică rezultatele se evaluează în milimetri ai coloanei de plasmă după o oră și/sau după 2 ore. Metoda accelerată Westergren (cu pipeta pe stand înclinată la 45°) presupune citirea valorilor VSH peste 15 minute, care de fapt corespund valorilor vitezei de sedimentare a hematiilor citite după o oră. În cazul VSH apreciate după metoda clasică pipeta în stand se poziționează vertical - 90° [54].

Am fost interesați să analizăm titrele fracțiilor C3 și C4 ale complementului, de rând cu titrul complementului, care a variat între 1 : 4 și 1 : 128. De remarcat că fracțiunea C3 a complementului s-a înscris în gama de la 6.8 la 130 mg/dl (37.6 ± 3.4), predominant fiind nivelul jos. Fracțiunea C4 s-a constatat de nivel jos și mediu (8.22 ± 1.48) cu variații între 4.0 și 36.0 mg/dl, fiind cel mai frecvent scăzut la majoritatea pacienților cu lupus eritematos sistemic.

Colesterolul a fost în creștere - 5.54 ± 0.11 mmol/l, iar lipidograma a prezentat caractere de dislipidemie la 46 (53.5%) pacienți.

Anticorpii anti ADN-dc fiind o variabilă inclusă atât în scala SLAM, cât și în criteriile de diagnostic, au marcat titre de pozitivitate la 52 (60.5%) pacienți, fiind în medie de 47.3 ± 9.89 , (variații între 2.5 și titre exuberante de - 348.7 Un).

Prin urmare, perturbanțe hematologice și imunologice au fost depistate la fiecare pacient examinat de noi.

Patologie urinară, tradusă prin schimbările sedimentului urinar, prezența de eritrocite, leucocite și cilindri, proteinurie s-au constatat la 23 (26.7%) pacienți.

La etapa următoare am fost interesați să comparăm rezultatele SLAM în cele două cohorte, pe componente. Pacienții incluși în studiu au fost repartizați, precum am convenit, în două loturi - cu anemie - 59 (68.6%) și fără anemie - 27 (31.4%) cazuri. Rezultatele studiului sub acest aspect sunt incluse în tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. Caracteristica parametrilor clinici și paraclinici ai pacienților cu lupus eritematos sistemic conform scalei SLAM

Nr. d/o	Evaluarea activității LES	Pacienții cu anemie, n = 59	Pacienții fără anemie, n = 27	P
	Indici constituționali			
1.	Pierdere ponderală	20 (33.9%)	8 (29.6%)	<0.05
2.	Fatigabilitate	41 (69.5%)	9 (33.3%)	<0.05
3.	Febră	11 (18.6%)	3 (11.1%)	<0.05
	Tegumentele			
4.	Ulcere bucale/nazale, eritem periungial, rash malar, fotosensibilitate sau infarcte periunghiale	46 (77.9%)	18 (66.7%)	<0.05
5.	Alopecie	9 (15.2%)	3 (11.1%)	<0.05
6.	Rash eritematos, maculopapulos, discoïd, lupus profundus sau leziuni buloase	46 (77.9%)	19 (70.3%)	>0.05
7.	Vasculite (vasculitele leucocitoclastice, urticaria, purpura palpabilă, livedo reticular, ulcere sau paniculite)	21 (35.6%)	7 (25.9%)	<0.05
	Ochiul			
8.	Corpusculi citoizi	0	0	<0.05
9.	Hemoragii (retiniene sau coloidale) sau episclerite	2 (3.4%)	1 (3.7%)	>0.05
10.	Papillite sau pseudomotor cerebri	0	0	
	Sistemul reticuloendotelial			
11.	Limfadenopatie difuză (cervicală, axilară, epitrochleară)	2 (3.4%)	0	<0.05
12.	Hepatomegalie sau splenomegalie	5 (8.5 %)	1 (3.7%)	<0.05
	Pulmonar			
13.	Efuzie pleurală/ pleurezie	11 (18.6 %)	1 (3.7%)	<0.05
14.	Pneumonită	2 (3.4 %)	1 (3.7%)	>0.05
	Cardiovascular			
15.	Sindromul Raynaud	4 (6.8%)	1 (3.7%)	>0.05
16.	Hipertensiune arterială	11 (18.6%)	5 (18.5 %)	>0.05
17.	Cardită	21 (35.6%)	7 (25.9%)	>0.05
	Gastro-intestinal			

18.	Durere abdominală (ascită, pancreatită, ischemie intestinală)	5 (8.5 %)	1 (3.7%)	<0.05
	Neuromotor			
19.	a) Sistemul nervos central: accident vascular cerebral include: (ictus ischemic tranzitor, defectul neurologic ischemic reversibil, accidentul cerebrovascular, tromboze vasculare retiniene); b) Sistemul nervos periferic: mononeurită multiplexă, neuropatie periferică	34 (57.6%) 4 (6.8%)	15 (55.5%) 1 (3.7%)	>0.05 <0.05
20.	Convulsii	0	0	
21.	Disfuncții corticale	0	0	
22.	Cefalee (inclusiv echivalentul migrenos)	21 (35.6%)	7 (25.9%)	<0.05
23.	Mialgii / miozite	13 (22.0%)	5 (18.5%)	<0.05
	Articulațiile			
24.	Dureri articulare cauzate de sinovite și / sau tenosinovite	9 (15.2%)	3 (11.1%)	<0.05
	Indicii de laborator			
25.	Hemoglobina	89.6±2.1 (68-107)	127.6±2.1 (120-148)	0.01
26.	Leucocitele	4.38±0.3 (1900-8800)	1.38±0.3 (3200-9200)	0.01
27.	Limfocitele	1550±0.8 (565-1350)	944±0.7 (1200-1900)	0.01
28.	Trombocitele	146.900±9.2 (111.000-450.000)	250.900±0.2 (150.000-450.000)	0.01
29.	VSH	47.86±1.7 (20-72)	29.96±1.4 (6-50)	0.01
30.	Creatinina serică sau clearance-ul creatinininei	104.21±2.1 (40-278)	72.20±7.1 (50-155)	0.17
31.	Complementul C3	37.81±1.4 (6.8-95.0)	97.66±3.4 (21.8-130.0)	0.01
32.	Complementul C4	8.20±1.08 (4.0-21.0)	14.27±1.57 (9.0-36.0)	0.01
33.	Albumina	48.5±8.3 (38.0- 67.0)	57.5±10.4 (48.0 - 70.0)	0.04
34.	Colesterolul	6.04±0.11 (4.0-7.9)	5.54±0.5 (4.0-6.8)	0.12
35.	Anti AND- dc	117.3±9.89 (5.7-348.7)	67.3±7.9 (2.5-115.7)	0.6
36.	Sedimentul urinar patologic	16 (27.1%)	7 (25.9%)	<0.05

Funcție de sindromul anemic - 59 cu anemie și 27 fără anemie, loturile s-au dovedit a fi numeric diferite, astfel că pentru compararea ulterioară am recurs la analiza indicilor instrumentați anterior și incluși în scala SLAM de evaluare a activității bolii.

Comparând grupurile prin prisma componentului constituțional apreciem, că la pacienții care suportă anemii de diverse tipuri, anormalitățile constituționale incluse în această rubrică s-au depistat mai frecvent, decât la cei fără anemie ($p < 0.05$). Am constatat, de asemenea că tegumentele la pacienții din primul grup, cu anemie au fost mai des afectate, comparativ cu grupul pacienților fără anemii și fatigabilitatea (atestată la 69.5%) a fost mai intensiv exprimată în lotul pacienților cu anemii. Aceasta s-ar fi putut defini de boala de bază, dar a fost precipitată prin prezența anemiei.

Prin coroborarea datelor obținute s-a conturat următorul tablou: ulcerele bucale, eritemul periunghial și fotosensibilitatea s-au găsit la un număr mai mare de pacienți cu anemie - în 46 (77.9%), comparativ cu lotul fără anemie, unde acestea s-au detectat la 18 (66.7%) pacienți. Date similare am obținut și pentru eritem, alopecie și leziunile discoidale, alopecia fiind mai extinsă la pacienții cu anemie.

Vasculitele, ca semnalment al afectului lupic, au fost depistate în ambele loturi de studiu. Cea mai comună manifestare a fost livedo reticular - 23.2% și vasculitele digitale - 5.8%, de vreme ce paniculitele multiple au fost depistate numai la trei pacienți și se localizau de-a lungul mușchilor, fiind sensibile la palpare și de mărimea 0.3-0.8 cm. Din datele prezentate în tabel rezultă, că cele 5 (8.5%) cazuri de anemie depistate s-au asociat cu prezența hepatomegaliei de lupus. Studiul realizat de noi a depistat efuzii pleurale și pleurezii atât la pacienții fără anemie - 1 (3.7%) caz, cât și la cei cu anemie - 11 (18.6%) pacienți.

La aprecierea activității lupice după afectarea cardiovasculară, rezultatele obținute relevă valori mai înalte ale acestor atingeri în lotul pacienților cu anemie la 61.0% (versus 48.1% cazuri), în grupul celor fără anemie, de unde putem rezuma că activitatea bolii are impact asupra anemiei sau întreține această patologie. În ceea ce se referă la implicarea sistemului nervos central, aceasta s-a întâlnit în special la pacienții cu anemie, constituind 57.6% de cazuri, având și un impact asupra activității lupice. Datele noastre coincid cu datele literaturii de specialitate și arată că afectarea sistemului nervos reflectă activitatea înaltă a bolii la pacienții cu anemie [93]. Potrivit datelor redacte în tabelul 3.1.3, cefaleea s-a întâlnit mai frecvent la pacienții cu anemie - 21 (35.6%) cazuri, versus 7 (25.9%) pacienți fără anemie, proporție ce se conformă cu activitatea înaltă a bolii.

Am analizat cu multă atenție starea articulațiilor, și semnelor de sinovite sau tenosinovite. În ambele grupe acest indice a fost prezent uniform. Modificările constituționale, afectarea tegumentelor, implicarea ochiului, sistemelor reticuloendotelial, pulmonar, cardiovascular au fost semnalmente regăsite în ambele grupuri, fiind cu preponderență traduse prin fatigabilitatea, vasculite, efuzie pleurală și pericardită anume la pacienții cu anemie.

De interes aparte am considerat dereglările de laborator, în prim plan fiind poziționate modificările hematologice. Am constatat, că toți pacienții cu anemie în cadrul lupusului eritematos sistemic aveau reduse marcat titrele hemoglobinei, care au variat de 68 la 107 g /l. Anemia din bolile cronice, de obicei, nu este interpretată corect, în majoritatea cazurilor aceasta fiind considerată o manifestare hematologică obișnuită lupusului eritematos sistemic. În realitate această anemie se dezvoltă prin câteva mecanisme caracteristice, și anume, prin micșorarea moderată a duratei de viață a eritrocitelor (de la 120 de zile până la 60-90 de zile), prin deficit relativ de fier și insuficiența relativă a funcției medulare [2]. Studiul realizat de noi a pus în evidență, că și valorile leucocitelor în grupul pacienților cu anemie erau mai joase decât ale celor din lotul 2 de studiu.

Comparând valorile limfocitelor în ambele loturi de pacienți am relevat că limfocitopenia a fost mai mult specifică în grupul pacienților cu anemie - 49.1% de cazuri aveau nivelul de limfocite diminuat până la 565 de celule. Trombocitopenia de asemenea a fost mai frecventă la pacienții cu anemizare prin lupus. Din considerentul că VSH, la primă vedere, este un indice comun, am investigat viteza de sedimentare a hematiilor prin prisma diferitor rate de accelerare a ei, în funcție de activitatea bolii. Linia definitorie a fost inspirată din studiul LUMINA XXIX (Vila L, 2005), care divizează valorile VSH în 4 categorii: <12 – normal, 12-30 – accelerare medie, 30 – 50 majorare moderată și de peste 50 mm/oră - accelerare marcată, rezultatele fiind calculate după o oră și făcută o constatare după 2 ore (de la 6-24 mm).

Valorile VSH erau mai înalte în primul lot de studiu: constituind în mediu 47.86 ± 1.7 (20-72) și, respectiv, 29.96 ± 1.4 (6-50) mm/oră – în lotul doi. Nivelele fracțiunilor complementelor C3 și C4 s-au atestat semnificativ diminuate în ambele loturi de studiu.

Am fost interesați să analizăm activitatea bolii și indicele lezării după rata diferitor categorii de VSH. Amintim că VSH s-a apreciat ca fiind de elevare medie la 12-30, moderată – la 30-50 moderat și drept accelerare marcată, la peste de 50 mm/oră. (Tabelul 3.5.)

Tabelul 3.5. Activitatea bolii și indicele lezării pe fondul diferitor categorii de accelerare a vitezei de sedimentarea hematiilor și ale reactivității anticorpilor anti ADN-dc

Variabila evaluată	SLAM	P	SF-36	P	IL	P
VSH						
< 12	6.4 (4.5)	< 0.001	65	< 0.001	1.3 (1.9)	< 0.001
12-30	8.6 (4.6)	< 0.001	51	< 0.001	1.4 (1.8)	< 0.001
30-50	9.7 (5.5)	< 0.001	48	< 0.001	0.8 (1.3)	< 0.001
>50	11.5 (6.2)	< 0.001	46	< 0.001	1.0 (1.3)	< 0.001

Am analizat indicele activității – SLAM și IL în dependență de VSH. Conform datelor din tabel, rezidă că accelerarea medie, moderată și marcată a VSH au fost independent asociată cu scorurile înalte ale SLAM. S-a constatat, că accelerarea VSH s-a asociat atât cu activitatea bolii, măsurată prin SLAM, cât și cu scorurile înalte ale SF-36, care au fost în scădere pertinentă. S-a prefigurat legătura reciprocă între variabilele indexului lezării și calitatea vieții, evaluată prin SF-36.

De notat că majorarea VSH nu a fost dependentă de indexul lezării organice. Putem conchide, că viteza de sedimentare a hematiilor este un test relevant și poate fi considerat un indice sensibil. VSH s-a corelat cu activitatea bolii, evaluată prin SLAM și a avut impact asupra calității vieții, reieșind din estimările prin SF-36. Nu s-au descoperit, însă, legături de dependență ale VSH cu nivelul de anti-ADN și nici cu valorile indicelui lezării organice.

3.3 Parametrii și caracterele celor două loturi de pacienți cu LES analizați în dependență de prezența anemiei

Continuând cercetarea, am insistat să analizăm minuțios diferitele tipuri de anemii ce anunță afectările sistemului hematopoietic în LES. Anemia, dar și alte dereglări ale sistemului hematologic, cum ar fi leucopenia, limfopenia, trombocitopenia, constituie o provocare pentru clinicieni, din motivul că acestea ar putea fi atât manifestarea directă a LES, cât și un răspuns secundar la tratamentul administrat. Evaluarea acestor pacienți se face prin prisma cuantificării rezultatelor, care presupun depistarea anemiei. Utilizarea instrumentelor standardizate cum ar fi SLAM are drept scop obiectivizarea datelor clinice în coroborare cu simptomele invocate de pacienții incluși în studiu.

Pentru confirmarea anemiei și stabilirea gravității acesteia, am apelat la teste hematologice specifice ca: titrarea hemoglobinei, numărul eritrocitelor, nivelul feritinei și a Fe seric. Pentru diagnosticul diferențial cu o eventuală anemie ferodeficitară am decis să testăm și să valorificăm un test inedit de determinare a nivelului eritropoietinei, utilizat în premieră în Republica Moldova pentru cercetarea pacienților cu lupus eritematos sistemic.

Analizând datele obținute, am notat că din totalul de 86 pacienți cu infecție lupică la 59 (68.6%) s-au constatat semne de anemie, ceea ce se conformă datelor științifice raportate recent [11, 98]. Prin urmare, anemia este o manifestare comună la pacienții cu LES, ceea ce s-a reflectat și în studiul nostru. Mai multe studii de referință, atât recente [171], cât și lucrări mai vechi [54] au examinat anemia hemolitică, dar nu anemia în general. Am constatat, inclusiv din lecturile la

acest subiect, că se cunosc prea puține despre impactul anemiei survenite pe parcursul lupusului și despre consecințele ei de durată asupra cursului evolutiv al bolii. Cert este că la pacienții cu LES, ca și în populația generală, anemia este un predictor al consecințelor nefavorabile pentru pacient.

Este bine cunoscut faptul, că tratamentul inadecvat pe parcursul perioadei de activitate a bolii conduce la progresiunea procesului și determină o rată înaltă de mortalitate. Lupusul eritematos sistemic poate evolua imprevizibil, de aceea rămâne mereu actuală descifrarea biomarkerilor ce pot fi aplicați pe punctul unor predictorii reali în aprecierea consecințelor bolii.

Datele științifice, la care am avut acces analizează în detalii amănunțite rezultatele de cercetare asupra anemiei hemolitice din insuficiența renală, mai puțin s-au cercetat și pus în evidență caracteristicile definite de anemia bolii cronice și anemia Fe-deficitară din contextul bolii lupice. Pe de altă parte, dificultatea stabilirii diagnosticului precoce al acestor tipuri de anemie rezultă cu un tratament inadecvat, care va compromite evoluția bolnavului cu lupus.

Studierea și evidențierea caracterelor anemiei bolii cronice a fost o problemă prioritară a studiului nostru, dar am fost tentați să evaluăm ponderea diferitor tipuri de anemii ca semne de afectare a sistemului hematopoietic în LES. Rezultatele obținute sunt redată în Figura 3.3.

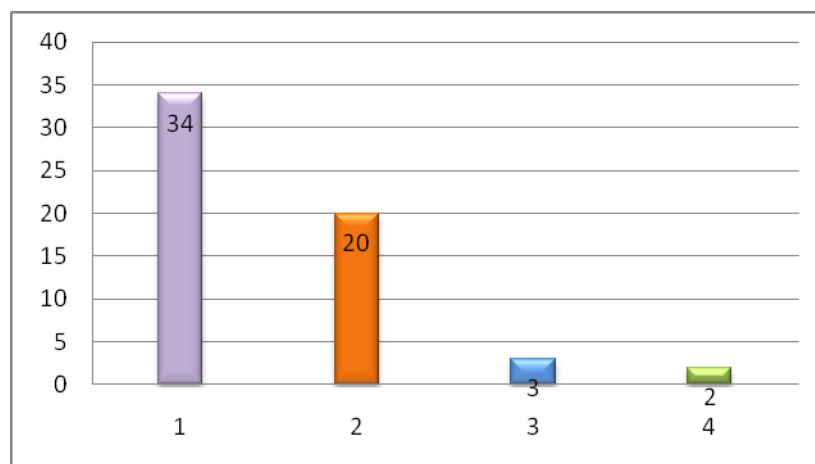


Fig. 3.3. Tipurile de anemii prezente la bolnavii suferind de lupus eritematos sistemic, n=59

1 – anemia bolii cronice; 2 - anemie Fe-deficitară; 3 - anemie hemolitică autoimună; 4 – alte tipuri (anemia din insuficiență renală cronică).

Datele prezentate în figura relevă că din cei 59 (68.6%) pacienți cu diagnosticul de anemie în cadrul lupusului eritematos sistemic, la 34 (57.63%) s-a admis diagnosticul de anemia bolii cronice, proporție ce se conformă cu datele literaturii. La alți 20 (33.9%) pacienți s-a dedus diagnosticul de anemie Fe deficitară, iar 3 (5.08%) din cei examinați prezintă semne de anemie

hemolitică autoimună. Dintre pacienții examinați 2 (3.39%) s-au încadrat în alte forme de anemii, inclusiv de anemie pe fondal de insuficiența renală cronică. Datele fiind statistic veridice.

Răspunsul valorizat al eritropoietinei și prezența anticorpilor anti-Epo constituie substratul patogenic al acestui tip de anemie. Anticorpilor antifosfolipidici, hiperproducția de citochine pot afecta măduvă osoasă, agravând anemia, de altfel anticorpilor per se induc lezarea eritrocitelor. Pacienții cu maladii cronice inflamatorii, de regulă, dezvoltă anemia bolii cronice, o anemie normo- sau hipocromă de gravitate medie/moderată, însă patogenia acesteia rămâne obscură.

Aprovizionarea insuficientă cu celule hematopoietice a eritropoietinei, împreună cu rezistența lor la proliferare constituie un important mecanism în bolile autoimune [47, 179].

Apreciind datele despre depozitarea și transportul Fe, precum și a Epo, este necesară diferențierea dintre anemia fierodeficitară și anemia bolii cronice. Sugestiile sub acest aspect sunt prezentate în Tabelul 3.6.

Tabelul 3.6. Diagnosticul diferențial al anemiei fierodeficitare cu anemia bolii cronice

Indicele estimat	Anemia fierodeficitară	Anemia bolii cronice
Eritrocite	Hipocrome	Normo/hipocrome
Fe seric	Scăzut	scăzut
CTLF	Crescut	scăzut/normal
Eritropoietina	Crescută	scăzută
Feritina	Scăzută	normală/crescută
Transferina	Crescută	normală/scăzută
Nivelul receptorilor transferinei	Crescut	normal
Nivelul citokinelor	Normal	crescut

Analizând tabelul, putem să facem următoarea concluzie: cei mai sugestivi indicatori pentru diferențierea anemiilor analizate sunt Fe seric, eritropoietina, transferina și feritina.

Datele afișate în tabel accentuează asupra indicilor, care ar ajuta diagnosticul diferențiat între aceste două tipuri importante de anemii. Din cele expuse rezidă, că selectarea variabilelor importante pentru cercetare poate diviza anemiile de principiu – anemia bolii cronice și anemia fierodeficitară.

Ne-am ghidat apoi spre coroborarea parametrilor clinici ai pacienților cu lupus eritematos sistemic în dependență de prezența diferitor tipuri de anemii, iar datele acumulate sub acest aspect sunt redate în tabelul 3.7.

Tabelul 3.7. Parametrii clinico-demografici ai pacienților cu LES raportați la prezența anemiei bolii cronice, $M \pm m$

Indicii evaluați	Grupul I Fără anemie n=27	Grupul II Anemia Bolii Cronice N=34	P
Vârsta de debut, ani	34.74±2.13	37.2±2.16	>0.05
Vechimea bolii, luni	80.6±11.7	123.4±18.07	<0.05
SLAM, puncte	15.8±2.01	22.6±1.94	>0.05
SLICC, puncte	0.5±0.11	1.6±0.33	<0.01
SF-36, puncte	61.2±1.61	41±3.92	<0.001

Din datele prezentate rezultă, că 34 din cei 59 pacienți examinați au prezentat semne încadrabile în entitatea definită ca anemia bolii cronice (ABC), stabilită conform unor criterii validate pentru cercetări [2, 65]. Ulterior am decis să evaluăm variabilele LES la pacienții fără anemie și la cei cu anemia bolii cronice. Astfel, în lotul fără anemie vârsta medie de debut al bolii a fost de 34 ani, la pacienții cu ABC acest indice a fost ceva mai înalt, constituind 37 ani ($p > 0.05$). La pacienții cu ABC vechimea bolii a fost mai mare decât la cei fără anemie. Prin urmare, instalarea sau accentuarea anemiei se produce în corelație cu durata bolii. Conform activității bolii, apreciată după indicele SLAM, s-a observat că pacienții cu anemia bolii cronice au prezentat și o activitate a bolii mai înaltă (22.6 ± 1.94 puncte), iar pacienții la care anemia a fost absentă în cadrul lupusului eritematos sistemic, au prezentat procese de activitate mai joasă (15.8 ± 2.01 puncte), $p < 0.05$. Analiza valorilor deduse pentru indexul lezării organice - SLICC a pus în evidență cifre mai elevate la pacienții cu anemia bolii cronice (1.6 ± 0.33 puncte), calificat ca indice de lezare organică mediu comparativ cu grupul I, în care SLICC a fost mult mai redus - 0.5 ± 0.11 puncte și s-a calificat ca afectare organică însemnificativă sau absentă.

La evaluarea parametrilor de calitate a vieții pacienților prin SF-36 am constatat la grupul 1 valori înalte ale acestui scor (61 ± 1.61 puncte), de vreme ce la pacienții cu anemia bolii

cronice acesta a înscris doar 41 ± 3.92 puncte, care, apreciate conform chestionarului, indică o calitate a vieții clar diminuată.

La etapa următoare am trasat aceste comparații și pentru o altă formă de anemie – anemia fierodeficitară, și tot în raport cu lotul pacienților fără anormalități hematologice induse de lupus. Datele sunt redată în tabelul 3.8.

Tabelul 3.8. Parametrii clinico-demografici ai pacienților cu LES în dependență de prezența anemiei Fe – deficitare ($M \pm m$)

Indicii evaluați	Grupul I Fără anemie n=27	Grupul II Anemie fierodeficitară, n=20	P
Vârsta de debut, ani	34.74 ± 2.13	45.9 ± 2.63	>0.05
Vechimea bolii, luni	80.6 ± 11.7	87.7 ± 12.6	>0.05
SLAM, puncte	15.8 ± 2.01	18.9 ± 1.14	>0.05
SLICC, puncte	0.5 ± 0.11	0.6 ± 0.13	<0.01
SF-36, puncte	61.2 ± 1.61	48 ± 1.53	<0.001

Din tabel rezidă, că la 20 din pacienții lupici s-au determinat semnalmente anemiei Fe deficitare, care au inclus declinul Hb, al eritrocitelor, Fe seric și al feritinei, precum și nivelul eritropoietinei crescut. Ulterior am suprapus indicii importanți pentru LES prezenți la bolnavii fără anemie cu cei prezenți în anemia Fe-deficitară. Din tabel desprindem, că în lotul pacienților fără anemie vârsta de debut a fost mai mare, constituind în medie 45 de ani, față de 34 ani - media grupului I. Pacienții cu anemie Fe-deficitară în lupus au avut și o vechime a bolii mai mare decât cei fără anemie, 87 contra a 80 de luni.

Am constatat, că accentuarea anemiei este relaționată cu vechimea și vârstă de debut a bolii. Conform activității bolii, apreciată după indicele SLAM, s-a observat că pacienții cu anemie Fe deficitară au avut activitatea bolii mai înaltă, apreciată în mediu cu 18.9 ± 1.14 puncte, spre deosebire de pacienții la care nu s-a depistat anemie - 15.8 puncte. Indexul lezării organice - SLICC a fost mai înalt iarăși la pacienții cu anemie Fe-deficitară, însumând valori de 0.6 ± 0.13 puncte, calificate ca fiind un indice mediu/jos de lezare organică, comparativ cu primul grup de pacienți, unde SLICC a fost minor (0.5 ± 0.11 puncte).

La evaluarea calității vieții pacienților prin SF-36 am constatat, că în lotul I la pacienții au prezentat valori crescute ale SF-36, pe când la pacienții cu anemie prin deficit de fier scorul dedus de SF-36 a fost mai jos. Calitatea vieții, apreciată conform chestionarului, s-a constatat ca fiind semnificativ redusă la pacienții cu anemie (61 versus 48).

Am evaluat sub acest aspect și alte forme de anemii, care s-au întâlnit în studiul nostru, datele fiind prezentate în Tabelul 3.9.

Tabelul 3.9. Parametrii clinico-demografici ai pacienților cu LES în dependență de prezența altor tipuri de anemii(M±m)

Indicii evaluați	Lotul I Fără anemie n=27	Lotul II Alte tipuri de anemii n=5	P
Vârsta la debut, ani	34.74±2.13	28.4±4.14	>0.05
Vechimea bolii, luni	80.6±11.7	54.4±10.4	>0.05
SLAM, puncte	15.8±2.01	24.9±1.03	>0.05
SLICC, puncte	0.5±0.11	1.7±0.17	<0.01
SF-36, puncte	61.2±1.61	37.0±2.43	<0.001

Din evidențele prezentate în tabel, notăm că din cei 86 pacienți lupici la 5 au fost atestate alte tipuri de anemii, inclusiv anemie hemolitică autoimună - 3 și anemie definită de insuficiența renală cronică – la alți 2 pacienți. Rezultă că în lotul pacienților cu alte tipuri de anemii vârsta de debut a fost mai tânără, ei având astfel și o vechime a bolii mai redusă, față de cei fără anemie. Activitatea bolii, apreciată după indicele SLAM s-a prezentat similară în ambele grupuri, în schimb indexul lezării organice - SLICC a fost mai înalt la pacienții cu alte tipuri de anemii.

Evaluarea SF-36 a constatat, că parametrii de calitate a vieții la pacienții cu astfel de anemii, au fost de nivel diminuat, probabil și prin impactul sumar al anemiei asupra calității vieții pacienților cu lupus.

Conform obiectivelor trasate, am procedat și clasarea graduală a anemiilor, apreciate după nivelul hemoglobinei [2]. Datele noastre au pus în evidență pentru nivelul de hemoglobină variații largi - de la 68 până la 110 g/l. Am considerat oportun să stratificăm nivelul hemoglobinei de sub 70 g/l ca fiind de grad înalt – III, titrele de 71-90 – ca anemie de gradul II și cele de peste 90g/l – ca anemie de gradul I.

Din tabel rezidă, că 2/3 din pacienți au avut anemie de gradul II, considerată moderată, circa 1/4 suportă o anemie lejeră (ușoară) și doar un pacient s-a încadrat în limitele anemiei severe, indicele Hb de 68 g/l fiind etichetat ca semn de anemie de gradul III.

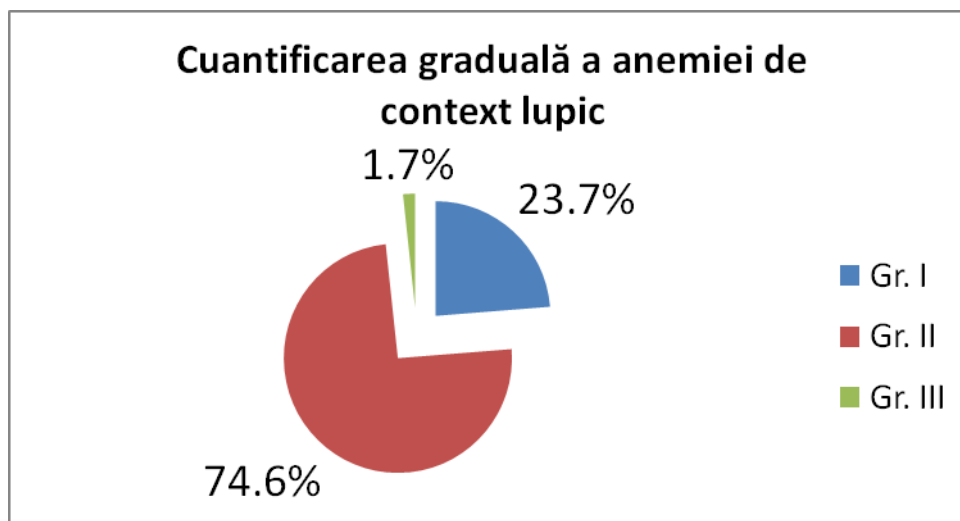


Fig. 3.4. Cuantificarea graduală a anemiei

Așadar, în totalul de 59 pacienți cu diverse tipuri de anemii, majoritari au fost cei cu gradul II de anemizare.

Exemplificăm prin descrierea unui **caz clinic** sugestiv.

Pacienta S., 45 ani, s-a adresat pentru consultație la reumatolog, având bilet de trimitere de la medicul de familie, la Policlinica Universitară a USMF "Nicolae Testemițanu". Acuze prezentate: fatigabilitate, artralгии la mâini și la genunchi, somnolență, fragilitatea unghiilor, uscăciunea pielii.

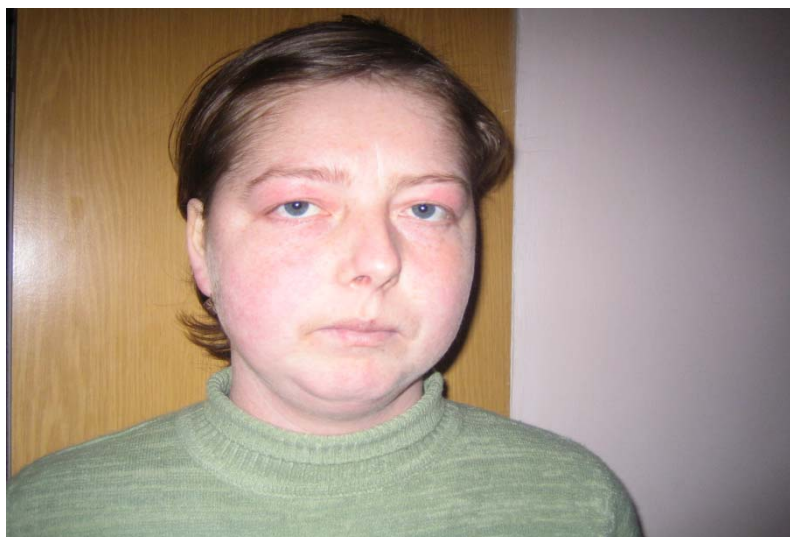


Fig. 3.5. Pacienta S., 45 ani. Anemia bolii cronice în cadrul LES

Anamnestical: Se consideră bolnavă din 1992, când a produs febră de 39^0 C și a slăbit progresiv cu 6 kg în curs de 4 luni. Prezintă alopecie difuză, rash malar. Peste 34 luni de la

debutul bolii s-a instalat anemia, care nu cedează la administrarea preparatelor de fier. De 19 ani administrează tratamente cu GCS, urmând doza de întreținere – de 10 mg.

Anamnestical vieții: Din datele prezentate pacienta s-a expus în permanență stresului, este invalidizată de la vârsta de 25 de ani. Din antecedente personale – avorturi spontane repetate, copii nu are.

Obiectiv: Stare generală de gravitate medie, atitudine activă, constituție normoponderală, IMC – 26.2 kg/m^2 , tegumentele cu eritem “ în fluture ”, ulceratii pe mucoasa velară, paloare pronunțată a pielii, fragilitatea unghiilor. Ganglionii limfatici axilari se palpează, dar sunt indolori. Edemele gambiene sunt absente. În plămâni respirație veziculară, raluri nu se auscultă. Aparatul cardiovascular: șocul apexian se auscultă la nivelul spațiului intercostal VI stâng pe linia medioclaviculară, zgomotele cardiace ritmice, suflu sistolic la apex, FCC – 86 băt./min, TA 120 /80 mm Hg. Abdomenul moale, antrenat mobil în mișcările respiratorii, tranzit fiziologic, ficatul mărit de volum + 5 cm, lienul nu se palpează. Aparatul uro-genital fără patologie. Sistemul nervos central: se orientează în timp și în spațiu.

Protocolul investigațional:

Hemoleucograma: Hb – 89 g/l, er – $2,2 \cdot 10^{12}$, IC 0.87, trombocite – 235,2, L – $4.1 \cdot 10^9$, seg. - 67%, neseg. – 5%, eozin. – 2, limf. – 34, mon. – 5, VSH – 52 mm/h, Epo - $2,28 \mu\text{IU/ml}$, Fe seric - 7,3, feritina - 16,00, Ht – 30.

Examenul sumar al urinei: densitate – 1014, pH – alcalin, er - 0-1 c/v, leuc. – 4-6, oxalați în cantități mari, bacterii lipsă.

Statutul imunologic: ASLO – 200 Un, CIC – 298 Un, PCR – 48 mg, Latex – test – 1:160; aCL IgG – 29.1 GPL, IgM – 18.2 MPL, antiADN – 16 Un.

Examinarea biochimică a sângelui: bilirubina – $18,9 \mu\text{mol/l}$, ALAT – $0,44 \text{ nmol/l}$, AsAT – $0,29 \text{ nmol/l}$, IP – 100%, INR – 1,0.

EKG – ritm sinuzal, FCC – 76 băți, AEC orizontală.

USG abdominală : Schimbări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului.

Activitatea bolii după SLAM – 27 puncte.

Indexul lezării organice SLICC /ACR – 2 puncte.

Diagnosticul: Lupus eritematos sistemic cu evoluție cronică, activitatea după SLAM - 27p, afectarea tegumentelor (eritem facial în “fluture”), articulațiilor (poliartralгии), mucoaselor (afte, enantem), seroaselor (pericardită), a vaselor (infarcte periunghiale), sistemului hematopoetic (anemie), SLICC/ACR – 2 puncte.

Rezumat: Luând în considerație diagnosticul de LES instalat la o vârstă tânără, tratamentul îndelungat cu GCS în doze medii, care nu a reușit inducerea remisiunii durabile,

apoi și anemia, instalată după 2 ani, și care fiind tratată cu preparate de fier – Sorbifer 3 luni, nu a cedat, am presupus prezența la această pacientă a anemiei bolii cronice, suspiciune confirmată prin determinarea nivelului eritropoietinei în ser. Deoarece pacienta a dezvoltat exacerbari ale infecției lupice pe fondul administrării tratamentului cu GCS s-a constatat complianță redusă la tratament. Probele specifice atestă: Hb – 89 g/l, eritrocitele – $2.4 \cdot 10^{12}$, IC – 0.87, trombocite – 240200, leucocite – $4.1 \cdot 10^9$, limf. – 34%, VSH – 52 mm/h, Fe seric – 7.1, Feritina – 16.00, Ht – 29. Am decis să determinăm Epo, care s-a dovedit a fi joasă – $2.18 \mu\text{IU/ml}$. Astfel am conchis cu siguranță că lupusul a indus dezvoltarea anemiei bolii cronice. După ce s-a reușit diminuarea activității bolii, anemia a cedat succesiv.

3.4 Compararea indicilor de activitate a bolii după SLAM cu cel al lezării organice apreciat de SLICC/ ACR

Am continuat să investigăm prin analiza tabloului clinic al LES, manifestat prin diverse semne și simptome. Cercetarea s-a inițiat cu indicele de activitate a lupusului eritematos sistemic – SLAM, care se află pe poziția de predictor al mortalității, dat fiind că activitatea globală este recomandată pentru utilizare în trialurile clinice și studiile de pronostic al lupusului eritematos sistemic. Sub un alt aspect, afectarea organelor și sistemelor este inclusă și în Indicele lezării SLICC/ACR, care a fost elaborat pentru LES activ și inactiv, pentru a evalua lezarea organică începând cu debutul bolii. Drept lezare se consideră modificările ireversibile de organe și sisteme, provocate de maladia per se, apoi și de tratamentele aplicate acesteia, de comorbidități. Indicele lezării organice a fost recomandat încă în 1996 pentru aprecierea consecințelor bolii ca prognostic evolutiv, pentru a urmări răspunsul la tratamentul curent, iar pentru stratificarea pacienților în trialurile clinice a fost validat recent [100].

Ne-am schițat printre obiectivele lucrării să analizăm activitatea bolii prin SLAM, anemia și indicele lezării organice. Studiile preexistente nouă au evaluat fatigabilitatea, depresia și fibromialgia raportate la activitatea bolii și indexul lezării. Rezultatele acestora au elucidat, că activitatea procesului lupic se corelează slab cu Scorul Fatigabilității (SF), precum nu s-au descoperit nici interrelații între SF și indicele lezării organice [51]. Pornind de la ipoteza relației reciproc dependente, anemia este un indice de pronostic proxim, ea influențând concomitent și IL, fiind variabila de pronostic pe durata bolii. Pe exemplul Scalei Fatigabilității și fibromialgiei am continuat căutarea în direcția impactului anemiei asupra activității și indexului lezării.

Printre evidențele afișate în tabelul 3.3.1 se distinge contribuția potențială a manifestărilor organice, patognomonice lupusului, așa ca afectarea pielii, IL organice, dar nu s-a relevat interrelația lor cu activitatea LES. În ceea ce ne privește, am considerat oportun să efectuăm o evaluare a erupțiilor cutanate în „fluture”, ca simptom clinic patognomonic LES și atestat prezent la circa 55.0 % din pacienții noștri cu lupus. Afectarea pielii este un criteriu de diagnostic sugestiv, care se instalează în LES la diverse etape de evoluție a maladiei, reflectând fidel și indicele de activitate. De menționat că manifestările cutanate specifice LES presupun și alte afectări ale pielii așa ca alopecia, cicatricea extensivă, paniculita de scalp și ulcerațiile cutanate, constatate și la pacienții din studiul nostru - în 41.8% cazuri [67].

Datele obținute au fost suprapuse cu afectarea pielii și doza cumulativă de GCS (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10 Corelarea Indexului lezării SLICC/ACR cu semnalmentele lupusului eritematos sistemic (r valori)

Semnele lupusului	Corelarea cu indicele lezării organice SLICC/ACR	R
SLAM	7.13	0.289
Afectarea pielii, n	63	0.583*
Limfopenie, %	23.4	0.821 **
Afectarea musculoscheletală (necroza aseptică)	18	0.786**
GCS, doza cumulativă, g	12.1	0.575*

Notă: ** - $P < 0,05$; * - $P < 0,05$; $r = 0.0-0.4$ - corelare slabă; $r = 0.4 - 0.7$ - corelare moderată; $r > 0.7$ - corelare semnificativă

S-au estimat corelații certe între indexul lezării organice și indicii ce caracterizează LES. Astfel s-a reliefat, că indexul SLICC se corelează semnificativ ($p < 0.05$) cu doza cumulativă de GCS și cu afectarea pielii. La fel s-a constatat o corelație semnificativă ($p < 0.01$) a indicelui respectiv, cu limfopenia și afectarea musculoscheletală. Concomitent nu am constatat corelarea indexului lezării organice SLICC/ACR cu activitatea bolii, apreciată prin SLAM. Este lesne de explicat corelarea semnificativă cu limfopenia, semn ce reflectă dimensiunea statutului imun al bolii, dar neîncadrată în indicele activității după SLAM. Din cele consemnate rezultă, că lezarea nu este direct proporțională cu activitatea bolii – $r = 0.269$, dar SLICC/ACR depinde de suma afectărilor organice, anormalități care se instalează la diverse etape ale bolii și caracterizează profunzimea afectării organelor și sistemelor, relevanță ce coincide cu rezultatele altor studii de acest gen [54, 62].

Printre pacienții cu lupus, un grup distinct se constituie din cei ce comportă anticorpi antifosfolipidici și dezvoltă sindromul antifosfolipidic (SAFL), care implică un risc vascular crescut, manifestat prin tromboze arteriale și venoase recurente, generate în principal de starea de hipercoagulabilitate. Am cercetat în mod special unii parametri clinici ai pacienților cu LES și SAFL.

Pentru abordarea lotului examinat pacienții au fost supuși cercetărilor trasate conform design-ului de studiu în prealabil aprobat, rezultatele acestui studiu fiind afișate în tabelul 3.11.

Tabelul 3.11. Cercetările speciale efectuate pacienților din lotul general de studiu (n = 86)

Parametrii evaluați	Pacienți cu LES, n	Pacienți cu LES, %
Activitatea bolii SLAM, puncte		
SLAM 0-10	18	20.9%
SLAM 11-20	52	60.4%
SLAM >20	16	18.6%
Indexul lezării organice SLICC/ACR, puncte		
0 - lipsa afectării organice	38	44.2%
1 - afectări organice minore	33	38.3%
2 - afectări organice moderate	10	11.6%
3 - afectări organice intense	1	1.16%
4 - afectări organice foarte exprimate	4	4.65%
Eritropoietina	82	95.3%
3.22-31.90 μ UI/ml (titru normal)	23	40.3%
<3.22 μ UI/ml (titru jos)	34	59.6%
Feritina		
< 10.00	20	23.2%
10.00 – 160.00	32	37.2%
> 160.00	34	39.5%
Fe seric		
< 7.16	54	62.7%
7.16 – 26.85	30	34.9%
> 26.85	2	2.3%
Doza cumulativă de GCS		
• < 5g	20	23.2%
• între 5 și 15g	34	39.5%
• > 15g	32	37.2%

Astfel, activitatea bolii evaluată conform SLAM a reflectat 24 parametri clinici și 7 indicii de laborator (expuși în tabel), prezenți pe parcursul lunii precedente și atribuiți LES, și s-a calculat în puncte. Am selectat indicele SLAM din considerentul că este mai adecvat decât SLEDAI pentru aprecierea anormalităților hematologice în cadrul LES. SLAM include așa indici ca aprecierea hemoglobinei, leucocitelor, limfocitelor, trombocitelor și a VSH, modificări asupra cărora am insistat pe întreg parcursul studiului.

Analizând datele obținute, notăm că predominantă (60.4%) a fost activitatea medie a bolii, apreciată cu 11-20 puncte, activitate joasă de sub 10 puncte s-a depistat la 20.9 % și activitate înaltă, calificată cu 20 și mai multe puncte - la numai 16.3% din pacienții incluși în lotul de studiu.

În conformitate cu obiectivele propuse am analizat spectrul de injurii reflectat prin indexul lezării organice (IL), care a constatat preponderent lezare organică joasă sau lipsa ei.

3.5 Eritropoietina cercetată în suprapunerea cu alte variabile examinate la pacienții cu LES

La cercetarea nivelului eritropoietinei am purces cu scopul de a diferenția anemia bolii cronice din lotul de anemii, cel mai des de anemia fierodeficitară. Astfel am demonstrat, că pe fundalul anemiei bolii cronice nivelul eritropoietinei este scăzut, de vreme ce nivelul feritinei se arată cu valori normale sau crescute.

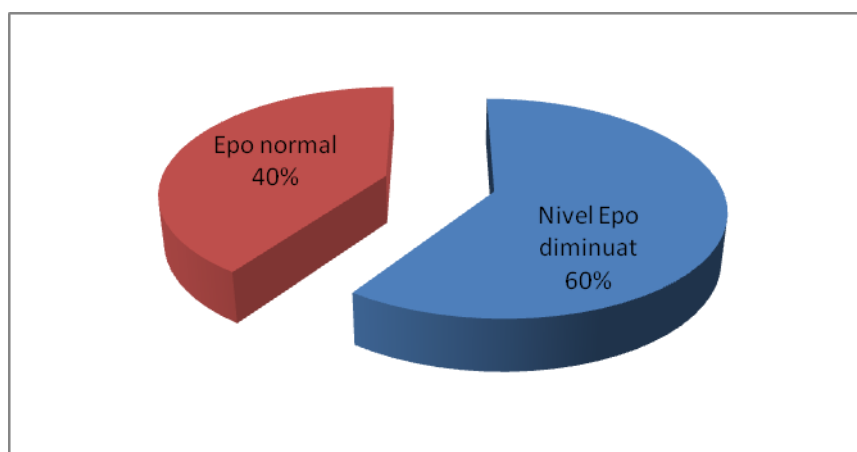


Fig. 3.6. Repartizarea pacienților conform nivelului eritropoietinei

Am cercetat eritropoietina, pentru ca ulterior bolnavii să fie examinați în 2 grupuri - cu nivel normal al Epo și nivel jos al Epo (figura 3.6.). Astfel, dintre 57 pacienți cu lupus și anemie la 34 (59.6%) Epo s-a atestat sub limita normală ($3.22 \mu\text{IU/ml}$) și la 23 (40.4%) valorile Epo s-au plasat peste limita de $3,33 \mu\text{IU/ml}$. În cercetările realizate am apreciat interdependența eritropoietinei de alte variabile obținute în cadrul cercetării. Am fost interesați să suprapunem

titrele Epo cu cele ale feritinei (figura 3.7), dar pentru că diagnosticul diferențial s-a trasat între anemia bolii cronice și anemia fierodeficientă comparația s-a trasat anume la pacienții cu prezumție de anemie a bolii cronice (figura 3.7.).

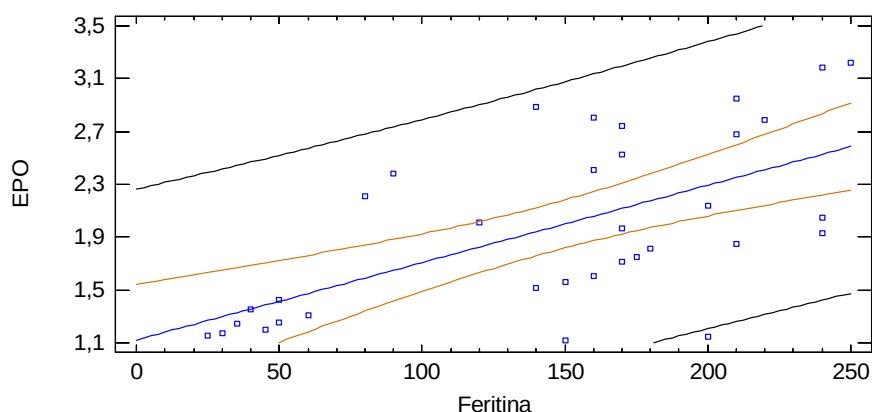


Fig. 3.7. Corelații de interdependență între valorile eritropoietinei și cele ale feritinei

Pentru urmărirea relației dintre EPO și feritină am utilizat un model liniar (figura 3.7). Din materialul afișat pe diagramă derivă că nivelul feritinei a fost de valori înalte, care au variat de la 18 până la 240 g/l ($32 \pm 0,6$), de vreme ce titrele eritropoietinei au variat de la 1.12 până la 3.22 $\mu\text{IU/ml}$ ($2.31 \pm 0,9$). Tabelul ANOVA a dedus valoarea $p < 0,001$, ceea ce denotă o relație statistic semnificativă între EPO și feritină la nivelul de încredere de 99,0%. Statistica R^2 indică faptul, că modelul echipat explică 39,4% din variabilitatea EPO. Coeficientul de corelație este egal cu 0,63, indicând o relație medie între variabilele comparate. Majorarea nivelului feritinei se corelează strict moderat cu diminuarea eritropoietinei, de aceea în abordarea anemiei bolii cronice se va căuta o corelare reciproc dependentă a eritropoietinei cu nivelul feritinei serice, care poate deveni punct de reper în diagnosticul diferențial între anemia bolii cronice și anemia fierodifictară.

De interes aparte am considerat analiza interrelației dintre valorile eritropoietinei cu nivelul hematocritului (figura 3.8).

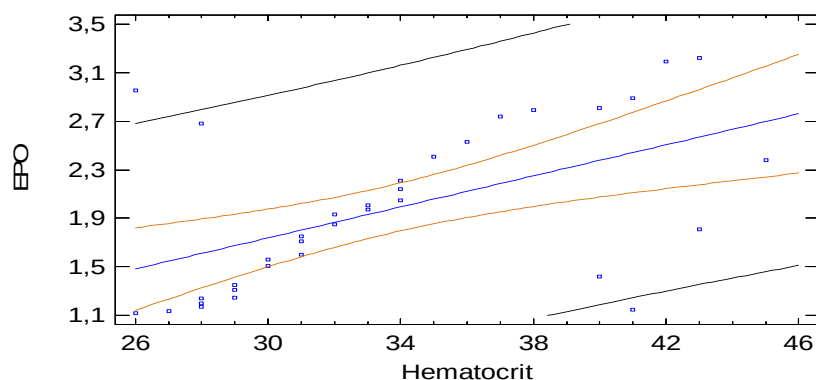


Fig. 3.8. Corelații de interdependență între eritropoietină cu hematocrit

Desenul afișat prezintă rezultatele modelului liniar pentru relația dintre EPO și hematocrit, ecuația modelului utilizată este: $EPO = -0,175445 + 0,0638157 \cdot \text{Hematocrit}$

Din tabelul ANOVA desprindem o corelație de valoare $p < 0,001$, care se poate aprecia drept o relație statistic semnificativă între EPO și titrele hematocritului la nivelul de încredere de 99,0%.

Statistica R^2 denotă că modelul explică 28,8% din variabilitatea eritropoietinei, coeficientul fiind de 0,53, apreciat ca o relație de fidelitate medie. Astfel diminuarea nivelului hematocritului se corelează moderat cu diminuarea eritropoietinei.

În continuarea am decis să analizăm corelația între nivelul eritropoietinei cu cel al PCR (figura 3.9).

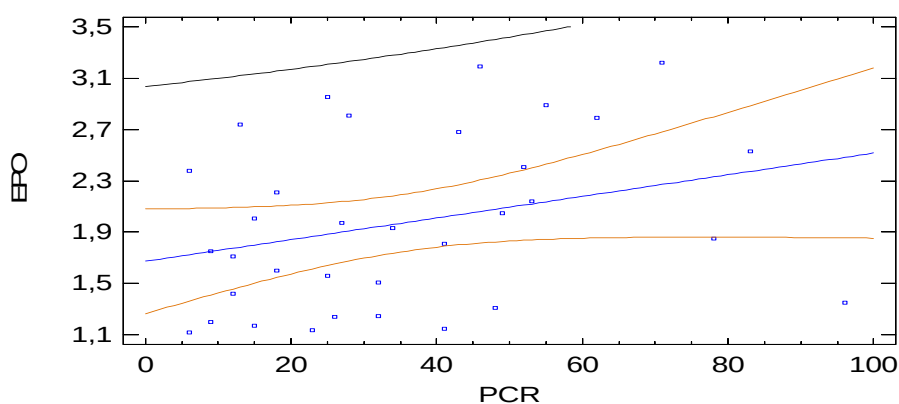


Fig.3.9. Corelații de interdependență între nivelul eritropoietinei și PCR

Schema analizată a prezentat rezultatele de ordonare a unui model liniar pentru descrierea relației dintre EPO și PCR. Ecuația modelului este - $EPO = 1,67394 + 0,00841723 \cdot PCR$, comparație din care derivă valoarea $p > 0,05$, care anunță că nu există o relație statistic semnificativă între EPO și PCR, la nivel de încredere de 95,0%.

Coeficientul de corelație R^2 este egal cu 0,29 și indică o relație de slabă corelare între cele două variabile.

Cercetările, care s-au concentrat pe cei 59 (68,6%) pacienți delimitați din totalul bolnavilor lupici ca având semne de anemizare, au operat după criteriile emise de Bertoli A. (2007) din care s-a dedus că cei din urmă au nivele diminuate ale eritrocitelor, hemoglobinei, hematocritului, eritropoietinei și valori crescute ale feritinei. Criteriile anemiei bolii cronice au fost constatate la 34 (57,6%) din pacienții cu lupus eritematos sistemic. Am cercetat și asupra impactului ABC asupra activității bolii, IL care s-au comparat cu valorile de anticorpi anti ADN-dc.

Și deoarece ne-am propus să analizăm asocierea anemiei bolii cronice cu indicii activității LES, am suprapus nivelurile Epo cu titurile de anti ADN-dc (figura 3.10).

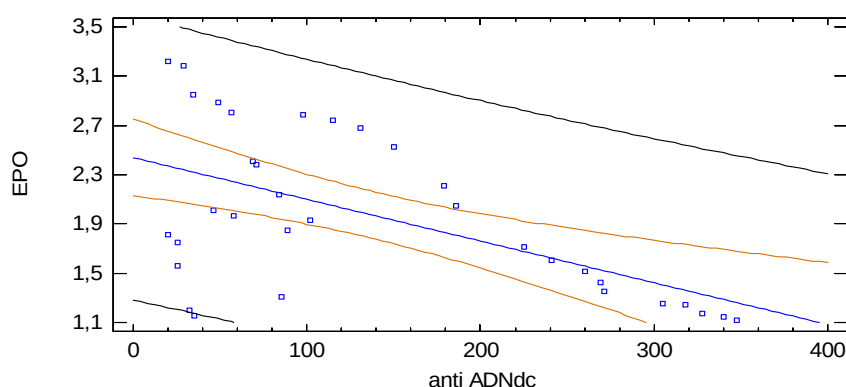


Fig. 3.10. Corelarea de interdependență a titrelor anti ADN-dc cu Epo

Din tabel desprindem, că pacienții examinați au avut nivele de anti ADN-dc în intervale variaționale largi (12-348). Din rezultatele de ordonare a unui model liniar pentru descrierea relației dintre EPO și anti ADN-dc, conform ecuației modelului: $EPO = 2,43973 - 0,00339037 \cdot \text{antiADN-dc}$, am dedus valoarea $p < 0,001$, care anunță că există o relație statistic semnificativă între Epo și anti ADN-dc, la nivelul de încredere de 95,0%.

Astfel pentru raportul dintre nivelul eritropoietinei și valorile anti ADN se relevă un coeficient de corelație egal cu - 0,57, valoare ce indică o relație (negativă) între ele.

Ipotezic am admis că atât anemia, cât și severitatea ei sunt în corelare cu severitatea activității lupusului eritematos sistemic, de aceea am analizat nivelul eritropoietinei în relație cu indicele activității bolii prin SLAM – un scor în care sunt incluse variabilele hematologice.

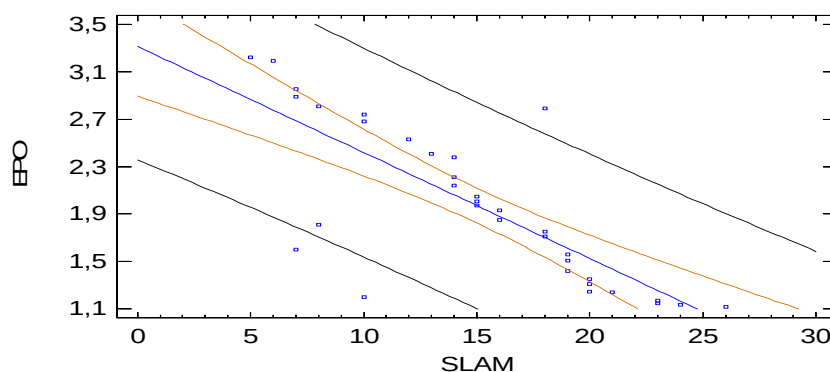


Fig. 3.11. Corelarea de interdependență a nivelului eritropoietinei cu SLAM

Variabilele prezentate în desen relevă rezultatele de aranjare liniară pentru descrierea relației dintre EPO și SLAM. Ecuația modelului este: $EPO = 3,31051 - 0,08925 \cdot SLAM$

Deoarece valoarea P desprinsă din tabelul ANOVA este de $p < 0,001$, deducem că există o relație statistic semnificativă între EPO și SLAM, la nivelul de încredere de 99,0%.

Statistica R^2 indică faptul că modelul echipat explică 60,3% din variabilitatea EPO. Coeficientul de corelație este egal cu - 0,77, ceea ce confirmă existența unei relații de interdependență negativă între aceste două variabile, cu alte cuvinte, cu cât scorul SLAM este mai înalt, cu atât nivelul eritropoietinei este mai jos.

Pentru a stabili ABC a fost evaluată prin nivelul Epo și corespunderea lor cu gradul de anemie, aplicată pe un grup de pacienți la care am suspectat anemia bolii cronice și anemia fierodoficitară pentru diferențierea lor.

Cunoștințele și profilul anemiei în LES au fost acumulate pe exemplul unui număr mic de pacienți. Asocierea anemiei cu manifestări imunologice și prognosticul acestora lor nu este elucidat plauzibil în studiile de specialitate, de aceea ne-am propus să descifrăm cauza și frecvența producerii diminuate și rezistenței la eritropoietină în diferite tipuri de anemii. Pentru aceasta am recurs la divizarea pacienților cu anemie (59 pacienți) după indicele EPO în 2 grupe.

Tabel 3.12. Caracteristicile pacienților prezentate conform titrelor de EPO

Variabilele evaluate	EPO jos, n=34 Lotul I	EPO normal, n=20 Lotul II	P
Vârsta, ani	37.2±2.16 (34-48)	45.9±2.63 (42-68)	<0.01
Hb	82.6±2.1 (68-101)	90.3±2.2 (91-107)	<0.01
Ht	30.1±0.9 (27-34)	36.4±1.2 (28-36)	<0.01
Leucocitele	3.9±3.4 (1900-4900)	4.44±2.1 (2300-8800)	<0.01
Trombocitele	141±4.1 (111-308)	168±3.5 (180-450)	<0.01
PCR	9±2.4 (6-48)	32±1.9 (12-96)	>0.05
VSH	51.2±2.4 (29-72)	46.3±1.9 (20-53)	<0.01
Creatinina	108.2±3.1 (90-190)	102±2.9 (70-278)	<0.01
anti ADN-dc	118±5.4 (20-348)	112±3.8 (5.7-189.5)	<0.01
SLAM	14±2.5 (5-24)	10±1.4 (1-15)	<0.01

Conform variabilelor prezentate, vârsta medie în lotul I a fost mai mică, deci grupul a încadrat pacienți tineri. Am analizat atent nivelul de Hb și valorile Ht în diapazonul acestor doua grupe, indicii fiind nesemnificativ diferiți, însă de remarcat că valorile minime de Hb în lotul I au fost mai joase, versus cele ale pacienților din lotul II.

Pentru dezvoltarea ipotezei lansate ne-am orientat vectorul cercetării spre analiza parametrilor și instrumentelor utilizate în cele 2 grupuri de pacienți cu lupus: 59 cu afectarea sistemului hematopoietic și 27 pacienți care la momentul cercetării nu au fost diagnosticați sau suspecți de implicarea sistemului hematopoietic (tabelul 3.13).

În funcție de prezența sau absența anemiei în lotul I (n=59) și, respectiv, în lotul II (n=27), s-a constatat că în lupusul ce asociază anemie activitatea procesului a fost predominant medie/înaltă - la 50 din 59 pacienți, iar în lotul fără afectarea sistemului hematopoietic boala s-a apreciat doar de activitate medie/joasă - 27 din 27 cazuri.

Tabelul 3.13 Caracteristicile evaluate ale pacienților cu lupus eritematos sistemic din cele două loturi de studiu (n = 86)

Parametrii evaluați	Pacienți lupici cu anemie n=59	Pacienți lupici fără anemie N=27	χ^2 p
Activitatea bolii SLAM, puncte SLAM 0-10	9 (10.5%)	13 (15.1%)	0.42
SLAM 11-20	36 (41.9%)	14 (16.3%)	p>0.05
SLAM >20	14 (16.3%)	0	
Indexul lezării organice, puncte IL 0 lipsa afectării organice	21 (24.4%)	17 (19.8%)	8.7
IL 1 afectări organice minore	26 (30.2%)	7 (8.1%)	p>0.05
IL 2 afectări organice moderate	7 (8.1%)	3 (3.5%)	1.796
IL 3 afectări organice marcate	1 (1.2%)	0	
IL 4 afectări organice severe	4 (4.6%)	0	
Vechimea medie a bolii, luni			
• sub 12	1 (1.7%)	2 (2.3%)	p>0.05
• de la 12 la 60	23 (26.7%)	6 (6.9%)	
• de la 61 la 120	22 (25.6%)	11 (12.8%)	
• de la 121	13 (15.1%)	8 (9.3%)	
Calitatea vieții, SF-36			5.019
Joasă <50	33 (38.4%)	4 (4.65%)	p<0.05
Înaltă >50	26 (30.23%)	23 (26.7%)	

Analizând valorile IL, am depistat că acestea au fost joase în ambele grupuri, IL de valori înalte și foarte înalte fiind constatat exclusiv la pacienți cu anemie în lupus eritematos sistemic. În ambele loturi au lipsit afectările organice. Analiza duratei medii a bolii la pacienții incluși în studiu a reliefat un nivel crescut de afectare a sistemului hematopoietic la pacienți cu procese ce durează de la 12 - până la 120 luni - 52.3%, apoi și în lotul cu procese ce durează între 12 și 60 de luni (1-5 ani) - 26.7%. În 24.4% cazuri schimbările hematologice s-au profilat peste 121 de luni (după 10 ani). Per ansamblu anemia se inițiază în general după un an de boală, incidența acesteia fiind în ușoară creștere pe durata bolii. Afectarea sistemului hematopoietic în intervalul

de la 1 la 5 ani de evoluție a bolii se relaționează, probabil, cu activitatea lupusului, iar după 10 ani - cu complicațiile acestuia.

În studiul efectuat ne-am propus să apelăm la un set modern de instrumente validate pentru evaluarea calității vieții pacienților cu lupus eritematos sistemic cum ar fi chestionarul SF-36 forma scurtă (short form-36). SF-36 include 2 componente de evaluare: statutul funcțiilor mintal și cel al activității fizice. Chestionarul a fost aplicat pentru toți pacienții incluși în studiu. Calitatea vieții a fost stratificată ca fiind înaltă (la scorul de peste 50 de puncte) și joasă (sub 50 puncte). Calitatea vieții joasă a fost determinată atât de sănătatea mentală, cât și de cea fizică, inclusiv condiționată de afectarea sistemului hematopoietic în 38.4 % cazuri. Datele obținute sunt statistic concludente ($p < 0.05$).

3.6 Caracteristicile pacienților cu anemie în LES corelate cu prezența sindromului antifosfolipidic

Pentru stabilirea diagnosticului de SALF secundar lupusului am utilizat criteriile internaționale de diagnostic - revizuirea Sydney, 2006, care consideră esențială depistarea anticorpilor antifosfolipidici - markerii serologici de suport ai SAFL.

Studierea sindromului antifosfolipidic (SAFL) secundar, mai cu seamă în cadrul lupusului, care se manifestă prin tromboze arteriale și/sau venoase, patologie obstetricală (avort spontan, sarcini stagnante, moarte fetală, insuficiență placentară, naștere prematură, naștere cu copil subponderal), asociată cu nivele elevate de anticorpi antifosfolipidici (AL, aCL IgG, aCL IgM, anti B2 GPI) rămâne un domeniu de interes științific susținut [15, 67].

Având în vedere frecvența înaltă a SAFL în cadrul LES - cca 25% (20-40%), multiplele complicații grave, la originea cărora se află infecția lupică, numeroase echipe de savanți din lume continuă investigații intense în vederea optimizării diagnostice și a unui tratament adecvat.

Manifestările clinice și de laborator ale SAFL la pacienții cu lupus din cadrul studiului realizat de noi sunt redate în tabelul 17. Astfel 23 (26.7%) dintre pacienții cu LES au dezvoltat SAFL ca fenomen secundar, dar numai 20 (86.9%) din ei s-au încadrat veridic în parametri de SAFL secundar, în 3 (13.0%) cazuri SAFL a fost catalogat ca fiind probabil. Examinările prezentate în tabel reflectă că concomitent cu depistarea criteriilor clasice au fost analizate și criteriile suplimentare ale SAFL. Cel mai frecvent semn la pacienții din lotul de studiu a fost livedo reticular, prezent la 65.2% din ei, patologia obstetricală care a inclus avorturi spontane recidivante, stagnarea sarcinii, decesul fetal s-a constatat în antecedentele a mai mult de jumătate din pacientele examinate - 52.2%. Manifestări caracteristice SAFL ca trombozele s-au produs la

14 (60.9%) paciente, angrenate preponderent în arterele pulmonare, renale și lienale, mai rar s-au dezvoltat tromboze venoase, asociate cu trombocitopenii – 47.8% de cazuri.

Sistemul nervos central este afectat frecvent la pacienții lupici. Cel mai frecvent se atestă migrena, dar se poate întâlni și epilepsia, choreea. Considerând faptul că așa semne ca ulcerele cronice, afectarea aparatului valvular, necroza avasculară, anemia hemolitică și HTP, vizate în studii argumentate științific din diferite arii geografice pot precipita diagnosticul sindromului antifosfolipidic pe fond de LES, am examinat și noi aceste manifestări ale SAFL.

Tabelul 3.14 Manifestările clinice și de laborator ale sindromului antifosfolipidic secundar la pacienții cu anemie în lupus (n=23)

Manifestări evaluate	N	%
LES+SALF	23	26.7%
• SAFL cert	20	86.9%
• SAFL probabil	3	13.0%
Tromboze		
• arteriale	12	52.2%
• venoase	2	8.7%
Patologie obstetricală	12	52.2%
Trombocitopenie ($< 100 \times 10^9$)	11	47.8%
Afectarea SNC		
• choree	0	0%
• pseudoepilepsie	2	8.7%
• migrenă	12	52.2%
Livedo reticular	15	65.2%
Ulcere cronice la membrele inferioare	4	17.4%
Afectarea aparatului valvular	2	8.7%
Hipertensiune arterială	3	13.0%
Necroză avasculară	2	8.7%
Anemie hemolitică	2	8.7%
Nivelul aCL (la momentul cercetării):		
• IgG aCL >20.0 GPL	14	60.9%
• IgM aCL >20.0 MPL	7	30.4%

Astfel ulcerile cronice, necroza avasculară și anemia hemolitică s-au constatat la pacienții noștri cu frecvența de 17.4%, 8.7% și, respectiv, 8.7%. Datele noastre referitor la incidența ulcerelor cronice și necroza avasculară sunt similare cu cele prezentate în literatura de specialitate, și doar pentru anemia hemolitică s-au atestat procente inferioare celor prezentate de Giannouli S. (2006) [77] – 13% cazuri. Am diagnosticat un număr mic de valvulopatii (8.7%) . De consemnat niște date mai vechi, afișate de Barosi G. et al. (1994) [47], bazate pe rezultatele necropsiei, care atestau afectarea valvulară la 50 % din cei examinați.

Cu referire la confirmarea SAFL secundar prin variabilele de laborator, constatăm că mai frecvent s-au depistat anticorpi anticardiolipinici IgG decât IgM 60.9% vs 30.4%, precum și asocierea acestora, ceea ce denotă că anticorpul aCL IgG are sensibilitate și specificitate înaltă și pot fi indicați în planul cercetării pacienților cu LES pentru prognozarea posibilelor tromboze.

Analizând rezultatele descrise, am dedus, că SAFL s-a asociat cu LES în 26.7% din cazuri, ceea ce corespunde cu datele raportate de Duarte C. (2010) [71] – 28% cazuri, dar se diferă de niște evidențe mai vechi invocate de Nossent et al. (2007) [122], care au depistat SAFL la 54% din pacienții cu LES. Semnele caracteristice sindromului antifosfolipidic – trombozele – s-au dezvoltat frecvent – la 60.9% pacienți, inclusiv la 21.7% din acestea erau recidivante. Sindromul antifosfolipidic cu tromboze concomitente în sistemul a mai multor vene și/sau artere, supranumit SAFL în cascadă sau sindromul Asherson, pune în pericol viața pacientului sau alterează grav calitatea vieții acestuia prin sechelele ce pot surveni. Patologia obstetricală s-a asociat frecvent – la 52.2% din cazurile examinate și a influențat negativ pronosticul maladiei. Acest aspect compromite posibilitatea unei sarcini normale, de aceea pacientele cu LES asociat cu SAFL pot procrea doar fiind susținute prin tratament adecvat și sub auspiciile unei supravegheri riguroase.

Drept exemplu, prezentăm istoricul bolii unei paciente cu lupus eritematos sistemic, anemie Fe deficitară și cu semnalmente de sindrom antifosfolipidic.

Cazul clinic 2. *Bolnava F.*, anul nașterii 1958, f.o. nr. 2022/123, a fost internată în secția de reumatologie a Institutului de Cardiologie în februarie 2010. La internare a prezentat acuze de fatigabilitate, fotosensibilitate, artralгии la mâini și coate, osalgii pe gambe, dispnee de repaus, accentuată la efort fizic, cefalee, fragilitatea părului, unghiilor, uscăciunea pielii de pe mâini, xerostomie. Se consideră bolnavă din martie 2006, când a produs subit febră 39 - 40° C, semnalând dureri în regiunea lombară dreaptă și fatigabilitate. Diagnosticul de LES i s-a emis în baza criteriilor sugestive de diagnostic și i s-a inițiat tratament în GCS cu doza maximă de 50 mg/zi prednisolon, care a avut efect pozitiv. Ulterior doza de GCS i s-a diminuat, conform

schemei, până la 10 mg/zi. În septembrie 2007 reapar febra și artralgiile, semne pentru care a fost spitalizată la SCR, secția reumatologie, unde i se majorează doza perorală de GCS - 40 mg/zi, urmată de un efect pozitiv moderat.

Din anamnestic: Pacienta s-a expus periodic razelor ultraviolete pe fond de suprasolicitare fizică. Antecedente personale – 3 avorturi spontane la termenul de 6-8 săptămâni. Anamneză ereditară agravată: fratele a suportat vasculită sistemică, prin care a și decedat în 2008.

Obiectiv: Stare generală de gravitate medie, atitudine pasivă, constituție normoponderală, tegumentele cu eritem „în fluture”, care cuprinde eminențele malare și piramida nazală cu ștergerea șanțului nazo-labial, eritemul este extins spre regiunea decolteului, fragilitatea părului, unghiilor, uscăciunea buzelor și a pielii de pe mâini. Ganglionii limfatici axilari se palpează indolori, de 1 cm diametru. Edemele periferice lipsesc. Auscultativ - frecătură pleurală. Cordul: tahicardie, suflu sistolic la apex, FCC - 78, TA - 110/70. Abdomen moale, hepatomegalie +5cm, lienul nu se palpează. Micțiunile sunt libere, diureza pozitivă.

Protocol investigațional:

Hemoleucograma: Hb - 90,0 g/l, eritrocite - $3,2 \cdot 10^{12}$, indice de culoare - 0.88, trombocite - $270,2$, leucocite - $3,1 \cdot 10^9$, segmentate - 62%, nesegmentate - 14%, eozinofile - 1, limfocite - 19, monocite - 2, VSH - 58 mm/h.

Examenul sumar al urinei: densitate - 1011, pH alcalin, proteine - 0.09 g/l, eritrocite – 0 -1 c. v, leucocite – 3 - 4, mucus în cantități mici, săruri absente, bacterii nu se detectează.

Statutul imunologic: ASLO - 200 Un, CIC -199 Un, PCR -12 mg, Latex-test – negativ. Celule lupice 8 la 1000 leucocite, aCL IgG – 69 GPL, IgM – 24 MPL, antiADN dublu catenar – 270 Iu/ml.

Profilul lipidic: Colesterol total - 5,89 mmol/l, trigliceride - 0,88 mmol/l, HDL-Ch -1,23 mmol/l, LDL-Ch – 3,25 mmol/l, C3 – 8,0, C4 – 9, eritropoietina – 15.7μIU/ml, Ferritina – 7,00 g/l, Fe seric – 8,9 .

Evaluarea biochimică a sângelui: ureea - 5,5 mmol/l, creatinina - 70,3 mmol/l, bilirubina generală - 14,8 μmol/l, AlAT – 15 nmol, AsAT - 0,5 nmol/l, IP - 100%, INR - 1,0 .

Examenul ECG – ritm sinuzal, FCC 80, AEC normală.

Examenul EcoCG - Valvă mitrală îngroșată, preponderent pe linie marginală. Mișcarea VM posterioare este limitată. Insuficiența VM de gr.II. Cavitățile cordului nu sunt dilatate. Se atestă îngroșarea foițelor pericardice, precum și lichid cu fibrină în cavitatea pericardului – 4 mm pe peretele posterior. Insuficiență VTs de gr.I, insuficiența VP de gr.I, FE- 75 %.

USG abdominală - ficatul moderat mărit. Schimbări difuze în parenchimul hepatic și pancreatic. Fibrozarea moderată a pereților calicelor renale. Semne de diateză urică.

Activitatea bolii SLAM – 31 puncte (activitate înaltă)

Indexul lezării organice SLICC/ACR – 4 puncte (lezare organică manifestă).

Diagnosticul complet: Lupus eritematos sistemic, evoluție subacută, activitate 17 puncte SLAM, cu afectarea tegumentelor (eritem facial în “fluture”), articulațiilor (artralgii), seroaselor (fibrohidrotorax pe dreapta, efuzie pericardică), cu atingerea cordului (cardită, insuficiență VM de gr. II), vaselor (livedo reticular, capilarită digitală), SNC (cefalee, depresie). Anemia fierodeficitară. Sindrom antifosfolipidic secundar cu tromboze pe venele membrelor inferioare, avorturi spontane, trombocitopenie. Indexul lezării organice SLICC/ACR - 4 puncte.

Cazul este relevant prin faptul, că pe fondul afectului lupic, asociat cu SAFL, s-a dezvoltat anemia Fe deficitară, care se manifestă clinic prin astenie fizică pronunțată, fatigabilitate, fragilitatea părului, unghiilor, uscăciunea pielii și buzelor. Parametrii afectului lupic prin determinarea indicelui activității SLAM, care a constituit 31 puncte, s-au calificat ca un proces de o activitate înaltă. S-a atestat și prezența sindromului antifosfolipidic secundar, avort spontan în anamnezic, vasculopatie - livedo reticular, trombocitopenie, nivele crescute de anticorpi aCL IgG. S-au analizat și alți factori ce ar fi putut influența evoluția lupusului spre evenimente hematologice așa ca doza cumulativă de GCS. Menționăm că durata maladiei a fost de 10 luni, iar doza zilnică de GCS a fost joasă (8 mg Metipred), doza cumulativă constituind numai 10.68g, care fiind racordate la Prednisolon, inclusiv puls terapia cu GCS, conform calculelor noastre se poate, considera o doză moderată.

Rezumând asupra cazului, constatăm, că instalarea evenimentelor hematologice la această pacientă cu lupus a fost determinată totalmente de variabilele lupusului, în mod special de activitatea maladiei, care nu a putut fi diminuată prin tratamentul administrat, precum și de sindromul antifosfolipidic secundar cu nivele persistent crescute de anticorpi aCL.

Din materialul prezentat se conturează relevanța afectării hematologice la pacienții cu LES și SAFL, de aceea am continuat cercetările analizând factorii de risc hematologic care cresc susceptibilitatea individuală a pacienților cu LES în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea prin afectarea hematologică, inclusiv anemia hemolitică autoimună. Hematologia preventivă a reușit să dovedească indubitabil, că prin combaterea factorilor de risc hematologic atât înainte de apariția afectelor hematologice, cât și după instalarea lor, se poate reduce semnificativ incidența, prevalența, complicațiile și mortalitatea prin boli ale sistemului hematopoietic.

Se cunosc cei mai ponderali factori de risc hematologic, precum și impactul acestora în favorizarea și prognosticul bolilor hematologice. Mai puțin a fost dezvăluită influența cantitativă

suprapusă a factorilor de risc hematologic la pacienții cu maladii autoimune inflamatorii cronice, cum ar fi miopatiile inflamatorii idiopatice, sindromul Sjogren și LES, deoarece se admite că factorii de risc interacționează, multiplicând riscul hematologic în funcție de numărul celor ce pot avea impact asupra stării pacientului pe durată evoluției morbide. Din aceste motive am analizat concursul morbid al factorilor de risc hematologic la două loturi distincte prin cuantificarea lor, selectând pentru comparație persoane cu LES și persoane sănătoase.

La următoarea etapă am încercat să analizăm activitatea bolii și indexul lezării organice în dependența de nivelul anemiei și prezența anticorpilor anti – ADN. Rezultatele acestor cercetări sunt prezentate în tabelul 3.15.

Tabelul 3.15. Analiza activității bolii și a indexului de lezări organice în dependența de valorile anemiei și prezența anticorpilor anti – ADN

Variabile evaluate	Scorul SLAM	P	Indicele lezării	P
Anemia				
Anemie absentă (Hb>110g/l)	7.17 (3.84)		0.56 (0.93)	
Medie (Hb 91-110g/l)	9.54 (4.90)	<0.0001	0.83 (1.22)	<0.0001
Moderată (Hb 71-90g/l)	15.02 (5.00)		1.60 (2.09)	
Severă (Hb 51-70g/l)	18.78 (7.28)		1.15 (1.56)	
Anticorpii Anti-ADN				
Negativi	8.43 (5.10)	<0.0001	0.70 (1.13)	0.0869
Pozitivi	10.95 (5.51)		0.91 (1.42)	

Potrivit rezultatelor prezentate în tabel, scorurile înalte ale SLAM (18.78) s-au asociat cu anemiile de formă severă - Hb 51-70g/l, ei având valori ale indicelui lezării organice de 1.15. Din tabel desprindem, că cele mai joase valori ale indicilor examinați sunt demonstrate în absența anemiei (SLAM – 7.17, indicele lezării – 0.56) și pe fondal de anticorpii anti-ADN negativi. În formele medii și moderate ale anemiei scorul SLAM și indicele lezării sunt moderat crescute.

Tabelul 3.16. Parametrii imunologici și clinici în funcție de diferitele cauze ale anemiilor.

Tipuri de anemii	Parametrii clinici și imunologici					P
	Anticorprii anticardiolipinici					
	IgG	IgM	C3	anti-ADN	nefrită lupică	
ABC 34(39.5%)	12 (35.3%)	9 (26.5%)	28(82.3%)	26 (76.5%)	13(38.2%)	<0.01
AFc deficitară 20(23.2%)	5(25%)	4(20%)	16 (80%)	14(70.0%)	8(40.0%)	<0.01
AHA + AIR 5(5.8%)	1 (20%)	1(20%)	4(80%)	2(40%)	3 (60.0%)	>0.05

În tabel sunt redate rezultatele comparate ale trei loturi de pacienți cu diferite tipuri de anemie: anemia bolii cronice (ABC), anemie Fe deficitară și grupul de pacienți cu anemie hemolitică autoimună și anemie de insuficiența renală. Analizând prezența anticorpilor anticardiolipinici IgG și IgM în toate aceste grupuri, am constatat, că valoarea medie a anticorpilor de tip IgG este mai înaltă în lotul pacienților cu ABC - 12 (35.%) cazuri, versus pacienții din grupele cu anemie Fe – deficitară și AHA+AIR, unde acest indice a constituit 5 (25%) și respectiv 1 (20%) ($p > 0.05$).

Aceeași legitate se perindă și în datele despre anticorprii anticardiolipinici IgM. Pacienții cu AFe deficitară și AHA+AIR au avut nivele identice de anticorpi anticardiolipinici IgM în 20% de cazuri, pe când cei cu ABC au avut o rată mai înaltă - de 26.5%. În continuare am suprapus rezultatele despre anemie cu parametrii preconizați. Notăm, că nivelul complementului C3 a fost scăzut la peste 80% din cazuri în toate grupele de anemii, situație ce anunță activitatea înaltă a bolii.

Analizând frecvența titrelor înalte de anticorpi anti ADN-dc, am desprins că în grupele pacienților cu anemia bolii cronice și anemie Fe-deficitară acest indice a fost pozitiv în peste 70% de cazuri și s-a atestat la 44 pacienți, față de grupul III, unde anti ADN-dc s-a atestat pozitiv la numai 2 (40%) bolnavi.

Nefrita lupică s-a depistat mai frecvent la pacienții din al III-lea grup de pacienți și anume în 60% de cazuri, pe când în grupele pacienților cu anemia bolii cronice și anemie Fe-deficitară nefrita lupică s-a depistat în 40% de cazuri. Diferențele apreciate sunt statistic concludente ($p < 0.01$).

3.7 Factorii de risc pentru dezvoltarea manifestărilor hematologice la pacienții cu LES

Ne-am ghidat că vector de cercetare spre factorii de risc pentru a evidenția și ulterior a analiza impactul acestora în instalarea lupusului hematologic și interferența acestora cu evoluția ulterioară a bolii. Datele afișate în literatura modernă de domeniu evidențiază atât factori de risc general, cât și factori specifici pentru lupusul hematologic. Factorii de risc generali presupun hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea, dislipidemia, fumatul (consumul a peste 10 țigări în zi), valvulopatii și/sau fibrilație atrială, doze cumulative de glucocorticosteroizi - >10 g, contraceptive orale, patologie tiroidiană (istoric de hipo- sau hipertiroidism, terapie antitiroidiană sau de substituție hormonală), istoric familial de afecțiune psihiatrică [125]. Factorii de risc specifici presupun depistarea nivelului crescut de anticorpi antifosfolipidici, prezența anticoagulantului lupic și diagnosticul de sindrom antifosfolipidic, prezența fenomenului Raynaud, livedo reticularis, vasculita cutanată [59, 124].

Pornind de la informația cuprinsă în literatură, am fost interesați să analizăm și noi indicii cu titlu de factori de risc ai manifestărilor hematologice la pacienții incluși în studiu, iar rezultatele celor constatate sunt afișate în tabelul 3.17. Un imperativ al evaluării anemiilor se prezintă prin identificarea și stratificarea ponderii fiecărui parametru clinic și serologic sugerat drept factor de risc pentru implicarea sistemului hematopoietic în lupus [54].

Tabelul 3.17. Factorii de risc pentru implicarea sistemului hematopoietic la pacienții cu LES

Indicii evaluați	Pacienți fără anemia N=27	Pacienți cu anemia N=59	P
Factori de risc specifici			
Sindromul antifosfolipidic	8 (9,3%)	15 (17,4%)	<0,05
Livedo reticularis	14 (16,3%)	17 (19,7%)	>0,05
Sindromul Raynaud	3 (3,5%)	6 (6,9%)	>0,05
Vasculitele cutanate	5 (5,8 %)	12 (13,9%)	>0,05
Factori de risc generici			
Hipertensiunea arterială sistemică	5 (18,5%)	11 (18,6%)	<0,05
Diabetul zaharat	0	2 (2,3%)	>0,05
Obezitatea	19 (22,1%)	21 (24,0%)	>0,05
Dislipidemia	20 (23,2%)	33 (38,4%)	>0,05
Fumatul (peste 10 țigări în zi)	3 (3,5%)	7 (8,1%)	<0,05
Valvulopatiile	5 (5,8 %)	6 (6,9%)	>0,05
Patologia tiroidiană	10 (11,6%)	5 (5,8%)	<0,05
Afectarea renală	4 (4,6%)	24 (27,9%)	>0,05
Doza cumulativă de glucocorticosteroizi de > 10 g	2 (2,3%)	7 (8,1%)	>0,05
Anamnestical neurologic compromis	2 (2,3%)	5 (5,8%)	>0,05

Din tabelul prezentat am desprins, că cel mai frecvent indice depistat la pacienții cu lupus a fost sindromul antifosfolipidic, prezent atât la pacienții fără afectare hematologică – 8 (9,3%) cazuri, cât și la cei cu afectare hematologică – 15 (17,4%) cazuri. Datele studiului nostru coincid cu cele stipulate în cercetările de pe mapamond, în care asocierea sindromului antifosfolipidic cel mai frecvent este relatat cu paternul anemiilor în lupus.

Conform datelor ce urmăreau prezența livedo reticularis la pacienții fără anemie, acesta s-a depistat în 14 (16,3%) cazuri, iar la cei cu anemie – în 17 (19,7%) cazuri. Deducem astfel, că prezența livedo reticularis în studiul realizat de noi se asociază cu manifestările hematologice și poate fi considerat ca factor de risc al implicării sistemului hematopoietic la pacienții cu lupus. Relatările științifice de ultimă oră relatează prezența sindromului Raynaud ca factor de risc specific pentru dezvoltarea anemiilor, preponderent de tip ABC, precum și a anemiei Fe - deficitare [54, 128]. Potrivit datelor noastre, sindromul Raynaud a fost prezent mai rar – la 3 (3,5%) pacienți fără anemie și la 6 (6,9%) din cazurile care au dezvoltat anemie.

Examinarea clinică a pacienților a remarcat faptul că vasculitele cutanate s-au asociat fidel cu diferite manifestări în evoluția anemiilor și au fost prezente la 12 (13,9%) paciente, de vreme ce la cele fără anemie - în 5 (5,8 %) cazuri.



Fig. 3.12 Pacienta T., Vasculită palmară

Pe lângă factorii de risc specifici, ne-a preocupat și examinarea factorilor de risc generici, care au fost mai puțin relaționați cu anemia. S-a depistat o asocieră strânsă a hipertensiunii arteriale sistemice cu manifestările hematologice - la 11 (18,6%) pacienți. De menționat faptul că în ambele 2 (2,3%) cazuri la care s-a depistat diabet zaharat s-au manifestat concomitent și diverse sindroame hematologice. În continuarea examinării, relatăm că așa factori ca obezitatea, dislipidemia, fumatul excesiv, precum și doza cumulativă de glucocorticosteroizi de > 10 g au fost identificați cu prevalență la pacienții ce au dezvoltat diverse manifestări hematologice.

Un rol aparte le revin valvulopatiilor depistate la 5 (5,8 %) pacienți fără anemie și la 6 (6,9%) pacienți cu anemie. Studiile de domeniu consemnează frecvența înaltă a anemiilor la pacienții cu valvulopatii a inimii stângi în lupusul eritematos sistemic [107]. Alte studii evidențiază asocierea frecventă a afectării renale și manifestărilor hematologice în lupus [18, 64]. Potrivit datelor relatate în tabelul 20, afectarea renală s-a depistat la 4 (4.6%) paciente fără anemie și tocmai – la 24 (27,9%) paciente cu anemie. Profilul de risc este completat și de un alt factor, cum este anamnesticul neuropsihiatric compromis, depistat la 5 (5, 8%) pacienți din lotul cu afectare hematologică.

Rezumând cele expuse cu referire la riscurile prezentate de bolnavele cu LES, putem consemna sindromul antifosfolipidic, livedo reticularis, vasculitele cutanate, fumatul, doza cumulativă de glucocorticosteroizi de > 10 g și afectarea renală sunt mai frecvent constatate în contextul lupusului hematologic, decât la cei fără afectarea hemului. În plus, hipertensiunea arterială sistemică s-a prezentat ca un potențial factor de risc independent pentru dezvoltarea sindroamelor hematologice, în particular și a anemiei.

Concluzii preliminare:

1. De consemnat un detaliu semnificativ de diagnostic ca eritemul discoid și artritele nu se asociază fidel cu lupusul hematologic și chiar pot fi catalogate drept factori protectivi pentru anemie. Pe de altă parte, așa manifestări ca afectarea renală, trombocitopenia, prezența nivelului crescut de anticorpi aCL se asociază cu anemia și se pot califica drept factori de inducere a lupusului hematologic.

2. Factorii capabili de inducerea anemiei pe fondul lupusului eritematos sistemic se implică prin creșterea indexului de lezare organică ce presupune diminuarea calității vieții.

3. Sindromul antifosfolipidic, livedo reticularis și vasculitele cutanate, dar și afectarea renală, fumatul și doza cumulativă mare de glucocorticosteroizi sunt mai frecvent depistați la pacienții cu lupus și anemie, decât la cei ce nu dezvoltă aceste manifestări.

3.8 Internarea pacienților pe anotimpuri

Am fost interesați să suprapunem activitatea bolii cu o serie de factori predictivi așa ca acțiunea razelor ultraviolete (UV). Am analizat declinația soarelui după anotimpuri în emisfera nordică de unde face parte și Republica Moldova.

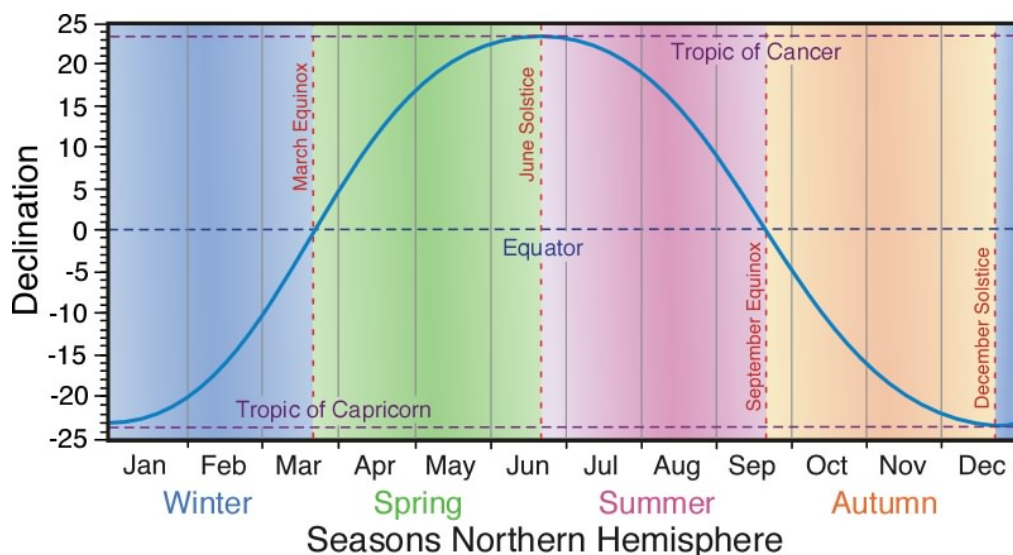


Fig. 3.13. Declinația soarelui în emisfera nordică după anotimpuri [188].

Din figura 3.13 desprindem că intensitatea razelor ultraviolete este maximă din octombrie până în martie, minimele se înscriu în perioada – 25-20 în decembrie și ianuarie, din jumătatea a doua a lunii martie până la începutul lunii septembrie și scăderea intensității 5-25 nm. Radiațiile UV sunt cele mai importante ca exercițiu asupra pielii, invocând eritemul cutanat în formă de fluturi, erupții cutanate pe ariile descoperite ale corpului – gât, umeri și brațe. Am divizat pacienții internați în staționar după anotimpuri (Figura 3.14).

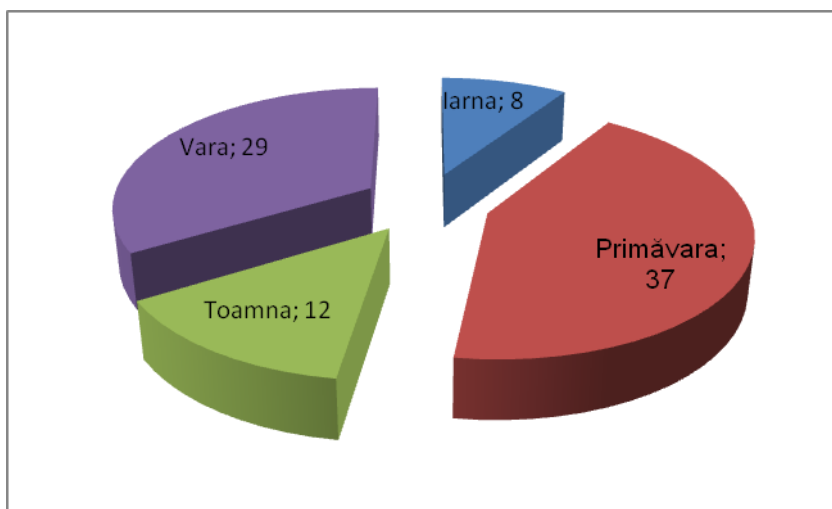


Fig. 3.14. Internarea pacienților pe anotimpuri

Din figură 3.14 este cert că pacienții se internează preponderent primăvara - 37 (43.0%). Am fost surprinși că un număr impunător de pacienți s-au internat vara, dar explicația a parvenit prin analiza lunilor, ponderea maximă cade pe iunie 12 (13.9%). Internarea pacienților a coincis cu creșterea activității bolii.

Am fost interesați să explicăm activitatea bolii prin prisma unor factori predictivi așa ca razele ultraviolete. Am constatat declinația soarelui după anotimpuri în emisfera nordică, de unde face parte și Republica Moldova. Am constatat că conform graficului respectiv cele mai intense raze ultraviolete sunt în jumătatea a doua a lunii martie până la începutul lunii septembrie, echivalate în nanometri.

3.9 Patternul implicării hematologice în LES

Ultimele cercetări științifice au demonstrat că pe parcursul evoluției lupusului pacienții pot dezvolta un singur sau mai multe sindroame hematologice concomitent sau succesiv, acestea determinând severitatea bolii, cu impact asupra calității vieții pacienților [83]. Am analizat numărul de sindroame hematologice prezente la pacienții din lotul de studiu, apreciind următoarea distribuție.

Tabelul 3.18. Cuantificarea sindroamelor hematologice în LES

Sindroame hematologice	Pacienți cu anemie n=59
1 sindrom hematologic	21 (35.6 %)
2-3 sindroame hematologice	24 (40.7 %)
4 sindroame hematologice	14 (23.7 %)

Am constatat că un singur sindrom au avut 21 (35.6%) paciente. Din tabel desprindem, că cel mai frecvent pacientele noastre comportă câte 2-3 sindroame hematologice concomitent sau succesiv - 24 (40.7%) asemenea cazuri, uneori și câte 4 sindroame în 14 (23.7%) cazuri. Din datele noastre rezultă că sindroamele hematologice la pacienții cu lupus se instalează etapizat. Oricum pacienții pot avea de la unu până la 4 sindroame hematologice, care se instalează simultan sau succesiv și necesită intervenții graduale ca diagnostic și tratament ipotetic

Din literatura modernă [45, 98] am desprins că anumite manifestări clinice și de laborator ale anemiilor conturează de fapt niște stări care au precedat clinica. Am ordonat un tabel pentru confruntarea datelor clinice și de laborator cu prezența sau absența anemiei. Rezultatele obținute sunt afișate în tabelul 3.19.

Materialul expus a presupus frecvența înaltă a asocierii dintre așa manifestări clinice ca rash malar, fotosensibilitate, ulcere bucale și nazale, artrite/artralgiile, afectare renală și neuropsihiatrică, la fel și indici de laborator ca ANA pozitiv, anti ADN - dc, aCL și prezența anemiei în lupus. Analiza datelor de ansamblu a depistat puține cazuri de eritem discoid și serozite în lotul de paciente cu anemie.

Artritele și artalgiiile s-au atestat la un număr mai mare de cazuri - 52 (88.1%) pacienți cu diferite tipuri de anemii, versus pacienții la care acestea au lipsit - 22 (81.4%) ($p > 0.05$). Datele noastre contravin informațiilor literare care stipulează că artitele și artalgiiile au un rol protectiv în dezvoltarea, inclusiv a anemiilor în lupus. Durerile articulare atestate ca artralgiile la bolnavele noastre s-au manifestat pe perioade prelungite și au necesitat administrarea de remedii AINS. În lotul fără anemie 3 paciente au prezentat artrite pseudoreumatoide care invocă administrarea remediilor nesteroidiene, puncții articulare cu instilații de glucocorticosteroizi (Diprospan, Methilprednizolon), în 2 cazuri s-a impus asocierea a metotrexatului la cura de tratament.

Afectările neuropsihice s-a depistat frecvent la pacientele examinate de noi. În lotul fără anemie acestea au fost prezente la 15 (55.6%) cazuri, de vreme ce în grupul pacienților cu diferite tipuri de anemii manifestările neuropsihiatrice s-au constatat în 39 (66.1%) de cazuri, ceea ce anunță despre impactul negativ al anemiei asupra stării psihoemoționale la pacientele noastre.

Menționăm faptul că la pacienții la care a fost eritem discoid - 8 (29.6%) cazuri, nu a fost depistată anemia. În același timp literatura presupune depistarea discoidă în cadrul lupusului eritematos sistemic în 6% cazuri [58]. Datele noastre coincid cu cele prezentate de versații în materie, în baza cercetărilor efectuate pe eșantioane reprezentative de pacienți cu lupus din diverse regiuni climato-geografice. Însă în lotul pacientelor cu anemie eritemul discoid s-a înregistrat în 18 (30.5%) cazuri, de aici convingerea noastră trecută prin prisma rezultatelor prezentate în literatură, că prezența eritemului discoid ca fiind s-ar putea considera protectiv pentru dezvoltarea anemiilor în lupus.

Tabelul 3.19. Caracteristicile clinice și de laborator la pacienții cu LES

Indicii evaluați	Pacienți fără anemie N= 27 (31.4%)	Pacienți cu anemie N= 59 (68.6%)	P
Rash malar	26 (96.3%)	51 (86.4%)	>0.05
Eritem discoidal	8 (29.6%)	18 (30.5%)	>0.05
Fotosensibilitate	14 (51.8%)	42 (71.2%)	>0.05
Ulcere bucale, nazale	9 (33.3)%	27 (45.8)%	>0.05
Artrite /artralgii	22 (81.4%)	52 (88.1%)	>0.05
Pleurezie	4 (14.8%)	10 (16.9%)	>0.05
Pericardită	2 (7.4%)	5 (8.5%)	>0.05
Afectarea renală	5 (18.5 %)	14 (23.7%)	>0.05
Afectarea neuropsihiatrică	15 (55.6%)	39 (66.1%)	<0.01
Leucopenie	21 (77.8%)	41 (69.5%)	<0.05
Limfopenie	12 (44.4%)	42 (71.2%)	>0.05
Trombocitopenie	19 (70.4%)	10 (16.9%)	<0.05
ANA pozitiv	24 (85.1%)	53 (89.8%)	>0.05
Anti-ADN ds	6 (23.0%)	56 (94.9%)	<0.001
aCL Ig G pozitiv	7 (22.2%)	17 (28.8%)	>0.05
aCL Ig M pozitiv	1 (3.7%)	4 (6.8%)	>0.05

Datele noastre pun în evidență prezența serozitelor în ambele loturi de studiu - la 6 (6.9%) pacienți fără anemie și la 15 (17.4%) pacienți cu anemie. Mai frecvent s-a depistat efuzie pericardială urmată de cea pleurală și nici un caz de ascită. Serozitele, fiind criterii de diagnostic, pot fi analizate comparativ cu anemia pe durată. De notat că evoluția clinică a serozitelor este dinamică și la momentul cercetării, iar, frecvența acestora în lotul general de studiu se poate aprecia ca fiind mai mare.

Afectarea renală la pacienții ce nu au manifestat sindroame hematologice s-a constatat în 5 (18.5%) cazuri, pe când la cei cu manifestări hematologice - în 14 (23.7%). De aici putem

conchide că afectarea renală, constatată în asemenea relații literaturii de specialitate, se asociază cu anemie [110]. Analiza gradului de asociere a diverselor manifestări clinice din lupus cu manifestările hematologice s-a impus ca necesitate prin faptul că indicii clinici persistenți pot trece în rangul factorilor de risc.

Studiile contemporane nu au enunțat date care să probeze că neurolupusul ar fi un factor de risc pentru anemie, dar pe de altă parte este de menționat că anemia este un semn ce întreține activitatea procesului lopic [50]. Severitatea anemiei influențează diferit activitatea lopică, dar anemia se poate aplica atât pentru monitorizarea activității bolii, cât și pe punctul de predictor al lezării organelor și sistemelor în lupusul eritematos sistemic [14]. La pacienții din lotul nostru asocierea anemiei cu lupusul neuropsihiatric se constată la 1/2 din cazuri, spre diferență de pacienții fără anemie, unde această asociere întărește doar 1 din 10 cazuri. Așadar, drept ipoteză considerăm că anemia, dar mai cu seamă tipul anemiei - anemia feriprivă, hemolitică sau cea din cadrul bolilor cronice, se asociază cu afectarea neuropsihiatrică la pacienții cu lupus. Datele noastre reflectă că tipurile de anemie au fost diferite în ambele loturi. Aceste date necesită monitorizare pentru o concluzie corectă.

Pe parcursul pregătirii informaționale am consultat lucrări care au sugerat, că limfopenia este un factor de risc independent pentru instalarea lupusului neuropsihiatric [134]. Diferite cercetări sub acest aspect relatează o corelație strânsă între limfopenie și activitatea bolii [167]. Datele noastre relevă prezența limfopeniei în ambele loturi, dar preponderența limfopeniei a fost în lotul de pacienți cu anemie în lupus.

Un alt criteriu dinamic al LES este diminuarea numărului de leucocite, calificată drept leucopenie. Leucopenia s-a evidențiat la 21 (77.8%) pacienți fără anemie și la 41 (69.5%) pacienți cu anemie. În baza datelor expuse putem confirma că anemia, limfopenia dar și leucopenia sunt indici ai activității lupice.

În cele ce urmează vom încerca detectarea factorilor ce pot induce anemia și, eventual, a factorilor protectivi pentru anemizare.

În continuare am analizat variabilele de laborator ale lupusului eritematos sistemic care sunt incluse și în criteriile de diagnostic, de altfel prezentate în diverse studii cu titlu de markeri predictivi pentru leziunile hematologice [169]. Am fost tentați să analizăm prezența anticorpilor anti-ADN dublu catenar în două loturi comparate. Titrele majorate de anticorpi anti-ADNs sunt criterii de diagnostic, deaceia au constituit obiectivul nostru cercetare în cadrul lupusului eritematos sistemic, inclusiv a celui hematologic. De menționat că implicarea sistemului hematopoietic poate fi depistată și în cazul când la pacienți se constată valori normale de anticorpi anti-ADNs. Studiul realizat de noi a depistat titre mai elevate de anti-ADNs în lotul pacienților

cu anemie în cadrul lupusului eritematos sistemic 56 (94.9%) și mult mai rar - la pacienții fără anemie – (6 (23.0%)).

De notat că anticorpii antinucleari au fost detectați în ambele grupuri, însă pacienți din cei fără implicarea sistemului hematopoietic au fost mai puțin - 24 (85.1%). În lotul cu implicarea sistemului hematopoietic aceștia s-au depistat mai frecvent - 53 (89.8%) cazuri.

Din considerentele că aCL se consideră un indice ce se asociază cu afectarea sistemului hematopoietic, analiza detaliată a nivelului aCL Ig în cele 2 loturi de pacienți cu lupus nu s-a prezentat de un interes deosebit. De remarcat că în ambele loturi pacienții au avut nivele crescute de anticorpi aCL Ig G, însă în grupul fără afectare, frecvența de detectare a acestora a fost 22.2%, iar printre pacienții cu lupus anemic - de 28.8% ($p > 0.05$). Continuând examinarea, am detectat anticorpii aCL Ig M la 1 (3.7%) pacient, care nu a dezvoltat anemie și la 4 (6.8%) pacienți semne de anemizare.

Cercetările asupra datelor clinice și paraclinice incluse în criteriile de diagnostic în cele 2 loturi de pacienți cu lupus eritematos sistemic cu scopul de a depista asocierile lor mai frecvente și a desprinde indici ce pot fi considerați factori de risc specifici pentru instalare a anemiilor, ne-am ghidat să concluzionăm că unele din aceste criterii nu se asociază cu lupusul anemic. De exemplu, eritemul discoid și artritele, care, mai mult, pot fi catalogate drept factori protectivi în evoluția lupusului pentru anemia. Pe de altă parte, așa manifestări ca afectarea renală, trombocitopenia, prezența nivelului crescut de anticorpi aCL se asociază cu anemia și pot fi considerate factori de inducere a lupusului hematologic cu impact asupra manifestărilor lupice prin creșterea indexului lezării organice și diminuarea calității vieții.

Concluzii preliminare:

1. Pacienții cu LES comportă de la unu până la 5 și mai multe sindroame hematologice, care se pot instala simultan sau succesiv pe durata evoluției bolii, evidență care necesită intervenții graduale de diagnostic și tratament.

2. Calitatea vieții pacienților ce au manifestat sindroame hematologice a fost mai redusă comparativ cu cei care nu au avut manifestări hematologice.

3. Indicele de calitate a vieții este invers proporțional cu activitatea bolii și indexul lezării organice pentru pacienții cu anemie.

3.10 Rezultatele evaluării calității vieții pacienților examinați în cadrul studiului nostru

În evaluarea calității vieții ne-am propus utilizarea instrumentelor validate. Literatura de specialitate afișează seturi de indici pentru reflectarea calității vieții ca de exemplu HAQ, EQ-5D, SF-6D, SF-20 și SF-36. Chestionarul SF-36 se prezintă frecvent utilizat în evaluarea schimbărilor hematologice, dar cercetările în acest plan s-au desfășurat pe loturi restrânse și datele probatorii lipsesc. Am fost interesați să evaluăm și pacienții din studiul nostru prin SF-36 – un instrument recent validat în Republica Moldova, care reprezintă o formă scurtă, ușor de aplicat și deci utilizat la scară largă ca instrument generic de evaluare a calității vieții. Chestionarul a fost aplicat pentru toți pacienții incluși în studiu. Prin rezultatele de aplicare a SF-36 pacienții au fost divizați în cei cu și fără diminuarea calității vieții.

Tabelul 3.20. Evaluarea cantitativă a calității vieții prin chestionarul SF-36 la pacienții cu lupus eritematos sistemic ($M \pm m$)

Indicii evaluați	Pacienți cu anemie n=59	Pacienți fără anemie n=27	P
SF-36 scor total	51.1 $\pm$ 2.5	62.3 $\pm$ 2.3	<0.01
Componentul mental	73 $\pm$ 0.71	62 $\pm$ 1.58	<0.05
Componentul fizic	36.6 $\pm$ 0.89	40 $\pm$ 1.97	<0.001

Din tabel rezultă că scorul SF-36 pentru pacienții cu anemie a fost statistic cert inferior comparativ cu pacienții ce nu aveau afectarea sistemului hematopoietic, o realitate care denotă parametrii reduși pe fondul anemiei.

Am analizat comparativ și componentul mental, iar rezultatele relevă parametri superiori ai componentului mental în lotul pacienților cu lupus, fără afectarea sistemului hematopoietic. Evaluarea prin aprecierea componentului fizic în lotul de pacienți cu lupus eritematos sistemic anunță că componentul fizic este statistic relevant mai complex în lotul pacienților cu anemie.

Rezultatele prezentate în tabelul 3.21 estimează ponderea componentului mental și fizic la pacienții din cele două loturi de studiu precum urmează: pacienții cu LES din studiul nostru au avut un scor SF-36 de peste 50 puncte la componentul mental, dar calitatea vieții acestora este mai joasă la pacienții cu anemie din contul componentului fizic. Diferențele statistice sunt valide.

În materialul ce urmează am ținut să evaluăm detaliat indicii din subscalele chestionarului de evaluare a calității vieții pacienților cu lupus (tabelul 3.21).

Tabelul 3.21. Evaluarea pe subscale a calității vieții pacienților cu LES

Indicii evaluați	Pacienți cu anemie N=59	Pacienți fără anemie N=27	P
Statutul psihologic	8.1±3.44	10.16±7.65	<0.001
Funcția socială	6.21±1.92	4.37±3.14	<0.0001
Vitalitatea	6.67±1.56	3.23±2.43	<0.0001
Sănătatea mentală	52.3±1.32	64.2±2.35	<0.0001
Durerea fizică	7.06±1.45	3.2±2.80	<0.001
Sănătatea generală	46.5±1.16	63.7±1.80	<0.0001
Funcția fizică	33.6±1.45	46.52±3.19	<0.05
Rolul fizic	37.6±6.17	66.7±2.17	<0.05

Din tabel este evident că cele 8 domenii s-au repartizat neuniform printre loturile de pacienți cu lupus cu afectarea sistemului hematopoietic (n=59) și fără implicarea lui (n=27). Am constatat că impactul statutului emoțional a fost mai pronunțat în cazul pacienților cu anemie, de asemenea mai jos s-a dovedit în acest lot, și scorul pentru sănătatea mentală și generală, precum și pentru funcția fizică. De notat că așa domenii ca funcția socială, dar mai cu seamă vitalitatea, durerea fizică și rolul fizic au fost mai evidenți în lotul cu anemie.

Datele obținute de noi după derularea studiului denotă mai multe similitudini cu cele ale lui Habib G. (2002) [82] referitor la domeniul vitalitate, funcție fizică, sănătate generală și durere și s-au deosebit la capitolul emoții și funcția socială. Constatăm că printre pacienții din studiu scorul pentru statutul emoțional 8.1 versus 10.6 și funcția socială 6.2 versus 7.5 a fost de valori mai reduse.

Este important să se evalueze nu numai severitatea simptomelor fizice, dar, de asemenea, și influența lor asupra calității vieții cotidiene a pacientului. Astfel că la următoarea etapă a cercetării ne-am propus să evaluăm calitatea vieții prin frecvența scorului total obținut conform chestionarului SF-36 la pacienții cu lupus eritematos sistemic. Am optat pentru alegerea acestui

instrument generic, deoarece SF-36 a fost validat pentru utilizare largă în studiile internaționale pentru o gamă variată de afecțiuni, dar în special, datorită caracterului său exhaustiv - pentru lupusul eritematos sistemic.

Punctajul acumulat de evaluarea realizată după acest scor poate varia de la 0 la 100 puncte. Cu cât este mai mare scorul total al SF-36, cu atât este mai înaltă calitatea vieții pacientului. Pentru convenționalitate am considerat media de 50 puncte și mai mult ca fiind satisfăcătoare, iar cescorurile situate sub acest prag s-au apreciat ca fiind parametri insatisfăcători de calitate a vieții [85]. În vederea unei descrieri mai ample și multidimensionale a lotului de studiu și pentru a aprecia impactul bolii asupra stării generale de sănătate, am purces la distribuirea pacienților selectați în două grupe. Drept bază s-a considerat prezența sau lipsa anemiei. Rezultatele obținute sunt redată în figura 3.15.

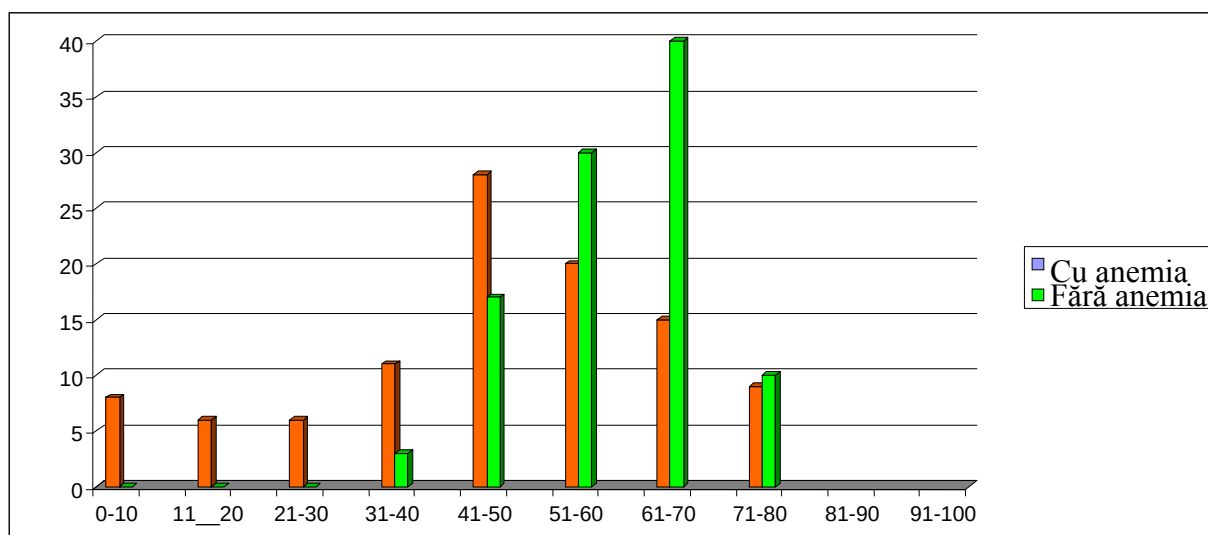


Fig. 3.15 Aprecierea calității vieții conform scorului total în cele două loturi

Am analizat datele culese în ambele loturi, urmărind o distribuție neuniformă a pacienților. De exemplu, în grupul cu anemie SF-36 s-a estimat mai des sub 50 de puncte. Pacienții care au întrunit de la 41 la 50 puncte au fost 15 (27.8%). Un scor de la 31 la 40 puncte au obținut alți 6 (11.1%) pacienți cu anemie. Aceste date ne permit să presupunem că sunt de fapt reflecția unor sindroame hematologice de intensitate moderată. Alții 4 (7.4%) pacienți au avut un scor total între 0 și 10 puncte. Scoruri considerate joase – 11 - 20 și 21-30 au întrunit, respectiv, câte 3 (5.6%) pacienți. Menționăm faptul că în lotul de pacienți cu anemie – 11 (20.4%) au acumulat scoruri de la 51 la 60, ceea ce s-a considerat ca fiind un indicator satisfăcător al stării generale de sănătate, mai cu seamă la un pacient suferind de lupus eritematos sistemic.

O pondere mai mică, dar nu mai puțin semnificativă ca aspect clinic, este acumularea unui scor majorat de către pacienții cu afectarea sistemului hematopoietic în LES. Astfel am depistat la 8 (14.8%) pacienți cu anemie un scor total de la 61 la 70 puncte și la 5 (9.3%) pacienți scorul de 71-80 puncte. Aprecierea satisfăcătoare a calității vieții la acești pacienți sugerează implicarea minimanifestă sau subclinică a sistemului hematopoietic în lupus.

Analizând pluridimensional lotul de studiu fără afectarea sistemului hematopoietic în LES, desprindem conform diagramei generice, că 9 (30.0%) pacienți au acumulat scoruri de la 51 la 60 puncte și între 61-70 puncte au acumulat alți 12 (40.0%). De notat și un număr mic de pacienți cu lupus, la care au lipsit sindroamele hematologice, dar la care s-au înregistrat scoruri joase. Astfel un pacient (3.3%) a acumulat între 31-40 puncte și 5 (16.7%) – 41-50 puncte.

Așadar datele furnizate de chestionarul SF-36 atestă impactul afectării sistemului hematopoietic în LES asupra calității vieții, mai cu seamă prin dezvoltarea sindroamelor hematologice majore, care afectează toate criteriile ce o caracterizează. Scorurile joase printre pacienții fără afecțiune hematologică invocă că boala cronică se implică major în viața pacientului, din moment ce acesta este adesea forțat să-și revadă unele aspecte ale vieții de zi cu zi, inclusiv în relațiile sociale, precum și în cele profesionale. Aceste modificări sunt datorate unor motive fizice, dar ele pot influența marcat viața psiho-socială a pacientului.

În materialul pe care îl prezentăm sunt reflectate rezultatele de măsurare la pacienții cu lupus eritematos sistemic a evaluării globale a activității bolii prin VAS de către doctor și pacient, SLAM și SF-36. Rezultatele obținute au fost încadrate în tabelul 3.22.

Tabelul 3.22 Valorile medii ale instrumentelor cuantificate la pacienții examinați

Tehnica aplicată	Lotul I (cu anemie) M±m	Lotul II (fără anemie) M±m	t	p
Evaluarea globală a activității bolii – VAS doctor, mm	70,72±0,42 (20-100)	70,88±0,44 (40-100)	0,914	>0,05
Evaluarea globală a activității bolii – VAS pacient, mm	70,89±0,48 (10-100)	80,06±0,46 (40-100)	0,490	>0,05
SLAM	14±2,5 (5-24)	10±1,4 (1-15)	0,263	<0,001
SF-36	51.1±2.5 (38-54)	62.3±2.3 (47-68)	0,253	<0,001

Evaluarea globală a activității bolii, realizată concomitent de către medic și de pacient, a decelat în apreciative exagerate de pacient în ambele loturi. Conform datelor redată în tabel, s-a evidențiat relevanța scorului de activitate a bolii, valoarea medie fiind mai înaltă în lotul I de studiu, estimat cu $14 \pm 2,5$ comparativ cu lotul II, unde valoarea a SLAM-ului a constituit $10 \pm 1,4$ puncte ($p < 0,001$).

3.11 Prognozarea incidenței și a prevalenței lupusului eritematos sistemic.

În perioada anilor 2005-2010 incidența LES în populația adultă a avut o tendință de majorare de la 5,0 până la 5,9 cazuri la 100 mii persoane adulte. Întru confirmarea la cele relatate, cu ajutorul metodei regresiei liniare, am realizat o prognoză a schimbărilor incidenței LES la femei, pe o perioadă de cinci ani (aa. 2012-2016).

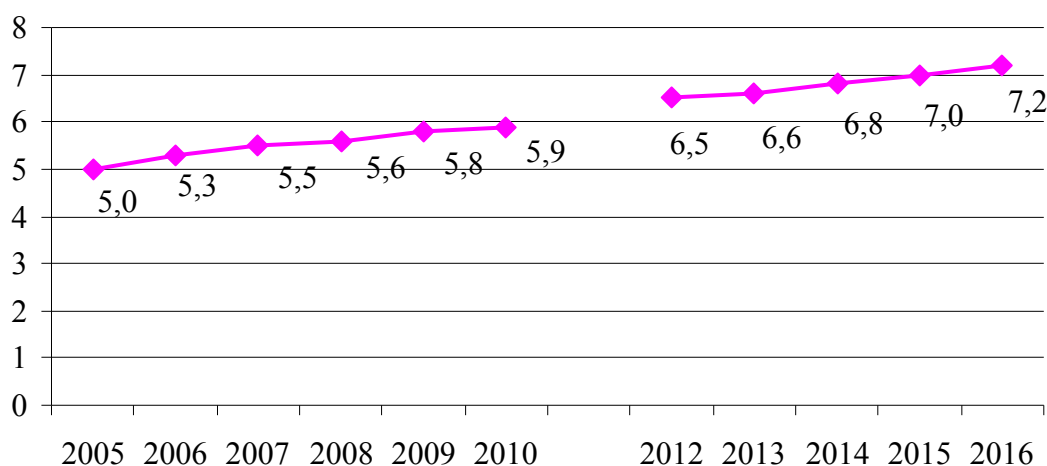


Fig. 3.16. Prognozarea incidenței lupusului eritematos sistemic prin metoda regresiei liniare, la 100 mii populație feminină

Se presupune creștere semnificativă a incidenței LES la femeile incluse în studiu, către anul 2016 incidența va constitui 7,2 cazuri la 100 mii populație.

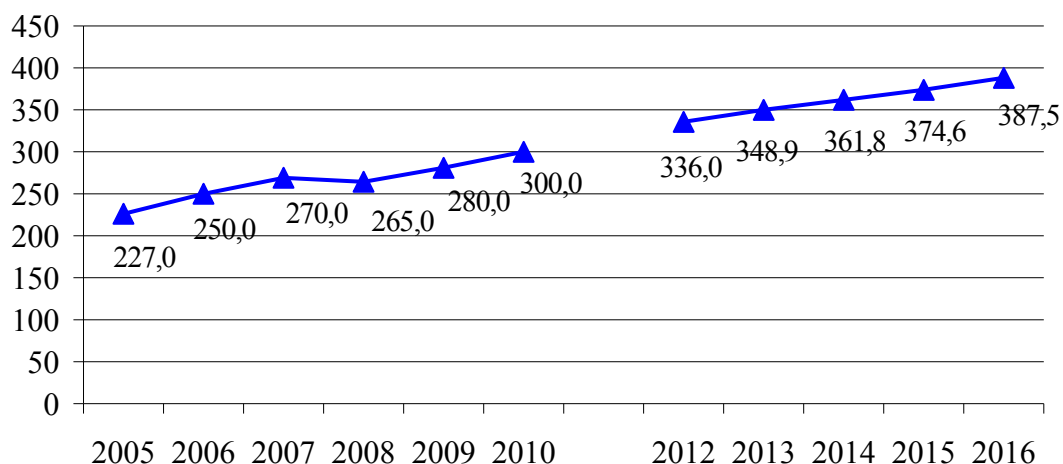


Fig. 3.17 Prognozarea prevalenței lupusului eritematos sistemic prin metoda regresiei liniare, la 100 mii populație feminină

În dinamica anilor 2005-2010 se atestă o fluctuație a prevalenței LES cu tendință certă de majorare. Conform prognozei, prevalența LES va crește de la 336,0 către anul 2012, până la 387,5 cazuri la 100 mii locuitori, respectiv anul 2016.

Prognosticul în lupusul eritematos sistemic s-a îmbunătățit semnificativ în ultimii ani, dar afectarea hematopoietică dintre care mai ales anemia rămâne o cauză importantă de morbiditate la acești pacienți. În literatura există studii care evaluează factorii predictivi ai afectării globale în lupusul eritematos sistemic, dar factorii predictivi specifici afectării hematologice nu au fost suficient evaluați.

În cadrul studiului asupra aspectelor anemiei în lupusul eritematos sistemic a încercat să identifice relația existentă între diferite variabile clinice și paraclinice și anemia din lupus eritematos sistemic.

Așadar, anemia este asociată cu o activitatea intensă a lupusului, dar și cu alte manifestări organice. Astfel, s-a constatat asocierea frecventă cu manifestări cutanate, articulare și neuropsihiatrice.

Este cunoscută importanța autoanticorpilor în diagnosticul LES, precum și corelația existentă cu activitatea bolii, însă datele cu privire la asocierea cu diferite tipuri de afectare sunt puțin numeroase. În studiul de față am observat prezența unor niveluri comparabile de autoanticorpi între cele două grupuri de pacienți, cu excepția anticorpilor anti-ADNdc și a anticorpilor antifosfolipidici, mai frecvenți în grupul cu afectare hematologică. Existența unei astfel de asocieri este deosebit de importantă.

În tabelul de mai jos sunt ilustrați principalii factori predictivi ai anemiei, precum și analiza lor statistică (tabelul 3.23).

Tabelul 3.23 Factorii ce influențează prognosticul pacienților cu anemie în LES

Factorii de risc	λ	χ^2	<i>P</i> -value
Vârsta la debut	6,6762	348,60	0,0001
Epo	1,9325	255,07	0,0822(>0,05)
Capilarite	0,9999	0,001	0,9680
SF36	0,9904	0,15	0,9971
anticorpii aCL	0,9011	1,71	0,9952
Durata bolii	0,7802	4,09	0,9987

Conform modelului bazat pe cele 6 variabile selectate din totalul de 78, am dedus că Epo, vârsta la debut, eritropoietină, capilarite, SF-36, anticorpii aCL, durata bolii, cuantificat prin indicele SLAM determină prognosticul bolii în 95,0% cazuri.

Rezultatele obținute sugerează că indicii selectați influențează tandemul modificare-predictor la toți bolnavii cu anemie. Este necesară o scurtă discuție asupra limitelor acestui studiu. În primul rând, prevalența anemiei a fost medie, comparativ cu cea observată în literatura de specialitate.

Din studiul efectuat rezultă, așadar, că anemia în lupusul eritematos sistemic cuprinde tipuri de anemii, unele dintre acestea fiind frecvent așa ca anemia bolii cronice și anemia fierodeficitară. LES se caracterizează prin perioade de acutizare și de remisiune, desfășurându-se în cele mai multe cazuri pe parcursul mai multor ani. Pacienții incluși în studiu aveau diverse niveluri de activitatea după SLAM, de la 4 pînă la 28 puncte. Afectarea hematologică este considerată un factor de prognostic negativ în LES, fiind o cauză importantă de mortalitate și morbiditate în boala lupică, înțelegerea factorilor corelați cu anemia este deosebit de relevantă. Variabilele identificate ca fiind asociate independent cu anemia au fost activitatea înaltă a bolii, vîrstă la debut a bolii și prezența anticorpilor anticardiolipinici.

3.12. Concluzii la capitolul 3

1. Lupusul eritematos sistemic s-a prezentat de caracter polimorf, cele mai frecvente manifestări clinice înregistrate în lotul de studiu fiind erupțiile cutanate (89.5%), secundate de artrite/artralgii (86.0%), fotosensibilitate (65.1%) și ulceratii orale (41.8%).

2. Afectarea sistemului hematopoietic s-a diagnosticat mai frecvent după un an de boală, fiind în creștere pe durata bolii. Afectarea ascensivă a sistemului hematopoietic în perioada dintre unu și 5 ani de evoluție a bolii se relaționează cu activitatea lupusului, iar după 10 ani de boală - cu complicațiile acestuia.

3. Anemia a fost cel mai frecvent gen de afectare a sistemului hematopoietic în studiul realizat de noi pe cei – 59 (68.6%) pacienți, mai frecvent fiind depistată anemia bolii cronice 34 (39.5%), care la pacienții cu LES se asociază cu activitatea înaltă a bolii și prezența anticorpilor anticardiolipinici.

4. La pacienții cu lupus eritematos sistemic din studiul realizat de noi anemia Fe-deficitară s-a urmărit la 20 (23.2%) de cazuri, fiind o manifestare hematologică severă și cu prognostic rezervat. Activitatea bolii a avut impact asupra evenimentelor hematologice prin întreținerea acestei patologii. Indexul lezării organice a fost mai înalt la pacienții cu anemie, constituind 0.6 ± 0.13 puncte.

6. Eritemul discoid și artritele nu se asociază cu lupusul hematologic și pot fi catalogate drept factori protectivi pentru anemie, de vreme ce afectarea renală, trombocitopenia, titrele crescute de anticorpi aCL se asociază cu anemie și pot fi considerați factori de inducere a lupusului hematologic.

5. Indicele de calitate a vieții s-a prezentat invers proporțional cu activitatea bolii și indexul lezării organice pentru pacienții cu anemie. Aprecieria satisfăcătoare a calității vieții (peste 50 puncte) la pacienții cu anemie sugerează implicarea minimă a sistemului hematopoietic, iar scorurile joase printre pacienții fără afecțiune hematologică invocă că boala cronică în sine comportă, un rol important în viața pacientului, modificările fiind datorate unor motive fizice, dar cu influență asupra vieții psiho-sociale a pacientului.

6. Luând în considerare aceste aspecte, pacienții lupici ar trebui supuși unor investigații suplimentare clinice și paraclinice pentru decelarea precoce a unei eventuale anemii. În aceeași măsură monitorizarea bolnavilor permite asigurarea dozelor mici de glucocorticoizi, depistarea precoce a cazurilor noi de anemie și evitarea complicațiilor.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

La etapa contemporană studierea manifestărilor hematologice în lupusul eritematos sistemic (LES), care se prezintă ca o maladie autoimună severă cu afectare multisistemică și injurii majore de etiologie necunoscută, cu manifestări clinice și paraclinice variate asociate cu hiperproducție de autoanticorpi și cu un potențial fatal major, reprezintă un domeniu de interes științific și o problemă de valență medico-socială importantă [66, 53].

În ultimii 5 ani, grație realizărilor din domeniul imunologiei, morfopatologiei și utilizării tehnicilor de cercetare organică fundamentală, s-au obținut progrese importante în diagnosticul, monitorizarea evolutivă și în tratamentul maladiilor autoimune.

Rămâne, însă, o problemă diagnosticul acestei maladii [18] și achitarea suportului social, deoarece LES are un mare potențial de dizabilitare și astfel afectează grav calitatea vieții pacienților. Prevenirea recidivelor se soldează cu prelungirea remisiunilor, cu inserție în societate aproape de normal și cu costuri sociale reduse prin limitarea timpului de spitalizare [20]. Impactul patologiei sistemului hematopoietic asupra calității vieții rămâne, însă, incert.

În lucrarea prezentată ne-am propus să analizăm cercetările la etapa modernă privind diagnosticul clinic și paraclinic al lupusului eritematos sistemic. Am examinat un lot de pacienți cu lupus prin cercetarea aprofundată a sistemului hematopoietic – criteriu clinic discutat în literatura de specialitate. În ultimii 10 ani aceste discuții [50, 41] țin atât de manifestările clinic clasice, dar și de cuantificarea lor prin instrumente, cât și metodele paraclinice – hematologice și imunologice.

În studiul nostru rata femei/bărbați a fost: 86 (100.0%) și, respectiv, 0. Analizând vârsta medie de debut, am constatat că boala s-a instalat la diverse vârste - de la 21 până la 62 de ani (în medie 32.8 ± 1.32), dar în principiu sunt afectate persoane tinere. La momentul examinării pacienții observați de noi aveau în medie 41.37 ± 1.40 cu intervale variaționale 21-65 ani. Analiza duratei bolii a reliefat decalaje semnificativ - de la o lună până la 365 luni (48 ani). În studiul realizat de noi au fost examinați pacienți cu o vechime medie a procesului lupic de 98.28 luni (8.6 ± 0.87 ani), mai frecvent între o lună și 5 ani. Un studiu de analiză prospectivă realizat de Harly J. în 1989 [85], relatat însă o durată medie a bolii de 5.4 luni, ceea ce presupune unele decalaje de rezultate, din cauza stagiului scurt al lupusului, pentru compararea cu datele proprii în ceea ce privește doza cumulativă de glucocorticosteroizi și indexul lezării organice.

În derularea studiului nostru am fost interesați să evidențiem aspectul etiologic al momentului de debut al lupusului eritematos sistemic, scop pentru care am intenționat să reflectăm spectrul factorilor declanșatori prin suprapunerea datelor anamnestice, colectate cu mare acuratețe la pacienții incluși în studiu și divizați în două loturi: cu anemie și fără anemie.

Rezultatele noastre au relevat prezența stresului la 11.1% ce au evoluat fără anemie și la 10.2% din cei, care au dezvoltat pe parcursul bolii sindroame hematologice. Aceasta ne-a determinat să considerăm că stresul psiho-emoțional a fost implicat semnificativ în ambele loturi incluse în studiu. Suprarăcirea s-a regăsit atât în contextul evolutiv al pacienților fără anemie – 18.5%, cât și al celor cu anemie – 20.3% cazuri. Un alt factor declanșator al bolii expunerea la soare în antecedente depistată la 33.3% din bolnavii cu lupus fără manifestări hematologice ulterioare și la 27.1% din cei ce au dezvoltat anemie. S-a creat impresia, că insolația a declanșat lupusul eritematos sistemic, dar a fost cumva măsură mai protectivă pentru afectarea ulterioară a sistemului hematopoietic, în schimb vaccinarea s-a implicat mai puțin activ în declanșarea lupusului în general – în 3.7% cazuri, dar s-a prezentat cu valențe importante asupra implicării pe parcurs a sistemului hematopoietic - în 1.7% cazuri. Totodată am constatat, că 29.6% pacienți fără anemie și 32.2% cu anemie nu au putut contura vre-o cauză prin care a debutat lupusul eritematos sistemic, ceea ce lasă loc pentru studii mai aprofundate pe viitor la acest capitol.

Prin urmare evaluarea comparativă a condițiilor care au precedat boala în loturile de studiu a relevat ponderea maximă a insolației și suprarăcire în calitatea lor de factori declanșatori pentru dezvoltarea sindroamelor hematologice în lupusul eritematos sistemic, iar stresul psiho-emoțional și vaccinarea nu sunt direct responsabile de declanșarea lupusului, dar nu exclud impactul asupra dezvoltării anemiilor.

Pentru aprecierea activității lupusului, am ales un instrument validat – indicele SLAM. Rezultatele investigației au confirmat, că folosirea acestui indice este practicabil și în aprecierea dinamică asupra activității procesului și implicarea sistemului hematopoietic, care se traduce prin anemie, leucopenie, limfopenie, trombocitopenie, accelerarea VSH. Referitor la scorul mediu al indicelui SLAM, la pacienții incluși în studiu acesta a fost mai înalt, decât în studiul prospectiv prezentat de Bertoli A. (2007) [50], constituind 22.6 ± 1.94 versus 19.4 ± 5.5 . De notat că pe poziția de discrepanță semnificativă momentul că toți pacienții din lotul nostru de studiu administrau glucocorticosteroizi pe când în studiul de referință numai 69.2% pacienți la momentul examinării administrau GCS.

În studiul inițiat am încercat să analizăm tabloul clinic, atât la cei la care lupusul s-a instalat recent - până la un an, cât și la cei cu vechimea maladiei de peste 10 ani.

Tabloul clinic al lupusului s-a prezentat foarte divers prin afectarea diferitor organe și sisteme. Am ținut să comparăm frecvența criteriilor de diagnostic ACR 1997 pentru lupusul eritematos sistemic întrunite de pacienții din lotul nostru de studiu și de cei din studiul de referință raportat de Giannouli S. (2006) [77], care au constatat o prevalență a anemiilor printre bolnavii lupici de 50%. Date similare au fost afișate și de Bertoli A.(2007) [50]. Din

considerentele că în studiul nostru am depistat o rată de 68.6% de afectare a sistemului hematopoietic, am continuat să comparăm și cu alte studii. În această ordine de idei am constatat că rezultatele obținute de Voulgares M. (2000) [174] și Alastair L. (2010) [38] au demonstrat că afectarea sistemului hematopoietic la rata de 14 și respectiv 80%. De remarcat că în studiul longitudinal LUMINA LI (2007) [50] realizat pe o cohortă de 613 pacienți, modificările hematologice au fost prezentate în 62.3% de cazuri. Așadar, rezultatele noastre sunt similare cu datele unor studii, dar se diferă și adesea substanțial, de altele. Este dificil de explicat diferența mare pentru afectările sistemului hematopoietic, dar putem presupune că motivul a fost lupusul instalat recent – de numai 5 luni în lotul de referință, când implicarea sistemului hematopoietic este o manifestare rară.

Din motive lesne de înțeles am raportat rezultatele noastre la datele altor studii care s-au referit la prezența criteriilor de diagnostic al lupusului: ulcerările orale, artritele și artralgiile, serozitele și afectarea renală am dedus că acestea se atestă în proporții similare cu cele apreciate de studiul prospectiv a lui Harley G.(1989) [85]. Datele noastre denotă prezența fotosensibilității la din 65.1% pacienți și a eritemului malar la 89.5%, versus 36% și, respectiv, 41.5% depistate în studiul de referință Harley G.(1989) [85]. Datele referitor la modificările hematologice, imunologice și anticorpii antinucleari sunt similare cu cele apreciate pe parcursul studiului nostru - 64.3% cazuri. La toți bolnavii cu lupus eritematos sistemic am apreciat prezența autoanticorpilor antinucleari (ANA) și anticorpii anti ADN dublu catenar (anti ADN dc) - cel puțin unul din acești indici s-au găsit pozitivi la pacienții incluși în studiu. Conform criteriilor definite de Colegiul American de Reumatologie (ACR), diagnosticul de lupus eritematos sistemic s-a stabilit în baza a patru și mai multe criterii dintre cele 11 specificate de ACR, semnalmente care au fost găsite simultan sau succesiv la pacienții investigați de noi.

Studiul efectuat de noi a analizat pacienții lupici cu patologie hematologică, confirmată de comun cu hematologul, și pacienții care nu prezentau afectarea sistemului hematopoietic. Prin examinarea clinică și paraclinică a sistemului hematopoietic la pacienții cu LES din lotul selectat, am dedus, că maladia poate afecta sistemul hematopoietic la orice nivel, dar are predilecție pentru afectarea de tip anemie, leucopenie, limfopenie, trombocitopenie.

În studiul nostru numărul de sindroame hematologice s-a corelat pozitiv cu scorul înalt al indicelui SLAM și scorul SLICC/ ACR, ceea ce a sugerat că mai multe manifestări hematologice ar putea fi asociate cu activitatea înaltă a bolii și pot predispute ulterior la lezarea organică. Cu toate acestea, unele evenimente hematologice în LES pot fi doar prezentarea clinică, persistentă chiar la activitatea joasă a bolii, fără markeri serologici specifici.

Conform obiectivelor investigaționale, am analizat relațiile posibile între manifestarea clinică, activitatea procesului și lezarea organică. Rezultatele cercetărilor sub acest aspect au estimat, că evoluția manifestărilor hematologice este în dependență de activitatea procesului lupic. S-a înregistrat impactul acestora asupra indicelui lezării organice și a calității vieții. Indexul lezării organice se majorează afișarea evenimentelor hematologice – anemiilor, leucopeniilor, limfopeniilor, trombocitopeniilor, care diminuează accentuat și calitatea vieții pacientului. În pofida frecvenței înalte de manifestări hematologice în LES, nu există examene clinico - paraclinice specifice pentru diagnosticul implicării sistemului hematopoietic în evoluția bolii, ceea ce impune necesitatea cercetărilor ulterioare și imperativul de a găsi biomarkeri specifici pentru anemie.

Cu scopul de a stabili importanța diminuării nivelului eritropoietinei ca biomarker ipotetic ce se asociază cu dereglări hematologice în lupus, în particular cu anemia bolii cronice, am stratificat valorile în dependență de rezultatele obținute. Am examinat nivelul eritropoietinei la 57 pacienți din lotul de studiu, la 3 dintre care s-au constatat alte tipuri de anemii, 20 prezentau anemie fierodeficitară de diverse grade și 34 pacienți aveau anemia bolii cronice. Datele obținute relevă că la cei 3 pacienți cu alte tipuri de anemii nivelul eritropoietinei a variat între 3.22 și 31.90 $\mu\text{IU/ml}$, care este calculată ca titru normal. Continuând analiza datelor prezentate, am depistat, că la 34 pacienți nivelul indicelui cercetat a fost subnormal - între 1.12 și 3.22 $\mu\text{UI/ml}$. La 20 din pacienți nivelul eritropoietinei s-a estimat ca fiind normal, diagnosticul emis – anemie fierodeficitară. Am suprapus evidențele noastre cu rezultatele din literatura modernă și ne-am afiliat la principiul, că examinarea nivelului eritropoietinei poate fi utilă în depistarea anemiilor în lupus. În conformitate cu datele lui Schett G., (2010) [136], titrele joase ale eritropoietinei se corelează cu anemia bolii cronice în lupus, iar datele noastre au confirmat doar cu expunerea respectivă. Cele constatate susțin opinia că respectivii pacienți necesită evaluare și monitorizare în dinamică.

Calcululele pentru doza totală de glucocorticosteroizi (GCS), supranumită și doza cumulativă, supranumită și doză cumulativă, ne-au preocupat pentru a face un raport la antrenarea sistemului hematopoietic în procesul lupic. Doza cumulativă de glucocorticosteroizi s-a calculat după doza de prednisolon administrată per os pe toată durata bolii, inclusiv puls terapia. Doza cumulativă de GCS, precum se știe, crește nu numai pe durata bolii, dar include și puls terapiile prin administrarea dozelor mari de GCS -1500 – 3000 mg (1.5- 3 g) la o cură sau prin puls terapia programată cu doza de 500 mg lunar. Am divizat pacienții după cantitatea administrată de GCS, iar de sub 5 g am considerat-o doză mică, cea de 5-10 g – ca fiind doză medie, dar cea de sub 10 g - doză mare [118]. După doza sumară de glucocorticosteroizi

pacienții noștri au acumulat preponderent doze medii și înalte de GCS – de peste 5 g. Nu am constatat o corelare a dozelor de GCS cu afectările sistemului hematopoietic în lotul de studiu. În literatura de specialitate am atestat puține asemenea date [124].

Conform obiectivelor trasate, am fost motivați să analizăm afectarea sistemului hematopoietic conform criteriilor pentru lupusul eritematos sistemic, elaborate de ACR, (1999). Analiza rezultatelor obținute relevă un spectru larg și divers de implicări ale sistemului hematopoietic în lupusul eritematos sistemic. Din 86 pacienți examinați în studiu implicarea sistemului hematopoietic, și anume anemiile propriu-zise au fost prezente la 59 (68.6%) de pacienți. În același timp, unul și același pacient poate dezvolta unul sau mai multe sindroame hematologice. Datele noastre coincid cu datele procedeele științifice recente dedicate evaluării anemiilor din contextul injecției lupice, inclusiv raportate de studiu de cohortă asupra a 345 pacienți, sub egida lui Voulgares M. și Kokori S. (2000) [174], care au relatat incidența clinică a manifestărilor de ordin hematologic la 38.3% pacienți.

Din acest studiu de referință am desprins, că cele mai frecvente sindroame hematologice au fost anemia bolii cronice – 37.1% cazuri (39.5% am constatat la pacienții examinați de noi), anemia fierodeficitară la 35.6% (versus 23.2% în studiul nostru), urmată ca incidență de anemia hemolitică autoimună - la 14.4% și alte tipuri de anemii - la 12.9% cazuri. Conform celor relatate, observăm similitudini ale frecvenței sindroamelor hematologice depistate la pacienții din studiul de referință și cei înrolați în studiul propriu.

Prin urmare, diversitatea afectării sistemului hematopoietic relevă valoarea indubitabilă a aplicării criteriilor dezvoltate de ACR (1999) pentru evaluarea pacienților cu lupus eritematos sistemic.

În continuarea cercetărilor sub acest subiect am insistat asupra abordării minuțioase a anemiei ca formă de afectare a sistemului hematopoietic în LES. Anemia, de rând cu alte tulburări hematologice, cum ar fi leucopenia, limfopenia, trombocitopenia, rămân o provocare pentru diagnosticieni, inclusiv din motivul că acestea ar putea fi atât o manifestare directă a lupusului eritematos sistemic, cât și un răspuns secundar la o boală cronică ce afectează calitatea vieții. Pentru confirmarea anemiei și cuantificarea intensității acesteia am apelat la indicele de activitate bolii în lupusul hematologic - **SLAM** (*Systemic Lupus Activity Measure*) este un test de măsurare a activității bolii la pacienții cu lupus eritematos sistemic prin starea a 23 parametri clinici și 7 de laborator, comensurată în puncte. Scorul sumar posibil al acestui instrument variază de la 0-20 puncte. Spre deosebire de SLEDAI, indicele SLAM include nu numai semne obiective, parametri de laborator, dar și aprecierea nivelului de hemoglobină, al hematocritului. Astfel că SLAM este considerat mai sugestiv decât SLEDAI în aprecierea anemiei în LES.

Analizând datele obținute, am constatat, că din 59 pacienți cu anemie examinați 34 (57.6%) au fost diagnosticați cu anemia bolii cronice și au acumulat după scorul SLAM - în mediu 22.6 ± 1.94 puncte, ceea ce se echivalează cu o activitate a bolii înaltă, alți 20 (33.9%) pacienți cu anemie fierodeficită au întrunit scorul de 18.9 ± 1.14 , ei fiind atestați ca având o activitate medie înaltă a bolii. Alți 5 (8.5%) din cei intervievați cu alte tipuri de anemii au obținut 24.9 ± 1.03 puncte calificate drept activitate înaltă a bolii.

Am încercat să evaluăm indicii importanți pentru LES la bolnavii fără anemie de context lupic și la cei cu anemia bolii cronice. Din datele raportate anterior derivă că în lotul fără anemie vârsta medie de debut a fost de 34.74 ani, pe când la pacienții cu anemia bolii cronice, aceasta a constituit 37.2 ani. Pacienții cu anemia bolii cronice au avut și o vechime a bolii mai mare, constituind 123.4 luni față de cei fără anemie, la care durata medie a bolii a fost de 80.6 luni. Astfel s-a determinat, că accentuarea anemiei se produce pe durata bolii. Conform activității bolii, apreciată după indicele SLAM, s-a constatat, că pacienții cu anemia bolii cronice au avut cea mai înaltă activitate a bolii, apreciată cu 22.6 puncte, la cei fără manifestări hematologice s-a apreciat o activitate medie – 15.8 puncte. Indexul lezării organice - SLICC a fost cel mai înalt la pacienții cu anemia bolii cronice, având valori de 1.6 puncte, calificate ca fiind un indice de lezare organică medie comparativ cu grupul I, unde SLICC a fost 0.5 puncte. Datele noastre coincid cu cele afirmate într-un studiu de referință Vila LM. (2009) [172], cum că atât anemia precum și și alte sindroame hematologice, survin pe fondul lupusului eritematos sistemic activ și se asociază cu vechimea mai înaltă a bolii, precum și cu lezările organice mai accentuate.

Conform obiectivelor trasate, am evaluat și parametrii de calitate a vieții pacienților folosind scorul SF-36, constatând, că la pacienții unde anemia a fost absentă, valorile SF-36 au acumulat – 61 puncte, la pacienții cu depresie moderată și severă acesta a constituit 41 puncte, ceea ce s-a interpretat ca semn de calitate a vieții semnificativ redusă. Un important studiu de referință, condus de Stoll T., (2009) [141], a fost dedicat evaluării calității vieții pacienților cu lupus eritematos sistemic și statut anemic. Acest studiu relevă un detaliu sugestiv, cum că evaluarea de rutină a calității vieții pacienților cu lupus eritematos sistemic poate facilita detectarea precoce a anemiei la aceștia din urmă.

Desigur ne-a tentat să analizăm și predictorii de pronostic rezervat pentru pacienții cu LES care pe parcursul bolii dezvoltă o varietate largă de sindroame hematologice ce au impact asupra calității vieții. După analiza datelor proprii am catalogat așa manifestările de afectare renală, trombocitopenia, prezența nivelului crescut de anticorpi aCL prezentați de pacienții cu lupus eritematos sistemic și rostul acestora în vederea inducerii sau asocierii sindroamelor hematologice.

Analiza asocierii diverselor manifestări clinice la lupusul hematologic a fost necesară pentru că indicii clinici persistenți pot trece în rangul factorilor de risc. În pofida faptului că semnele paraclinice sunt incluse în criteriile de diagnostic am analizat cazurile incluse în lotul de studiu pe etape. Studiul realizat de noi a depistat titru elevat de anti-ADNds în ambele loturi, dar numai la 6 (23.0%) din pacienții fără anemii și tocmai la - 56 (94.9%) din cei cu anemie. Din considerentul că aCL este un indice asociat cu afectarea sistemului hematopoietic, analiza nivelului de aCL Ig și IgM în cele două loturi de pacienți cu lupus a fost o prioritate. De remarcat că în ambele loturi pacienții au avut nivele crescute de anticorpi aCL Ig G, doar că în grupul fără afectare hematologică frecvența acestora a fost 22.2%, iar la pacienții cu lupus hematologic de 28.8% ($p > 0.05$). Continuând examinările sub acest aspect, am detectat anticorpi aCL Ig M la 1 (3.7%) pacient care nu a dezvoltat anemie și la 4 (6.8%) ce au manifestat anemie, datele obținute de studiu nostru au fost similare cu cele din studiul retrospectiv longitudinal realizat de Pasero G. (2009) [124].

Sindromul antifosfolipidic a fost prezent atât la pacienții fără afectare hematologică – 8 (29.6%) cazuri, cât și la cei cu afectare hematologică - în 15 (25.4%) cazuri. De altfel datele studiului nostru coincid cu cele stipulate în cercetările de pe mapamond, conform cărora asocierea sindromului antifosfolipidic este cel mai frecvent relatat în raport cu patnul de evenimente hematologice. Conform datelor ce analizează prezența livedo reticularis la pacienții fără anemie am depistat 7 (25.9%) asemenea cazuri, iar la cei cu anemie acest semn al bolii a fost atestat în 21 (35.6%) cazuri. Astfel, concludem că prezența livedo reticularis în studiul realizat de noi s-a asociat cu manifestările hematologice și poate fi considerat ca factor ce implică riscul afectării sistemului hematopoietic la pacienții cu lupus. Investigațiile de ultimă oră relatează prezența sindromului Raynaud ca factor de risc specific pentru dezvoltarea anemiei [124], dar conform datelor noastre, sindromul Raynaud a fost un fenomen rar apreciat - la 1 (3.7%) pacient fără anemie și la 4 (6.8%) din cei care au dezvoltat anemie.

Ne-am propus să utilizăm pentru evaluarea calității vieții pacienților cu lupus eritematos sistemic instrumentele validate. În acest scop am aplicat chestionarul SF-36 de variantă scurtă (short form-36). SF-36 este o formă succintă de testare, dar în literatura de specialitate sunt afișate și alte seturi de indici pentru reflectarea calității vieții, așa ca SF-20. Conform datelor literaturii, chestionarul SF-36 posedă capacitatea de a evalua exhaustiv pacienții cu lupus, calității pentru care l-am preferat în evaluarea impactului afectării sistemului hematopoietic asupra calității vieții bolnavilor lupici. Calitatea vieții joasă a acestor persoane a fost determinată atât de sănătatea psihică, cât și cea fizică, predominanța fiind cele fizice, condiționate de afectarea sistemului hematopoietic în 35.6% cazuri. Am comparat rezultatele noastre cu datele

prezentate de Harley J. și Urowitz M. (2010) [85, 168], care denotă atât intricarea componentului mental, cât și a componentului fizic în determinarea calității vieții pacienților cu disfuncții hematopoietice pe fond de lupus.

Datele obținute de noi după derularea studiului constată evidențe similare cu cele raportate de Harley G. (1989) [85], în special cu referire la domeniul vitalitate, funcția fizică, sănătatea generală și durerea, dar scorurile acestuia s-a deosebit la capitolul afectivitate și funcția socială.

Am analizat comparativ pacienții cu anemie prin prisma indicelui de activitate a bolii, indicelui lezării organice și al impactului acestora asupra calității vieții. Rezultatele noastre s-au prezentat similare cu cele efectuate în paralel cu studiul nostru și emise recent de alte echipe de savanți de pe mapamond [37], care au confirmat că indicele de calitate a vieții este invers proporțional cu activitatea bolii și indexul lezării organice pentru pacienții cu anemie.

Un alt studiu de referință realizat de Nossent J., Locatelli F. (2004) [122, 110] s-a dedicat interrelațiilor diferitor dimensiuni și subscale ale chestionarului generic SF-36. Atât datele noastre, cât și cele din studiul de referință denotă prevalența scorurilor joase (<50 puncte) printre pacienții cu LES. Spre deosebire de datele noastre, pacienții înrolați în cercetarea Moitihno M. (2011) [118] au acumulat și scoruri mari - între 81-90 și chiar de 91-100, ceea ce nu s-a observat printre pacienții noștri. Așadar datele furnizate de chestionarul SF-36 atestă impactul afectării sistemului hematopoietic în LES asupra calității vieții, mai cu seamă prin dezvoltarea sindroamelor hematologice majore, prin afectarea tuturor criteriilor ce o caracterizează. Scorurile joase printre pacienții fără afecțiune hematologică invocă că boala cronică în sine se implică cu un rol important în viața pacientului, acesta fiind adesea forțat să-și revizuiască unele aspecte ale vieții de zi cu zi, inclusiv în relațiile sociale, în preocupările profesionale.

Deși este cu insistență abordată în mai multe centre științifice, recunoașterea manifestărilor hematologice la etapele inițiale ale bolii lupice rămâne în continuare o provocare pentru clinicieni. Atribuirea corectă a sindroamelor hematologice la cele cauzate de boala de bază sau la cele care se prezintă drept reacție la suportarea unei boli cronice și incurabile, la reacțiile adverse la medicamente sau la unele dereglări metabolice, rămâne a fi dilemă de ordin de diagnostic [14, 113, 127]. Din motive că fiziopatologia acestor manifestări clinice nu este pe deplin elucidată, acestea nu pot fi fără echivoc atribuite anemiilor.

Un moment important și o problemă cu evoluție dificilă sunt manifestările subclinice ale implicării sistemului hematopoietic în LES, care necesită depistarea precoce și o intervenție terapeutică graduală cu scopul amendării ulterioare a disabilității pacienților. În această ordine de

idei se impune lipsa unui consens în aplicarea diverselor teste hematologice cu potențial variat de sensibilitate. În absența unui standard de diagnostic și potențiali biomarkeri specifici pentru afectarea hematologică, numeroase explorări serologice și investigații de laborator sunt folosite pentru a sprijini diagnosticul clinic. Confirmarea acestei situații se regăsește și în rezultatele studiul nostru.

Datele noastre coincid cu cele raportate de Bertoli et al. LUMINA LI (2007) [50]și relevă că anemia este strict asociată cu activitatea bolii și indexul lezării organice atât în debutul bolii, cât și pe parcursul ei; această asocieră, fiind chiar mai strânsă decât cea cu anticorpii anti ADN-dc. Mai mult ca atât, anemia este asociată cu câteva manifestări clinice, inclusiv, dar nu limitând, la cele ce reflectă o maladie mai severă așa ca implicarea neuropsihiatrică sau renală. În ideal, biomarkerii trebuiesc standardizați și vast aplicați, mai ales că determinarea Ht este un test simplu și accesibil, poate fi considerat un indicator ieftin pentru evoluția bolii și permite clinicienilor să anticipe consecințele intermediare și de lungă durată ale infecției lupice [52].

În studiul nostru relevanța anemiei (independent de cauza ei) s-a estimat ca fiind un factor de prognostic pe termen scurt (activitatea bolii), dar și pe termen lung (indexul lezării) pentru evoluția bolii. Datele estimate la pacienții lupici cu anemie au coincis cu cele relatate în literatură și invocă necesitatea perfecționării explorării precoce, inclusiv prin sensibilizarea medicilor reumatologi, conlucrarea cu medicii de familie, specialiștii hematologi etc., care să se implice avizat în depistarea timpurie a dereglărilor hematologice, deoarece prin amendarea lor cu metode specifice se poate asigura menținerea pe termen lung a unei bune calități a vieții.

CONCLUZII GENERALE

1. Anemia s-a constatat în 59 (68.6%) cazuri la pacienții cu lupus eritematos sistemic anemia, stabilită în baza datelor clinice, completate cu parametrii paraclinici prin teste hematologice care s-au instalat treptat pe durata bolii. Cel mai frecvent tip a fost anemia bolii cronice 34 (39.5%), urmată de anemia fierodeficitară 20 (23.3%), mai rar s-au depistat anemia hemolitică autoimună 3 (3,5%) și anemia în insuficiența renală cronică 2 (2.3%).
2. Evaluarea caracteristicilor principale ale LES au notat că activitatea lupică calculată prin indicele SLAM a pus în evidență activitatea preponderent medie a bolii la 41,9%, joasă și înaltă fiind în 10,5% și 16,3%, respectiv. Modificările hematologice s-au asociat cu anti-ADN-dc, trombocitopenie, afectare renală, și prezența nivelului crescut de anticorpi anticardiolipinici.
3. Investigarea spectrului de teste hematologice a depistat diminuarea hemoglobinei, eritrocitelor, Fe seric la 59 (68.6%) pacienți, atunci când nivelul feritinei a fost majorat la 30 (34.9%) pacienți, iar nivelul eritropoietinei micșorat la 34 (39.5%) pacienți, ce ne-a sugerat stabilirea anemiei bolii cronice în baza testelor hematologice mai importante - feritinei și eritropoietinei la pacienții cu lupus eritematos sistemic.
4. Analiza ansamblului anemie – activitate – lezarea organică a relevat legătură reciproc dependentă dintre anemie și activitate și absența ei între anemie și indexul lezării organice.
5. Aprecierea calității vieții prin chestionarul SF -36 la pacienții cu lupus eritematos sistemic și anemie a conturat diminuarea calității vieții pe baza componentului fizic, totodată s-au demonstrat corelații inverse cu activitatea bolii.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Evaluarea clinică a pacienților cu lupus eritematos sistemic de către medicul de familie va viza cercetarea clinică, inclusiv starea pacienților prin VAS. Manifestările hematologice sunt o componentă frecventă a tabloului clinic în lupusul eritematos sistemic și se exprimă prin afectarea sistemului hematopoietic, indicatorii căruia ar trebui cercetați minuțios la toți pacienții cu lupus eritematos sistemic, fapt pentru care trebuie să fie sensibilizați specialiștii ce abordează acestei patologii.
2. Pentru aprecierea severității bolii, prognozarea complicațiilor, inclusiv instalarea patologiei hematologice , se impun ca teste oportune pentru evaluarea gradului de activitate a bolii indicele SLAM și pentru lezarea organică indicele SLICC.
3. În algoritmul de evaluare a LES, îndeosebi la pacienții de vârstă tânără am aplicat teste hematologice pentru diferențierea anemiei bolii cronice nivelul crescut de feritină și scăzut de eritropoietina, titrarea hemoglobinei, Fe seric, leucocitelor, limfocitelor, trombocitelor, măsurarea VSH pentru depistarea modificărilor hematologice precoce în lupus eritematos sistemic.
4. Examinarea pacientului de către reumatolog și hematolog, adițional la evaluarea primară, a presupus cercetarea următoarelor domenii: stabilirea diagnosticului hematologic și atribuirea sindroamelor ca fiind declanșate de lupusul eritematos sistemic, evaluarea severității de afectare a sistemului hematopoietic, examinarea clinică sau paraclinică oportună pentru fiecare sindrom hematologic în parte.

BIBLIOGRAFIE

1. Babiuc C. Dumbravă V.-T. Mazur M. Medicina internă, Chișinău, 2007, vol.II. p.428-444.
2. Corcimaru I. Hematologie. Chișinău, Tipografia centrală, 2007, p. 28-49.
3. Groppa L., Gonta L., Russu E. Evolutionary Features of Systemic Lupus Erythematosus. Editorial Board Editor-in-Chief Editorial Staff Editorial Council, 2009, p. 79.
4. Ionescu R. Lupus eritematosus sistemic. In: Compendiu Reumatologie. Ed. Tehnica, 2001, p 170-189.
5. Ionescu R. Ce este nou în tratamentul lupusului eritematos sistemic. În: Revista Română de Reumatologie 2005, XIV (4):p.217-221.
6. Irina Cudelina, Elena Samohvalov și a. Dereglările hematologice în lupus eritematos sistemic. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol. III, p. 152-158.
7. Elena Samohvalov, și a. Particularitățile evoluției sindromului antifosfolipidic obstetrical la pacientă cu anamnestice agravat. Caz clinic. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2010, vol. III, p. 92-93.
8. Elena Samohvalov. Aplicarea criteriilor sindromului antifosfolipidic obstetrical. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2010, vol. III, p. 86-91.
9. E. Samohvalov, et al. L'activite genital chez les femmes lupique durant la grossesse. In: VIeme congres Africain de Rheumatologie. Algiers, Algeria, 2011, sa.14, p. 96-97.
10. L. Mazur-Nicorici, E. Samohvalov, et al. Particularites du LES en Europe du Sud-Est – Republique de Moldavie. In: VIeme congres Africain de Rheumatologie. Algiers, Algeria, 2011, ve.27, p. 85.
11. M.Mazur, L.Mazur-Nicorici, E.Samohvalov. Autoimmune thyroiditis in SLE. In: 7th international congress on autoimmunity, Liubleana, Slovenia, 2010, p. 70.
12. Mazur M, Samohvalov E. Systemic lupus erythematosus associated with anemia. In: Archives of the Balkan Medical Union. The Official Journal of the Balkan Medical Union. Chisinau, 2011, vol. 46, number 4-supplement, p.51-54.
13. Mazur M, et al. Neuro-ophtalmological manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Scripta Scientifica Medica, Varna, Bulgary, 2011, volume 43 (6), O-13 p. (6)-27-28.
14. Mazur M., Samohvalov E., et al. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. In: LUPUS. An International Journal, Porto, Potugal, 2011, Vol. 20, nr. 4, p. 173.
15. Mazur Minodora, et al. Particularities of evolution of systemic lupus erythematosus associated with anaemia. In: 31st Balkan Medical Week. Athens, Greece, 2010, p. 0109.

16. Mazur Minodora, Samohvalov Elena, et al. Creation of institutional registry with clinical and serological data. In: 31st Balkan Medical Week. Athens, Greece, 2010, p. 31.
17. Mazur M. Evaluation of systemic lupus erythematosus (SLE) prospective and retrospective by systemic lupus international collaborating clinic (SLICC) American college of rheumatology (ACR) Damage Index (DI). În: JCR: Journal of Clinical Rheumatology Abstract 185, PANLAR Peru, Lima-Cusco, 2006, Volume 12(4), p. S59.
18. Mazur M. Lupusul eritematos sistemic. Spondiloartritele seronegative. Artritele reactive, 2007, p. 428-438.
19. Mazur M. Lupusul eritematos sistemic. Spondiloartritele seronegative. Artritele reactive. În: Medicina Internă Vol. II, 2008, p.487-507, p. 589-594.
20. Mazur M. Maladii Reumatice. Clasificarea maladiilor reumatice. Criteriile de Diagnostic. Elaborare metodică, catedra Medicină Internă nr 3 USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, 2007, p.1-55.
21. Mazur M., et al. ACL antibodies and clinical Consideration in infective endocarditis in Moldova`pts. În: 5 th Congress of the African League. Against Rheumatism AFLAR, 2007, p. 21.
22. Mazur M., Revenco V., Mazur-Nicorici L. Familial Lupus in Republic of Moldova. În: The 8th International Congress on SLE 23-27 May, 2007, Shanghai, China. Lupus. Vol. 16, abst. suppl., p. 66.
23. Mazur-Nicorici Lucia, Samohvalov Elena, și a. Quality of life and Socio-Economic Status in patients with Systemic Lupus Erythematosus. Dans: VIeme congres Africain de Rheumatologie, Algiers, Algeria, 2011, sa.16, p. 98.
24. Mazur-Nicorici L., et al. Correlation between disease activity, anticardiolipin antibodies and serum prolactin concentration in patients with systemic lupus erythematosus. În: Archives of the Balcan Medical Union The official Journal of the Balkan Medical Union "Archives de L'Union Medical Balcanique". Chișinău, 2008, Vol. 2, p.46.
25. Minodora Mazur. Clasificarea maladiilor reumatice. Criteriile de diagnostic. În: Ghid 2007, 55 p.
26. Revenco N., et al. Some evolutive aspects of artherial hypertension at children with obesity and extraweight. In: 4th Europaediatrics, Moscow, 2009, 3-6, p. 409.
27. Samohvalov E. Particularitățile lupusului eritematos sistemic asociat cu anemii. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2011, vol. III, p. 146-151.

28. Samohvalov E. Particularities of anaemia in patients with systemic lupus erythematosus. In: Scripta Scientifica Medica, Varna, Bulgary, 2011, volume 43 (6), O-60, p. (6)-51.
29. Балабан Я., Саксонов СИ., Шарко Е.В. Гематологические нарушения у больных системной красной волчанкой. In: Терапевтический архив.-1997, №5, с.58-61.
30. Блохин М.П., с соавт. Мониторинг состояния иммунной системы больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой In: Научно-практическая ревматология (приложение).- 2003, №2, с. 16.
31. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. In: М.: Ньюдиамед. – 2001, 165 с.
32. Насонова В.А. Системная красная волчанка. Москва, 1972, 112 стр.
33. Насонова В.А., М. Mazur Современные аспекты ГКС терапии ревматических заболеваний. Локальная терапия. În: Elaborare Metodica, 2008, p.68.
34. Ahmad Y., et al. Subclinical Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): The Relative Contribution of Classic Risk Factors and the Lupus Phenotype. In: Rheumatology, 2007, vol. 46, Nr.6, p. 983-988.
35. Alarcon GS, et al, and the LUMINA Study Group. Lupus in Minority Populations, Nature versus Nurture. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual. In: Arthritis Rheum., 2001, 44, p.2797–806.
36. Alarcon GS, et al, and the LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VIII. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. In: Arthritis Rheum., 2001, 45,; p.191–202.
37. Alarcon GS, et al, and the LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health-related quality of life early in the disease course. In: Arthritis Rheum., 2004, p.51, p.465–74.
38. Alastair L., et al., The management of perypheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. In: Rheum., 2010, 49, p.2243-2254.
39. Alexander EL, Arnett FC, Provost TT. Sjögren's syndrome: association of anti-Ro (SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperreactivity. In: Ann Intern Med., 1983, p.98:155–9.
40. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: Anti-Sm and anti-RNP antibody tests. In: Arthritis Rheum., 2004, p.51: 1030-1044.
41. Andrade RM, et al Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). În: Ann Rheum Dis., 2008, p.67: 829 – 34.

42. Aranow G., et al. The hematological manifestations in 111 patients with systemic lupus erythematosus. In: *Br-J-Rheumatol.*, 2000, Vol.31, nr. 7, p.170-173.
43. Arvieux J, Roussel B, Ponard D. Reactivity patterns of anti-phospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus sera in relation to erythrocyte binding and complement activation. In: *Clin Exp Immunol.*, 1991, p.84:466–71.
44. Asherson RA, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: clinical significance and treatment. In: *Semin Thromb Hemost.*, 2008, p. 34:256–66.
45. Bae SC, et al. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. In: *Ann Rheum Dis.*, 2006, p. 65:1168-1174.
46. Bailey FA, Lilly M, Bertoli LF. An antibody that inhibits in vitro bone marrow proliferation in a patient with systemic lupus erythematosus and aplastic anemia. In: *Arthritis Rheum.*, 1989, p.32:901–5.
47. Barosi - G. Inadequate erythropoietin response to anemia: definition and clinical relevance. In: *Ann Hematol.*, 1994, p. 68:215–23.
48. Beguin Y, Clemons GK, Pootrakul P. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. In: *Blood*, 1993, p. 81:1067–76.
49. Bernardo S., et al Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), Canadian Network for Improved Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus (CaNIOS). Mortality in systemic lupus erythematosus: Risk according to cause, age, sex and lupus duration. In: *Arthritis and Rheum.*, 2007, vol. 52, (9 suppl), p.726.
50. Bertoli A., et al Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort LUMINA LI: Anaemia as a predictor of disease activity and damage accrual. In: *Rheumatology*, 2007, vol.46, Nr.9, p.1471-1476.
51. Bertoli A., et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) LIII: disease expression and outcome in acute onset lupus. In: *Ann Rheum Dis.*, 2008, vol.67, p.500-504.
52. Bertsias G., Gordon C. and Boumpas D. Clinical trials in systemic lupus erythematosus (SLE): lessons from the past as we proceed to the future the EULAR recommendations for the management of SLE and the use of end-points in clinical trials. In: *Lupus*, 2008, vol.17, p. 437-442.

53. Bertsias G, et al EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies including therapeutics. În: *Ann Rheum Dis.*, 2010, p. 67: 195 – 205.
54. Branch D., et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: clinical significance and treatment. În: *Semin Thromb Hemost.*, 2010, vol. 34, p. 256–66.
55. Budman DR, Steinberg AD. Hematologic aspect of systemic lupus erythematosus. Current concepts. In: *Ann Intern Med.*, 1977, p. 86:220–9.
56. Bultink, I. E., Voskuyl, A. E. Unemployment in patients with systemic lupus erythematosus În: *Rheumatol.*, 2010, p.35-57.
57. Bussone G., et al. High prevalence of unemployment in patients with systemic lupus erythematosus: association with organ damage and healthrelated quality of life. În: *J. Rheumatol.*, 2009, vol. 35, p. 1053–1057.
58. Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. In: *Arch Intern Med.*, 1996, p.156:1097–100.
59. Castellino G., et al. Single photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation in SLE patients with and without neuropsychiatric involvement. În: *Rheumatology (Oxford)*, 2010, vol. 47, p. 319–323.
60. Cervera R, et al The Euro-Phospholipid Project:epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. În: *Lupus* 2009, p. 18: 889 – 93.
61. Cervera R, Khamashta MA. Epidemiology of systemic lupus erythematosus at the change of the millennium: lesions from the Euro-Lupus and the LUMINA projects. In: *Lupus*, 2009, vol.15(1), p.1-2.
62. CH, Diegenant C, Ceuppens JL, Degreef H. The circulating lymphocyte profiles in patients with discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus suggest a pathogenetic relationship. In: *Br J Dermatol.*, 2004, 150: p. 693–700.
63. Chaiamnuay S., et al. African-American and Hispanic ethnicities, renal involvement and obesity predispose to hypertension in systemic lupus erythematosus: results from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA XLV). In: *Ann Rheum Dis*, 2007, vol.66, p. 618-622.
64. Choi B.G., Yoo W.h. Successful treatment of pure red cell aplasia with plasmapheresis in a patient with systemic lupus erythematosus. In: *Yon-sei Med.J.*, 2002, Vol. 43, № 2, p. 274-278.
65. Cohen D, et al. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. În: *BMJ*, 2010, 340, p.2541.

66. Crow M.K. Collaboration, Genetic Associations and Lupus Erythematosus. *NEJM*, 2008, vol.358, p.956-961.
67. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. In: *Rheum Dis Clin North Am*, 2009, p.35:75–93.
68. D’cruz D.P., Khamashta MA., Huges G.R. Systemic lupus erythematosus. In: *Lancet*, 2007, vol. 369, p. 587-596.
69. Delbarre F, et al. Study of blood lymphocytes in systemic lupus erythematosus. In: *Pathol Biol*, 1971, p.19:379–87.
70. Doward L.C., Mckenna S. P., Whalley D. The development of the L-Qol: a quality-of-life instrument specific to systemic lupus erythematosus. In: *Ann Rheum Dis*, 2009, vol.68, Nr 2, p. 196-200.
71. Duarte C., et al. Healthrelated quality of life in Portuguese SLE patients: an outcome measure independent of disease activity and cumulative damage. In: *Acta. Reumatol. Port.*, 2010, vol.35(1), p. 30–5.
72. Eklund EA, Gabig TG. Purification and characterization of a lipid thiobis ester from human neutrophil cytosol that reversibly deactivates the O₂-generating NADPH oxidase. In: *J Biol Chem.*, 1990, p. 265:8426–30.
73. Erslev A. Humoral regulation of red cell production. In: *Blood*, 1953, p.8:349–71.
74. Fadz G.Joseph, et al.. Education, quality of life and immune profile, an integrative perspective of depression in women with lupus. In: *Lupus*, 2011, vol. 4, p. 398.
75. Fong KZ, Loizou S, Boey ML. Anticardiolipin antibodies, haemolytic anaemia and thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. In: *Br J Rheumatol*, 1992, p. 31:453-5.
76. Gladman D., Urowitz M. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients, 1992, vol.35, issue 6, p. 630-640.
77. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. In: *Ann Rheum Dis* 2009, p. 65:144–148.
78. Gladman DD. The systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus international comparison. In: *J Rheumatol*, 2010, p. 27:373–6.
79. Gladman DD, Hirani N, Ibanez D. Clinically active serologically quiescent systemic lupus erythematosus. In: *J Rheumatol*, 2009, p. 30:1960–2.
80. Goldberg MA, Dunning SP, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene. Evidence that the oxygen sensor is a heme protein. In: *Science*, 1988, p.242:1412.

81. Gomard-Mennesson E, Ruivard M, Koenig M. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. In: *Lupus*, 2006, p.15:223–31.
82. Habib G.S., Saliba W.R., Froom P. Pure red cell aplasia and lupus In: *Sem. Arthritis. Rheum.*, 2002, vol. 31, 4, p. 279-283.
83. Hachulla E. Corticotherapie: une relation entre effets indésirables et dose cumulée de corticoïdes. In : *Arthritis Care Res*, 2006, vol. 55, p.420-426.
84. Hammond A, Rudge AC, Loizou S. Reduced numbers of complement receptor type 1 on erythrocytes are associated with increased levels of anticardiolipin antibodies. Findings in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. In: *Arthritis Rheum*, 1989, p. 32:259–64.
85. Harley JB, et al. A model for disease heterogeneity in systemic lupus erythematosus. Relationships between histocompatibility antigens, autoantibodies and lymphopenia or renal disease. In: *Arthritis Rheum.*, 2009, p.32:826–36.
86. Hebert LA, Birmingham DJ, Shen XP. Effect of recombinant erythropoietin therapy on autoimmunity in systemic lupus erythematosus. In: *Am J Kidney Dis.*, 2009, p. 24:25–32.
87. Heller T., Ahmed M., Siddiqi A. Systemic lupus erythematosus in Saudi Arabia: morbidity and mortality in a multiethnic population. In: *Lupus*, 2009, vol.16, p.908-914.
88. Hereng T, Lambert M, Hachulla E. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 antiphospholipid antibodies-positive patients. In: *Lupus*, 2009, vol. 17, p. 11 – 15.
89. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology. Criteria for the Classification of Systemic Lupus erythematosus. In: *Arthritis and Rheum*, 1997, vol.40, p.1725.
90. Icen M., Nicola P., Maradit-Kremers H. Systemic Lupus Erythematosus Features in Rheumatoid Arthritis and Their Effects on Overall Mortality. In: *J Rheumatol*, 2009, vol.36, p.50-57.
91. Isenberg D. Updating the tools to assess lupus. In: *Lupus*, 2007, vol.16, p.40.
92. Jacobi AM, Rohde W, Ventz M. Enhanced serum prolactin (PRL) in patients with systemic lupus erythematosus: PRL levels are related to the disease activity. In: *Lupus*, 2010, p. 10:554.
93. Joan T. Merrill. Measuring Disease Activity in Systemic Lupus: Progress and Problems. In: *J Rheumatol*, 2009, vol.25, p.42-49.

94. Jongen-Lavrencic M, Peeters HR, Vreugdenhil G. Interaction of inflammatory cytokines and erythropoietin in iron metabolism and erythropoiesis in anemia of chronic disease. In: Clin Rheumatol, 1995, p. 14:519–25.
95. KaelinWGJr, Spivak JL. Systemic lupus erythematosus and myelofibrosis. In: Am J Med, 1986, p. 81:935–8.
96. Katz S., Pope J., Fortin P.R. 1000 Canadian faces of lupus: A look at the first year. In: J Rheumatol, 2009, vol.34, Nr7, p. 1597-1612.
97. Kao AH, Manzi S, Ramsey-Goldman R. Review of ACR hematologic criteria in systemic lupus erythematosus. In: Lupus, 2004, p. 13:865–8.
98. Keeling DM, Isenberg DA. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Blood Rev., 1993, p.7:199–207.
99. Khamashta M., et al. Molecular composition of Ro small ribonucleoprotein complexes in human cells. Intracellular localization of the 60- and 52-kD proteins. In: J Clin Invest., 2010, p. 93:1637–44.
- 100.Kokori S.I., Ioannidis J.P., Voulgarelis M. Autoimmune hemolytic anemia in patient with systemic lupus erythematosus In: Am.J.Med., 2010, vol. 108, № 3, p.198-204.
- 101.Kokori IG, Ioannidis JPA, Voulgarelis M. Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. In: Am J Med., 2011, vol. 115, № 7, p.19-24.
- 102.Kontessis P.S., Paraskevopoulos A., Papageorgiou I. Successful use of recombinant human erythropoietin in a pregnant woman with lupus nephritis. In: Am.J.Kidney.Dis.,1995, vol. 26, № 5, p. 781-784.
- 103.Krantz SB. Erythropoietin. In: Blood, 1991, p.77:419–34.
- 104.Krantz SB. Erythropoietin and the anaemia of chronic disease. In: Nephrol Dial Transplant., 1995, p.10:10–17.
- 105.L C Doward, S P McKenna, D Whalley. The development of the L-QoL: a quality-of-life instrument specific to systemic lupus erythematosus. In: Ann Rheum Dis., 2009, vol. 68, p. 196-200.
- 106.Laureano M., Duarte C., Ines L. How does health-related quality of life in SLE patients change in the long-term? A 4-year longitudinal study. In: Lupus, 2011, vol 4, p.400.
- 107.Leddy JP, Falany JL, Kissel GE. Erythrocyte membrane proteins reactive with human (warm-reacting) anti-red cell autoantibodies. In: J Clin Invest., 1993, p. 91:1672–80.
108. Liu H, Ozaki K, Matsuzaki Y. Suppression of haematopoiesis by IgG autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). In: Clin Exp Immunol, 1995, p. 100:480–5.

109. Levy R. "Antiphospholipid Syndrome (APS): from pathogenesis to treatment", In: Autoimmunity, 2010, vol. 34, p.698-714.
110. Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T. Anemia management for hemodialysis patients: kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) guidelines and dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) findings. In: Am J Kidney Dis., 2004, p. 44(Suppl. 2):27–33.
111. Locatelli F, Aljama P, Barany P. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. In: Nephrol Dial Transplant, 2004, p.1–47.
112. Lockshin M. D., Derksen R. New developments in lupus-associated anti-phospholipid syndrome. In: Lupus, 2008, 17, p. 443-446.
113. Lucienir M. Wang, J.-H. Lee, C.-C. Lymphopenia is associated with neuropsychiatric manifestations and disease activity in paediatric systemic lupus erythematosus patients. In: Rheumatology, 2007, p. 56-78.
114. MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. In: Arthritis Rheum., 2007; 40:p.1725.
115. Means R.T. Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of anaemia of chronic disease. In: Blood, 2009, 80, p.1639-47.
116. Meroni PL, Shoenfeld Y. Predictive, protective, orphan autoantibodies: the example of anti-phospholipid antibodies. In: Autoimmun Rev, 2008, vol. 7, p. 585–587.
117. Michael SR, Vural IL, Bassen FA. The hematological aspects of disseminated (systemic) lupus erythematosus. In: Blood., 1951, p.6:1059–72.
118. Mirzayan MJ, Schmidt RE, Witte T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus. In: Rheumatology, 2010, p. 39:1316–9.
119. Moitinho M, Fonseca C, Geraldes R. Systemic lupus erythematosus: a stroke unit diagnosis. In: Lupus, 2011, vol 4, p.396.
120. NG W.L. Chu C.M., Wu A.K. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. In: QJM, 2009, vol. 99, p.37-47.
121. Nesher G, Hanna VE, Moore TL. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. In: Semin Arthritis Rheum., 1994, p. 24:165–72.
122. Nossent J., Cikes N., Kiss E. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. In: Lupus, 2009, vol. 16, Nr.5, p.309-317.
123. Nossent JC, Swaak AJG. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. In: Quart J Med., 2011, p. 80:605–12.

- 124.Odendahl M, Jacobi A, Hansen A. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. In: J Immunol., 2010, p.165: 5970–9.
- 125.Pasero G., Marson P. История изучения системной красной волчанки. In: Научно-практическая ревматология, 2009, Nr. 4, p. 88-93.
126. Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Bakker CH. Recombinant human erythropoietin improves health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease; utility measures correlate strongly with disease activity measures. In: Rheumatol Int, 1999, p. 18:201–6.
- 127.Peschken C., Pope J., Silverman E. The 1000 Canadian Faces of Lupus Investigators. Ethnic Differences in Patient Perceptions of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Disease Activity in a Multiethnic Cohort: The 1000 Canadian Faces of Lupus Study. In: Arthritis and Rheum., 2009, vol.9, p.1110.
- 128.Rahman A., Isenberg D. Systemic Lupus Erythematosus. In: NEJM, 2008, vol. 358, Nr.9, p.929-939.
- 129.Reveille JD, Moulds JM, Ahn C. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: I. The effects of HLA class II, C4, and CR1 alleles, socioeconomic factors, and ethnicity at disease onset. LUMINA Study Group. Lupus in minority populations, nature versus nurture. In: Arthritis Rheum., 1998, p. 41:1161–72.
- 130.Ripley BJ, Goncalves B, Isenberg DA. Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anaemia. In: Ann Rheum Dis., 2009, p.64:849–53.
- 131.Rivero SJ, Diaz-Jouanen E, Alarcon-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus: clinical, diagnostic, and prognostic significance. In: Arthritis Rheum., 1978, p. 21: 295–305.
- 132.Romero-Diaz J., Garcia-Sosa I., Sanchez- Guerrerro J. Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus and Other Autoimmune Diseases of Recent Onset. In: J Rheumatol., 2009, vol. 36, p. 68-75.
- 133.Rosse F., Schrier S., Ebmeier KP: Pattern of impaired working memory during major depression. In: Affect Disord, 2011, vol. 90, p. 149-161.
- 134.Ruchir Agrawal, MD; Chief Editor: Russell W Steele, MD Complement Deficiency Updated: May 6, 2009.
- 135.Ruiz-Irastorza, G., Hunt, B. J. & Khamashta, M. A. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. In: Arthritis Rheum., 2009, nr. 57, p.1487–1495

- 136.Scheinberg MA, Cathcart ES. B cell and T cell lymphopenia in systemic lupus erythematosus. In: Cell Immunol., 1974, p.12: 309–14.
- 137.Schett G., Firbas U., Fureder W. Decreased serum erythropoietin and its relation to anti-erythropoietin antibodies in anaemia of systemic lupus erythematosus. In: J Rheumatol., 2010, vol. 40, p. 424-431.
- 138.Sears DA. Anemia of chronic disease. In: Med Clin North Am., 1992, p.76:567–79.
- 139.Sheldon J. Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases. In: Best Pract Res Clin Rheumatol., 2004, p.18: 249-269.
- 140.Stamm TA, Bauernfeind B, Coenen M. Concepts important to persons with systemic lupus erythematosus and their coverage by standard measures of disease activity and health status. In: Arthritis Rheum, 2007, vol. 57, p. 1287–95.
- 141.Stahl Halllengren C., Nived O., Sturfelt G. Outcome of incomplete systemic lupus erythematosus after 10 years. In: Lupus, 2011, vol.13, Nr.2, p.85-88.
- 142.Stoll T, Stucki G, Malik J. Association of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index with measures of disease activity and health status in patients with systemic lupus erythematosus. In: J Rheumatol., 2009, p. 24: 309–13.
- 143.Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. In: Rheumatology., 2009, p. 42:230–4.
- 144.Sumimoto S, Kawai M, Kasajima Y. Aplastic anemia associated with systemic lupus erythematosus. In: Am J Hematol., 2010, p. 38:329–31.
- 145.Sun KH, Tang SJ, Lin ML. Monoclonal antibodies against human ribosomal P proteins penetrate into living cells and cause apoptosis of Jurkat T cells in culture. In: Rheumatology (Oxford)., 2010, p. 40: 750–6.
- 146.Sutcliffe N., Clarke A., Gordon C. The association of socio-economic status, race, psychosocial factors and outcome in patients with systemic lupus erythematosus. In: Rheumatology, 2009, p. 38:1130-1137.
- 147.Suzuki K., Nagasawa H., Kameda H. Severe acute thrombotic exacerbation in two cases with anti-phospholipid syndrome after retreatment with rituximab in phase I/II clinical trial for refractory systemic lupus erythematosus. In: Rheumatology, 2009, Vol. 48, p. 198-199.
- 148.Sylvia D., Singh R., Calvo-Alen J. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and

- glucocorticoid dose as a risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. In: *Arthritis and Rheum*, 2005, Vol.52, Nr. 7, p.2060-2068.
- 149.Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis Rheum.*, 1982, p. 25:1271–7.
 - 150.Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. În: *Lupus*, 2010, vol. 16, p. 39 – 45.
 - 151.Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. În: *Arthritis Rheum*, 2009, vol. 61, p. 29 – 36.
 - 152.Tennant A, Conaghan PG. The Rasch Measurement Model in Rheumatology: What is it and why use it? When should it be applied, and what should one look for in a Rasch paper? În: *Arthritis Rheum*, 2007, vol. 57, p. 1358–62.
 - 153.Tian Y.S., Sariat Z., Bobba R. Anticardiolipin Antibodies are Associated with Higher Risk of Trombosis in Systemic Lupus Erythematosus: A Descriptive Study. In: *Arthritis and Rheum*, 2007, Nr. 9, p. 1924-1927.
 - 154.Tisseverasinghe A., Bobba R., SU J. Elevated serum total cholesterol values are associated with poor renal outcome inn systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis and Rheum*, 2006, Vol. 54, p. 2211-2219.
 - 155.Tisseverasinghe A. Lim S. Greenwood C. Association between serum total cholesterol level and renal outcome in systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis and Rheum*, 2006, Vol. 54, p. 2211-2219.
 - 156.Toloza S., Roseman JM, Alarcon GS. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) XXII: predictors of time to the occurrence of initial damage. In: *Arthritis and Rheum*, 2004, Vol. 50, p. 3177-3186.
 - 157.Toloza S., Uribe A. G., Mcgwin G. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. In: *Arthritis and Rheum*, 2004, vol. 50, p. 3947-3957.
 - 158.Trager J., Ward M.M. Mortality and cause of death in systemic lupus erythematosus. In: *Curr Opin Rheumatol*, 2001, vol.13, p.345-351.
 - 159.Tseng, M. T. et al. Skin denervation and cutaneous vasculitis in systemic lupus erythematosus. În: *Brain* , 2006, vol. 129, p. 977–985.
 - 160.Tsokos G. C., Gordon G., Smolen J.S. Systemic lupus erythematosus. In: *Lauwerys Reumathology*, 2008, vol. 47, p.233-234.

161. Tucker L., Uribe A., Petty R. 1000 Canadian Faces of SLE Investigators. Pediatric Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in Canada: 1000 Canadian Faces of SLE. In: Arthritis and Rheum, 2007, Nr. 9, p. 881-884.
162. Tzioufas AG, Kokori SI, Petrovas CI. Autoantibodies to human recombinant erythropoietin in patients with systemic lupus erythematosus: correlation with anemia. In: Arthritis Rheum, 1997, p. 40:2212–6.
163. Quismorio FP. Hematologic and lymphoid abnormalities in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois' lupus erythematosus, 5th edn. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 2007, p. 793–816.
164. Uribe A., Vila L., MCGwing G. The systemic lupus activity measure-revised, the Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. In: J Rheumatol, 2004, vol. 31(10), p.1934-1940.
165. Uribe A. G., Ho K.T., Agee B. Relationship between adherence to study and clinic visits in systemic lupus erythematosus patients: data from LUMINA cohort. In: Lupus, 2004, vol.13, p. 561-568.
166. Urowitz M., Gladman DD, Fortin PR. Systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) inception cohort registry to study risk factors for atherosclerosis (SLICC RAS): First follow-up report. In: Arthritis and Rheum, 2011, vol. 52, Nr. 9, p. 608.
167. Urowitz M.B., Gladman DD, Ibanez D. Disease outcomes in the first 4 Years of SLE: results from the SLICC inception cohort. In: Arthritis and Rheum, 2007, vol. 56 (Suppl. 9): S 454.
168. Urowitz M.B, Gladman D., Ibanez D. Accumulation of atherosclerotic risk factors and lupus disease risk factors in the first 5 years of SLE: Results from the SLICC inception cohort. In: Arthritis and Rheum, 2008, vol. 58, Nr 9, p. 327.
169. Urowitz M.B., Gladman D., Ibanez D. Accumulation of coronary artery disease risk factors over three years: data from an international inception cohort. Systemic Lupus International Collaborating Clinics. In: Arthritis and Rheum, 2008, vol. 15, Nr.59, p. 176-180.
170. Utsinger PD. Relationship of lymphocytotoxic antibodies to lymphopenia and parameters of disease activity in systemic lupus erythematosus. In: J Rheumatol., 1976, p. 3: 175–85.
171. Valesini G., Tighiouart H, Weiner DE. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. In: J Am Soc Nephrol, 2011, p. 16:3403–10.

- 172.Vila LM, Alarcon GS, McGwin G Jr. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. In: *Arthritis Rheum* , 2006, vol. 55, p. 799–806.
- 173.Vila L.M., Alarcon G.S., MC Gwin G. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXIX. Elevation of erythrocyte sedimentation rate is associated with disease activity and damage accrual. In: *J Rheumatol*, 2009, vol. 32, p. 2150-2155.
- 174.Vila LM, Alarcon GS, McGwin G Jr. Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. In: *Rheumatology*, 2009, p. 43:358–63.
- 175.Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. In: *Ann Rheum Dis*, 2010, p.59:217–22.
- 176.Wallace D.J. The lupus book. Oxford University Press 3-edt, In: Oxford, 2009, p.288
- 177.Wallace DJ, Viewpoint: improving the prognosis of SLE without prescribing lupus drugs and the primary care paradox. In: *Lupus*, 2008, vol. 17, p. 91-92.
- 178.Ward M.M., Pyun E., Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of an inception cohort. In: *Arthritis and Rheum*, 1995, vol.38, p. 1492-1499.
- 179.Ward MM, Studenski S. Age associated clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: a multivariate regression analysis. In: *J Rheumatol*, 2010, p. 17: 476–81.
- 180.Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. In: *J Am Soc Nephrol*, 2005, p. 16:1803–10.
- 181.Wenzel J, Gerdson R, Uerlich M. Lymphocytopenia in lupus erythematosus: close in vivo association to autoantibodies targeting nuclear antigens. In: *Br J Dermatol*, 2004, p. 150: 994–8.
- 182.Wilson W.A., Gharavi A., Koike T. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. In: *Arthritis and Rheum*, 2009, vol. 42, p. 1309-1311.
- 183.Wong KF, Hui PK, Chan JK. The acute lupus hemophagocytic syndrome. In: *Ann Intern Med*, 2010, p.114:387–90.
- 184.Wong R. Consensus guidelines for anticardiolipin antibody testing. Special issue State-of-the-Art 11th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. In: *Thrombosis Research*, 2010, vol. 114, issues 6, p. 559-571.

- 185.Wong RC, Favaloro EJ. Clinical features, diagnosis, and management of the antiphospholipid syndrome. În: Semin Thromb Hemost, 2008, vol. 34, p. 295–304.
- 186.Yu H, Situnayake D., Gordon C. Association of damage with autoantibody profile, age, race, sex and disease duration in systemic lupus erythematosus. In: Rheumatology, 2007, p. 42:276–9.
- 187.Zalunardo N, Levin A. Anemia and the heart in chronic kidney disease. In: Semin Nephrol, 2010, p. 26:290–5.
- 188.<http://www.physicalgeography.net/fundamentals/images/declination>.

Evaluarea activității LES	Concluzia	Punctaj
Constituția		
pierdere ponderală	absentă	0
	ușoară până la moderată (1-10%)	1
	severă (> 10%)	3
fatigabilitate	absentă	0
	ușoară până la moderat (fără limită activității)	1
	severă (limitarea funcțională)	3
Febră	absentă	0
	C 37.5 - 38.5	1
	> C 38.5	3
Tegumentele		
ulcere bucale/nazale, eritem periungial, malar rash, fotosensibilitate sau infarcte periungiale	absentă	0
	prezentă	1
alopecia	absentă	0
	cu trauma	1
	spontană	2
rash-ul eritematos, maculopapular, discoid, lupus profundus, sau leziuni buloase	absent	0
	< 20% BSA	1
	20 - 50% BSA	2
	> 50%	3
vasculite (vasculitele leukocitoclastice, urticaria, purpura palpabilă, livedo reticular, ulcere sau paniculite)	absente	0
	< 20% BSA	1
	20 - 50% BSA	2
	> 50%	3
Ochiul		
corpusculi citoizi	absenți	0
	prezente sau slab pozitive	1
	acuitatea vizuală < 20/200	3
hemoragii (retiniene sau coloidale) sau episclerite	absente	0
	prezente dar nesemnificativ	1
	acuitatea vizuală < 20/200	3
papillite sau pseudomotor cerebri	absente	0
	prezente dar nesemnificative	1
	acuitatea vizuală < 20/200	3
Reticuloendotelial		

limfadenopatia difuză (cervicală, axilară, epitroheară)	absentă	0
	nesemnificativ	1
	> 1 x 1.5 cm	2
hepatomegalia sau splenomegalia	absente	0
	palpabile la inspirație	1
	palpabile fără inspirație	2
Pulmonar		
efuzie pleurală/ pleurezie	absente	0
	dispnee sau dureri la respirație numai la efort, fără alte dereglări	1
	dispnee sau dureri la respirație în timpul exercițiilor fizice, auscultativ respirație diminuată, mai pronunțat în lobii mici	2
	dispnee de repaus, auscultativ respirație diminuată în lobii mici, medii, mari	3
pneumonită	absentă	0
	decelată radiologic	1
	dispnee de efort	2
	dispnee de repaus	3
Cardiovascular		
sindromul Raynaud	absent	0
	prezent	1
hipertensiunea arterială	absentă	0
	diastolică 90 - 104 mm Hg	1
	diastolică 105 - 115 mm Hg	2
	diastolică > 115 mm Hg	3
Cardita	absentă	0
	după ECG, sau ECOCG; fără simptomele	1
	durerea toracică sau aritmia	2
	miocarditele și insuficiența hemodinamică sau aritmia	3
Gastro-intestinal		
durerea abdominală (ascită, pancreatite, ischemia intestinală)	nu este	0
	minimală (acuze)	1
	moderată (limitată)	2
	severă (semne, ascită)	3
Neuromotor		
a) sistemul nervos central, accident vascular cerebral include: (ictus ischemic tranzitor, defectul neurologic ischemic reversibil, accidentul cerebrovascular, tromboze vasculare retiniene); b) sistemul nervos periferic mononeurită multiplexă, neuropatia periferică	absent	0
	numai AVC tranzitor	1

	multiple AVC tranzitor sau mononeuritele multiple, chorea, neuropatia cranială	2
	ACV/mielita, ocluzia retiniană vasculară	3
convulsii	absente	0
	1-2 în lună	1
	> 2 în lună	2
	status epilepticus	3
disfuncții corticale	absente	0
	depresie minoră, dereglări de personalitate sau disfuncții cognitive	1
	depresie severă, disfuncții cognitive limitate	2
	psihoză, demență, comă	3
cefalee (inclusiv echivalentul migrenos)	nu este	0
	simptome minore sau semne neurologice tranzitorii	1
	intervin în activitățile normale	2
	meningită aseptică	3
mialgii /miozite	absente	0
	minime	1
	limitează unele activități	2
	Incapacitate de muncă	3
Articulații		
dureri articulare cauzate de sinovite și / sau tenosinovite	absente	0
	artralгии	1
	inflamație obiectivă	2
	funcție limitată	3
Laborator		
hemoglobina		
Leucocitele		
Limfocitele		
trombocitele		
VSH(Westergren)		
creatinina serică sau clearance-ul creatinininei		
C3		
C4		
Albuminele		
Colesterolul		
anti AND- dc		
sedimentul urinar		

Notă : Se calculează punctajul total

Indexul afectării organice la pacient cu lupus eritematos sistemic (SLICC/ACR)

Sisteme de organe	Afectarea sistemelor și organelor	puncte
Ochii	- Cataracta	1
	- Modificarea retinei sau atrofia n.optic	1
SNC	- Tulburări cognitive sau psihoze accentuate	1
	- Convulsii ce necesită tratament mi mult de 6 luni	1
	- Accidente cerebro-vasculare sau resecție cerebrală fără relație cu formațiuni maligne >1 este 2	1-2
	- Mielită transversală	1
	- Neuropatie periferică sau modificări cranio-cerebrale (motorică sau sensitivă)	1
Rinichii	- Filtrația glomerulară <50 ml/min	1
	- Proteinuria >3.5 g/24 ore	1
	- Insuficiența renală cronică gr.III (transplant renal)	3
Plămânii	- Hipertensiunea pulmonară	1
	- Fibroză pulmonară	1
	- Plămân ratatinat	1
	- Pleură fibrozată	1
	- Infarct pulmonar (formațiune malignă)	1
Sistemul cardiovascular	- Angină pectorală sau șunt aorto-coronarian	1
	- Infarct miocardic	1-2
	- Cardiomiopatie	1
	- Afectarea valvelor	1
	- Pericardită sau pericardectomie	1
Vasele periferice	- Claudicație intermitentă	1
	- Atrofia țesuturilor moi a falangelor distale	1
	- Amputarea degetului sau membrului	1-2
	- Tromboze venoase	1
Sistemul gastrointestinal	- Infarct sau resecție intestinală mai jos de duoden, ficat, splină, vezica biliară	1-2
	- Insuficiența mezenterială	1
	- Peritonită cronică	1
	- Strictură intestinală sau intervenție chirurgicală la nivelul regiunii gastrointestinale (vre-o dată)	1
	- Insuficiența funcției duodenale (ce necesită corecție fermentativă) sau chist fals	1
Sistemul musculo-scheletal	- Atrofie musculară sau astenie	1
	- Artrită erozivă sau deformantă	1
	- Osteoporoză complicată cu fractură sau colaps vertebral	1
	- Necroză avasculară	1-2
	- Osteomielită	1
	- Ruptură de tendon	1
Pielea	- Alopecie cronică cicatriceală	1
	- Cicatrice extensivă/ paniculită localizată pe partea nepiloasă a capului	1
	- Ulcerații cutanate nedeterminate de tromboze (>6 luni)	1
Sistemul uro-genital	- Insuficiență gonadiană prematură (menopauză precoce la femei < 40 ani)	1
Sistemul endocrin	- Diabet zaharat	1
Malignizare	- Malignizare	1

Notă : Se calculează punctajul total

CHESTIONAR SF-36

Numele/Prenumele; Adresa; Vârsta; Data chestionării

1. Cum ați aprecia starea sănătății Dvs. (încercuiți o singură cifră)

- Foarte bună 1
 Bună 2
 Nici bine, nici rău 3
 Rea 4
 Foarte rea 5

2. Cum ați aprecia starea sănătății Dvs *la moment* în comparație cu starea sănătății de acum *un an în urmă*. (încercuiți o singură cifră)

- Mult mai bine decât acum un an.... 1
 Puțin mai bine decât un an în urmă 2
 La fel ca și anul trecut 3
 Un pic mai rău ca anul trecut 4
 Cu mult mai rău decât anul trecut 5

3. Întrebările ce urmează vizează capacitatea de eforturi fizice. La moment, starea de sănătate vă limitează să efectuați activitățile enumerate mai jos. Dacă da, în ce măsură? (încercuiți o singură cifră în fiecare rând)

	Da, vă limitează vădit	Da, puțin vă limitează	Nu, nu mă limitează absolut
A. Eforturi fizice grele, alergatul, ridicarea greutăților	1	2	3
B. Eforturi fizice moderate, mișcarea mesei, menajul	1	2	3
C. Ridicarea sau purtarea unei genți cu produse alimentare.	1	2	3
D. Să urcați scările pășind Ați scări.	1	2	3
E. Să urcați scările peste una.	1	2	3
F. Să vă aplecați, să stați în genunchi, în pirostrie.	1	2	3
G. Să parcurgeți o distanță mai mare de un kilometru.	1	2	3
H. Să parcurgeți pe jos o distanță de câteva cartiere.	1	2	3
I. Să parcurgeți o distanță de un cartier.	1	2	3
J. Să vă spălați și să vă îmbrăcați singur.	1	2	3

4. Ați observat pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, că starea fizică a Dvs v-a limitat în lucrul profesional sau cotidian, în rezultat ați:(încercuiți o singură cifră în fiecare rând)

	Da	Nu
A. Ați redus timpul de efectuare a lucrului și altor activități.	1	2
B. Ați efectuat mai puțin decât v-ați dorit.	1	2
C. Ați fost limitat în efectuarea unui anumit fel de lucru	1	2
D. Ați avut dificultăți efectuarea diferitor activități	1	2

5. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, ați observat ca starea emoțională să vă îngreuneze efectuarea unui anumit lucru, ca rezultat ați: (încercuiți o singură cifră în fiecare rând)

	Da	Nu
A. Ați fost nevoit(ă) să reduceți timpul pentru efectuarea lucrului	1	2
B. Ați efectuat mai puțin decât v-ați dorit.	1	2
C. V-ați îndeplinit funcțiile sau alte activități nu la fel de bine, ca de obicei.	1	2

6. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, cât de mult starea Dvs fizică și psihică v-au împiedicat să vă petreceți timpul cu familia, prietenii, vecinii sau colectivul? (încercuiți o singură cifră)

- Absolut nu m-a împiedicat..... 1
 Puțin..... 2
 Moderat 3
 Mult..... 4
 Foarte mult..... 5

7. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni cât de puternic ați resimțit durerea fizică (încercuiți o singură cifră)

- Absolut nu am simțit durere 1
 Foarte puțin 2
 Puțin 3
 Moderat 4
 Puternic 5
 Foarte puternic..... 6

8. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, în ce măsură durerea v-a împiedicat să vă efectuați lucrul (inclusiv lucrul de menaj sau în afara casei)?(încercuiți o singură cifră)

- Absolut nu m-a împiedicat 1
 Puțin..... 2
 Moderat 3
 Mult 4
 Foarte mult 5

9. Următoarele întrebări vizează starea de dispoziție și cum v-ați simțit în ultimele 4 săptămâni. Vă rugăm să încercuiți doar un răspuns, care corespunde mai mult trăirilor Dvs. (încercuiți o singură cifră)

	Perma- nent	O bună parte a timpului	Frec vent	Uneori	Rar	Nici- odată
A. V-ați simțit plin(ă) de voie bună?	1	2	3	4	5	6
B. V-ați enervat deseori?	1	2	3	4	5	6
C. V-ați simțit atât de deprimat încât nimic nu v-a putut înveseli?	1	2	3	4	5	6
D. V-ați simțit liniștit(ă) și calm(ă)?	1	2	3	4	5	6
E. V-ați simțit plin de putere, energie?	1	2	3	4	5	6
F. V-ați simțit trist(ă) și demoralizat?	1	2	3	4	5	6
G. V-ați simțit epuizat(ă)?	1	2	3	4	5	6
H. V-ți simțit fericit(ă)?	1	2	3	4	5	6
I. V-ați simțit obosit(ă)?	1	2	3	4	5	6

10. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, în ce măsură starea fizică și emoțională a Dvs v-a împiedicat să comunicați cu persoanele apropiate (rude, prieteni.)?(încercuiți o singură cifră)

- Permanent 1
 O bună parte a timpului 2
 Uneori 3
 Rar..... 4
 Niciodată 5

11. Încât de *adevărat* sau *fals* vă caracterizează afirmațiile de mai jos?(încercuiți o singură cifră în fiecare rând)

	Adevăr at	În general adevărat	Nu știu	În general fals	Fals
B. Starea mea de sănătate nu este mai rea decât a cunoscuților mei.	1	2	3	4	5

	1	2	3	4	5
C. Mă aștept ca starea mea de sănătate să se agraveze.	1	2	3	4	5
D. Starea mea de sănătate este bună.	1	2	3	4	5



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

4991

Nr.

Pentru inovația cu titlul
**Indicele SLAM. Indicele de masurare a activității
bolii în evaluarea criteriilor hematologice ale
lupusului eritematos sistemic.**

12.07.2011

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

SAMOHVALOV ELENA

09.09.2011

Data eliberării

L.Ș.

N. Pleșac
(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4992

Pentru inovația cu titlul
**Metodă de evaluare a calității vieții prin
SF-36 (Short-Form) la pacienții cu anemie
în lupus eritematos sistemic**

12.07.2011

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

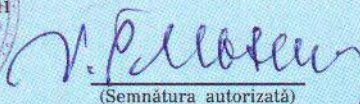
Se recunoaște calitatea de autor(i)

**SAMOHVALOV ELENA,
MAZUR MINODORA,
MAZUR-NICORICI LUCIA**

09.09 .2011

Data eliberării

L.Ș.


(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4993

Pentru inovația cu titlul
**Metodă de determinare a nivelului
eritropoietinei un predistinat pentru
depistarea anemiei bolii cronice**

12.07.2011

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

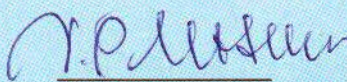
Se recunoaște calitatea de autor(i)

**SAMOHVALOV ELENA,
MAZUR MINODORA,**

09.09.2011

Data eliberării

L.S.


(Semnătura autorizată)



**ACTUL
PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI**

Prezenta propunere de inovație nr. 999/

cu titlul : Indicele SLAM – indicele de măsurare a activității bolii în evaluarea criteriilor hematologice ale lupusului eritematos sistemic.

este implementată de la data 03.2011

Se indică locul implementării. IMSP Institutul de Cardiologie
Autorii : Elena Samohvalov

Conducătorul unității
unde a fost efectuată implementarea



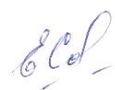
Semnatura

Minodora Mazur

Numele si prenumele

Conducătorul secției Inovare,
Marketing și transfer tehnologic

Semnatura



Groza Eugenia

Numele si prenumele

A luat cunoștință de
data implementării inovației

autorul (ii):

Elena Samohvalov



_____20__

ACTUL
PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI

Prezenta propunere de inovație nr. 4992

cu titlul : Metodă de evaluare a calității vieții prin SF-36 (Short-Form) la pacienții cu anemie în
lupus eritematos sistemic .

este implementată de la data 03.2011

Se indică locul implementării. IMSP Institutul de Cardiologie
Autorii : Elena Samohvalov

Conducătorul unității
unde a fost efectuată implementarea

 Minodora Mazur
Semnatura Numele si prenumele

Conducătorul secției inovare,
Marketing și transfer tehnologic

 Groza Eugenia
Semnatura Numele si prenumele

A luat cunoștință de
data implementării inovației

autorul (ii):  Elena Samohvalov
 Minodora Mazur
 Lucia Mazur-Nicorici

ACTUL
PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI

Prezenta propunere de inovație nr. 4992

cu titlul : Determinarea nivelului eritropoietinei un predistinat pentru depistarea anemiei bolii
cronice,

este implementată de la data 03.2011

Se indică locul implementării. IMSP Institutul de Cardiologie
Autorii : Elena Samohvalov

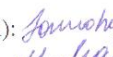
Conducătorul unității
unde a fost efectuată implementarea

 Minodora Mazur
Semnatura Numele și prenumele

Conducătorul secției Inovare,
Marketing și transfer tehnologic

 Groza Eugenia
Semnatura Numele și prenumele

A luat cunoștință de
data implementării inovației

autorul (ii):  Elena Samohvalov
 Minodora Mazur

_____20__



APROB:

Prorector pentru activitatea științifică
USMF „Nicolae Testemițanu”
dr. habilitat, profesor universitar
Prisacari

ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR CERCETĂRIILOR ȘTIINȚIFICE

- 1. Denumirea ofertei pentru imlementare:** Particularitățile determinării nivelului eritropoietinei pentru stabilirea diagnosticului de anemia bolii cronice în lupusul eritematos sistemic.
- 2. Autor:** Samohvalov Elena, doctorand, catedra Medicină Internă Nr. 3, USMF „Nicolae Testemițanu”.
- 3. Sursa de informație:** Materialele tezei de dr. în medicină „Spectrul anemiilor în lupus eritematos sistemic la femei”; publicațiile la temă în Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol. III, p. 152-158; Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Chișinău, 2012, Nr.1 (33), p. 181-187.
- 4. Unde și când a fost implementat:** În procesul didactic și activitatea științifică la catedra medicină internă nr. 3 a USMF „Nicolae Testemițanu”, 2009-2011.
- 5. Rezultatele și eficacitatea implementării:** Șeful Catedrei Medicină Internă nr. 3, dr. habilitat, profesor universitar I. Țîbîrnă a întocmit acest act care confirmă implementarea rezultatelor ce reies din studiul dnei Samohvalov Elena în procesul didactic (cursuri și lecții practice) și cercetările științifice în subdiviziunea respectivă. Datele prezentate sunt noi și importante, ele largesc cunoștințele curente referitor la tipurile anemiilor ce se întâlnesc în lupusul eritematos sistemic și aplicarea testelor hematologice noi de dipistarea anemiei bolii cronice - eritropoietina.
- 6. Obiecții și propuneri:** nu au fost înaintate.

Șef catedră Medicină Internă nr. 3,
USMF „Nicolae Testemițanu”,
dr. hab., profesor universitar


Ion Țîbîrnă



APROB:

Director pentru activitatea științifică
USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. habilitat, profesor universitar
Pisacari

ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR CERCETĂRIILOR ȘTIINȚIFICE

- 1. Denumirea ofertei pentru imlementare:** Particularitățile modificărilor hematologice în lupusul eritematos sistemic la femei.
- 2. Autor:** Samohvalov Elena, doctorand, catedra Medicină Internă Nr. 3, USMF „Nicolae Testemițanu”.
- 3. Sursa de informație:** Materialele tezei de dr. în medicină „Spectrul anemiilor în lupus eritematos sistemic la femei”; publicațiile la temă în revista Curierul Medical. Chișinău, 2012, Nr.2 (326), p. 19-22; Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol. III, p. 146-151; Archives of the Balkan Medical Union. The Official Journal of the Balkan Medical Union. Chisinau, 2011, vol. 46, number 4-supplement, p.51-54; Scripta Scientifica Medica. Varna, Bulgary, 2011, volume 43 (6), O-60 p. (6)-51.
- 4. Unde și când a fost implementat:** În procesul didactic și activitatea științifică la catedra medicină internă nr. 3 a USMF „Nicolae Testemițanu”, 2009-2011.
- 5. Rezultatele și eficacitatea implementării:** Șeful Catedrei Medicină Internă nr. 3, dr. habilitat, profesor universitar I. Țibîrnă a întocmit acest act care confirmă implementarea rezultatelor ce reies din studiul dnei Samohvalov Elena în procesul didactic (cursuri și lecții practice) și cercetările științifice în subdiviziunea respectivă. Datele prezentate sunt noi și importante, ele largesc cunoștințele curente referitor la modificările hematologice ce au loc în lupusul eritematos sistemic.
- 6. Obiecții și propuneri:** nu au fost înaintate.

Șef catedră Medicină Internă nr. 3,
USMF „Nicolae Testemițanu”,
dr. hab., profesor universitar

Ion Țibîrnă



APROB:

Prorector pentru activitatea științifică

USMF „Nicolae Testemițanu”

Dr. habilitat, profesor universitar

V. Pîșacari

ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR CERCETĂRIILOR ȘTIINȚIFICE

- 1. Denumirea ofertei pentru imlementare:** Particularitățile tipurilor de anemii în lupusul eritematos sistemic.
- 2. Autor:** Samohvalov Elena, doctorand, catedra Medicină Internă Nr. 3, USMF „Nicolae Testemițanu”.
- 3. Sursa de informație:** Materialele tezei de dr. în medicină „Spectrul anemiilor în lupus eritematos sistemic la femei”; publicațiile la temă în revista Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Chișinău, 2012, Nr.1 (33), p. 181-187; 31st Balkan Medical Week. Athens, Greece, 2010, p. 0109; Lupusul eritematos sistemic. Ghid esențial. Chișinău, 2011, p. 88-97.
- 4. Unde și când a fost implementat:** În procesul didactic și activitatea științifică la catedra medicină internă nr. 3 a USMF „Nicolae Testemițanu”, 2009-2011.
- 5. Rezultatele și eficacitatea implementării:** Șeful Catedrei Medicină Internă nr. 3, dr. habilitat, profesor universitar I. Țîbîrnă a întocmit acest act care confirmă implementarea rezultatelor ce reies din studiul dnei Samohvalov Elena în procesul didactic (cursuri și lecții practice) și cercetările științifice în subdiviziunea respectivă. Datele prezentate sunt noi și importante, ele largesc cunoștințele curente referitor la tipurile anemiilor ce se întâlnesc în lupusul eritematos sistemic.
- 6. Obiecții și propuneri:** nu au fost înaintate.

Șef catedră Medicină Internă nr. 3,
USMF „Nicolae Testemițanu”,
dr. hab., profesor universitar

Ion Țîbîrnă

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA
DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
«NICOLAE TESTEMIȚANU»
DIN REPUBLICA MOLDOVA



MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

STATE MEDICAL
AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY
«NICOLAE TESTEMIȚANU»
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165; tel. (+37322) 24-34-08; fax: 24-23-44; e-mail: rector@usmf.md; www.usmf.md

10.05.2012 nr. 03-1321

la nr. _____ din _____

Către Consiliul Științific
Specializat DH 50.14.00.06
de pe lângă Universitatea de Stat
de Medicină și Farmacie
«Nicolae Testemițanu»

Prin prezenta confirm, că rezultatele investigațiilor la teza de doctor în medicină cu tema “Spectrul anemiilor în lupus eritematos sistemic la femei” a d-nei Elena Samohvalov sunt implementate în procesul didactic la cursurile ținute pentru studenți facultăților Medicină Generală, Sănătate Publică, Stomatologie, Farmacie și la pregătirea postuniversitară a medicilor.



Ion Ababii
profesor universitar,
doctor habilitat în medicină,
academician al AȘRM

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe propria mea răspundere că materialele prezentate în teza de doctorat se referă la propriile activități și realizări, în caz contrar urmând să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare

Numele prenumele

Samohvalov Elena

Semnătura

Data

CURRICULUM VITAE

Numele/Prenumele Elena Samohvalov

Data și locul nașterii 18.07.1983, or.Chișinău, Republica Moldova.

Cetățenia Republica Moldova

Studii

- USMF "N. Testemițanu" 2000-2006 – studii la facultatea Medicină generală – specializarea medic de profil general
- USMF "N. Testemițanu" 2006-2009 – studii prin rezidențiat specializarea medicina internă
- USMF "N. Testemițanu" 2009-2012 – studii prin doctorat – specialitatea cardiologie și reumatologie (reumatologie)

Activitatea profesională Am fost admisă în doctorat în anul 2009 la specialitatea boli interne, forma de învățământ cu frecvență, sub conducerea D-nei Minodora Mazur, dr. habilitat în medicină, prof. universitar la catedra de Medicină Internă №3. În anul 2009 am lansat cercetarea "Spectrul anemiilor în lupus eritematos sistemic la femei,, Rezultatele acestui studiu, finalizat recent au fost făcute publice la mai multe foruri naționale și internaționale. Rezultatele muncii științifico-practice per-ansamblu sunt oglindite în 20 publicații (articole și teze) la tema tezei.

Participări la foruri științifice locale, naționale, internaționale

- Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2010)
- Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2011)
- Săptămîna a XVII-a Uniunii Medicale Balcanice (Chișinău, 2010)
- 7- th International Congress on Autoimmunity (Ljubljana, Slovenia, mai, 2010)
- 8-th European Lupus Meeting (Porto, Portugalia, aprilie 2011)

Lucrări științifice

Au fost publicate 18 lucrări științifice (inclusiv 14 articole, 4 fără coautori). Rezultatele de bază au fost prezentate și comunicate la 7 foruri științifice, inclusiv – 5 internaționale. Au fost autorizate 3 certificate de inovație : 1.Certificat de inovator: Indicele SLAM – indicele de măsurare a activității bolii în evaluarea criteriilor hematologice ale lupusului eritematos sistemic. Nr. 4991. Data implementării 03.2011

2.Metodă de evaluare a calității vieții prin SF-36 (Short-Form) la pacienții cu anemie în lupus eritematos sistemic. Nr.4992. 03.2011

3.Determinarea nivelului eritropoietinei un predistinat pentru depistarea anemiei bolii cronice. Nr. 4993. 03.2011

Date de contact Republica Moldova, 2072 USMF "Nicolae Testemițanu", bul. Stefan cel Mare, 165 Telefon serviciu: +373 22 205 533 GSM.069236247

e-mail: elena-samohvalov@rambler.ru

