

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
IMSP INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE**

Cu titlu de manuscris  
C.Z.U.: 616-002.524+616.2

**CEBANU MARIANA**

**AFECTAREA SISTEMULUI RESPIRATOR  
ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC**

**321.04 REUMATOLOGIE**

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

**CHIȘINĂU, 2015**

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de medicină internă al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Conducător științific:**

MAZUR Minodora, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Referenți oficiali:**

GROPPA Liliana – dr. hab. șt. med., profesor universitar, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

SAIN Dmitri – dr. hab. șt. med., profesor cercetător, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie ”Chiril Draganiuc”

**Componența Consiliului științific specializat:**

POPOVICI Mihail – Președinte, academician al AȘM, profesor universitar

STAMATI Adela – Secretar științific, dr. șt. med., conferențiar universitar

REVENCO Ninel – dr. hab. șt. med., profesor universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

MOȘNEAGA Marigula – dr. șt. med., conferențiar universitar, Clinica Medicală ”GALAXIA”

MATCOVSCHI Sergiu – dr. hab. șt. med., prof. universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

ROTARU Natalia – dr. hab. șt. med., profesor universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Susținerea va avea loc la 05 octombrie 2015, ora 14:00, în ședința Consiliului științific specializat D 51 321.04-03 din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie (Republica Moldova, or. Chișinău, str. N. Testemițanu 20, etajul 3, sala de conferințe).

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul de Cardiologie (MD 2025, str. Nicolae Testemițanu 29/1, mun. Chișinău) și pe pagina web a CNAA ([www.cnaa.md](http://www.cnaa.md))

Autoreferatul a fost expedit la data 02.09.2015

**Secretar științific al Consiliului științific specializat:**

**Stamati Adela**

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**Conducător științific:**

**Mazur Minodora**

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Autor:**

**Cebanu Mariana**

## REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea temei.** Creșterea numărului de pacienți cu lupus eritematos sistemic (LES) constituie o problemă globală, cu impact asupra calității vieții pacienților și consecințe socio-economice importante [19]. La nivel global, prevalența LES variază de la 20 la 70 cazuri la 100 mii populație, iar incidența – de la 1 la 10 cazuri la 100 mii populație/an [15]. Datele prezentate de Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova relevă în cadrul afecțiunilor țesutului conjunctiv o prevalență a LES de 20,9 cazuri la 100 mii populație, la sfârșitul anului 2013 [1]. Lupusul manifestă o predominanță netă la femei cu raportul femei/bărbați de 10-15:1 la adulții tineri, cu vârful incidenței în perioada vârstei fertile, în plină activitate profesională [12].

**Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare.** Analiza cercetărilor efectuate a evidențiat că studiile de referință ale pacienților cu LES au abordat tangențial problema implicării pulmonare, însă studiile mici din diferite țări prezintă o incidență de la 40 la 70% [18], subliniind faptul că este o problemă în evoluție, odată cu creșterea ratei de supraviețuire a pacienților cu LES. Cu toate acestea, datele prezentate sunt dificil de generalizat din cauza eterogenității populației studiate, numărului de pacienți incluși și metodelor de cercetare diferite. Datorită variabilității înalte a formelor de prezentare clinică și patogeniei încă puțin studiate, nu există o clasificare unică a manifestărilor pulmonare în LES, datele fiind controversate [8, 11, 10], ceea ce reflectă cunoașterea insuficientă a mecanismelor implicării pulmonare în lupus, de unde și necesitatea studierii aprofundate a acestor manifestări cu potențial letal pentru pacienții lupici.

Manifestările pulmonare atribuite lupusului pot afecta orice compartiment al sistemului respirator [11], iar Carmier D. et al. le-au clasificat în funcție de structurile anatomice implicate [8]. Pleurita cu sau fără epanșament pleural și infecțiile pulmonare sunt cele mai frecvente manifestări. Alte manifestări, mai puțin frecvente, includ: afectarea parenchimului pulmonar (pneumonita lupică acută, pneumonita interstițială cronică, hemoragia alveolară difuză, sindromul de detresă respiratorie acută, sindromul de plămân redus), afectarea vaselor (hipertensiunea pulmonară arterială, embolia pulmonară, sindromul de hipoxemie acută reversibilă), afectarea căilor respiratorii și toxicitatea pulmonară indusă de imunosupresante [8]. Multe dintre aceste afecțiuni se prezintă nespecific cu durere toracică la inspirație profundă, dispnee, tuse, febră sau hemoptizie și necesită investigații complexe pentru a determina etiologia lor. Asocierea afectării sistemului respirator în LES are tendința de a complica evoluția bolii, constituind o cauză majoră de morbiditate și mortalitate [12]. Depistarea precoce a patologiei pulmonare la pacienții cu LES are importanță primordială, condiționată de faptul că tratamentul este diferit. Diagnosticul afectării sistemului respirator prezintă mari dificultăți, leziunile fiind încă puțin studiate. Cercetările precedente s-au focusat în mod particular asupra pacienților simptomatici, însă în prezent, tot mai multe studii ale pacienților neselectați cu LES demonstrează prezența diverselor anomalii la testele funcționale pulmonare [6] la pacienții asimptomatici cu radiografie pulmonară normală. Varietatea manifestărilor clinice ale LES determină complexitatea maladiei și solicită o abordare multiaspectuală a pacientului, aplicând criteriile sensibile pentru identificarea formelor precoce a LES și prevenirea complicațiilor, inclusiv la nivel pulmonar. În studiul longitudinal multietnic – LUMINA, implicarea plămânilor la debutul LES a fost identificată de la 0,3 la 3% dintre pacienți, aceasta fiind observată mai târziu în evoluția bolii, de asemenea, a fost pusă în evidență rata cumulativă de implicare pulmonară la 5 și 10 ani de evoluție a LES de 7,6% și respectiv 11,6% [7, 8]. În această viziune, o direcție nouă de cercetare a sistemului respirator la pacienții cu LES se prezintă identificarea factorilor predictivi. De notat că cercetările efectuate în LES au presupus estimarea aspectelor

clinice și paraclinice și mai puțin a fost elucidat impactul bolii asupra calității vieții și stării generale, precum și asupra gradului de satisfacție de serviciile medicale. Din datele afișate, o cercetare complexă a implicării sistemului respirator, în funcție de durata și activitatea LES, în raport cu calitatea vieții, estimate prin instrumente clinice și cercetări paraclinice performante, nu am decelat.

**Scopul studiului:** a fost studierea tipurilor de afectări respiratorii în lupusul eritematos sistemic în raport cu activitatea, durata și impactul bolii asupra nivelului de satisfacție a pacienților.

**Obiectivele studiului:**

1. Evidențierea patologiei sistemului respirator și punctarea tipurilor de afectare la pacienții cu lupus eritematos sistemic.
2. Stabilirea corelației simptomelor clinice ale bolii cu markerii imunologici și imagistici.
3. Estimarea importanței testelor funcționale și tomografiei computerizate de înaltă rezoluție ca metode de diagnostic precoce ale patologiei pulmonare.
4. Evidențierea factorilor predictivi ai instalării leziunilor pulmonare în lupusul eritematos sistemic.
5. Aprecierea impactului patologiei pulmonare asupra nivelului de satisfacție și indicelui de bunăstare psihologică generală la pacienții cu lupus eritematos sistemic.

**Metodologia cercetării științifice.** În lucrare au fost analizate rezultatele cercetării prin prismă teoretico-științifică, în conformitate cu scopul și obiectivele propuse. Cercetarea s-a bazat pe examen clinico-paraclinic, metode imagistice și instrumente clinice moderne, analizate prin procedee statistice în programele Microsoft Excel și MedCalc 17.0.0. În vederea sarcinilor trasate, cercetarea a presupus efectuarea unui studiu descriptiv. Pentru confirmarea și stabilirea diagnosticului de LES au fost utilizate criteriile noi de clasificare a lupusului validate în 2012 de Clinicile Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic (Systemic Lupus International Collaborating Clinics - SLICC).

**Noutatea și originalitatea științifică:** În cadrul studiului descriptiv au fost cercetate în ansamblu particularitățile clinice și paraclinice ale pacienților cu LES și afectarea sistemului respirator. În premieră, au fost aplicate criteriile noi SLICC de clasificare a lupusului. A fost apreciat impactul bolii prin indicii de satisfacție și bunăstare psihologică generală. O direcție nouă de cercetare a fost determinarea factorilor predictivi ai instalării leziunilor pulmonare.

**Problema științifică importantă soluționată în teză.** Studiul a identificat tipurile de afectări pulmonare și gradul de corelare cu caracteristicile clinico-paraclinice și a apreciat impactul bolii asupra satisfacției și bunăstării generale cu elaborarea modelului abordării holistice a pacienților cu afectarea sistemului respirator în LES.

**Semnificația teoretică a lucrării.** Prin evidențierea particularităților clinico-paraclinice ale LES ca maladie cronică, studiul a emis prototipul sistemului complex de evaluare a pacienților cu LES însoțit de afectare pulmonară, prin evidențierea tipurilor de manifestări respiratorii, a instrumentelor de evaluare a bolii și estimare a calității vieții, valorificând abordarea holistică a pacienților, ce se prezintă de o importanță incontestabilă în practica medicală modernă.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Rezultatele studiului au argumentat utilitatea și informativitatea instrumentelor contemporane de evaluare a pacienților cu LES (SLICC, SLAM, SLEDAI, SLICC DI) și a metodelor moderne de diagnostic a patologiei pulmonare la acești pacienți (testele funcționale pulmonare, tomografia computerizată de înaltă rezoluție), precum și a chestionarelor de apreciere a calității vieții și satisfacției de calitatea serviciilor medicale.

### **Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:**

- identificarea particularităților clinico-paraclinice și aprecierea metodologiei de evaluare a pacientului cu afectarea sistemului respirator din lupusul eritematos sistemic;
- valorificarea informativității testelor funcționale pulmonare și a metodelor imagistice în diagnosticul precoce al implicării sistemului respirator în lupusul eritematos sistemic;
- determinarea factorilor de risc ai afectării pulmonare la pacienții cu lupus eritematos sistemic;
- aprecierea impactului patologiei respiratorii asupra calității vieții.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele cercetării au fost apreciate ca având valoare științifică și aplicate în practica cotidiană a Secției IV a Institutului de Cardiologie, precum și în activitatea didactică a Departamentului Medicină Internă.

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Rezultatele cercetării au fost raportate la 10 foruri de nivel național și internațional. Congresele internaționale: Congresul al 7-lea al AFLAR & SARAA. Durban, Africa de Sud, 2013; European Respiratory Society Annual Congress. Barcelona, Spania, 2013; The XIX-th Session of the Balcan Medical days and the second Congress of Emergency Medicine of the Republic of Moldova. Chișinău, 2013; Al XXI-lea Congres Național de Reumatologie. București, România, 2014; The 33<sup>rd</sup> Balkan Medical Week And The Days Of The Central Military Emergency University Hospital. București, România, 2014; The 9<sup>th</sup> European Lupus Meeting. Atena, Grecia, 2014; Annual European Congress of Rheumatology – EULAR. Paris, Franța, 2014; The 5<sup>th</sup> International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”. Chișinău, 2014. Foruri naționale: Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, 2014.

**Publicații la tema tezei.** Materialele studiului au fost reflectate în 30 de publicații științifice, inclusiv 5 articole în reviste recenzate, 2 publicații de monoautorat; prezentări și comunicări rezumative la 2 conferințe științifice naționale și 24 internaționale.

**Volumul și structura tezei.** Lucrarea este expusă pe 180 pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii și recomandări practice. Indicele bibliografic citează 250 de surse. Teza este ilustrată cu 33 tabele, 26 figuri și 12 anexe.

**Cuvinte-cheie:** lupus eritematos sistemic, sistem respirator, instrumente de evaluare a bolii, teste funcționale pulmonare, factori de risc, calitatea vieții.

## **CONȚINUTUL TEZEI**

### **INTRODUCERE**

Compartimentul Introducere descrie actualitatea și importanța problemei abordate, scopul și obiectivele cercetării, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor și sumarul compartimentelor tezei.

### **1. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ȘI IMPLICAȚIILE PULMONARE**

Acest capitol conține o sinteză a rezultatelor expuse în literatura de specialitate cu privire la epidemiologia LES însoțită de afectarea sistemului respirator, a căror incidență este în creștere. Sunt analizate comparativ criteriile de clasificare ale LES și este argumentată necesitatea aplicării criteriilor noi SLICC, validate în 2012 [14]. Au fost abordate momentele esențiale și evidențiată diversitatea și complexitatea mecanismelor patogenetice în LES ce se soldează cu o prezentare clinică variabilă, fapt ce face dificil diagnosticul cu precizie. Sunt prezentate patternul leziunilor și principalele tipuri de afecțiuni pleuro-pulmonare întâlnite la pacienții cu LES. În pofida faptului că LES este în vizorul specialiștilor, din cauza variabilității înalte a formelor de

manifestare clinică a implicărilor pulmonare în cadrul LES și a patogeniei lor încă puțin studiate, nu există o clasificare unică a acestora, datele literaturii fiind controversate [8, 10, 11]. De asemenea, din cercetările efectuate, este dificil de apreciat prevalența reală a implicării pulmonare în LES, cifrele variind în limite largi de la 40 la 70% [18], fiind complicată de incidența înaltă a infecțiilor pulmonare și a formelor asimptomatice. Cu toate acestea, studiile necroptice ale pacienților cu LES atestă o incidență mult mai mare decât cea manifestată clinic – până la 98% cazuri. Din cercetările efectuate nu am evidențiat o schemă unică de abordare a pacienților cu afectare pulmonară din LES. De notat că studii unice au ridicat problema factorilor predictivi pentru instalarea leziunilor pulmonare în LES [7]. Potrivit investigațiilor recente, au fost recunoscute cel puțin trei aspecte în evaluarea LES: activitatea, leziunile organice și calitatea vieții [13], însă cercetări holistice ale implicărilor pulmonare la pacienții cu LES prin instrumente clinice specifice și investigații paraclinice moderne în raport cu calitatea vieții nu am regăsit în literatura de specialitate. O atenție deosebită s-a acordat publicațiilor din ultimii ani, argumentând actualitatea și necesitatea practică a studiului efectuat.

## **2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE**

### **2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu**

A fost realizat un studiu descriptiv pentru identificarea tipurilor de afectări respiratorii în LES în raport cu activitatea, durata bolii și impactul asupra nivelului de satisfacție a pacientului. Astfel, pentru asigurarea reprezentativității datelor, numărul necesar de pacienți a fost determinat conform formulei de calcul a eșantionului pentru studiile descriptive, valoarea căruia a constituit 100 de pacienți. În conformitate cu designul studiului (Figura 2.1.), dintr-un total de 110 de pacienți cu LES confirmat în baza criteriilor de clasificare SLICC, un număr de 106 de pacienți s-au conformat criteriilor de includere și excludere ale cercetării, ei constituind lotul de studiu, care ulterior s-a autodivizat în două grupe de pacienți în funcție de prezența afectării sistemului respirator (SR). Cercetarea propusă s-a desfășurat în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de medicină internă al USMF „Nicolae Testemițanu” (rector – academician al AȘM, prof. univ., Ion Ababii); la baza Institutului de Cardiologie (vicedirector – dr. hab. șt. med., prof. univ. Grosu Aurel), secția IV – Malformații cardiace dobândite (șef secție – dr. Ana Știrbul), în perioada noiembrie 2012 – decembrie 2014.

Pacienții selectați pentru lotul de studiu au fost supuși unei cercetări complexe, datele obținute fiind incluse în tabele de codificare, conform fișei special elaborate de noi, care include date personale, manifestările clinice, indicii paraclinici și instrumentele specifice de evaluare a pacientului cu LES. Pacienții au fost evaluați prin cercetări generale și speciale.

Evaluările generale au presupus anchetarea, examenul clinic pe sisteme, cu accent pe sistemul respirator și antropometria pentru aprecierea indicelui masei corporale. Cercetările de laborator au inclus: VSH, proteina C reactivă, glicemia, spectrul lipidic (Col., LDL, HDL), markeri imunologici (ANA, anti-ADNdc, aCL, AL, C3, C4). Investigațiile speciale au vizat aprecierea activității bolii prin SLAM și SLEDAI, indicele de lezare a organelor - SLICC DI, indicele comorbidităților Charlson, radiografia și HRCT a plămânilor, EcoCG, spirometria și DLCO, 6MWT, puls-oximetria, USG abdominal, precum și chestionare generice de apreciere a calității vieții (GWB, PSQIII) și specific de apreciere a impactului simptomelor respiratorii asupra vieții cotidiene a pacienților (SGRQ).

### **2.2. Metode speciale de investigare**

Evaluările speciale au inclus măsurarea activității bolii pentru care am utilizat Indicele de Activitate a LES (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index - SLEDAI). El este un

indice global și până în prezent este cel mai utilizat instrument clinic pentru aprecierea activității bolii, bazat pe prezența a 24 cei mai importanți descriptori ai 9 sisteme de organe. Fiecare descriptor a fost notat, dacă era prezent pe parcursul ultimelor 10 zile, iar scorurile pentru descriptori au variat de la 1 la 8 puncte, cu un scor total posibil de 105 puncte.

Măsurarea Activității Lupusului Sistemic (Systemic Lupus Activity Measure – SLAM) a determinat activitatea globală a bolii din ultima lună și a inclus 31 de itemi – 24 clinici și 7 de laborator – care au vizat 11 sisteme, cu un scor maximal posibil de 86 puncte. Manifestările clinice și de laborator au fost notate, dacă erau prezente, de la 1 la 3 puncte, în funcție de severitate sau dacă erau absente – cu 0 puncte.

Afectarea organelor a fost evaluată prin Indicele de Lezare a Clinicilor Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index – SLICC DI), care a inclus leziunile acumulate la nivelul a 12 sisteme de organe, începând cu debutul lupusului și a constat din 41 de itemi, care au vizat posibilele consecințe ale: exacerbărilor anterioare ale bolii (inclusiv soldate cu insuficiența de organe); a tratamentului administrat sau ale afecțiunilor intercurrente. Au fost notate leziunile persistente cel puțin 6 luni. Unele manifestări au fost notate cu 2 sau 3 puncte, în cazul în care ele au fost evenimente recurente, însă la un interval nu mai mic de 6 luni sau au reprezentat leziuni severe. Scorul total maxim - 49 puncte [17].

Pentru evaluarea patologiilor concomitente a fost folosit Indicele Comorbidităților Charlson, care reprezintă un scor al comorbidităților (atât ca număr, cât și ca gravitate), determinând impactul lor. Fiecărei condiții patologice asociate i se atribuie 1, 2, 3 sau 6 puncte, în funcție de riscul de deces asociat acesteia. Scorurile mai mari sunt indicatori ai comorbidităților mai grave, scorul maxim posibil este de 33 de puncte.

Scala Borg este o scală vizuală analogică, care a cuantificat gradul de dispnee notată de la 0 la 10 puncte, unde 10 este dispneea cea mai mare pe care a experimentat-o pacientul.

Testul de mers de 6 minute (6 Minute Walk Test – 6MWT) a fost efectuat în corespundere cu recomandările ghidului elaborat de Societatea Americană Toracică (ATS) [5], iar pentru fiecare pacient a fost completat un formular special. Testul a măsurat distanța parcursă de pacienți în decurs de 6 minute pe o suprafață plană, pe un hol cu lungimea de 30 de metri, marcat cu conuri la 0 și 30 m, care au servit drept puncte de întoarcere. Înainte și la sfârșitul testului de mers a fost măsurată tensiunea arterială, frecvența cardiacă, puls-oximetria, nivelul dispneei și fatigabilității după scala Borg. Turele complete și distanța parțială parcursă în metri au fost calculate și înregistrate în protocolul testului.

Chestionarul „Sfântului Gheorghe” (Saint George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) este un chestionar specific, standartizat, autoadministrat, care a măsurat impactul simptomelor respiratorii asupra calității vieții la pacienții cu LES. Este constituit din 50 de întrebări divizate în trei secțiuni: 1. „simptome” – prezente în ultimele 3 luni (ca frecvență și gravitate); 2. „activități” – care cauzează sau sunt limitate de apariția dispneei; 3. componentele de „impact” (ex., activitatea socială, afectarea psihologică legată de patologia pulmonară) și s-au referit la acutizarea dată (dacă era prezentă). Răspunsurile pacienților au fost ulterior introduse într-un program de calculare a scorurilor cu formule speciale preelaborate în Excel, ce au suplimentat chestionarul. Scorurile au variat de la 0 (calitatea vieții neafectată) până la 100 (calitatea vieții diminuată), scorurile mai mari indicând mai multe limitări în activitățile zilnice.

Gradul de satisfacție față de serviciile medicale al pacienților cu LES a fost evaluat prin chestionarului generic de Satisfacție a Pacientului (Patient Satisfaction Questionnaire III – PSQIII). Pentru interpretarea rezultatelor, scorurile pentru fiecare domeniu de impact au fost

comparate cu scorurile minime și maxime posibile pentru fiecare domeniu. Scorurile mai mari indică o satisfacție mai mare în legătură cu calitatea serviciilor medicale prestate.

Indicele Bunăstării Generale (General Well Being – GWB) a fost evaluat prin chestionarul autoadministrat, bazat pe senzațiile subiective ale pacienților asupra stării de bine și suferinței psihologice. Chestionarul a inclus 22 de întrebări, care au vizat șase aspecte: anxietate, depresie, stare generală de sănătate, bunăstare, autocontrol și vitalitate. Scala a inclus întrebări care s-au referit la starea din ultima lună. Rezultatele au fost interpretate în baza unui scor total de la 0 la 110 puncte, divizat în trei nivele de stres psihologic: 0-60 puncte, reflectă o suferință severă; 61-72 puncte – stres moderat, iar 73-110 puncte – stare psihologică extrem de bună.

Anticorpii anti-ADNdc – au fost determinați prin metoda imuno-enzimatică ELISA și au fost efectuați atât pentru precizarea diagnosticului de lupus eritematos sistemic, cât și pentru evaluarea activității bolii. Rezultat pozitiv a fost considerat titrul >10 UI/mL.

Anticorpii antinucleari (ANA) – au fost determinați prin metoda imunofluorescenței indirecte pe substrat celular Hep-2 (human epithelial type 2 cells). Valori anormale au fost considerate la un titru de diluție mai mare de 1/100.

Anticorpii anticardiolipinici IgG și/sau IgM (aCL) – au fost determinați prin metoda ELISA, utilizând kitul CO FGA 15. Rezultatul, exprimat în unități GPL și MPL, a fost apreciat ca pozitiv, dacă a cuprins valori între 40 și 79,9 GPL/mL, respectiv MPL/mL. Anticoagulantul lupic (AL) a fost cercetat prin testul cu venin de viperă Russel diluat (dRVVT) și testul de tromboplastină parțial activată (aPTT). Interpretare – anticoagulantul lupic negativ.

Fracțiile complementului C<sub>3</sub> și/sau C<sub>4</sub> au fost identificate prin metoda imunoturbidimetrică; valori de referință pentru C<sub>3</sub> – 90-180 mg/dL, respectiv C<sub>4</sub> – 10-40 mg/dL.

Ecocardiografia Doppler (EcoCG Doppler) a fost efectuată cu ultrasonograful Siemens Sonoline Versa Plus (Siemens Medical Systems, Inc., Germania), cu frecvența transductorului de 2,5-3,5 MHz, în secția de Diagnostic funcțional a Institutului de Cardiologie (șef de secție, dr. hab. în șt. med., Nicolae Ciobanu). Dopplerografic a fost cuantificată presiunea sistolică în ventricolul drept la pacienții cu regurgitare la valva tricuspida și a fost calculată presiunea sistolică la artera pulmonară (PsAP). Hipertensiunea pulmonară arterială (HTPA) a fost definită în studiul actual ca o creștere a PsAP >30 mmHg, estimată în repaus la EcoCG Doppler, în prezența fracției de ejeție normale (>50%).

Radiografia toracică (Rx) de ansamblu a fost efectuată în secția Radiodiagnostic a Institutului de Cardiologie (șef de secție, Sergiu Cuciuc) la radiograful Philips DuoDiagnost, iar rezultatele au fost interpretate în comun cu radiologul din incintă. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (RHCT) a plămânilor a fost efectuată la computer tomograful model Bright Speed, modul de achiziție helical, grosimea 1,0 x 64, în secția Radiologie și Tomografie Computerizată a IMSP Centrul Republican de Diagnosticare Medicală.

Ultrasonografia (USG) abdominală a fost efectuată cu scop de a obține date despre implicarea organelor interne în procesul patologic sistemic din lupus și s-a efectuat cu ultrasonograful Siemens Sonoline Versa Plus, în secția Diagnostic funcțional (șef de secție, dr. hab. în șt. med., Nicolae Ciobanu) a Institutului de Cardiologie.

Spirometria și capacitatea pulmonară de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO) au fost efectuate la spirograful Spirolab – II (MIR, Italia, 2006) în secția Diagnostic funcțional a IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc”. Rezultatele au fost interpretate în baza valorilor normale și a gradului de deviere de la normă, în conformitate cu recomandările ghidului Societății Americane Toracice și ale Societății Europene de Respirologie.



Puls-oximetria a fost efectuată cu puls-oximetrul portativ (CVS/pharmacy C20, China), care a determinat, în timp real, saturația Hb cu O<sub>2</sub> la nivelul patului unghial, prin metoda fotoelectrică cu lumină infraroșie. Valoarea normală, în repaus, a SaO<sub>2</sub>=95 – 100%

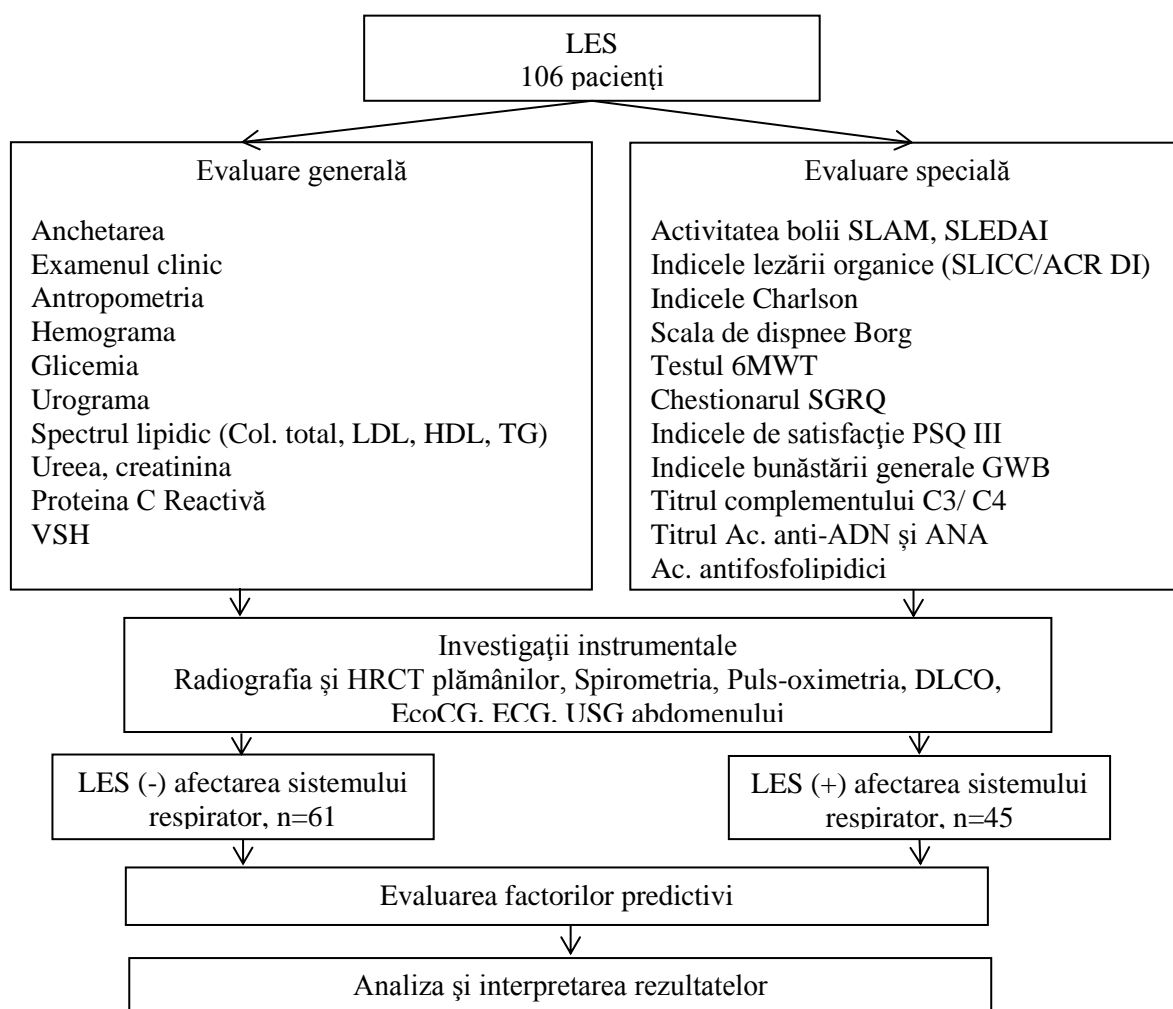


Fig. 2.1. Designul studiului.

### 2.3. Metodele de evaluare statistică utilizate

Analiza statistică a datelor a fost efectuată computerizat, în cadrul Secției de Asigurare Matematică a IMSP Institutul de Cardiologie, prin utilizarea programelor statistice MedCalc și Microsoft Excel, aplicând metode de analiză variațională, corelațională și discriminatorie. Analiza a evidențiat structura și dinamica fenomenelor cercetate prin utilizarea metodelor statistice analitice cu aprecierea mediilor aritmetice și devierilor standard. Compararea statistică cu determinarea testului de semnificație a permis determinarea diferențelor dintre valorile medii și procentuale. Gradul de corelare dintre parametrii evaluați a fost estimat cu ajutorul coeficientului de corelație r (Pearson) și interpretat în paralel cu valoarea p ( $p < 0,05$  a fost considerat statistic semnificativ). Determinarea sensibilității și specificității metodelor de diagnostic a fost efectuată prin testul diagnostic în tabele de contingență 2x2. Coeficientul de corelare intraclasă a fost utilizat pentru compararea rezultatelor obținute pe domenii similare ale instrumentelor clinice utilizate. Gradul de asociere a variabilelor a fost evaluat prin coeficientul de contingență KSI<sup>2</sup> ( $\chi^2$ ). Analiza Box-Plot a permis reprezentarea grafică a repartiției valorilor maxime – minime, mediei aritmetice și a deviației standard pentru fiecare variabilă. Calcularea riscului adițional (odds ratio - OR) a permis determinarea rolului de factori predictivi ai unor variabile și s-a bazat pe analiza corelațională între variabile cu importanță predictivă.

### 3. PARTICULARITĂȚILE TABLOULUI CLINIC ȘI ALE INDICILOR PARACLINICI LA PACIENȚII CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC DIN LOTUL DE STUDIU

În acest capitol, sunt prezentate rezultatele examinării clinice și paraclinice complexe a 106 pacienți din lotul desemnat studiului. Au fost analizate pluridimensional atât manifestările clinice din debutul maladiei, cât și cele din perioada de stare a bolii prin aplicarea instrumentelor clinice specifice LES, utilizate în reumatologie la etapa modernă.

#### 3.1. Evaluarea manifestărilor clinice și a indicilor paraclinici la pacienții cu lupus eritematos sistemic din lotul de studiu

Examenul clinic-anamnestice al pacienților a evidențiat că în lotul de studiu a prevalat sexul feminin – 91,5%, sexul masculin constituind doar 8,5%. La momentul cercetării, vârsta medie a participanților a constituit 41,1 ani, fiind cuprinsă între 18 și 70 de ani. Pentru o apreciere mai clară a vârstei, am repartizat pacienții conform categoriilor de vârstă și am constatat o incidență mai mare a pacienților cu vârsta cuprinsă între 21 și 59 ani și o incidență mai scăzută a pacienților cu vârste situate la extreme: până la 20 ani – doar 1,8% pacienți, iar peste 60 ani – 9,4% dintre pacienți. Vârsta la debutul LES a variat într-un interval larg – de la 13 până la 67 de ani, constituind în medie  $34,0 \pm 12,0$  ani (Figura 3.1.). Din figură putem observa că cea mai vulnerabilă categorie de vârstă s-a dovedit a fi între 21 și 29 de ani – 30 (28,3%) pacienți suportând debutul bolii anume în această perioadă a vieții. La 26 (24,5%) pacienți, debutul bolii s-a înregistrat între 40 și 49 ani, iar la 25 (23,5%) pacienți – între 30 și 39 ani, astfel, boala demonstrând o predilecție pentru femeile tinere în perioada vârstei reproductive.

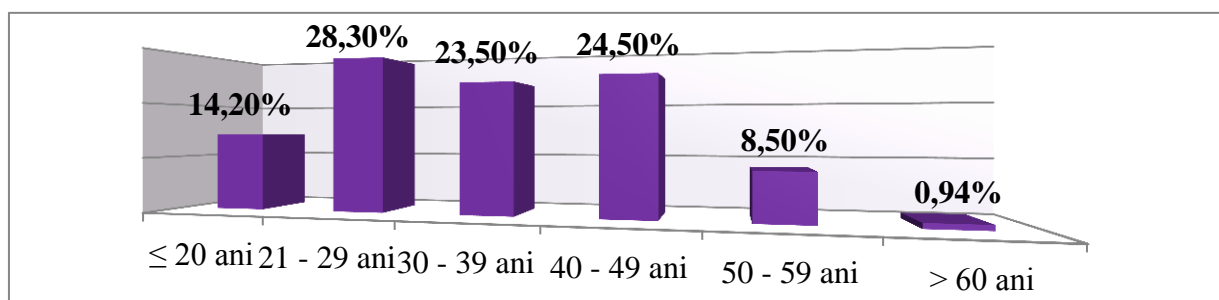


Fig. 3.1. Categoriile de vârstă, conform debutului bolii.

Boala a debutat până la vârsta de 20 ani la 15 (14,2%) pacienți, între 50 și 59 ani – la 9 (8,5%), iar un debut tardiv, după 60 ani, s-a înregistrat doar într-un singur caz. În ceea ce privește durata bolii, datele obținute estimează o medie de  $90,3 \pm 87,3$  luni (de la 2 săptămâni până la 360 de luni). Referitor la timpul de la debutul simptomelor până la confirmarea diagnosticului de LES, datele raportate de pacienți variază de la 2 săptămâni până la 204 de luni, în medie  $9,2 \pm 26,9$  luni, ceea ce confirmă existența dificultăților de diagnostic sau de recunoaștere a unei asemenea patologii complexe cum este LES. Acest fapt ne-a impus ca la o primă etapă a studiului să acordăm o atenție sporită analizei diverselor manifestări clinice instalate simultan sau succesiv la debutul bolii, evaluate conform criteriilor SLICC. Rezultatele cercetării au relevat că cele mai frecvente manifestări clinice, prezente la debutul bolii la pacienții din lotul de studiu, au fost artritele/artralgiiile (80,2%), urmate de manifestările muco-cutanate: rash-ul malar (68,0%), fotosensibilitatea (66,0%), alopecia (57,5%) și ulcerațiile orale/nazale (43,4%). Afectarea renală s-a manifestat prin proteinurie în 22,6% de cazuri. Afectarea seroaselor a fost caracterizată printr-o incidență mai mare a pleuritei și/sau a efuziei pleurale (42,5%) versus pericardite și/sau efuzia pericardică (33,0%). Dintre modificările hematologice cel mai frecvent s-a apreciat leucopenia (37,0%), pe când trombocitopenia (18,0%)

și anemia (5,7%) au fost mai rar întâlnite. Afectarea sistemului nervos s-a manifestat predominant prin neuropatie periferică (8,5%).

Markerii nespecfici ai inflamației sunt incluși în indicii de măsurare a activității bolii și au fost cercetați la evaluarea pacienților cu LES. Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) a constituit în medie  $37,3 \pm 16,3$  mm/h și a cuprins valori între 16 și 95 mm/h la 61,3% dintre pacienții, iar proteina C reactivă (PCR) a fost determinată mărită la 59,4% și a constituit în medie  $56,4 \pm 47,2$  g/l. Între VSH și PCR a fost stabilită o corelație moderată, statistic semnificativă ( $r=0,45$ ). De asemenea, VSH-ul a avut o corelație directă, moderată cu SLEDAI ( $r=0,34$ ,  $p<0,01$ ) și invers proporțională cu nivelul hemoglobinei ( $r= -0,39$ ,  $p<0,01$ ), la fel și PCR a corelat semnificativ cu SLEDAI ( $r=0,37$ ,  $p<0,01$ ) și invers proporțional cu leucopenia ( $r= -0,4$ ,  $p<0,01$ ).

Dereglările imunologice au fost determinante în stabilirea diagnosticului de LES, de aceea aceste date au fost analizate la includerea pacienților în studiu și/sau colectate din înregistrările medicale anterioare. Astfel, am identificat o incidență înaltă a anticorpilor anti-nucleari (ANA) și anti-ADNdc (97,2% și respectiv 95,3%) caracteristică pacienților cu LES, în comparație cu o incidență mai mică, a anticorpilor antifosfolipidici (28,3% pacienți cu anticorpi anti-cardiolipinici și respectiv 20,8% de pacienți cu anticoagulantul lupic). Titrul scăzut al complementului a fost apreciat la 79 (74,5%) pacienți și a denotat consumarea lui în cadrul activității procesului autoimun.

### **3.2. Aprecierea activității bolii și a leziunilor organice ireversibile la pacienții cu lupus eritematos sistemic din lotul de studiu**

Am continuat cercetarea pacienților din lotul de studiu prin evaluarea activității bolii aplicând indicele SLEDAI și SLAM. Astfel, am constatat că la momentul cercetării 29 (27,3%) pacienți au avut o activitate înaltă a bolii, prezentând un scor SLEDAI de 11-20 puncte, iar 45 (42,5%) de pacienți au avut o activitate moderată (SLEDAI 6-10 puncte) și doar 5 (4,7%) pacienți s-au prezentat cu activitate foarte înaltă a LES (SLEDAI >20 puncte). Activitate joasă a bolii au avut 27 (25,5%) pacienți cu un SLEDAI de 1-5 puncte. Scorul mediu SLEDAI pentru lotul de studiu a constituit  $13,2 \pm 8,2$  (interval de la 0 la 34 puncte). Deoarece în scorul SLEDAI activitatea bolii la nivelul sistemului respirator este evaluată doar prin prezența pleuritei, pentru o determinare mai exactă a activității și la acest nivel, am decis aplicarea SLAM – instrument de măsurare a activității bolii din ultima lună – care atestă nu doar afectarea pleurei, dar și a parenchimului pulmonar, evidențiat prin examen clinic și radiologic. Analiza componentelor scorului SLAM, cu referire la implicarea sistemului respirator, a evidențiat că epanșamentul pleural uni- și/sau bilateral (la 6 pacienți) și pleurita (la 18 pacienți) au fost cele mai frecvente manifestări pulmonare, fiind însoțite de dispnee și dureri toracice de tip pleuritic și diminuarea respirației în segmentele bazale de partea afectată (la examenul fizic), confirmate radiologic în total la 24 (22,6%) pacienți. Pneumonita lupică – o altă manifestare evaluată în SLAM, a fost diagnosticată la 1 (0,94%) pacient, asociată cu febră, dispnee la efort fizic și diminuarea murmurului vezicular în segmentele bazale. Anomaliile hematologice, ce au intrat în indicele de măsurare a activității bolii, au fost caracterizate de reducerea hematocritului la 24 (22,6%) pacienți, traducând prezența anemiei; leucopenia, limfopenia și trombocitopenia au fost prezente la 14 (13,2%), 3 (2,8%) și respectiv 14 (13,2%) dintre examinați. Valori ale VSH >25 mm/h, în medie  $44 \pm 14,1$  mm/h, la 47 (44,3%) dintre pacienți, atestând activitatea bolii la momentul cercetării. Astfel, indicele SLAM, prin utilizarea unui șir de parametri clinici și de laborator, a permis evaluarea activității bolii la pacienții din lotul de studiu și a constituit în medie  $11,0 \pm 5,2$  puncte (interval 2-24 puncte). Pentru a ne convinge de fiabilitatea și exactitatea măsurărilor

efectuate prin ambele instrumente de măsurare a activității bolii SLAM și SLEDAI, am determinat coeficientul de corelare intraclasă (Figura 3.2.). Astfel, am evidențiat că între aceste două instrumente de evaluare a activității bolii, există o corelare directă moderată ( $r=0,44$ ,  $p<0,01$ ) cu un interval de confidență strâns (95% CI 0,23–0,54), ce ne-a permis să concluzionăm că ambele instrumente clinice sunt comparabile și fiabile.

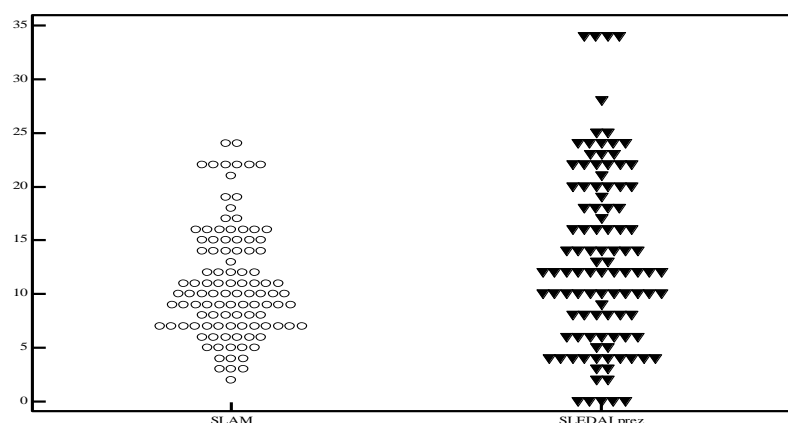


Fig. 3.2. Coeficientul de corelare intraclasă între scorurile de activitate a bolii SLAM și SLEDAI.

Un alt reper în evaluarea pacienților cu LES a fost aprecierea leziunilor organice ireversibile prin scorul SLICC/ACR DI, care a constituit în medie pe lot  $1,9\pm 2,4$  puncte. Un număr de 36 (34,0%) de pacienți nu au prezentat leziuni organice cronice datorate lupusului, având un scor de 0 puncte, iar 25 (23,6%) pacienți au acumulat un scor SLICC/ACR DI = 1, ceea ce înseamnă că ei au acumulat pe parcursul evoluției bolii leziuni ireversibile la nivelul unuia din cele 12 sisteme de organe evaluate. Prezența leziunilor în mai multe sisteme de organe, acumulând un scor SLICC/ACR DI între 5 și 14 puncte au prezentat 11 (10,4%) pacienți. Am constatat că cel mai frecvent leziuni cumulative s-au atestat la nivelul sistemului respirator (40,5% cazuri), sistemului cardiovascular (25,4% cazuri), musculo-scheletal (25,5%) și cu o incidență mai mică – la nivelul sistemului renal (18,0% cazuri).

Analiza corelațională a evidențiat o legătură moderată, direct proporțională ( $r=0,4$ ,  $p<0,01$ ) dintre scorul SLICC/ACR DI și activitatea bolii evaluată prin SLAM. Continuând cercetarea, am fost interesați în identificarea legăturii dintre activitatea bolii și parametrii generali ai pacienților (Tabelul 3.1.).

Tabelul 3.1. Corelarea indicilor de activitate a bolii și de lezare a organelor cu caracteristicile generale ale pacienților (n=106)

| Parametri       | SLAM | SLEDAI | SLICC/ACR DI |
|-----------------|------|--------|--------------|
| Vârsta          | 0,15 | -0,12  | 0,34*        |
| Vârsta la debut | 0,09 | -0,06  | 0,12         |
| Durata bolii    | 0,05 | -0,12  | 0,34*        |

Notă: \* $p<0,01$

Din tabelul dat, rezultă că activitatea bolii conform SLAM și SLEDAI nu a avut corelații statistice semnificative cu vârsta pacienților în studiu și la debutul LES, precum și cu durata bolii, acesta dovedindu-se un factor independent de acești parametri. Cu toate acestea, analiza datelor a relevat existența unei corelații moderate, direct proporționale între scorul SLICC/ACR DI și vârsta pacienților ( $r=0,34$ ,  $p<0,01$ ), precum și cu durata bolii ( $r=0,34$ ,  $p<0,01$ ), pacienții cu o durată mai mare a bolii acumulând mai multe leziuni organice.

## 4. CUANTIFICAREA CLINICO-PARACLINICĂ A TIPURILOR DE LEZIUNI ALE SISTEMULUI RESPIRATOR ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

### 4.1. Parametrii clinico-paraclinici ai pacienților cu lupus eritematos sistemic în funcție de simptomele respiratorii

În urma analizei datelor, am constatat că cel mai frecvent simptom acuzat de pacienți a fost dispneea la efort în 59,4% cazuri, urmată de tuse și dureri toracice cu 16,0% și 8,5% respectiv și mai rar hemoptizie – în doar 2,8% cazuri (Figura 4.1.).

Cuantificarea nivelului dispneei, conform scalei Borg, a evidențiat că aceasta a fost resimțită în mod diferit de pacienți. Astfel, un grad ușor de dispnee a fost prezent la 26 (24,5%) pacienți, un grad moderat au indicat 22 (20,8%) pacienți, dispnee moderat-severă la 12 (11,3%) pacienți, iar dispnee severă și aproape maximală au manifestat 2 (1,8%) și respectiv 1 (0,9%) pacient. Asocierea la dispnee a tusei persistente, preponderent neproductive, a fost raportată de 17 (16,0%) pacienți, iar 9 (8,5%) pacienți au experimentat în anamneză și dureri toracice tranzitorii de caracter pungitiv, uni- și/sau bilateral, accentuate de inspirul profund. Dispnee cu debut acut, asociată cu hemoptizie nesemnificativă, au semnalat în anamneză 3 (2,8%) pacienți.

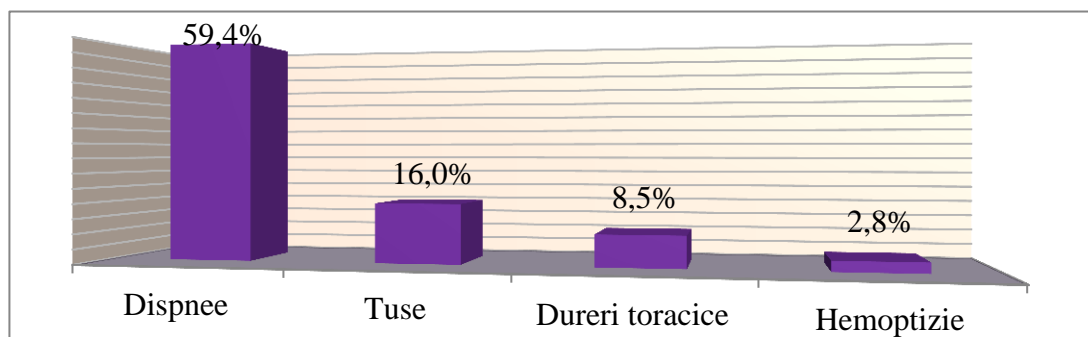


Fig. 4.1. Frecvența și tipurile simptomelor respiratorii la pacienții cu LES (n=106).

Dispneea, ca simptom clinic, nu a fost în totalitate condiționată de patologia sistemului respirator din LES la 24/63 (38,1%) din pacienții simptomatici, iar potențialii factori de confuzie ai instalării dispneei, l-au avut anamnesticul de infecție respiratorie în 4,8% cazuri ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ), indicele masei corporale  $> 30\text{kg/m}^2$  ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ) în 9,5% cazuri și insuficiența cardiacă II (NYHA) în 23,8% cazuri. Deși prezența hipertensiunii arteriale la pacienții cu dispnee nu a avut o valoare statistic semnificativă ( $p>0,05$ ), totuși se observă o slabă tendință corelațională ( $r=0,25$ ). Dispneea a fost manifestată atât de pacienții cu afectarea sistemului respirator, cât și de cei fără implicarea lui, fiind condiționată și de prezența maladiilor asociate [3], pentru aprecierea impactului cărora am utilizat indicii comorbidităților Charlson. Astfel, scorul comorbidităților pentru pacienții diagnosticați cu afectarea sistemului respirator a constituit în medie  $6,3\pm 2,4$  puncte, fiind de două ori mai mare versus pacienții fără afectarea aparatului respirator –  $3,4\pm 1,4$  puncte. Indicele relativ înalt al scorului Charlson este condiționat de numărul de maladii asociate la un pacient și de vârstă, împreună determinând impactul asupra supraviețuirii lui. Pentru lotul de studiu, scorul mediu a constituit  $5,3\pm 2,5$  puncte cu o rată de supraviețuire calculată la 1 an de 73,2% (riscul de deces  $8,9\pm 6,4$  99% IC 3,5-18,9), iar la 10 ani fiind și mai mică – 42,7%.

Evaluând capacitatea funcțională în timpul exercițiului fizic, am determinat că aceasta este mai mică la pacienții cu simptome respiratorii, tradusă prin parcurgerea unei distanțe mai scurte în timpul testului de 6 minute ( $457,0\pm 115,8$  m versus  $515,3\pm 122,7$  m), însă cu o diferență nesemnificativă ( $p=0,06$ ), fiind influențată de vârstă și prezența comorbidităților ( $p<0,05$ ).

Continuând evaluarea funcției pulmonare la pacienții simptomatici, prin efectuarea spirometriei, am constatat diferite tipuri de disfuncții ventilatorii, exprimate prin modificarea volumelor și capacităților pulmonare. Analizând rezultatele a 45 de pacienți, am constatat prezența modificărilor de tip restrictiv în 53,3% cazuri, anomalii de tip obstructiv – în 17,8% cazuri și mixte – în 13,3% cazuri. Determinarea capacității de difuziune a gazelor (DLCO) a evidențiat rezultate sub valoarea prezisă la 53,3% pacienți, fiind în medie de  $60,7 \pm 12,3\%$ , iar într-un singur caz (2,2%) a fost determinată o modificare izolată a DLCO.

La corelarea parametrilor spirometriei cu nivelul saturației sângelui arterial ( $\text{SaO}_2$ ), dispneei și cu distanța parcursă în timpul testului de 6 minute (Tabelul 4.1.), am identificat că dispneea a avut o corelație semnificativă ( $p < 0,01$ ), invers proporțională, moderată cu capacitatea vitală forțată (CVF) ( $r = -0,50$ ), volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) ( $r = -0,49$ ) și cu debitul expirator mediu la jumătatea mijlocie a capacității vitale, între 25% și 75% ( $\text{DEM}_{25-75\%}$ ) ( $r = -0,44$ ). Mai mult decât atât, o legătură puternică s-a conturat între valorile testului 6MWT și DLCO ( $r = -0,9$ ,  $p < 0,01$ ).

Tabelul 4.1. Corelarea parametrilor spirometriei cu nivelul dispneei și 6MWT

| Parametri          | CVF, %  | VEMS, % | VEMS/CVF, % | $\text{DEM}_{75-25}, \%$ | DLCO, % |
|--------------------|---------|---------|-------------|--------------------------|---------|
| $\text{SaO}_2$ , % | 0,10    | 0,17    | 0,09        | 0,24                     | 0,22    |
| Borg               | -0,50** | -0,49** | 0,01        | -0,44*                   | -0,32   |
| 6MWT, m            | 0,01    | 0,08    | 0,17        | 0,53*                    | -0,93** |

Notă: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ; CVF – capacitatea vitală forțată, VEMS – volumul expirator maxim în prima secundă,  $\text{DEM}_{75-25}$  – debitul expirator mediu la jumătatea mijlocie a capacității vitale, DLCO - capacitatea plămânilor de difuziune a monoxidului de carbon.

Analiza rezultatelor examenului radiologic de ansamblu a evidențiat că 38 (35,8%) dintre pacienții din lotul de studiu au avut diverse tipuri de modificări: afectarea pleurei în 13,2% cazuri, pleurezie în 3,8%, fibroză pulmonară – 18,9% cazuri, semne de tromboembolie pulmonară (TEAP) – 1,8% cazuri, semne de hipertensiune pulmonară arterială (HTPA) – 6,6% cazuri. La pacienții simptomatici cu tablou radiologic neconcludent (36) și 2 asimptomatici, dar cu modificări radiologice, a fost efectuată tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT), care a evidențiat mai multe tipuri de leziuni la nivelul parenchimului, pleurei și vaselor pulmonare (100% cazuri). Analiza comparativă a rezultatelor obținute prin ambele metode imagistice a arătat o valoare diagnostică mai mare a tomografiei computerizate, cu o sensibilitate de 100% și o specificitate de 96,7% vs. radiografia convențională – o sensibilitate de 80% și o specificitate de 96,7%.

Analizând rezultatele Ecocardiografiei Doppler, am concluzionat că mărirea valorilor PsAP a fost în majoritatea cazurilor la pacienții cu afectarea sistemului respirator (SR) - grupul I, atingând cifre statistic semnificative mai mari ( $p < 0,01$ ) decât pacienții fără afectarea SR (grupul II). Astfel, mărirea  $\text{PsAP} > 30$  mmHg, la EcoCG a fost estimată la 10/106 (9,4%) pacienți. În grupul I, la 9/45 (20,0%) pacienți PsAP a depășit valoarea normală, constituind în medie  $49,4 \pm 13,3$  mmHg (i-v. 35-70 mmHg): la 5 pacienți s-a constatat o hipertensiune pulmonară ușoară (PsAP situată între 35 și 45 mmHg), la 3 pacienți – moderată (PsAP între 55-65 mmHg) și la 1 pacient – severă (PsAP – 70 mmHg). În grupul II, doar la 1/61 (1,6%) pacient a fost apreciată o HTPA ușoară (PsAP – 32 mmHg).

În urma analizei datelor obținute prin examen clinic și paraclinic al pacienților din lotul de studiu, am fost interesați de existența corelațiilor dintre simptomele clinice ale afectării sistemului respirator cu markerii imunologici și imagistici. Am constatat că prezența simptomelor clinice (de dispnee, tuse, dureri toracice și hemoptizie) nu au corelat statistic

semnificativ ( $p > 0,05$ ) cu seropozitivitatea pentru ANA, anti-ADNdc, C3/C4 și anticorpii antifosfolipidici. Cu toate acestea, titrul anticorpilor anticardiolipinici (aCL) au corelat puternic cu prezența modificărilor radiologice ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,01$ ), precum și cu modificările depistate la HRCT pulmonară (cu infiltrațiile interstițiale –  $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$  și cu opacitățile „în sticlă mată”  $r = 0,45$ ,  $p < 0,01$ ), însă anticoagulantul lupic (AL) a avut o legătură mai slabă cu opacitățile „în sticlă mată” ( $r = 0,26$ ,  $p < 0,01$ ), însă statistic semnificativă. De asemenea, am identificat o legătură moderată a  $\beta 2$  glicoproteinei 1 ( $\beta 2GP1$ ) cu PsAP ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,01$ ) și modificările tip „sticlă mată” la HRCT ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,01$ ). Dintre parametrii de laborator – VSH-ul s-a dovedit a avea corelații slabe, însă statistic semnificative cu seropozitivitatea pentru anti-ADNdc ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,05$ ) și moderată cu  $\beta GP1$  ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,01$ ), precum și cu PCR ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,01$ ). VSH-ul a corelat nu doar cu alți parametri de laborator, dar a avut și o corelație slabă cu dispneea ( $r = 0,22$ ,  $p < 0,05$ ) și cu leziunile tip „sticlă mată” la HRCT ( $r = 0,22$ ,  $p < 0,05$ ).

În pofida corelațiilor modeste între simptomele afectării pulmonare și parametrii de laborator, acestea au corelat statistic semnificativ cu modificările imagistice și funcționale ale plămânilor. Astfel, dispneea și tusea au corelat moderat cu prezența modificărilor radiologice ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,01$  și respectiv  $r = 0,37$ ,  $p < 0,01$ ), mai slab cu nivelul PsAP la ecocardiografie ( $r = 0,22$ ,  $p < 0,05$  și respectiv  $r = 0,29$ ,  $p < 0,01$ ). Dispneea a avut și o corelație moderată cu proteina C reactivă (PCR) ( $r = 0,30$ ,  $p < 0,01$ ). Corelații moderate, invers proporționale am identificat între dispnee și testele funcționale pulmonare (VEMS  $r = -0,38$ ,  $p < 0,05$ ), iar tusea a corelat invers proporțional cu VEMS ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ) și cu CVF ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,01$ ). Astfel putem concluziona că simptomele clinice ale afectării pulmonare nu corelează statistic semnificativ cu markerii serologici ai LES ( $p > 0,05$ ), însă s-au identificat corelații moderate cu modificările imagistice ( $p < 0,01$ ) și testele funcționale pulmonare ( $p < 0,05$ ).

Examenul clinic, investigațiile imagistice și funcționale ale pacienților din lotul de cercetare a dus la conturarea a două grupe de pacienți - cu afectarea sistemului respirator (grupul I) și fără afectarea sistemului respirator (grupul II) (Figura 4.2.), care au fost studiați comparativ la a doua etapă a cercetării desfășurate.

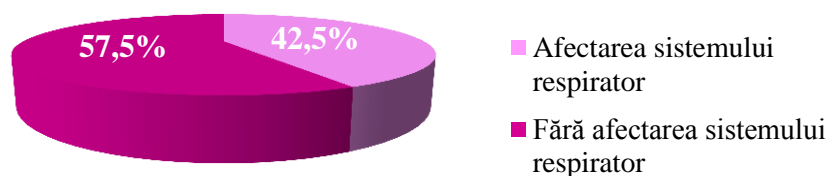


Fig. 4.2. Divizarea pacienților în lotul de studiu.

Din figură putem observa că în lotul de studiu proporția pacienților care au fost diagnosticați cu implicarea sistemului respirator (de la debutul LES sau pe durata evoluției bolii) a constituit 42,5% (45), iar pacienții fără afectarea sistemului respirator din cauza procesului patologic din lupusul eritematos sistemic au constituit 57,5% (61) cazuri.

#### 4.2. Caracteristica generală și activitatea bolii pacienților cu lupus eritematos sistemic în funcție de afectarea sistemului respirator

Analiza caracteristicilor generale a grupelor de pacienți cu afectarea sistemului respirator (grupul I) și fără afectarea acestuia (grupul II), a evidențiat că acestea sunt omogene și comparabile. Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 4.2.

Tabelul 4.2. Caracteristica generală a grupelor de studiu

| Parametrii evaluați  | Grupul I, n=45 | Grupul II, n=61 | p      |
|--|----------------|-----------------|--------|
| Femei, nr. abs. (%)  | 38 (84,4)      | 59 (97,0)       | > 0,05 |
| Bărbați, nr. abs. (%)  | 7 (15,6)       | 2 (3,3)         | > 0,05 |
| Vârsta la momentul cercetării, M±SD, ani                                       | 44 ± 13,0      | 39 ± 12,2       | < 0,05 |
| Vârsta la debutul LES, M±SD, ani   | 35,3 ± 10,3    | 33 ± 13,0       | > 0,05 |
| Timpul de la debutul simptomelor până la stabilirea diagnosticului, M±SD, luni | 8,5 ± 25,0     | 10 ± 29,0       | > 0,05 |
| Durata LES, M±SD, luni   | 99,6 ± 94,8    | 82,8 ± 80,4     | > 0,05 |
| Mediul de reședință: Urban, nr. abs. (%)                                       | 21 (47,0)      | 25 (41,0)       | > 0,05 |
| Rural, nr. abs. (%)  | 24 (53,3)      | 36 (59,0)       | > 0,05 |

Din tabelul prezentat, putem observa că diferențe statistic semnificative ( $p < 0,05$ ) în privința caracteristicilor generale ale pacienților din grupul I și II, au fost doar pentru criteriul de vârstă la momentul cercetării – vârstă medie a pacienților cu implicarea sistemului respirator fiind mai mare ( $44 \pm 13,0$  versus  $39 \pm 12,2$  ani) decât a celor fără implicarea sistemului respirator. Pentru a evidenția particularitățile de evoluție a bolii la pacienții cu afectarea sistemului respirator am analizat comparativ grupele de pacienți. Astfel, am identificat că, din punctul de vedere al manifestărilor clinice prezentate la debutul bolii, pacienții din grupul I s-au remarcat printr-o incidență mai mare a implicării seroaselor (pleurită – 80,0% vs. 20,0%, pericardită – 49,0% vs. 21,3%) și a afectării renale, conform criteriilor SLICC (manifestate prin proteinurie – 40,0% vs. 9,8%), cu o diferență statistic semnificativă ( $p < 0,01$ ).

Evaluarea activității bolii prin instrumente clinice specifice – SLAM și SLEDAI – a relevat diferențe statistic semnificative între grupe (Tabelul 4.3.).

Tabelul 4.3. Evaluarea activității bolii la pacienții cu și fără afectarea sistemului respirator conform SLAM și SLEDAI

| Parametrul evaluat                | Grupul I<br>n=45     | Grupul II<br>n=61    | $X^2$ | p          |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|-------|------------|
| SLAM, M±SD,<br>Interval, puncte   | 13,9 ± 6,0<br>2 - 24 | 8,9 ± 4,0<br>3 - 16  | 35,0  | $p < 0,05$ |
| SLEDAI, M±SD,<br>Interval, puncte | 15,5 ± 8,3<br>0 - 34 | 11,5 ± 8,0<br>0 - 34 | 25,1  | $p > 0,05$ |
| ▪ SLEDAI = 0 puncte               | 1 (2,2 %)            | 4 (6,5 %)            | 6,7   | $p < 0,01$ |
| ▪ SLEDAI = 1-5 puncte             | 6 (13,3 %)           | 10 (16,4 %)          | 6,7   | $p < 0,01$ |
| ▪ SLEDAI = 6-10 puncte            | 7 (15,5 %)           | 18 (29,5 %)          | 6,7   | $p < 0,01$ |
| ▪ SLEDAI = 11-20 puncte           | 17 (37,7 %)          | 21 (34,4 %)          | 6,7   | $p < 0,01$ |
| ▪ SLEDAI > 20 puncte              | 14 (31,1 %)          | 8 (13,1 %)           | 6,7   | $p < 0,01$ |

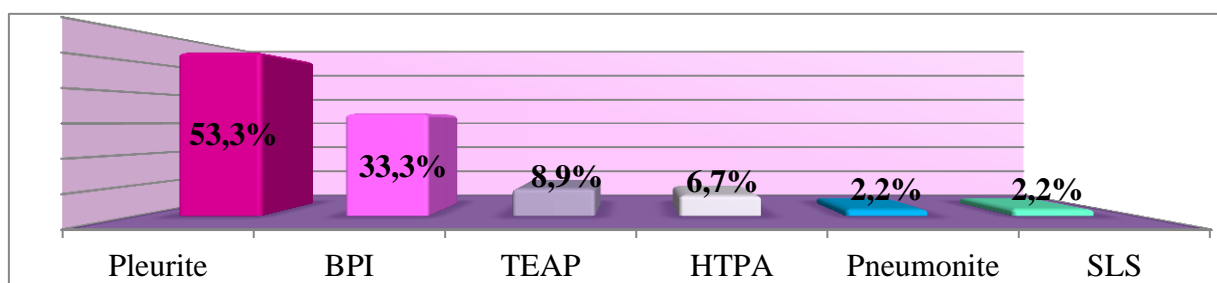
Din tabelul prezentat rezultă că, activitatea bolii evaluate prin SLAM a fost mai mare la pacienții cu afectarea sistemului respirator, constitutind în medie în grupul I –  $13,9 \pm 6,0$  vs. grupul II –  $8,9 \pm 4,0$  puncte, atingând semnificația statistică ( $p < 0,05$ ). Deși scorul mediu al activității bolii, evaluat prin SLEDAI, a fost mai mare în grupul I ( $15,5 \pm 8,3$  vs.  $11,5 \pm 8,0$  puncte), diferența nu a fost statistic semnificativă între grupe ( $p > 0,05$ ). Analizând activitatea bolii pe grade de activitate conform SLEDAI în ambele grupe, am determinat că între grupe este o diferență statistic semnificativă ( $p < 0,01$ ), în același timp aceasta a permis evidențierea faptului că în grupul I o proporție mai mare a pacienților au avut activitate foarte înaltă a bolii cu SLEDAI > 20 puncte (31,1% vs. 13,1%).



Activitatea bolii determină, apariția leziunilor organice ireversibile, iar spectrul leziunilor evaluate prin indicele de lezare a organelor (SLICC/ACR DI) a inclus și complicațiile LES la nivelul sistemului respirator. Astfel, am constatat că scorul mediu SLICC/ACR DI la pacienții din grupul I este semnificativ mai mare ( $3,22 \pm 3,0$  versus  $1,0 \pm 1,4$  puncte,  $p < 0,01$ ), atingând scorul maxim de 14 puncte. În același timp, am constatat că în rândul pacienților din grupul I doar 3 (7,0%) au avut un scor de lezare de 0 puncte, iar în grupul II, pacienții fără leziuni organice fiind într-o proporție semnificativ ( $p < 0,01$ ) mai mare – 33 (54,0%) cazuri. De asemenea, în grupul I, numărul pacienților cu un scor SLICC/ACR DI înalt (4-14 puncte) a fost considerabil mai mare – 15 (33,3%) versus 4 (6,5%) cazuri în grupul II ( $p < 0,01$ ). De asemenea, la pacienții din grupul I mai frecvent s-au instalat leziuni ireversibile la nivelul sistemelor cu importanță vitală – cardiovascular (66,7%) și renal (20,0%), care, asociate cu afectarea sistemului respirator reduc rata supraviețuirii și așa scăzută la pacienții cu LES.

#### 4.3. Aprecierea tipurilor implicării sistemului respirator la pacienții cu lupus eritematos sistemic cercetați

În conformitate cu scopul cercetării propuse, am identificat și punctat tipurile de implicări pleuro-pulmonare la pacienții cu LES (Fig. 4.3.).



Notă: BPI – boală pulmonară interstițială, TEAP – tromboembolia arterei pulmonare, HTPA – hipertensiune pulmonară arterială, SLS – sindromul plămânului ratatinat

Fig. 4.3. Ponderea manifestărilor pleuro-pulmonare la pacienții cu afectarea sistemului respirator (n=45).

Astfel, am constatat că implicarea pleurei a fost prezentă la 24 (53,3%) dintre pacienții cu afectarea sistemului respirator, boala pulmonară interstițială – la 15 (33,3%) pacienți, hipertensiunea pulmonară arterială – la 3 (6,7%), tromboembolia pulmonară – la 4 (8,9%) dintre examinați, pneumonita lupică acută și disfuncția diafragmală – la câte un pacient (2,2%); la 8 (17,8%) pacienți s-a întâlnit asocierea afectării căilor aeriene inferioare.

#### 4.4. Factorii de risc pentru dezvoltarea leziunilor pulmonare la pacienții cu lupus eritematos sistemic

Desfășurând studiul nostru, am fost interesați să identificăm potențialii factori de risc ai implicării pulmonare în lupusul eritematos sistemic (Tabelul 4.4.). Analiza statistică a factorilor de risc generali și a factorilor cu posibilitatea de a induce afectarea sistemului respirator în LES a evidențiat mai mulți factori [2].

Sexul masculin s-a dovedit a fi un factor de risc important pentru afectarea pulmonară OR 5,4 (95%CI 1,07-27,56,  $p < 0,05$ ), la fel și activitatea bolii mai înaltă (SLEDAI  $> 20$  puncte), indicele de lezare a organelor (SLICC DI  $\geq 1$ ).

Prezența simptomelor respiratorii ca dispneea (Borg  $> 0,5$  puncte) precum și a anomaliilor radiologice și a testelor funcționale respiratorii (DLCO) și anamnestical de pleurite reprezintă semne de alarmă, constituind factori de risc puternici pentru afectarea pulmonară din LES.

Tabelul 4.4. Evaluarea factorilor de risc pentru afectarea sistemului respirator în lupus

| Factori                 | Grupul I<br>n=45 |      | Grupul II<br>n=61 |      | OR     | 95% CI      | p     |
|-------------------------|------------------|------|-------------------|------|--------|-------------|-------|
|                         | nr. abs.         | %    | nr. abs.          | %    |        |             |       |
| Femei                   | 38               | 84,4 | 59                | 96,7 | 0,1840 | 0,036-0,933 | <0,05 |
| Bărbați                 | 7                | 15,6 | 2                 | 3,3  | 5,4342 | 1,071-27,56 | <0,05 |
| SLEDAI >20              | 14               | 31,1 | 8                 | 13,1 | 2,9919 | 1,128-7,933 | <0,05 |
| SLICC DI =0             | 3                | 6,7  | 33                | 54,1 | 0,0606 | 0,016-0,216 | <0,01 |
| SLICC DI >1             | 42               | 93,3 | 28                | 45,9 | 16,500 | 4,610-59,04 | <0,01 |
| Borg >0,5               | 37               | 82,2 | 14                | 22,9 | 15,526 | 5,888-40,94 | <0,01 |
| Rx patologic            | 38               | 84,4 | 0                 | 0    | 631,40 | 35,05-11371 | <0,01 |
| DLCO redus              | 14               | 31,1 | 1                 | 1,6  | 17,142 | 2,104-139,6 | <0,01 |
| Ciclofosfamidă          | 22               | 48,9 | 14                | 22,9 | 3,2112 | 1,392-7,403 | <0,01 |
| Charlson $\geq$ 1       | 28               | 62,2 | 14                | 22,9 | 5,5294 | 2,367-12,91 | <0,01 |
| Anamnestice de pleurite | 33               | 73,3 | 9                 | 14,7 | 472,5  | 26,7-8361,6 | <0,01 |

Administrarea Ciclofosfamidei a fost mai frecventă în grupul pacienților cu afectarea sistemului respirator și a fost determinată a fi un factor de risc pentru implicarea pulmonară. Prezența unui număr mai mare de comorbidități (indicele Charlson  $\geq$ 1) la fel s-a dovedit a reprezenta un potențial factor de risc pentru implicarea pulmonară la pacienții cu LES.

## 5. EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

### 5.1. Cuantificarea calității vieții pacienților cu lupus eritematos sistemic prin instrumente clinice

Evaluarea impactului patologiei respiratorii asupra vieții de zi cu zi prin chestionarul specific „Sfântul Gheorghe” (SGRQ) a evidențiat că, la pacienții cu lupus și afecțiuni pulmonare, calitatea vieții este deteriorată într-o proporție mai mare la nivelul tuturor domeniilor, comparativ cu pacienții fără afectarea sistemului respirator, scorurile mai mari indicând asupra unui impact mai mare (Tabelul 5.1).

Tabelul 5.1. Evaluarea calității vieții prin chestionarul SGRQ la pacienții cu afectarea sistemului respirator în comparație cu pacienții fără manifestări respiratorii

| Domenii                    | Grupul I, n=45  | Grupul II, n=61 | p     |
|----------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Simptome, M $\pm$ ES (%)   | 39,1 $\pm$ 25,8 | 28,6 $\pm$ 27,5 | <0,05 |
| Activitate, M $\pm$ ES (%) | 50,9 $\pm$ 23,6 | 43,6 $\pm$ 30,2 | >0,05 |
| Impact, M $\pm$ ES (%)     | 24,5 $\pm$ 22,8 | 18,6 $\pm$ 11,4 | >0,05 |
| Scor total, M $\pm$ ES (%) | 34,9 $\pm$ 21,5 | 27,8 $\pm$ 18,2 | >0,05 |

Analiza datelor obținute, după prelucrarea statistică a chestionarului, a evidențiat că domeniul „simptome” din chestionarul SGRQ, la pacienții cu implicări pulmonare, a constituit în medie 39,1 $\pm$ 25,8% și a fost statistic semnificativ ( $p < 0,05$ ) mai mare, comparativ cu pacienții fără patologii ale aparatului respirator – 28,6 $\pm$ 27,5%, fiind un indicator al impactului mai mare al simptomelor respiratorii asupra calității vieții la acești pacienți. De asemenea, am constatat că toate domeniile de impact ale chestionarului SGRQ corelează semnificativ și invers proporțional cu parametrii funcției pulmonare. Astfel, CVF %, a corelat puternic, cu domeniile „simptome” ( $r = -0,90$ ,  $p < 0,01$ ), „activitate” ( $r = -0,77$ ,  $p < 0,05$ ), „impact” ( $r = -0,93$ ,  $p < 0,01$ ) și cu scorul total ( $r = -0,92$ ,  $p < 0,01$ ). De asemenea, VEMS% a corelat puternic cu domeniile „simptome” ( $r = -$

0,92,  $p < 0,01$ ), „activitate” ( $r = -0,82$ ,  $p < 0,05$ ), „impact” ( $r = -0,91$ ,  $p < 0,01$ ) și cu scorul total ( $r = -0,94$ ,  $p < 0,01$ ), ceea ce demonstrează sensibilitatea acestui chestionar atât în aprecierea impactului simptomelor respiratorii asupra calității vieții, cât și relația lui cu prezența modificărilor indicilor spirometrici la pacienții simptomatici. Aceasta confirmă importanța primordială a disconfortului respirator în alterarea calității vieții la pacienții cu LES și implicare pulmonară, constituind un impediment nu doar în efectuarea activităților zilnice obișnuite și ducerea unui mod de viață activ, dar are și un impact nefast asupra stării psihologice.

Aprecierea nivelului de suferință psihologică prin chestionarul GWB, care a implicat evaluarea a șase domenii de impact: anxietate, depresie, starea generală de sănătate, bunăstare, autocontrol și vitalitate, a evidențiat la pacienții cu afectarea sistemului respirator un scor mediu de  $57,0 \pm 12,5$  puncte, fiind calificat drept o stare de suferință severă vs.  $66,2 \pm 10,2$  puncte la pacienții fără implicări pulmonare, interpretat ca o suferință moderată ( $p < 0,01$ ). La divizarea scorului total al chestionarului GWB, în trei nivele, în funcție de severitatea suferinței psihologice, am obținut următoarea distribuție (Figura 5.1.).

Suferință severă a fost remarcată la 60% dintre pacienții cu afectarea sistemului respirator și doar la 21,3% dintre cei fără, iar o stare psihologică bună (73-110 puncte) au avut doar 2 (4,4%) dintre pacienții cu afecțiuni pulmonare vs. 15 (24,6%) pacienți fără.

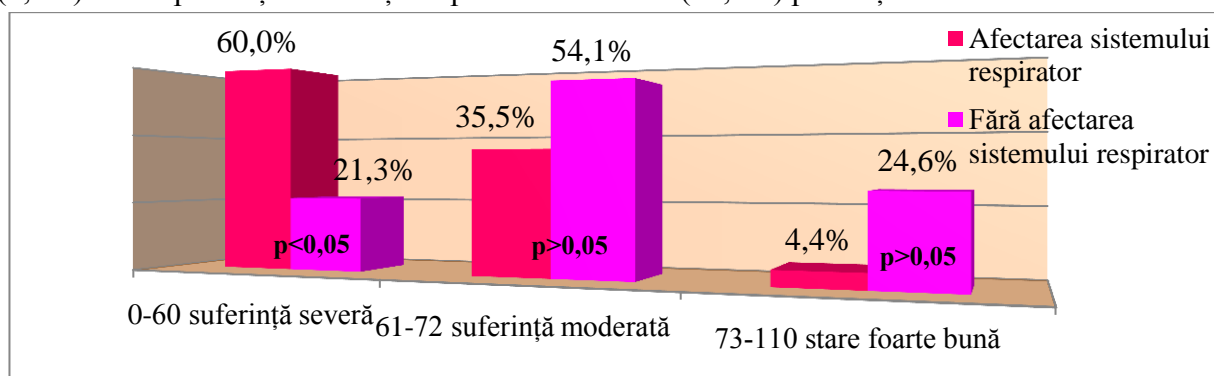


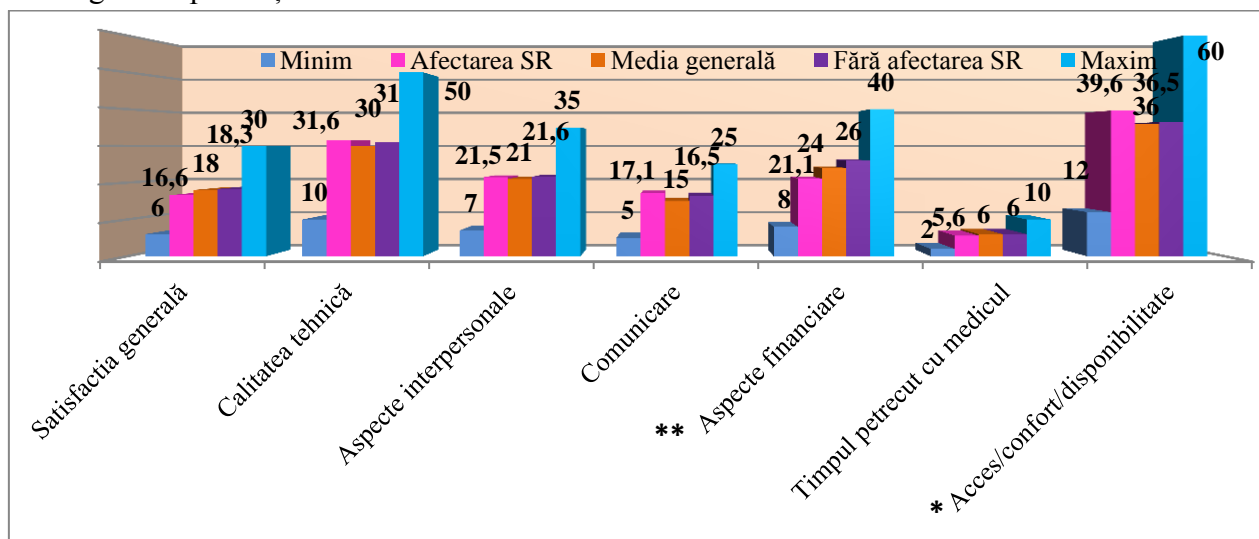
Fig. 5.1. Aprecierea nivelului de suferință psihologică conform chestionarului GWB.

GWB s-a dovedit a fi un indice comprehensiv, ce a incorporat aspecte largi legate de simptomele clinice, fiind o măsură de încredere în aprecierea subiectivă a bunăstării generale.

## 5.2. Aprecierea satisfacției pacienților cu lupus eritematos sistemic

Calitatea vieții este o noțiune complexă, având mulți determinanți ce includ și satisfacția de serviciile medicale prestate la toate nivelele, studiile recente demonstrând că satisfacția pacienților corelează cu necompliance la tratament, discontinuarea medicației și, frecvent, schimbarea furnizorului de servicii medicale [19]. Pentru respectarea obiectivelor trasate, am analizat și acest indicator al calității vieții pacienților din cercetare, utilizând chestionarul de satisfacție a pacienților (PSQ) varianta III, ce presupune întrebări pentru evaluarea diferitor domenii care dau răspuns indirect supra gradului de satisfacție în legătură cu serviciile medicale oferite (Fig. 5.2.). Astfel, am determinat că pacienții cu lupus pulmonar sunt mai puțin satisfăcuți de aspectul financiar al serviciilor medicale ( $p < 0,01$ ), ceea ce poate fi condiționat de necesitatea solicitării diverselor servicii medicale performante și costisitoare, precum și de timpul petrecut cu medicul, ce s-a reflectat asupra satisfacției generale mai scăzute de serviciile medicale. Cu toate acestea, ei au prezentat scoruri mai mari la domeniul acces, confort și disponibilitatea serviciilor medicale ( $p < 0,05$ ), acumulând scoruri mai mari decât pacienții fără afecțiuni respiratorii. Diferența semnificativ statistică între grupe a scorurilor pe

domeniile PSQ subliniază că implicarea sistemului respirator diminuează gradul de satisfacție a pacienților cu LES, fapt ce trebuie luat în considerare la selectarea conduitei terapeutice a acestui contingent de pacienți.



Notă: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$

Fig. 5.2. Evaluarea satisfacției pacienților cu LES conform chestionarului PSQIII.

Determinarea satisfacției pacienților permite obiectivizarea aprecierii serviciilor medicale din perspectiva pacienților, ceea ce va putea contribui la ameliorarea calității serviciilor medicale și evaluarea atitudinii față de aspectele financiare ale îngrijirilor pentru sănătate.

## SINTEZE ȘI DISCUȚII

La etapa contemporană, evaluarea comprehensivă a LES se bazează pe câteva componente esențiale: stabilirea cu acuratețe a diagnosticului, monitorizarea activității bolii, evaluarea leziunilor organelor și a percepției de către pacienți a stării generale de bine și calitate a vieții. Cu toate că diagnosticul LES a înregistrat în ultimele decenii progrese semnificative, grație dezvoltării și creșterii accesibilității tehnicilor serologice de diagnostic, revizuirii criteriilor de clasificare și elaborării instrumentelor clinice ce permit un diagnostic cu o acuratețe sporită, detectarea implicării sistemului respirator în cadrul LES rămâne încă problematică. În mare parte aceasta poate fi explicat prin faptul că multe dintre aceste manifestări se prezintă nespecific, iar leziunile pulmonare din LES sunt încă puțin cunoscute.

Analiza cercetărilor efectuate a evidențiat că în studiile din diferite țări incidența afectării pulmonare variază de la 40 la 70% [18], iar în studiul nostru incidența a fost de 42,5% cazuri. În rândul pacienților cu afectarea sistemului respirator am constatat un număr mai mare de bărbați (15,6% vs. 3,3%), ca și în datele publicate, care afirmă că incidența afectării sistemului respirator este mai mare la bărbați [7]. Evaluarea activității bolii prin instrumente clinice specifice – SLAM și SLEDAI – a relevat că pacienții din grupul I au prezentat o activitate mai înaltă a bolii vs. pacienții din grupul II ( $p < 0,05$ ), ei având și un scor mediu de lezare a organelor SLICC DI mai mare ( $3,22 \pm 3,0$  vs.  $1,0 \pm 1,4$  puncte,  $p < 0,01$ ).

Dispneea ca simptom clinic a fost manifestată atât de pacienții cu afectarea sistemului respirator, cât și de cei fără implicarea lui, fiind condiționată de prezența maladiilor asociate, cu toate acestea pacienții cu patologie pulmonară au avut și un număr mai mare de comorbidități (indicele comorbidităților Charlson  $6,3 \pm 2,4$  vs.  $3,4 \pm 1,4$  puncte).

Spirometria a evidențiat diferite tipuri de modificări ventilatorii la 42,5% dintre pacienți. Datele literaturii afirmă că anomaliile testelor funcționale ale plămânilor sunt frecvent întâlnite la pacienții cu LES [11]. Parametrii spirometriei au avut corelații invers proporționale, moderate și statistic semnificative cu dispneea autoapreciată pe scala Borg, mai mult decât atât, o legătură puternică ( $r=-0,93$ ,  $p<0,01$ ) s-a conturat între valorile testului 6MWT și DLCO.

Hipertensiunea pulmonară arterială (PsAP>30 mmHg) a fost estimată prin EcoCG Doppler la 10 (9,4%) pacienți din lotul de studiu, însă doar în 3 (6,7%) cazuri HTPA nu a fost secundară afectării cordului, valvelor, emboliei sau patologiei pulmonare interstițiale, aceștia fiind considerați a avea HTPA din LES. De remarcat este faptul că dintre metodele de investigare, EcoCG Doppler s-a dovedit a fi mai sensibilă, accesibilă și inofensivă pentru depistarea HTPA, ceea ce permite folosirea ei atât ca metodă de screening, cât și pentru monitorizarea în dinamică. Unii autori afirmă că valorile PsAP obținute la EcoCG sunt comparabile și corelează puternic cu cele obținute la caterizarea cordului drept [16].

Examenul radiologic al plămânilor a evidențiat că 38 (35,8%) dintre pacienții din lotul de studiu au avut diverse tipuri de modificări la nivelul parenchimului, pleurei și vaselor pulmonare, inclusiv la 2 (4,7%) asimptomatici. Analiza comparativă cu rezultatele obținute la HRCT a arătat o valoare diagnostică mai mare a tomografiei computerizate cu o sensibilitate de 100% și o specificitate de 96,7% vs. radiografia convențională (sensibilitate 80% și specificitate 96,7%). La identificarea infiltratelor pulmonare la examenul imagistic, trebuie luate în considerare și alte diagnostice decât LES. Infecțiile sunt primele pe listă la pacienții cu febră și/sau pe tratament cu imunosupresoare [11].

Corelații semnificative ale TFP cu prezența modificărilor la HRCT nu au fost identificate, însă VEMS a avut o corelare invers proporțională cu nivelul dispneei după Borg ( $r=-0,51$ ,  $p<0,05$ ). Absența corelației dintre anomaliile depistate la TFP și prezența modificărilor specifice la HRCT a fost notată și în studiul lui Fenlon H. [9]. Rata identificării anomaliilor la HRCT la pacienții asimptomatici poate ajunge până la 30%, însă nu există recomandări curente pentru screening-ul HRCT la pacienții asimptomatici cu LES.

Analiza potențialilor factori de risc pentru implicarea sistemului respirator în LES a evidențiat că, sexul masculin este un factor de risc crescut, date similare fiind observate și în alte studii care constată o incidență mai mare a lupusului pulmonar la bărbați [7]. Activitatea mai mare a bolii precum și un scor de lezare a organelor mai mare, la fel, s-au dovedit a fi factori de risc puternici, fiind identificați și în alte cercetări [7]. Administrarea Ciclofosfamidei a crescut de circa 3 ori riscul apariției leziunilor pulmonare, pe când în studiul lui Bertoli A. [7] administrarea imunosupresantelor au fost factori indiferenți. Prezența unui scor al comorbidităților Charlson >1 a fost identificat a fi un factor de risc pentru apariția leziunilor pulmonare.

Evaluarea impactului patologiei respiratorii asupra vieții cotidiene prin chestionarul specific respirator „Sfântul Gheorghe” (SGRQ) a evidențiat că, la pacienții cu lupus și afecțiuni pulmonare, calitatea vieții este deteriorată într-o proporție mai mare la nivelul tuturor domeniilor, însă o importanță statistic semnificativă a avut-o doar domeniul „simptome”. Ceea ce confirmă importanța primordială a disconfortului respirator în alterarea calității vieții la pacienții cu LES și implicare pulmonară și are un impact nefast asupra stării psihologice. Aprecierea nivelului de suferință psihologică prin chestionarul GWB a evidențiat o suferință severă la 60% dintre pacienții cu afectarea sistemului respirator și doar la 21,3% dintre cei fără acest simptom. Prin evaluarea satisfacției prin chestionarul PSQ III am determinat că pacienții cu lupus pulmonar sunt mai puțin satisfăcuți de aspectul financiar al serviciilor medicale, fapt ce poate fi condiționat de necesitatea solicitării diverselor servicii medicale performante și

costisitoare, precum și de timpul petrecut cu medicul, ce s-a reflectat asupra satisfacției generale mai scăzute față de serviciile medicale, fapt ce trebuie luat în considerare la selectarea conduitei terapeutice a acestui contingent de pacienți.

Efectuarea unui diagnostic corect și precoce la pacienții cu LES și simptome respiratorii este de multe ori o sarcină dificilă. Prezența dispneei este întotdeauna un semn de avertizare, iar dispneea bruscă, cu sau fără dureri în piept, ar trebui să ridice suspecția unei embolii pulmonare, luând în considerare elemente cum ar fi vârsta, antecedente de tromboembolii, precum și semne de tromboză venoasă acută. În cazul pacienților cu lupus și anticorpi antifosfolipidici, riscul unui embolism pulmonar este sporit, iar în cazurile incerte este indicată efectuarea HRCT [4]. Dispneea poate avea și o origine cardiacă, de aceea semnele insuficienței cardiace trebuie să fie căutate la pacienții cu lupus, care au dificultăți de respirație, iar EcoCG trebuie să fie efectuată prompt. În urma analizei rezultatelor obținute, am elaborat o schemă de evaluare a pacientului cu afectarea sistemului respirator în cadrul LES (Figura 6.1.).

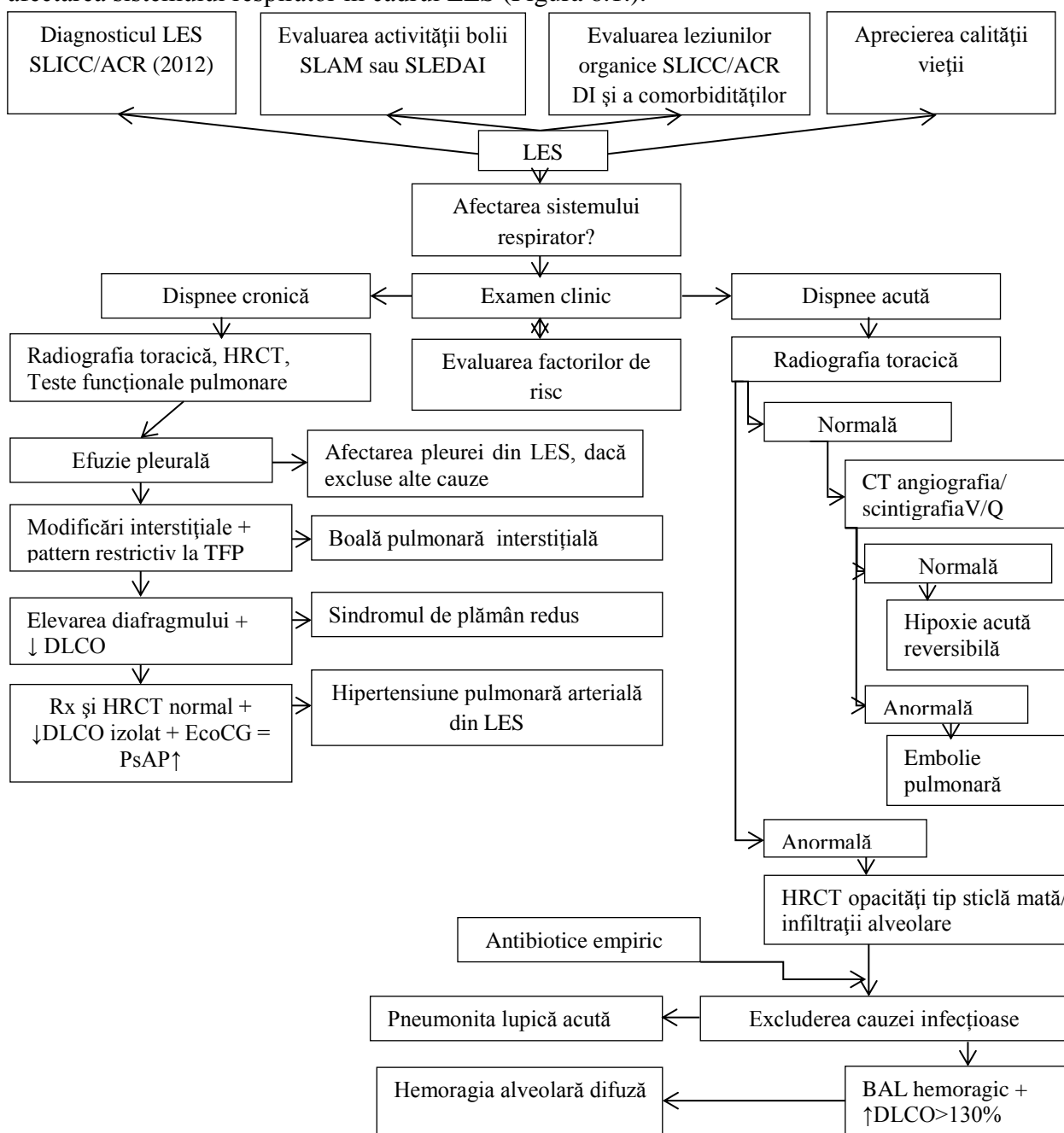


Fig. 6.1. Schema conduitei pacientului cu afectarea sistemului respirator din LES.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

### CONCLUZII GENERALE

1. Conform rezultatelor cercetării noastre, implicarea sistemului respirator a fost evidențiată la 45 (42,5%) pacienți din lotul de cercetare, cel mai frecvent simptom acuzat a fost dispneea – în 59,4% cazuri. Manifestările pleuro-pulmonare identificate au fost reprezentate de implicarea pleurei la 24 (53,3%) dintre pacienți, boala pulmonară interstițială la 15 (33,3%) pacienți, hipertensiunea pulmonară arterială la 3 (6,7%), tromboembolia pulmonară la 4 (8,9%) dintre examinați, pneumonita lupică acută și sindromul plămânului redus (SLS) la câte un pacient (2,2%); la 8 (17,8%) pacienți s-au întâlnit asocierea afectării căilor aeriene.

2. În baza studiului efectuat s-a stabilit că simptomele clinice ale afectării pulmonare nu au avut corelații statistic semnificative ( $p > 0,05$ ) cu markerii serologici ai LES (ANA, anti-ADNdc, aCL, C3/C4), însă acestea au corelat statistic semnificativ cu modificările imagistice și funcționale ale plămânilor. Dispneea și tusea au corelat moderat cu modificările radiologice ( $r=0,53$  și respectiv  $r=0,37$ ,  $p < 0,01$ ), mai slab cu nivelul PsAP la ecocardiografie ( $r=0,22$ ,  $p < 0,05$  și respectiv  $r=0,29$ ,  $p < 0,01$ ). Tusea a corelat invers proporțional cu VEMS ( $r=-0,40$ ,  $p < 0,05$ ) și cu CVF ( $r=-0,49$ ,  $p < 0,01$ ).

3. Analiza comparativă a rezultatelor obținute prin examenul radiologic și tomografia computerizată a plămânilor a arătat o valoare diagnostică mai mare a HRCT cu o sensibilitate de 100% și o specificitate de 96,7% vs. radiografia convențională (sensibilitate – 80% și specificitate – 96,7%). Testele funcționale pulmonare s-au dovedit a avea un rol important în diagnosticul precoce și diferențierea tipurilor de anomalii ventilatorii, disfuncții de tip restrictiv la DLCO fiind identificate la 33,3% pacienți, inclusiv în 2,2% cu examen radiologic și HRCT fără modificări vizibile.

4. Rezultatele cercetării au identificat ca factori de risc pentru implicarea sistemului respirator la pacienții cu LES sexul masculin (OR 5,4), activitatea mai înaltă a bolii – SLEDAI  $> 20$  puncte (OR 2,9), indicele de lezare a organelor – SLICC Damage Index  $\geq 1$  (OR 16,5) și prezența comorbidităților – indicele Charlson  $\geq 1$  (OR 5,5).

5. Datele obținute în actualul studiu au evidențiat impactul bolii, care se transpune într-o stare de suferință psihologică severă la pacienții cu afectarea sistemului respirator (scorul GWB mediu pentru grupul I fiind de  $57,02 \pm 12,5$  vs.  $66,2 \pm 10,2$  puncte,  $p < 0,01$ ), 60% dintre pacienții cu afectarea sistemului respirator având un scor GWB  $< 60$  puncte vs. doar 21,3% dintre pacienții cu LES fără implicarea sistemului respirator. Evaluarea gradului de satisfacție prin chestionarul PSQIII a evidențiat că pacienții cu lupus pulmonar au prezentat scoruri mai joase pe domeniul „aspecte financiare” ( $21,1 \pm 7,0$  vs.  $26,0 \pm 6,7$  puncte,  $p < 0,01$ ) și „timpul petrecut cu medicul” ( $5,6 \pm 1,3$  vs.  $6,0 \pm 1,6$  puncte), ceea ce s-a reflectat negativ asupra satisfacției generale de serviciile medicale ( $16,6 \pm 3,5$  vs.  $18,3 \pm 5,5$  puncte).

6. În cercetarea actuală a fost soluționată problema științifică referitor la identificarea tipurilor de afectări pulmonare și gradul de corelare cu caracteristicile clinico-paraclinice cu aprecierea impactului bolii asupra satisfacției și bunăstării generale, fapt ce a contribuit la elaborarea modelului de abordare holistică a pacientului cu afectarea sistemului respirator în cadrul LES în vederea optimizării conduitei lui de către medic.

### RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Creșterea gradului de conștientizare cu privire la diagnosticarea patologiei pulmonare în cadrul LES prin examen clinico-paraclinic complex ce implică patru aspecte ale bolii: stabilirea

cu acuratețe a diagnosticului aplicând criteriile validate, evaluarea activității bolii și a leziunilor organelor, aprecierea impactului bolii asupra calității vieții pacienților.

2. Obiectivizarea simptomului clinic de dispnee, aplicând scala Borg și întreprinderea măsurilor de diagnostic diferențial al acesteia prin abordarea holistică a pacientului cu LES.

3. Evaluarea axată a sistemului respirator la pacienții cu LES în prezența factorilor de risc pentru implicarea pleuro-pulmonară, inclusiv asimptomatici, în scop de prevenire a complicațiilor.

4. Pentru evaluarea completă a pacienților cu dispnee cronică este necesară efectuarea nu doar a radiografiei toracice, dar și a tomografiei computerizate de înaltă rezoluție (HRCT), a testelor funcționale pulmonare (TFP) complete și a Ecocardiografiei Doppler pentru excluderea cauzelor secundare ale simptomelor respiratorii.

## BIBLIOGRAFIE

1. Anuarul Statistic al Republicii Moldova. Chișinău, 2013. 556 p.
2. Cebanu Mariana. Estimating predictive factors for pulmonary involvement in Moldova Systemic Lupus Erythematosus patients. In: Archives of the Balkan Medical Union. The Official Journal of the Balkan Medical Union. Chișinău, 2013, vol. 48, supl. 3, p. 334-337.
3. Cebanu Mariana. Lupusul eritematos sistemic și diabetul zaharat – revista literaturii. În: Arta Medica. Chișinău, 2014, nr. 2, supl. 53, p. 111-113. ISSN: 1810-1852. Categoria C.
4. Agnelli G. et al. Acute pulmonary embolism. In: N Engl J Med, 2010, vol. 363, p. 266-274.
5. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. In: Am J Respir Crit Care Med, 2002, vol. 166, p 111-117.
6. Babak A., et al. Gas transfer and pulmonary function tests in women with disseminated lupus erythematosus. In: ARYA Atheroscler, 2012, vol. 8, supl. 2, p. 76-78.
7. Bertoli A. et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort LUMINA: factors predictive of pulmonary damage. In: Lupus, 2007, vol. 16, supl. 6, p. 410-417.
8. Carmier D., et al. Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus. In: Rev Mal Respir, 2010, vol. 27, nr. 8, p. 66-78.
9. Fenlon H., et al. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. In: AJR Am J Roentgenol, 1996, vol. 166, p. 301-307.
10. Gari A., Telmesani A., Alwithenani R. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Systemic lupus erythematosus, ed. Hani Almoallim, 2012. 554 p.
11. Kamen D., Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Clin Chest Med, 2010, vol. 31, p. 479-488.
12. Kuriya B., et al. Quality of life over time in patients with systemic lupus erythematosus. In: Arthritis Rheum, 2008, vol. 59, supl. 2, p. 181-185.
13. Lam G., Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus In: Clin Exp Rheumatol, 2005, vol. 23, supl. 39, S120-S132.
14. Petri M., et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for Systemic Lupus Erythematosus. In: Arthritis & Rheumatism, 2012, vol. 64, nr. 8, p. 2677-2686.
15. Pons-Estel G., et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. In: Semin Arthritis Rheum, 2010, vol. 39, p. 257-268.
16. Prabu A., et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. In: Rheumatology, 2009, vol. 48, nr. 12, p. 1506-1511.
17. Romero-Diaz J., Isenberg D., Ramsey-Goldman R. Measures of Adult Systemic Lupus Erythematosus. In: Arthritis Care & Research, 2011, vol. 63, S11, p. 37-46.



18. Torre O., Harari S. Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. In: Presse Med, 2011, vol. 40, e19–e29.
19. Zirkzee E., et al. Health care in systemic lupus erythematosus (SLE): the patient's perspective. In: Clin Rheumatol, 2014, vol. 33, supl. 9, p. 1279-1287.

#### **Lista lucrărilor publicate la tema tezei**

- **Articole în reviste științifice internaționale cotate Scopus:**

1. **Cebanu Mariana.** Estimating predictive factors for pulmonary involvement in Moldova Systemic Lupus Erythematosus patients. In: Archives of the Balkan Medical Union. The Official Journal of the Balkan Medical Union. Chișinău, 2013, vol. 48, supl. 3, p. 334-337. ISSN 0041-6940.
2. Sadovici V., Mazur-Nicorici L., **Cebanu M.**, et al. L'effet de l'Hydroxychloroquine sur les manifestation cutanées chez les patients avec Lupus Érythémateux Sistemique. In: Archives of the Balkan Medical Union. The Official Journal of the Balkan Medical Union. Chișinău, 2013, vol. 48, supl. 3, p. 338-340. ISSN 0041-6940.

- **Articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:**

3. **Cebanu M.** Lupusul eritematos sistemic și diabetul zaharat – revista literaturii. În: Arta Medica. Chișinău, 2014, nr. 2, supl. 53, p. 111-113. ISSN: 1810-1852. Categoria C.
4. Sadovici V., **Cebanu M.**, Șalaru V., ș.a. Patologia tiroidiană autoimună la pacienții cu lupus eritematos sistemic. Revista literaturii. În: Arta Medica. Chișinău, 2014, nr. 2, supl. 53, p. 120-122. ISSN: 1810-1852. Categoria C.
5. Șalaru V., Mazur-Nicorici L., Sadovici V., Rotaru T., **Cebanu M.**, Mazur M. Diabetul zaharat tip 2 și funcționalitatea articulară la pacienții cu gonartroză. În: Arta Medica. Chișinău, 2014, nr. 2, supl. 53, p. 123-125. ISSN: 1810-1852. Categoria C.

- **Teze la conferințe științifice internaționale (peste hotare):**

6. **Cebanu M.**, et al. Predictive factors for pulmonary involvement in Moldova Lupus Study. In: AFLAR & SARAA Congress Brochure. Durban, Africa de Sud, 2013, p. 31-32.
7. Mazur M., Revenco N., Mazur-Nicorici L., Caun E., **Cebanu M.**, et al. The Burden of Systemic Lupus Erythematosus on Patients: The Moldova Lupus Study. In: AFLAR & SARAA Congress Brochure. Durban, Africa de Sud, 2013. Abstract supl. FP27, p. 32.
8. Sadovici V., Mazur-Nicorici L., Șalaru V., Vetrila S., **Cebanu M.**, Mazur M. What is the role of rheumatologist in primary care medicine? In: AFLAR & SARAA Congress Brochure. Durban, Africa de Sud, 2013, p. 56.
9. Soroceanu A., Mazur-Nicorici L., Grib A., Sadovici V., Lisnic V., **Cebanu M.**, Mazur M. Quality of Life in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in East Europe. In: The 10<sup>th</sup> International Congress on SLE. Buenos-Aires, Argentina, 2013, vol. 22, p. 165-166.
10. **Cebanu M.**, ș.a. Factorii predictivi ai leziunilor organice la pacienții cu lupus eritematos sistemic. Al XXI-lea Congres Național de Reumatologie, 1-4 oct. 2014, București, România. În: Revista Română de Reumatologie, vol. XXIII, supl., 2014, p. 54. ISSN 1843-0791. B+
11. Sadovici V., **Cebanu M.**, Rotaru T., ș. a. Rolul patogenetic al limfocitelor CD4+ și CD8+ în artrita reumatoidă. Al XXI-lea Congres Național de Reumatologie, 1-4 oct. 2014, București, România. În: Revista Română de Reumatologie, vol. XXIII, supl., 2014, p. 73. ISSN 1843-0791. B+

12. **Cebanu M.**, Sadovici V., Șalaru V., et al. The Psychological General Well-Being among patients with systemic lupus erythematosus and pulmonary involvement in Moldova Lupus Study. The 33<sup>rd</sup> Balkan Medical Week And The Days Of The Central Military Emergency University Hospital, Bucharest, Romania 8-11 oct 2014. In: Archives of the Balkan Medical Union. The Official Journal of the Balkan Medical Union, 2014; vol. 49, supl.1, p. A89. ISSN 0041-6940. **SCOPUS**.
  13. Sadovici V., **Cebanu M.**, Rotaru T., et al. The implication of CD4(+) and CD8(+) cells in rheumatoid arthritis. The 33<sup>rd</sup> Balkan Medical Week And The Days Of The Central Military Emergency University Hospital, Bucharest, Romania 8-11 oct 2014. In: Archives of the Balkan Medical Union, vol. 49, supl.1, oct. 2014, p. A121. ISSN 0041-6940. **SCOPUS**.
  14. Vetrila S., Mazur-Nicorici L., Sadovici V., Șalaru V., **Cebanu M.**, Mazur M. Osteonecrosis of the femoral head in SLE and dermatomyositis patients. The 33<sup>rd</sup> Balkan Medical Week And The Days Of The Central Military Emergency University Hospital, Bucharest, Romania 8-11 oct 2014. In: Archives of the Balkan Medical Union, vol. 49, supl.1, oct. 2014, p. A129. ISSN 0041-6940. **SCOPUS**.
  15. Sadovici V., **Cebanu M.**, Salaru V., et al. Osteoporozis and osteoporotic fractures in patients with SLE in Republic of Moldova. In: Osteoporosis International with other metabolic bone diseases. Milan, Italy, 2015, vol. 26, supl. 1, P361. **Springer**.
  16. Sadovici V., **Cebanu M.**, Șalaru V., Loghin N. Роль ревматолога в амбулаторной практике. В: ХИСТ Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених. Сernăuți, Ucraina, 2013, supl. 15, p.150.
  17. Sadovici V., Mazur-Nicorici L., Șalaru V., Rotaru T., Vetrilă S., **Cebanu M.**, Mazur M. Do we need to screen for latent TB when initiating a methotrexate treatment? In: ESR Annual Congress Final Program. Barcelona, Spain, 2013. P2839, p. 602-603.
  18. **Cebanu M.**, et al. Pulmonary involvement in Moldova lupus study. In: ERS Annual Congress Final Program. Barcelona, Spain, 2013. P3812, p.795.
  19. Mazur-Nicorici L, **Cebanu M.**, Sadovici V., et al. Current therapeutics in treatment of SLE in MOLUSTUDY. Al XX<sup>lea</sup> Congres Național de Reumatologie, București, 25-28 Sept. 2013. În: Revista Română de Reumatologie. București, România, 2013, vol. 48, supl. 3, p.81. ISSN 1843-0791. B+
  20. Sadovici V., Mazur-Nicorici L., **Cebanu M.**, Mazur M. Impactul afectării cutanate asupra calității vieții, la pacienții cu lupus eritematos sistemic. În: Revista Română de Reumatologie. București, România, 2013, XXII, supl. 3, p. 34-35. ISSN 1843-0791. B+
  21. **Cebanu M.**, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with systemic lupus erythematosus in Moldova Lupus Study. 9<sup>th</sup> European Lupus Meeting, Apr. 23-26, 2014, Athens, Greece. In: Lupus an international journal. Athens, Greece, 2014, vol. 23, nr. 5, A070, p. 475. ISSN 1477-0962
  22. Mazur-Nicorici L, Revenco N., Baerwald Ch., Vetrilă S., Sadovici V., **Cebanu M.**, Mazur M. Factors associated with time to diagnosis in systemic lupus erythematosus in MOLUSTUDY. 9<sup>th</sup> European Lupus Meeting, Apr. 23-26, 2014, Athens, Greece. In: Lupus an international journal. Athens, Greece, 2014, vol. 23, nr. 5, A047, p. 467. ISSN 1477-0962
  23. Sadovici V., Baerwald Ch., **Cebanu M.**, et al. Is the quality of life influenced by the disease activity in patients with systemic lupus erythematosus? 9<sup>th</sup> European Lupus Meeting, Apr. 23-26, 2014, Athens, Greece. In: Lupus an international journal. Athens, Greece, 2014, vol. 23, nr. 5, A050, p. 467-468. ISSN 1477-0962
- **Teze la forurile științifice internaționale în republică:**

24. Mazur-Nicorici L., Revenco N., Codrina A., **Cebanu M.**, Sadovici V., Mazur M. Evoluția Lupusului Eritematos Sistemic declanșat la copii și adolescenți. Congresul al VI-lea al Pediatriilor și Neonatologilor din Republica Moldova. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2013, 2(58)-3(59) p. 216-217. Categoria C.
  25. Sadovici V., Mazur-Nicorici L., **Cebanu M.**, et al. Validarea indicilor de activitate SLAM și SLEDAI în Lupusul Eritematos Sistemic. Congresul al VI-lea al Pediatriilor și Neonatologilor din Republica Moldova. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2013, 2(58)-3(59) p. 219. Categoria C.
  26. **Cebanu M.**, et al. Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and pulmonary involvement. The 5<sup>th</sup> International Congress for students and young doctors. In: MedEspera. Abstract book. Chișinău, 14-17 May, 2014, p. 62-63. ISBN978-9975-57-030-5.
  27. Ciobanu C., **Cebanu M.** Particularities of pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. The 5<sup>th</sup> International Congress for students and young doctors. In: MedEspera. Abstract book. Chișinău, 14-17 May, 2014, p. 64. ISBN978-9975-57-030-5.
  28. Sadovici V., **Cebanu M.**, Șalaru V. Case report: a 55 old woman with pseudotumor cerebri, urticarial vasculitis and suspected Sjogren syndrome. The 5<sup>th</sup> International Congress for students and young doctors. In: MedEspera. Abstract book. Chisinau, 14-17 May, 2014, p. 75. ISBN 978-9975-57-030-5.
  29. Șalaru V., Pașali M., **Cebanu M.** Health related quality of life and economic burden of knee osteoarthritis. The 5<sup>th</sup> International Congress for students and young doctors. In: MedEspera. Abstract book. Chisinau, 14-17 May, 2014, p.75. ISBN 978-9975-57-030-5.
- **Teze la forurile științifice cu participare internațională:**
30. Vetrila S., Mazur L., Sadovici V., Șalaru V., **Cebanu M.**, Mazur M. Necroza avasculară a capului femoral în LES și dermatomiozită. Conferința Națională cu participare Internațională: Actualități în pediatrie. Zilele pediatriei Moldave. MoldMedizin& MoldDent, 12 sept. 2014. În: Volum de prezentări, postere și rezumate. Chișinău, 2014, p. 38.

#### ADNOTARE

Cebanu Mariana, „**Afectarea sistemului respirator în lupusul eritematos sistemic**”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2015. Lucrarea este expusă pe 180 pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii și recomandări practice. Indicele bibliografic citează 250 de surse literare. Teza este ilustrată cu 33 tabele, 26 figuri, 12 anexe. Rezultatele au fost prezentate în 30 publicații științifice, 3 certificate de inovator. **Cuvinte-cheie:** lupus eritematos sistemic, sistem respirator, instrumente de evaluare a bolii, teste funcționale pulmonare, factori de risc, calitatea vieții. **Domeniul de studiu:** reumatologie. **Scopul studiului:** studierea tipurilor de afectări respiratorii în LES în raport cu activitatea, durata și impactul bolii asupra nivelului de satisfacție a pacienților. **Obiectivele studiului:** evidențierea patologiei sistemului respirator și punctarea tipurilor de afectare la pacienții cu LES; stabilirea corelației simptomelor clinice ale bolii cu markerii imunologici și imagistici; estimarea importanței testelor funcționale și tomografiei computerizate de înaltă rezoluție (HRCT) ca metode de diagnostic precoce a patologiei pulmonare; aprecierea impactului patologiei pulmonare asupra nivelului de satisfacție și indicelui de bunăstare psihologică generală; evidențierea factorilor predictivi ai instalării leziunilor pulmonare în LES. **Metodologia cercetării științifice:** s-a bazat pe tehnici moderne: chestionare, examinare clinică, investigații paraclinice și cercetări speciale (imagistice, teste pulmonare funcționale, instrumente clinice pentru măsurarea activității bolii și lezării organelor)

și procedee statistice. **Noutatea și originalitatea științifică:** în cadrul studiului descriptiv au fost cercetate în ansamblu particularitățile clinice și paraclinice ale pacienților cu LES și afectarea sistemului respirator. În premieră, au fost aplicate criteriile noi de clasificare a lupusului SLICC (2012). A fost apreciat impactul bolii prin indicii de satisfacție și bunăstare generală. O direcție nouă de cercetare a fost determinarea factorilor predictivi ai instalării leziunilor pulmonare. **Problema științifică soluționată în teză:** studiul a identificat tipurile de afectări pulmonare și gradul de corelare cu caracteristicile clinico-paraclinice și a apreciat impactul bolii asupra satisfacției și bunăstării generale cu elaborarea modelului abordării holistice a pacienților cu afectarea sistemului respirator în LES. **Semnificația teoretică:** studiul a emis prototipul sistemului complex de evaluare a pacienților cu LES și afectare pulmonară prin evidențierea tipurilor de manifestări, aplicarea instrumentelor de evaluare și estimare a calității vieții. **Valoarea aplicativă a lucrării:** rezultatele studiului au argumentat utilitatea și informativitatea instrumentelor contemporane de evaluare a LES și a metodelor moderne de diagnostic a patologiei pulmonare la acești pacienți. **Implementarea rezultatelor:** rezultatele cercetării au fost valorificate în procesul de instruire la Departamentul Medicină Internă, ele se aplică în practica cotidiană a Secției IV a Institutului de Cardiologie.

#### АННОТАЦИЯ

Чебану Мариана, "**Поражение дыхательной системы при системной красной волчанке**", диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук, Кишинёв, 2015. Работа представлена на 180 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографии, включающей 250 источника, 12 приложений, иллюстрирована 33 таблицами и 26 рисунками. Полученные результаты были опубликованы в 30 научных работах, 3 новаторских сертификата. **Ключевые слова:** системная красная волчанка, дыхательная система, инструменты оценки болезни, тесты функции легких, факторы риска, качество жизни. **Область исследования:** ревматология. **Цель исследования:** изучить типы поражений дыхательного аппарата в СКВ в совокупности с активностью, продолжительностью и влияние болезни на степень удовлетворенности пациентов. **Задачи исследования:** выявление типов повреждений дыхательной системы у пациентов с СКВ; установление корреляции клинических симптомов с иммунологическими и радиологическими данными; оценка значимости легочных функциональных тестов и компьютерной томографии высокого разрешения лёгких в ранней диагностики легочной патологии; оценка воздействия патологии легких на степень удовлетворенности и индекс общего благополучия; выявление прогностических факторов поражения легких в СКВ. **Методология исследования:** основана на анкетировании, клинико-параклиническом обследовании (радиография, тесты функции легких), инструменты измерения активности болезни и оценки поражения органов, статистический анализ. **Научная новизна:** в ходе дескриптивного исследования были описаны клинико-лабораторные особенности пациентов с СКВ и поражением легких. Впервые были применены новые критерии классификации СКВ. Было оценено влияние болезни на показатели удовлетворённости и общего благополучия. Новое направление было определение факторов прогнозирующих легочные поражения. **Решенная научная проблема:** были выявлены типы поражения легких и их корреляция с клинико-лабораторными характеристиками и оценено воздействие болезни на удовлетворенность и общее благополучие пациентов и разработана комплексная модель ведения пациентов с СКВ и патологии легких.

**Теоретическая значимость:** исследование выявило прототип целостной оценки пациентов с СКВ и патологии легких, выделив типы проявлений, инструменты исследования и оценки качества жизни. **Прикладная значимость:** результаты исследования аргументируют информативность инструментов оценки СКВ и современных методов диагностики легочной патологии. **Внедрение в практику:** результаты исследования были применены в учебном процессе на кафедре Внутренних болезней и повседневной практике IV- го отделения Института Кардиологии.

#### SUMMARY

Cebanu Mariana, „**Involvement of respiratory system in systemic lupus erythematosus**” PhD thesis in Medical Sciences, Chisinau, 2015. The work is exposed on 180 pages of typed text and is divided into: introduction, literature review, 5 chapters, conclusions and practical recommendations. Bibliographic index cites 250 literary sources. The thesis is illustrated with 33 tables, 26 figures and 12 appendices. The results of the thesis were published in 30 scientific works, 3 innovator certificates. **Key words:** systemic lupus erythematosus, respiratory system, disease assessment tools, pulmonary function tests, risk factors, quality of life. **Domain of research:** rheumatology. **Aim of the study:** to study the types of respiratory involvement in SLE overlapping with disease activity, duration and the impact on the level of patient satisfaction. **Study objectives:** to highlight the types of respiratory system pathology in patients with SLE; to establish the correlation with clinical symptoms, imaging and immunological markers; to assess the significance of the functional respiratory tests and high resolution computed tomography as methods for early diagnosis of lung pathology; to assess the impact on the level of satisfaction and general psychological well-being, to identify the predictive factors of lung involvement in SLE. **The methodology of scientific research:** is based on questionnaires, clinical and laboratory examination, special studies (imaging, pulmonary function tests and instruments for disease activity measures, disease flares and organ damage) and statistical analysis methods. **The scientific novelty and originality:** in the descriptive study were investigated as a whole the clinical and laboratory particularities of patients with SLE and lung involvement. For the first time were applied the new SLICC (2012) classification criteria for lupus. It was established the impact of disease on quality of life of patients with lung injury by indices of satisfaction and general well-being. A new research direction was to determine the predictive factors for lung involvement in SLE. **The scientific problem solved in the thesis:** the study identified the types of pulmonary impairment and their correlation with clinical and laboratory characteristics and estimated disease impact on satisfaction and general well being of patients with development of an holistic approach to SLE patients with pulmonary involvement. **The theoretical importance of the research:** the study issued an integral prototype of assessment of patients with SLE and lung impairment, highlighting the types of lesions, assessment tools and assessment of quality of life. **Applicative value of the work:** the results of the study have argued the utility and informativity of SLE assessment instruments and modern methods of diagnosis of lung pathology. **Practical implementation:** The research results were used in the training process at the Department of Internal Medicine and in practical work of IV Section of the Cardiology Institute.

**CEBANU MARIANA**

**AFECTAREA SISTEMULUI RESPIRATOR ÎN LUPUSUL  
ERITEMATOS SISTEMIC**

**321.04 REUMATOLOGIE**

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

---

Aprobat spre tipar: 24.08. 2015

Formatul hârtiei: 60x84 1/16

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Tiraj: 40 ex.

Coli de tipar.: 1,8

Comanda nr. 25

---

Centrul Editorial "Depol Promo" SRL,  
str. Independenței 40, MD-2072, or. Chișinău, Republica Moldova,  
tel/fax: 0-22-573432; mob: 069170303