

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616-002.524+616.2

CEBANU MARIANA

**AFECTAREA SISTEMULUI RESPIRATOR
ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC**

321.04 REUMATOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Minodora Mazur,
dr. hab. șt. med.,
profesor universitar,
Departamentul Medicină Internă
Disciplina de medicină internă

Autor:

Cebanu Mariana

CHIȘINĂU, 2015

© Cebanu Mariana, 2015

CUPRINS

ADNOTARE (română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ȘI IMPLICAȚIILE PULMONARE	14
1.1. Definiția, date epidemiologice și criterii de clasificare ale lupusului eritematos sistemic	14
1.2. Conceptul modern al etiopatogeniei lupusului eritematos sistemic	18
1.3. Patternul leziunilor sistemului respirator în lupusul eritematos sistemic	21
1.4. Consemnări asupra manifestărilor clinice și paraclinice ale leziunilor sistemului respirator din lupusul eritematos sistemic	27
1.5. Factorii de risc pentru implicarea sistemului respirator în lupusul eritematos sistemic	36
1.6. Instrumente moderne de evaluare a pacienților cu afectare pulmonară din lupusul eritematos sistemic	39
1.7. Concluzii la capitolul 1	44
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	46
2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu	46
2.2. Metodele generale și speciale de examinare a pacienților	48
2.3. Metodele de analiză statistică a datelor	57
3. PARTICULARITĂȚILE TABLOULUI CLINIC ȘI ALE INDICILOR PARACLINICI LA PACIENȚII CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC DIN LOTUL DE STUDIU	58
3.1. Evaluarea manifestărilor clinice și a indicilor paraclinici la pacienții cu lupus eritematos sistemic din lotul de studiu	58
3.2. Aprecierea activității bolii și a leziunilor organice ireversibile la pacienții cu lupus eritematos sistemic din lotul de studiu	64
3.3. Concluzii la capitolul 3	71
4. CUANTIFICAREA CLINICO-PARACLINICĂ A TIPURILOR DE LEZIUNI ALE SISTEMULUI RESPIRATOR ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC	73
4.1. Parametrii clinico-paraclinici ai pacienților cu lupus eritematos sistemic în funcție de simptomele respiratorii	73
4.2. Caracteristica generală și activitatea bolii pacienților cu lupus eritematos sistemic în funcție de afectarea sistemului respirator	88
4.3. Aprecierea tipurilor implicării sistemului respirator la pacienții cu lupus eritematos sistemic cercetați	93
4.4. Factorii de risc pentru dezvoltarea leziunilor pulmonare la pacienții cu lupus eritematos sistemic	109
4.5. Concluzii la capitolul 4	110

5. EVALUAREA CALITĂȚII VIETII LA PACIENȚII CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC.....	112
5.1. Cuantificarea calității vieții pacienților cu lupus sistemic prin instrumente clinice.....	112
5.2. Aprecierea satisfacției pacienților cu lupus eritematos sistemic	117
5.3. Concluzii la capitolul 5.....	119
SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE	121
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	133
BIBLIOGRAFIE	135
ANEXE	153
Anexa 1 Criteriile de clasificare ale lupusului eritematos sistemic SLICC (2012)	153
Anexa 2 Chestionarul de colectare a datelor	155
Anexa 3 Indicele de activitate a bolii SLEDAI	158
Anexa 4 Indicele de măsurare a activității bolii SLAM	159
Anexa 5 Indicele de lezare a organelor SLICC/ACR Damage Index	162
Anexa 7 Formularul de efectuare a testului de mers timp de 6 minute (6MWT)	164
Anexa 8 Scala de dispnee Borg	165
Anexa 9 Indicele Bunăstării Generale (GWB)	166
Anexa 10 Chestionar Respirator Sf. George (SGRQ)	170
Anexa 11 Forma lungă a chestionarului de apreciere a satisfacției pacientului PSQIII.....	174
Anexa 12 Acte de implementare a inovațiilor	176
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	179
CURRICULUM VITAE	180

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 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, Кишинэу, 2015. Работа представлена на 180 страницах, состоит из введения, 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 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, клиничко-параклиническом обследовании, инструменты измерения активности болезни и оценки поражения органов, статистический анализ. **Научная новизна:** в ходе дескриптивного исследования были описаны клиничко-лабораторные особенности пациентов с СКВ и поражением легких. Впервые были применены новые критерии классификации СКВ. Было оценено влияние болезни на показатели удовлетворенности и общего благополучия. Новое направление было определение факторов прогнозирующих легочные поражения. **Решенная научная проблема:** были выявлены типы поражения легких и их корреляция с клиничко-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 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, 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. **Methodology of scientific research:** is based on questionnaires, clinical and laboratory examination, special studies (imaging, pulmonary function tests and instruments for disease activity measures and organ damage) and statistical analysis methods. **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. **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.

LISTA ABREVIERILOR

Ac. aCL	–	Anticorpi anticardiolipinici
Ac. aADNdc	–	Anticorpi anti ADN dublu catenar
AL	–	Anticoagulantul Lupic
ANA	–	Anticorpi Anti-Nucleari
ATS	–	Societatea Toracică Americană (American Thoracic Society)
BAL	–	Lavaj Bronho-Alveolar
BPI	–	Boala Pulmonară Interstițială
C3, C4	–	Fracțiile complementului C3, C4
CIC	–	Complexe Imune Circulante
CVF	–	Capacitatea Vitală Forțată
DLCO	–	Capacitatea Pulmonară de Difuziune a Monoxidului de Carbon
DZ	–	Diabet Zaharat
EcoCG	–	Ecocardiografia
EULAR	–	Liga Europeană împotriva Reumatismului (European League Against Rheumatism)
GCS	–	Glucocorticosteroizi
GLADEL	–	Grupul Latino-American de Studiu al Lupusului (Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)
GWB	–	Starea Generală de Bine (General Well Being)
HRCT	–	Tomografia Computerizată de Înaltă Rezoluție (High Resolution Computed Tomography)
HTA	–	Hipertensiune Arterială
HTPA	–	Hipertensiune Pulmonară Arterială
IMC	–	Indexul Masei Corporale
LES	–	Lupus Eritematos Sistemic
LUMINA	–	Lupus în Minorități, Natura vs. Formare (LUPus in Minorities, NATure vs. Nurture)
MGA	–	Evaluarea Globală de către Medic (Medical Global Assessment)
OMS	–	Organizația Mondială a Sănătății
PCR	–	Proteina C Reactivă
PsAP	–	Presiunea Sistolică la Artera Pulmonară
PSQ	–	Chestionarul de satisfacție a Pacientului (Patient Satisfaction Questionnaire)
SaO ₂	–	Saturația sângelui arterial cu O ₂
SAFL	–	Sindrom antifosfolipidic
SGRQ	–	Chestionar Respirator Sf. Gheorge (Saint George's Respiratory Questionnaire)
SLAM	–	Măsurarea Activității Lupusului Sistemic (Systemic Lupus Activity Measure)
SLEDAI	–	Indicele Activității LES (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)
SLICC	–	Clinicile Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)
SLICC/ACR	–	Indicile de Lezare a Clinicilor Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index)
DI	–	
SLS	–	Sindromul plămânului redus (Shrinking Lung Syndrome)
SR	–	Sistemul Respirator
TEAP	–	Tromboembolia Arterei Pulmonare
TFP	–	Teste Funcționale Pulmonare
VAS	–	Scala vizual analogică (Visual Analog Scale)
VEMS	–	Volumul Expirator Maxim pe Secundă
6MWT	–	Testul de mers de 6 minute (6Minute Walk Test)

INTRODUCERE

Actualitatea temei. Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună, de etiologie necunoscută, considerată a fi multifactorială, ce se caracterizează prin afectare multisistemică eterogenă, dezvoltată pe fondul proceselor de imunoreglare imperfecte, determinate genetic și asociate cu producerea unui spectru larg de autoanticorpi [73].

În literatura de specialitate, datele despre prevalența și incidența lupusului eritematos sistemic sunt prezentate pe larg în funcție de etnie, rasă și aria geografică. La nivel global, prevalența raportată variază de la 20 la 70 cazuri la 100 mii populație, iar incidența – de la 1 la 10 cazuri la 100 mii populație/an [195]. 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] constatându-se o creștere comparativ cu anul 2012 – de 18,9 cazuri la 100 mii populație. Creșterea numărului de pacienți cu LES constituie o problemă globală, cu impact asupra calității vieții pacienților și consecințe socioeconomice importante [71]. 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 [145]. Complexitatea LES este determinată de posibilitatea de a afecta orice sistem de organe, indiferent de vârstă/sex/rasă, având o prezentare clinică variabilă [149].

Sistemul respirator este implicat în procesul patologic din LES la ambele sexe, însă cu o frecvență mai mare la bărbați [18], la care lupusul tinde să aibă o evoluție mai severă, cu o incidență mai mare a serozitelor și implicărilor pulmonare, pacienții având o vârstă mai înaintată la momentul diagnosticului și o rată mai mare a mortalității la 1 an, comparativ cu femeile [37]. Identificarea gradului de prevalență reală a implicării pulmonare în LES este dificilă, fiind complicată de incidența înaltă a infecțiilor pulmonare și a formelor asimptomatice, însă studiile necroptice ale pacienților cu LES atestă o incidență de circa 80% [200] – mult mai mare decât cea manifestată clinic.

Analiza cercetărilor efectuate a evidențiat că studiile largi, de referință [36, 194] ale pacienților cu LES, au abordat doar tangențial problema implicării pulmonare, însă studiile mici din diferite țări prezintă o incidență de la 40 la 70% [227, 216, 59], subliniind faptul că este o problemă în evoluție, odată cu creșterea ratei de supraviețuire a pacienților cu LES [36]. Cu toate acestea, datele prezentate sunt dificil de generalizat din cauza eterogenității populației studiate, a numărului de pacienți incluși și a metodelor de cercetare diferite.

Din cauza variabilității înalte a formelor de prezentare clinică și a patogeniei încă puțin studiate, nu există o clasificare unică a manifestărilor pulmonare în LES, însă tentative au fost

efectuate de mai mulți autori, datele fiind controversate [50, 187, 137, 98]. Clasificarea anumitor manifestări pulmonare, descrise în LES, prezintă controverse, care reflectă că deocamdată sunt insuficiente informații despre mecanismele implicării pulmonare în lupus, ceea ce face necesară studierea aprofundată a acestor manifestări cu potențial letal pentru pacienții lupici.

Manifestările pulmonare atribuite lupusului pot afecta orice compartiment al sistemului respirator [137, 200]. Carmier D. et al. le-au clasificat în funcție de structurile anatomice implicate [50], iar Pego-Reigosa J. et al. clasifică leziunile pulmonare ca primare și secundare [188]. Pleurita cu sau fără epanșament pleural și infecțiile pulmonare sunt cele mai frecvente manifestări din ambele categorii (primare și secundare). 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 tratamentul cu imunosupresante, care progresează spre fibroză pulmonară în 10% dintre cazuri cu o rată a mortalității de circa 1% cazuri [188]. Manifestările pleuro-pulmonare ale LES variază ca severitate de la durere pleurală minimă, în pleurită, până la complicații care pun în pericol viața pacientului, ca hemoragia alveolară difuză și tromboembolia pulmonară. Multe dintre aceste anomalități se prezintă nespecific cu durere toracică la inspirație profundă, dispnee, tuse, febră sau hemoptizie și necesită investigații complexe, pentru a determina etiologia lor [138]. Asocierea afectării sistemului respirator în LES are tendința de a complica evoluția bolii, constituind o cauză majoră de morbiditate și mortalitate [147]. Depistarea precoce a patologiei pulmonare la un pacient cu LES este de o importanță majoră, condiționată de faptul că tratamentul variază de la imunosupresia agresivă, pentru pneumonita lupică, până la administrarea anticoagulantelor, în cazul asocierii sindromului antifosfolipidic, iar în cazurile în care se suspectează o etiologie infecțioasă, se impune reducerea imunosupresiei la începerea tratamentului antimicrobian [138].

Diagnosticul afectării sistemului respirator prezintă mari dificultăți, leziunile fiind încă puțin cunoscute. Studiile precedente s-au focusat în mod particular asupra pacienților simptomatici și în majoritatea cazurilor au utilizat doar spirometria [50], însă studiile recente au evidențiat prezența fibrozei interstițiale difuze la tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) la 38% din pacienții asimptomatici cu radiografie pulmonară normală [101], în prezent, tot mai multe studii pe pacienți neselectați cu LES demonstrează prezența diverselor anomalii ale testelor funcționale pulmonare [27]. Cercetări recente au evidențiat și o diminuare a capacității pulmonare de difuzie a monoxidului de carbon (DLCO) la pacienții cu lupus pulmonar, însă

rezultatele au fost obținute pe loturi mici de pacienți. Din cele relatate, putem deduce că o radiografie pulmonară normală nu exclude diagnosticul, iar utilizarea unor metode mai sensibile, ca testarea funcției pulmonare, este indispensabilă, ambele fiind metode prețioase de evaluare a afectării pulmonare. Varietatea manifestărilor clinice ale LES determină complexitatea maladiei și solicită o abordare multiaspectuală a pacientului, aplicând criterii sensibile pentru identificarea formelor precoce și prevenirea complicațiilor, inclusiv la nivel pulmonar. În studiul longitudinal multiethnic – LUMINA [18], implicarea plămânilor la debutul LES a fost identificată de la 0,3 la 3% dintre pacienți, aceasta fiind observată mai târziu în evoluția bolii [50], de asemenea, a fost pusă în evidență rata cumulativă de implicare pulmonară la 5 și la 10 ani de evoluție a LES de 7,6% și respectiv 11,6%. Afectarea pulmonară s-a asociat mai tardiv în evoluția bolii la pacienții cu fotosensibilitate și ulcere orale prezente la debut. În această viziune, o direcție nouă de cercetare a sistemului respirator la pacienții cu LES, se prezintă identificarea factorilor predictivi în instalarea leziunilor pulmonare pe durata evoluției bolii, prin utilizarea instrumentelor clinice specifice și a tehnologiilor performante de diagnostic [36]. 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 de zi cu zi, asupra stării generale și satisfacției pacientului [71]. Din analiza datelor afișate am conchis că o cercetare complexă a implicării sistemului respirator, în funcție de durata și activitatea LES, prin instrumente clinice validate și cercetări paraclinice performante, este necesar a fi efectuată.

Reieșind din cele expuse, **scopul** cercetării 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.

Pentru realizarea acestui deziderat ne-am propus un set de **obiective** investigaționale:

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. Aprecierea impactului patologiei pulmonare asupra nivelului de satisfacție și a indicelui de bunăstare psihologică generală la pacienții cu lupus eritematos sistemic.
5. Evidențierea factorilor predictivi ai instalării leziunilor pulmonare în lupus eritematos sistemic.

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 a lucrării. Prin evidențierea particularităților clinico-paraclinice ale LES, ca maladie cronică, studiul a emis prototipul sistemului de evaluare complexă a pacienților cu LES și afectare pulmonară, stabilind tipurile de manifestări respiratorii, instrumentele de evaluare a bolii și estimare a calității vieții, valorificând abordarea holistică a pacienților, ceea ce reprezintă 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 (testelor funcționale pulmonare, tomografia computerizată de înaltă rezoluție), precum și a chestionarelor de apreciere a calității vieții și satisfacției de serviciile medicale.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

- identificarea particularităților clinico-paraclinice și aprecierea metodologiei de evaluare a pacientului cu afectarea sistemului respirator din cauza lupusului eritematos sistemic;
- valorificarea informativității testelor funcționale pulmonare și a metodelor imagistice în diagnosticul precoce al implicării sistemului respirator în LES;
- determinarea factorilor de risc ai afectării pulmonare la pacienții cu LES;
- 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 33rd Balkan Medical Week And The Days Of The Central Military Emergency University Hospital. București, România, 2014; The 9th European Lupus Meeting. Atena, Grecia, 2014; Annual European Congress of Rheumatology – EULAR. Paris, Franța, 2014; The 5th 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.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința Departamentului Medicină Internă, Disciplina de medicină internă a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (procesul-verbal nr. 6 din 23.12.2014) și la Seminarul științific de profil 321.04 – Reumatologie (procesul-verbal nr. 3 din 18.05.2015).

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

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

Sumarul compartimentelor 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 literare. Teza este ilustrată cu 33 de tabele, 26 de figuri și 12 anexe.

În **Capitolul 1** am realizat o analiză a datelor expuse în literatura de specialitate în ceea ce privește LES și afectarea sistemului respirator. Sunt descriși principalii factori de risc în dezvoltarea LES și unele aspecte etiopatogenetice. Sunt descrise tipurile de implicare a sistemului respirator întâlnite în LES. S-a accentuat asupra patternului leziunilor pulmonare, mecanismelor de dezvoltare și consecințele lor clinice. Sunt relatate criteriile de clasificare noi ale LES, argumentarea evaluării parametrilor clinici, funcționali și ai calității vieții.

În **Capitolul 2** sunt descrise design-ul studiului, metodele de investigare, caracteristica generală a pacienților incluși în studiu și metodele de analiză statistică aplicate. Materialul acumulat a fost analizat statistic, utilizând programele Microsoft Excel și MedCalc.

În **Capitolul 3** sunt analizate și descrise, în figuri și tabele, rezultatele acumulate în cadrul cercetării efectuate asupra întregului lot de pacienți. Sunt apreciate caracterele clinico-paraclinice ale pacienților cu LES și interpretate datele evaluării prin instrumente clinice.

În **Capitolul 4** sunt prezentate comparativ rezultatele investigațiilor clinico-paraclinice ale pacienților cu LES și rezultatele investigațiilor privind afectarea sistemului respirator. Sunt redate abordările de diagnostic aplicate la pacienții din lotul de studiu și prezentate rezultatele analizei factorilor de risc pentru implicarea pulmonară.

În **Capitolul 5** a fost evaluat impactul afectării sistemului respirator asupra activității zilnice, asupra stării generale de bine și a satisfacției de serviciile medicale.

Sinteza rezultatelor obținute este un compartiment de analiză și deliberări argumentate asupra rezultatelor investigațiilor proprii confruntate cu evidențele și opiniile expuse în literatura de specialitate cu referire la domeniul abordat.

1. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ȘI IMPLICAȚIILE PULMONARE

1.1. Definiția, date epidemiologice și criterii de clasificare ale lupusului eritematos sistemic

Lupusul eritematos sistemic este o maladie autoimună, de etiologie neidentificată, multifactorială, caracterizată prin afectarea multisistemică eterogenă și producerea unui spectru larg de autoanticorpi [73].

În literatura de specialitate, datele despre prevalența și incidența lupusului eritematos sistemic sunt prezentate în limite largi în funcție de etnie și aria geografică. La nivel global, prevalența raportată variază de la 20 la 70 cazuri la 100 mii populație, iar rata incidenței anuale – de la 1 până la 10 cazuri la 100 mii populație/an [195]. Rezultatele recent publicate, ale studiului epidemiologic din Georgia, care a avut ca scop furnizarea datelor pentru populația caucaziană, relevă o incidență anuală a LES de 5,6 cazuri la 100 mii populație/an și o prevalență estimată de 74,4 cazuri la 100 mii populație [155].

Datele prezentate de Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova, asupra morbidității populației prin afecțiunile țesutului conjunctiv, relevă în cadrul acestui grup o incidență a LES, estimată la sfârșitul anului 2013, de 2,6 cazuri la 100 mii populație/an și o prevalență de 20,9 cazuri la 100 mii persoane [1], constatându-se o creștere comparativ cu anul 2012, când a fost estimată o prevalență de 18,9 cazuri la 100 mii persoane.

Conform studiului din Rochester, Minesota, incidența lupusului a crescut de patru ori în perioada dintre anii 1950-1992 [231]. Creșterea incidenței raportate poate fi o reflectare a unei combinații de factori, ce include atât creșterea frecvenței bolii, modificarea demografică a populației, creșterea la nivel global a eforturilor de identificare a cazurilor de LES, cât și detectarea formelor mai ușoare de boală [156]. Majorarea numărului de pacienți cu LES constituie o problemă medicală importantă, cu impact asupra calității vieții pacienților și consecințe socioeconomice importante [71].

Dificultățile estimării prevalenței și incidenței LES rezidă și în faptul că acestea variază în funcție de factorul gender, regiunea geografică și apartenența etnică sau rasială. Din analiza literaturii afișate am dedus că prevalența LES este de circa trei-patru ori mai mare în populația afro-americană, asiatică și hispanică, comparativ cu rasa albă [127], cu toate acestea însă, LES este întâlnit mai rar la persoanele de rasă negroidă în Africa, ce se poate explica prin interacțiunea mai multor factori sau printr-o posibilă subdiagnosticare a bolii.

Lupusul eritematos sistemic manifestă o predominanță la femei, cu vârful incidenței în perioada vârstei fertile și în plină activitate profesională, iar gradul de predominare se schimbă odată cu înaintarea în vârstă. Raportul femei/bărbați constituie 10-15:1 la adulții tineri și 3:1 la

pacienții cu debutul bolii la vârsta de după 50-60 ani [145]. La bărbați, lupusul tinde să aibă o evoluție mai severă, cu o incidență mai mare a serozitelor și implicărilor pulmonare, însă cu o incidență mai mică a rash-ului malar, fotosensibilității, alopeciei, fenomenului Raynaud, manifestărilor neuro-psihiatrice și a nefritei lupice, având o vârstă mai mare la momentul diagnosticului și o rată mai mare a mortalității la un an, comparativ cu femeile [37].

Complexitatea și imprevizibilitatea bolii au impact asupra vieții sociale, precum și asupra activității profesionale a pacientului. Conform datelor EULAR, 65% dintre pacienții cu LES au debutul bolii la o vârstă aptă de muncă, între 16 și 55 de ani, și numai 20% – până la 16 ani, și doar 15% după vârsta de 55 de ani, fiind mai frecventă în rândul populației urbane, comparativ cu cea rurală [37].

Prin multitudinea manifestărilor clinice ale bolii, LES este o provocare pentru clinicieni, variind de la o implicare articulară și/sau cutanată ușoară, până la leziuni severe ale organelor de importanță vitală, printre care și a sistemului respirator [73]. Diagnosticul lupusului poate fi dificil și se bazează pe o constelație de semne și simptome caracteristice, precum și pe modificările de laborator, încadrate în contextul clinic. Pentru a facilita procesul de diagnostic, în 1971 Colegiul American de Reumatologie (ACR) a dezvoltat primele criterii de clasificare ale lupusului eritematos sistemic [63]. Din 74 de manifestări ale LES, 14 au fost selectate în calitate de criterii finale. Dintre acestea, trebuiau să fie prezente cel puțin 4 criterii, pentru a fi stabilit diagnosticul de LES, independent dacă ele au apărut simultan sau succesiv. Este de remarcat faptul că aceste criterii au inclus prezența celulelor lupice și rezultatul fals pozitiv al testului la sifilis, însă nu au inclus anticorpii antinucleari (ANA) și anti-ADN dublu catenar, deoarece aceste teste încă nu au avut utilizare largă la momentul elaborării criteriilor [73]. Acest fapt a dus la emiterea, în 1982, a criteriilor ACR revizuite, ce au inclus noile teste imunologice, biopsia cutanată și renală, ca potențiale variabile noi [223]. Setul final de criterii a inclus 11 elemente, dintre acestea, pentru stabilirea diagnosticului de LES, era necesară prezența a 4 dintre ele. Dintre elementele propuse, cinci erau constituite din mai multe componente: serozitele, dereglările renale, neurologice, hematologice și imunologice. Analiza repetată a determinat că cele patru criterii muco-cutanate originale (rash-ul malar și discoid, fotosensibilitatea și ulcerele orale) trebuie să rămână independente. Fenomenul Raynaud și alopecia au fost eliminate din criteriile originale, din cauza sensibilității și specificității joase, de asemenea, a fost luată decizia de a nu include în criterii examenul histopatologic al tegumentelor și rinichilor, deoarece, în opinia cercetătorilor, aceste teste erau rar efectuate de medici. Unele dintre criterii au fost revizuite pentru precizarea descriptorilor. Astfel, artrita a primit descriptorul „non-erozivă” și a fost specificată necesitatea implicării în procesul patologic a mai mult de o articulație. Definirea

proteinuriei a fost modificată de la $> 3,5$ g/zi (criteriile 1971) la $>0,5$ g/zi în criteriile revizuite. Noile criterii au incorporat testele serologice pentru ANA, anti-ADNdc și anticorpii anti-Smith (anti-Sm). Testarea anticorpilor ANA a constituit un punct de dezbatere pentru investigatori, deoarece, în pofida sensibilității înalte pentru LES, aceștia prezintă o specificitate relativ joasă, de doar 50%. Totuși, criteriile astfel reformulate, au demonstrat o sensibilitate și o specificitate remarcabilă de 96%, când au fost testate în populația în baza căreia au fost elaborate, însă, aplicate asupra populațiilor separate de pacienți cu LES, sclerodermie și dermatomiozită, valorile au fost mai joase, având o sensibilitate de 83% și o specificitate de 89% [73].

În 1997, criteriile de clasificare ale LES au fost revizuite pentru o a doua oară, cu scopul de a încadra cunoștințele noi despre asocierea anticorpilor antifosfolipidici în LES și excluderea celulelor LE din criterii. Anticorpii antifosfolipidici au fost definiți prin prezența anticorpilor anticardiolipinici de tip IgG sau IgM, testul pozitiv la anticoagulantul lupic (LA) sau testul fals-pozitiv pentru sifilis [119]. În pofida faptului că criteriile ACR revizuite în 1997 sunt în prezent pretutindeni acceptate și utilizate, ele nu au fost validate și conțin multiple constrângeri, care limitează utilizarea lor în practica clinică [73]. Din aceste considerente, în 2004, un grup internațional de cercetători, reuniți sub denumirea de Clinicile Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic (Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC) a revizuit criteriile ACR și a elaborat criterii noi [190, 62, 77, 138, 168, 191]. Evaluarea unui eșantion de 716 pacienți cu LES și a unui lot de control a permis grupului de experți ai SLICC să selecteze 11 criterii clinice și 6 imunologice pentru a fi incluse în noile criterii de clasificare SLICC/ACR, care au fost validate în 2012. Diferențele majore dintre criteriile noi (SLICC) și cele vechi (ACR) au implicat mai multe aspecte ce au constatat în faptul că rash-ul malar și fotosensibilitatea nu mai reprezintă elemente separate, datorită asocierii lor frecvente. Un criteriu unic este lupusul cutanat, atât forma acută, cât și subacută, pe când rash-ul discoid și celelalte forme cronice ale lupusului cutanat, neincluse în criteriile de clasificare ACR, reprezintă un criteriu separat. Alopecia necicatriceală a fost reintrodusă în criteriile noi, ca și în criteriile originale din 1971. Criteriul „artrita non-erozivă” a fost redefinit, deoarece unele artrite din LES, de fapt pot fi și erozive, iar radiografiile nu mai sunt un element obligatoriu. Tumefierea articulară asociată cu redoarea matinală de 30 de minute, pot fi calificate ca manifestare ale artritei din LES, necesitând însă excluderea altor cauze ale acesteia. Afectarea renală a fost completată cu includerea măsurării raportului dintre proteinurie și creatinină, fără necesitatea colectării urinei timp de 24h, fiind mai ușor de realizat [60, 91]. Un aspect important al criteriilor SLICC, a fost includerea ca un criteriu independent pentru clasificarea LES a nefritei lupice, confirmate prin biopsia renală și descrisă în corespundere cu clasificarea nefritei lupice a

Societății Internaționale a Nefrologilor din 2003, în prezența anticorpilor ANA sau/și anti-ADNdc [242]. Criteriile neurologice au fost extinse pentru a include un număr mai mare de manifestări neurologice ale LES [17]. Anomaliile hematologice au fost divizate în trei constituenți: anemia hemolitică, leucopenia/limfopenia și trombocitopenia și este suficientă determinarea cel puțin o dată a valorilor anormale. Criteriile imunologice reflectă acumularea cunoștințelor noi despre anomaliile serologice în LES. Anticorpilor ANA rămân nemodificați în SLICC, pe când ceilalți anticorpi, incluși în criteriile ACR (1997), au fost separați în criterii independente în versiunea nouă: anti-ADNdc, anti-Sm, anticoagulatul lupic, testul fals pozitiv la sifilis și anticorpilor anticardiolipinici, astfel fiecare dintre ei pot contribui la stabilirea diagnosticului LES. De asemenea, membrii SLICC au decis, în consens, adăugarea în criteriile noi a titrului scăzut al fracțiilor complementului (C3, C4, CH50), reflectând contribuția lor în patogenia LES [73].

Astfel, criteriile SLICC au ca scop creșterea relevanței clinice, permițând identificarea mai multor pacienți cu lupus decât criteriile ACR, având o sensibilitate mai mare – 97% vs. 83% ($p < 0,01$) și o specificitate nesemnificativ mai mică – 84% vs. 96% ($p < 0,01$), comparativ cu criteriile ACR (1997). Pentru clasificarea pacienților cu LES, este necesară prezența a cel puțin 4 dintre criterii, dintre care minim unul clinic și unul imunologic sau prezența nefritei lupice, confirmate prin biopsie renală, în prezența anticorpilor anti-ADNdc sau ANA [191].

Manifestările clinice de la debut sau forma de prezentare a LES variază la diferiți pacienți cu lupus, însă, luate împreună, datele afișate ale mai multor studii descriptive [80, 85, 118, 193, 54, 93, 194] raportează o incidență cumulativă diferită a semnelor și simptomelor (Tabelul 1.1.).

Deși este dificil de estimat frecvența exactă a acestor manifestări, putem observa din tabel că, cele mai comune forme de primă manifestare a LES sunt date de simptomele constituționale (febră, fatigabilitate, scădere ponderală), manifestările cutanate (rash malar, alopecie) și articulare (artrite/artralgii). Fiecare dintre aceste manifestări este prezentă la cel puțin jumătate dintre pacienții cu LES la debutul bolii. Markerii serologici, inclusiv anticorpilor anti-ADNdc și ANA, sunt detectați cu o incidență mai mică la debutul bolii, deși fiecare dintre ei poate reprezenta punctul-cheie în stabilirea diagnosticului veridic. Mai frecvent aceste manifestări apar cu timpul, odată ce boala evoluează [72]. De notat că, în studiul multiethnic LUMINA, cea mai frecventă manifestare la debutul LES, a fost artrita (34,5%), urmată de fotosensibilitate (18,8%), iar anticorpilor antinucleari (ANA) pozitivi au avut o incidență mai mică (14,2%) [19].

Implicarea pulmonară la debut a fost identificată de la 0,3 la 3% dintre pacienți, aceasta fiind diagnosticată, de obicei, mai târziu în evoluția bolii [200]. Mai mult de atât, Cervera R. et

al. au comparat manifestările pulmonare precoce și tardive la un grup de 1000 de pacienți și au constatat că majoritatea au apărut cel mai frecvent în decursul primilor 5 ani [54].

Tabelul 1.1. Frecvența diferitor manifestări ale lupusului eritematos sistemic

Manifestări	Frecvența
Simptome constituționale (fatigabilitate, febră, scădere ponderală)	90%-95%
Manifestări muco-cutanate (rash malar, alopecie, ulcere orale, leziuni discoide)	80%-90%
Manifestări musculo-scheletale (artrite/artralгии, necroză avasculară, miozite etc.)	80%-90%
Serozite (pleurite, pericardite, peritonite)	50%-70%
Implicare pulmonară	0,5-3%
Glomerulonefrite	40%-60%
Manifestări neuropsihiatrice (deregări cognitive, depresie, psihoze, convulsii, AVC, neuropatii periferice etc.)	40%-60%
Citopenii autoimune (anemie, trombocitopenii, leucopenie)	20%-30%
Manifestări serologice:	
ANA	87-99%
Anti-ADNdc	28-90%
C3 diminuat	31-59%
Anti-Sm	6-48%
Anti-SSA (Ro)	18-49%
Anti-RNP	13-51%
Ac. anticardiolipinici IgG	15-51%
Ac. anticardiolipinici IgM	9-41%

Notă: [54, 80, 85, 93, 118, 193, 194]

Deși în prezent nu există predictorii clinici sau serologici certți, care ar permite diagnosticarea LES într-un stadiu incipient, există dovezi că la 88% dintre pacienți cel puțin unul dintre autoanticorpi (mai frecvent ANA) este prezent în medie cu 3,3 ani înaintea diagnosticării LES [24].

Variatatea manifestărilor clinice determină complexitatea LES și solicită o abordare poliaspectuală a pacientului, aplicând criterii noi, sensibile pentru identificarea precoce a bolii, inițierea tratamentului adecvat și prevenirea complicațiilor pe termen lung.

1.2. Conceptul modern al etiopatogeniei lupusului eritematos sistemic

Cunoștințele despre etiopatogenia lupusului eritematos sistemic au evoluat mult în decursul ultimilor decenii, identificându-se factori noi, ce contribuie la instalarea bolii. Etiologia LES include interacțiunea dintre factorii genetici și de mediu, care duc la o dereglare ireversibilă a toleranței imunologice, manifestate printr-un răspuns imun împotriva antigenelor nucleare proprii [37]. Datorită studiilor largi ale genomului uman, rata descoperirii genelor asociate LES a crescut considerabil în ultimii ani, confirmând importanța genelor responsabile de răspunsul imun și inflamație (HLA-DR, PTPN22, STAT4, TNF, AIP3, C2, C4, CIq, ș.a.), repararea ADN-ului (TREX1), aderarea celulelor inflamatorii la endoteliu (ITGAM) și răspunsul tisular la lezare

(KLK1, KLK3) [68]. Conform datelor recent publicate, gena STAT4, reprezintă nu doar un factor de risc genetic pentru LES, dar a fost asociată și cu o evoluție mai severă a bolii [247, 224]. Studiile unice, care s-au ocupat cu cercetarea markerilor genetici ai LES, au acordat mai puțină atenție implicărilor pulmonare, totuși au fost identificate atât haplotipuri protective, cât și de risc pentru afectarea sistemului respirator în LES [199]. Cu toate acestea, factorii genetici determinați nu explică cu desăvârșire de ce anumiți pacienți dezvoltă afectări pulmonare, în timp ce alții nu. Ca rezultat, mai mulți factori de mediu au fost considerați potențiali triggeri pentru a explica de ce LES are așa o prezentare pulmonară variabilă [137].

Cercetările recente au evidențiat că riscul pentru apariția LES poate fi influențat și de așa-numitul efect epigenetic, care se referă la moștenirea modificărilor de expresie a genelor, cauzate de alte mecanisme decât modificarea secvenței bazelor purinice în structura ADN-ului și anume metilarea ADN-ului și modificările post-translaționale ale histonelor, care pot fi atât moștenite, cât și dobândite în urma acțiunii factorilor de mediu [74, 109]. Diferențele în statutul de metilare a genelor pot explica discordanța în apariția LES la unii gemeni monoziagoți [128], ceea ce a dus la ipoteza că mecanismele epigenetice pot reprezenta veriga lipsă între interacțiunea factorilor de risc genetici și cei de mediu [128].

În literatura de specialitate, factorii de mediu cei mai asociați cu declanșarea LES sunt razele ultraviolete (UV), medicamentele demetilatoare și infecțiile virale [37].

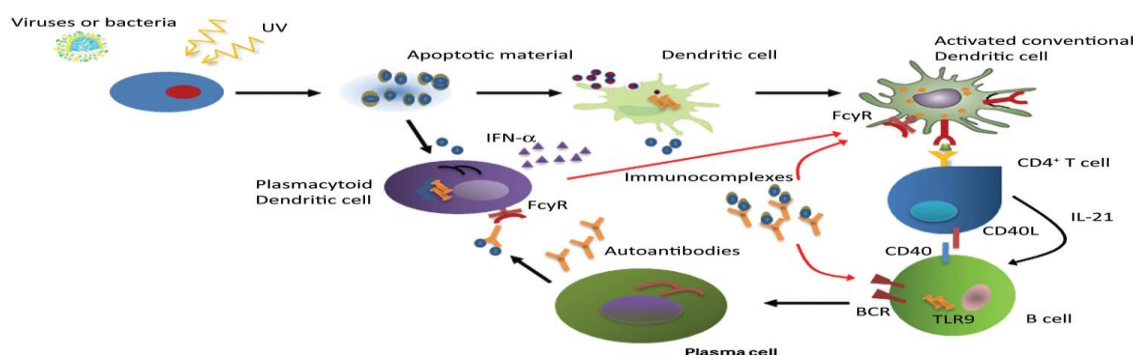
Apariția manifestărilor cutanate după expunerea la soare, a fost observată încă de la primele descrieri ale lupusului eritematos sistemic în secolul al XIX-lea [114]. Mecanismele autoimune, responsabile de acutizările bolii după expunerea la RUV nu sunt complet elucidate, însă studiile experimentale au arătat că razele UV sunt un inhibitor puternic al metilării ADN-ului în celule T CD4 +, provocând autoreactivitatea lor cu inducerea apoptozei keratinocitelor și producția de autoanticorpi [114]. Fagocitarea veziculelor apoptotice de către celulele dendritice este considerat un pas precoce în producerea răspunsului umoral antinucleosomal în lupus. Studiile epidemiologice de evaluare a efectului expunerii la soare în diferite zone geografice și variații sezoniere, au demonstrat rezultate inconsistente [114], rămânând în continuare un teren de cercetare.

Infecțiile virale, în special cu virusul Epstein–Barr, au fost identificate ca potențiali factori de risc pentru apariția lupusului. Virusul se poate găsi în interiorul celulei și interacționa cu celulele B, stimulând producerea de α interferon (IFN α) de către celulele plasmocitare dendritice, sugerând ipoteza că nivelurile elevate ale IFN α din lupus se pot datora controlului aberant al infecției virale cronice [129].

Studiile din ultimii ani au stabilit faptul că anumite medicamente induc formarea de autoanticorpi, însă un număr semnificativ de pacienți nu dezvoltă semne clinice de boală autoimună [37, 158, 232]. Au fost raportate peste 100 de medicamente capabile de a induce lupusul medicamentos, inclusiv un număr de agenți biologici și antivirali noi [203]. Deși patogeneza lupusului indus medicamentos nu este pe deplin elucidată, o predispoziție genetică poate juca un anumit rol în cazul unor medicamente, în special acelea care sunt metabolizate prin acetilare, cum ar fi procainamida, izoniazida și hidralazina, cu un risc mai mare de apariție a bolii la pacienții acetilatori lenți. Aceste medicamente pot modifica expresia genelor în celulele T CD4+ prin inhibarea metilării ADN-ului, promovând astfel autoreactivitatea [37].

Este bine cunoscut rolul hormonilor estrogeni și riscul pentru lupus. În studiul efectuat de Sanchez-Guerrero et al., utilizarea contraceptivelor orale a fost asociată cu un risc crescut (RR=1,9) de a dezvolta LES, comparativ cu femeile care nu le-au utilizat niciodată. Utilizarea lor însă nu a fost asociată cu exacerbarea LES la femeile cu boala deja stabilită [211]. Aceasta ridică întrebări referitor la utilizarea estrogenilor în LES pentru contracepția orală sau terapia de substituție hormonală la femeile în post-menopauză [39].

Patogeneza LES implică o multitudine de celule și molecule, care participă în apoptoză și răspunsul imun înnăscut și dobândit, ilustrat schematic în Figura 1.1.



Notă: Reprodus din: EULAR Textbook on Rheumatic Diseases [37]

Fig. 1.1. Mecanismul etiopatogenetic al formării autoanticorpilor în LES.

După cum putem observa, în LES, toate căile duc la o producție endogenă a IFN α , mediată de acizii nucleici. Creșterea producției de autoantigene în timpul apoptozei (spontan și/sau cauzate de razele UV), reducerea eliminării sau dereglarea captării și prezentării lor, reprezintă mecanismele inițierii răspunsului autoimun. Nucleozomii conțin liganzi endogeni, care se pot lega de receptorii moleculelor patogene, încorporați în veziculele apoptotice și promovând activarea celulelor dendritice (CD) și a limfocitelor B cu producția de IFN α și respectiv de autoanticorpi. Receptorii celulari de suprafață, cum ar fi receptorii celulelor B

(BCR) și receptorii Fc (FcRIIa), facilitează procesul de endocitoză a acizilor nucleici, care conțin material sau complexe imune și legarea de receptorii endosomali ca Toll-like receptors (TLRs). În stadiile incipiente ale bolii, când autoanticorpii și complexe imune încă nu s-au format, peptidele precum LL-37, eliberate de țesuturile deteriorate și neutrofilele extratisulare, se pot lega de acizii nucleici blocând degradarea lor și facilitând astfel endocitoza și stimularea TLR-9 din celulele CD. Creșterea cantităților de acizi nucleici endogeni apoptotici stimulează producerea de IFN și promovează autoimunitatea prin dereglarea toleranței la antigenele proprii (self). Producția de autoanticorpi de către celulele B în LES derivă din disponibilitatea antigenelor endogene și depinde de participarea celulelor T, care mediază interacțiunea receptorilor de suprafață (CD40L/CD40) și citokine (IL-21). Complexele imune ce conțin cromatină stimulează puternic celulele B, datorită combinării receptorilor BCR și TLR. Odată inițiat, răspunsul inflamator este amplificat și susținut de complexe imune, ducând la leziuni tisulare [37]. Complexitatea mecanismelor patogenetice în LES, are ca consecință producerea unui spectru larg de autoanticorpi și o prezentare clinică variabilă, ce face dificil diagnosticul cu precizie, mai ales în cazul suprapunerii altor sindroame (overlap) sau a maladiei nediferențiate a țesutului conjunctiv, care prezintă simptome comune cu LES, inclusiv de afectare a sistemului respirator.

1.3. Patternul leziunilor sistemului respirator în lupusul eritematos sistemic

Afectarea sistemului respirator în cadrul LES are tendința de a complica evoluția bolii, constituind o cauză majoră de morbiditate și mortalitate [146]. Datorită variabilității înalte a formelor de prezentare clinică și patogeniei încă puțin studiate, nu există o clasificare unică a manifestărilor pulmonare în LES, însă tentative au fost efectuate de mai mulți cercetători, datele fiind însă controversate [50, 187, 137, 98]. Astfel, Pego-Reigosa J. et al. clasifică leziunile pulmonare ca primare (datorate lupusului) și secundare (datorate altor condiții) [187]. Manifestările pulmonare atribuite lupusului pot fi acute și cronice și pot afecta orice compartiment al sistemului respirator [137, 200], iar Carmier et al. le-au clasificat în funcție de structurile anatomice implicate în 5 grupe, ce includ: 1. afectarea pleurei (pleurite și/sau efuzie pleurală); 2. afectarea parenchimului pulmonar (pneumonita acută lupică, boala pulmonară interstițială); 3. afectarea vaselor pulmonare (hipertensiunea pulmonară arterială, hemoragia alveolară difuză, embolia pulmonară (boala tromboembolică), hipoxemia acută reversibilă); 4. afectarea diafragmei sau sindromul de plămân redus; 5. afectarea căilor aeriene superioare și inferioare [50]. Cauzele secundare de afectare a plămânilor în lupus sunt atribuite, cel mai frecvent, infecțiilor și mai rar toxicității medicamentoase. Unele manifestări pulmonare descrise

în lupus prezintă controverse, de ex. sindromul de detresă respiratorie acută al adultului este atribuit la manifestările secundare (ca complicație a pneumonitei acute lupice, hemoragiei alveolare, sindromului antifosfolipidic catastrofic sau sepsisului) [98], iar în lucrarea lui Pego-Reigosa (2009), acesta se regăsește printre afecțiunile parenchimului pulmonar, de rând cu hemoragia alveolară difuză. Aceste incertitudini reflectă faptul că deocamdată sunt cunoscute puține date despre mecanismele implicării pulmonare în lupus, ceea ce face necesară studierea aprofundată a acestor manifestări cu potențial fatal pentru pacienții lupici.

Identificarea prevalenței reale a implicării pulmonare în LES este dificilă, fiind complicată de incidența înaltă a infecțiilor pulmonare și a formelor asimptomatice, însă studiile necroptice ale pacienților cu LES atestă o incidență mult mai mare decât manifestată clinic. În studiul a 90 de autopsii ale pacienților cu LES, efectuat de Quadrelli S. (2009), implicările pleuro-pulmonare au fost identificate în 98% cazuri, cele mai frecvente fiind pleuritele (77,8%), infecțiile bacteriene (57,8%), hemoragia alveolară (25,6%), afectarea căilor aeriene distale (21,1%), infecțiile oportuniste (14%) și tromboembolia pulmonară (7,8%). Într-un alt studiu a 120 de autopsii, după excluderea anomaliilor care nu au fost direct condiționate de LES, la 18% dintre cercetați au fost găsite afectări pulmonare semnificative, inclusiv 22 cu pleurite, 11 – cu pneumonie interstițială și 5 – cu modificări mixte (inflamatorii și fibroză interstițială) [221].

Analiza cercetărilor efectuate a evidențiat că studiile largi, de referință, asupra pacienților cu LES, au abordat tangențial problema implicării pulmonare, însă studiile mici din diferite țări prezintă o creștere a incidenței afectării pulmonare de la 40 la 70% (Tabelul 1.2.) [227, 216, 59], 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 a metodelor de cercetare diferite.

Tabelul 1.2. Frecvența cumulativă a manifestărilor pulmonare în diferite studii

Manifestări	Pons-Estel GLADEL, 2004 ^[194] 1214 pacienți, (%)	Bertoli ș.a. LUMINA, 2006 ^[35] 626 pacienți, (%)
Pleurite	22,1	1,3
Pneumonite	1,9	1,1
Boală pulmonară interstițială	-	4,0
Hemoragie pulmonară	1,0	-
Embolie pulmonară	1,2	0,6
Hipertensiune pulmonară	1,4	2,0
Disfuncție diafragmatică	-	0,6
Orice tip de afectare	6,1	7,3

Pleurita (cu sau fără efuzie pleurală) este una dintre cele mai frecvente și definitorii manifestări pleuro-pulmonare, fiind inclusă în criteriile de clasificare ale LES. Aproximativ o treime din pacienții cu LES cercetați prospectiv în ample studiile observaționale din Europa și Canada, au avut pleurită manifestată clinic pe parcursul evoluției bolii lor și un număr mai mare a fost constatat la autopsii [221, 52, 173].

Afectarea pleurei poate fi prima manifestare a LES doar în 5-10% din cazuri [89], iar simptomele pleuritei pot fi prezente la 45-60% dintre pacienți și pot fi asociate cu prezența uni- sau bilaterală a lichidului pleural [45]. Mecanismul patogenetic al afectării pleurei și apariției lichidului pleural nu este complet elucidat, însă au fost formulate mai multe ipoteze [113]. Prezența complexelor imune și nivelul scăzut al fracțiilor complementului în lichidul pleural sugerează un mecanism mediat imunologic [113]. Elborn et al. au constatat că colecțiile pleurale în LES se pot datora depozitării complexelor imune la nivelul capilarelor pleurale, care fixează complementul, eliberând fracțiile C3a și C5a, ce induc creșterea permeabilității vasculare și trecerea lichidului și a proteinelor serice în cavitatea pleurală [83]. În peste jumătate din cazuri, implicarea pleurei în LES este asimptomatică și poate evolua subclinic. Puncția pleurală permite studiul biochimic, citologic, bacteriologic și imunologic al lichidului pleural, care este, de obicei, un lichid exudativ sero-hematic. Mai mulți autori au raportat o celularitate variabilă cu o predominare a neutrofilelor la debutul bolii și a limfocitelor T în stadiile tardive [86]. Biopsia pleurei a fost efectuată în cazuri unice în lupus, iar rezultatele s-au dovedit a fi nespecifice. Potrivit lui Miller et al. [169], aspectul cel mai caracteristic este îngroșarea pleurală, găsită la majoritatea biopsiilor. Conform unor autori, durata bolii, vârsta de peste 50 ani la momentul diagnosticării LES, indicele de lezare mai mare și seropozitivitatea pentru anticorpii anti-RNP și Sm sunt factori care cresc semnificativ riscul pentru pleurite [173, 42]. Pe lângă diagnosticarea pleureziei, un aspect important este excluderea altor cauze potențiale ale ei, cum ar fi insuficiența cardiacă sau renală, frecvent întâlnite în lupus, hipertensiunea pulmonară secundară insuficienței cardiace sau tromboemboliilor mai ales la pacienții cu prezența anticorpilor antifosfolipidici [171], infecțiile cu *M. tuberculosis* sau malignitățile. Screening-ul lichidului pleural pentru anticorpii ANA (titrul $\geq 1/160$ are o sensibilitate de 92% pentru pleurita lupică) poate ajuta la diferențierea efuziei condiționate de activitatea bolii de cea de altă etiologie [229]. Cu toate acestea, Wang D. (2010) a determinat că testul este înalt sensibil, însă nespecific pentru diagnosticul serozitei lupice, identificând un titru înalt al ANA ($\geq 1/160$) la 11 din 13 pacienți non-LES, acesta fiind datorat malignităților [237].

Pneumonita lupică cronică, sau boala pulmonară interstițială (BPI), este diagnosticată de la 3% până la 13% dintre pacienții cu LES, în special la cei cu evoluție îndelungată a bolii [137].

Prevalența BPI în LES este controversată, deoarece aceasta se poate manifesta și în alte boli care însoțesc lupusul. Quadrelli et al., într-o analiză a 90 de autopsii ale pacienților cu LES în perioada anilor 1958-2006, a remarcat că, deși 98% dintre pacienți au avut o anumită formă de implicare pleuro-pulmonară, majoritatea leziunilor parenchimotoase nu au fost atribuite LES [200]. Pneumonita lupică cronică nu diferă clinic și radiologic de alte pneumopatii interstițiale difuze, modificările histopatologice majore fiind reprezentate de îngroșarea septurilor alveolare, infiltrate limfocitare și fibroză interstițială difuză, depozitarea complexelor imune în septurile alveolare și hiperplazia pneumocitelor de tip II. Substratul patologic, cel mai frecvent întâlnit în BPI din lupus, corespunde pneumonitei interstițiale nespecifice (PINS) și pneumonitei interstițiale comune (UIP) și mai rar pneumonitei limfocitare (LIP) [137]. Mecanismul fibrozei pulmonare în LES este complex, fiind condiționat de depozitarea complexelor imune sau de infiltrarea cu celule T ale interstițiului pulmonar și inducerea leziunilor inflamatorii precoce. Aceste leziuni sunt considerate a declanșa o serie de evenimente, cum ar fi activarea complementului, producția de chemokine, creșterea infiltrării celulelor inflamatorii și eliberarea de citokine. Acești mediatorii joacă un rol important în declanșarea degradării matricei extracelulare de către matrix-metaloproteinaze și plasmină. În fazele cronice ale bolii are loc depunerea excesivă a matricei extracelulare și fibroza progresivă în plămâni [213]. Rămâne necunoscut faptul dacă fibroza apare ca consecință a produșilor de degradare a matricei, ceea ce duce la depozitarea ulterioară a fibrinei sau depozitarea fibrinei este un proces independent. Alternativ, ambele procese ar putea avea loc în mod independent unul de altul, ducând la leziuni organice cronice [213]. În studiile mai vechi, au fost identificați anumiți factori predictivi ai BPI asociate LES. Durata bolii peste 10 ani, vârsta mai înaintată la debut (peste 50 ani), fenomenul Raynaud, anticorpii anti-RNP, sclerodactilia și anomalile vasculare la capilaroscopie au fost asociate cu evidențe radiologice ale BPI [82, 44]. În studiile mai recente, anticorpii anti-Ro60 (sau anti-SSA) au fost asociați cu BPI, fiind depistați la 81% dintre pacienții cu pneumonite lupice, comparativ cu 38% la pacienții cu LES fără pneumonite [137]. Anomaliile serologice includ și niveluri înalte ale proteinei C reactive, crioglobulinelor și hipo-complementemia [172].

Pneumonita lupică acută este o complicație rară a LES, însă cu o rată a mortalității de peste 50%. Prevalența ei a fost estimată cu o variabilitate de la 1% la 12% [143], însă aprecierea prevalenței exacte este complicată de suprapunerea clinică și radiologică cu pneumonia bacteriană și hemoragia alveolară. Matthay et al. au presupus că pneumonita lupică acută poate fi precursorul pneumonitei lupice cronice la unii pacienți [164], fiind identificată o progresare a pneumonitei spre boala pulmonară interstițială la 3 din 12 pacienți cercetați, în pofida tratamentului cu doze mari de corticosteroizi. Atât pentru pneumonita acută, cât și pentru cea

cronică, este comună depozitarea complexelor imune, a agregatelor limfocitare și afectarea vaselor [164]. Substratul patologic al pneumonitei acute nu este specific, cel mai frecvent, constatându-se leziuni alveolare difuze cu sau fără hemoragie alveolară și capilarite. Alte manifestări patologice includ lezarea peretelui și edemul alveolar, formarea membranelor hialine, depozitarea de imunoglobuline și a complementului [98]. Mai mulți autori au evidențiat o asociere a pneumonitei lupice și prezența anticorpilor anti-Ro/SSA ce sugerează posibilitatea implicării lor în patogeniza pneumonitei acute [98, 201].

Hipertensiunea pulmonară arterială (HTPA) este întâlnită în LES cu o frecvență de la 0,5 la 17,5%, în funcție de metoda de diagnostic folosită [196]. Datorită faptului că nu există un protocol de screening stabilit al HTPA în LES, aceasta poate avea o evoluție subclinică până la depistarea ei în stadiile avansate [76]. Patogeneza HTPA în LES este multifactorială, iar mecanismele fiziopatologice ale acestei complicații nu sunt pe deplin elucidate, diverse mecanisme sunt considerate a fi implicate:

1) Factorii inflamatori și autoimuni (eficacitatea tratamentelor cu corticosteroizi și imunosupresoare sunt în favoarea acestui mecanism): anticorpii anticardiolipinici joacă un rol patogen specific; prevalența lor în HTPA este până la 70% dintre cazuri, în funcție de serie. Mecanismul tromboembolic este înregistrat doar de un număr mic de pacienți. Anticorpii anticardiolipinici induc formarea de microtrombi în capilarele pulmonare, boala veno-ocluzivă autentică fiind rareori descrisă. Aceiași anticorpi, aparent, au și o acțiune directă asupra celulelor T, al căror rol protectiv este cunoscut în remodelarea vasculară prin reducerea activității lor [78]; anticorpii anti-endoteliali, prin analogie cu HTPA idiopatică, ar putea eventual induce activarea celulelor endoteliale cu eliberare de interleukine (IL-6) [246]; celulele inflamatorii mononucleare ar putea juca un rol în proliferarea endotelială prin activarea de către citokine. Ele sunt depistate în leziunile plexiforme, asociate sau nu cu depozitarea de complexe imune circulante [123].

2) Factorul vasospastic, secundar hipoxiei, este un mecanism evident în contextul fibrozei pulmonare, ipoteza vasospasmului primar al arteriolelor pulmonare este depășită. Ea se bazează pe observarea unei frecvențe mai mari a fenomenului Raynaud la pacienții cu LES și HTPA (60% vs. 20%-30% la cei fără HTPA) [151].

3) Un anumit rol al factorului genetic a fost sugerat ca urmare a apariției HTPA la gemenii cu lupus eritematos sistemic [177].

Astfel, boala tromboembolică acută și cronică, creșterea rezistenței vaselor pulmonare și, mai rar, vasculita sau boala veno-ocluzivă sunt considerate a contribui la dezvoltarea modificărilor histopatologice din HTPA: îngroșarea fibro-colagenoasă a intimei și mediei, schimbări în lamina elastică, îngustarea lumenului arterelor de tip muscular, leziuni plexiforme

ale arterelor pulmonare [200, 137]. Swigris et al. au raportat modificări histologice tip vasculită la 50% dintre pacienții săi, iar depozitarea complexelor imune a fost considerată a avea un rol central în patogeneza HTPA, fiind demonstrată prezența depozitelor granulare de tip Ig G și proteinei C1q a complementului și într-o măsură mai mică IgM și C3, la examenul histologic al pereților vaselor pulmonare [221]. Nivelurile crescute de endotelină-1 au fost propuse ca un posibil mecanism al HTPA la pacienții cu lupus [196]. Într-un studiu caz-control a 147 de pacienți cu LES fenomenul Raynaud și prezența anticorpilor anticardiolipinici și anti-RNP au fost înalt predictivi pentru HTPA, cu un risc de 5 ori mai mare de a face HTPA comparativ cu pacienții fără aceste manifestări, ceea ce sugerează că anumiți anticorpi cu potențial protrombotic pot fi implicați în patogeneza HTPA în LES [152]. În plus, HTPA poate fi secundară fibrozei pulmonare, bolii tromboembolice cronice și insuficienței ventriculare stângi [196].

Disfuncția diafragmală este considerată a fi o manifestare rară a LES, fiind identificată în doar 0,5% dintre cazuri [36]. În descrierea originală a lui Hoffbrand, în anul 1965, aceasta a fost caracterizată prin dispnee inexplicabilă, volum mic și pattern restrictiv al plămânilor cu sau fără elevarea diafragmei, în absența leziunilor interstițiale, alveolare sau a vaselor pulmonare [120]. Cauzele acestui tip de afectare, rămân controversate, însă au fost presupuși mai mulți factori posibili, cum ar fi miopatia diafragmală, anomaliile de expansiune a cutiei toracice, neuropatia n. frenic, inflamația sau fibrozarea pleurei [49]. Durata mai mare a bolii, seropozitivitatea pentru anticorpii anti-RNP și istoricul de pleurită au fost asociate în mod independent cu disfuncția diafragmală la pacienții cu LES [49], ceea ce susține mecanismul autoimun al afectării.

Afectarea căilor aeriene superioare și inferioare sunt manifestări mai puțin frecvente în LES, fiind caracterizate de răgușeală și dispnee în 0,3-30% în diferite studii [181]. Substratul patologic este condiționat de inflamația mucoasei la diferite niveluri ale căilor aeriene, fiind acompaniată, în cazuri rare, de edem obstructiv [139]. Alte manifestări includ: epiglotita acută, laringita, edemul corzilor vocale, traheita necrozantă, stenoza precoce post-intubare și cricoaritenoidita. Stenoza traheei sau a bronhiilor este rară. O scădere a VEMS/CVF a fost raportată cu o frecvență de 10%. Monitorizarea funcției respiratorii de la 2 la 7 ani la pacienții cu LES a permis evidențierea scăderii treptate a parametrilor, care reflectă afectarea căilor respiratorii mici cu timpul [139]. Implicarea căilor aeriene inferioare la pacienții cu LES a fost remarcată cu o incidență de până la 21% într-un studiu prospectiv asupra a 34 pacienți [98], examenul HRCT evidențiind la acești pacienți îngroșarea pereților bronșici și bronșiectazii, aceste modificări, fiind predominant asimptomatice [90]. Afectarea bronhiolelor și bronșita obstructivă sunt rare [187, 142]. Anomaliile testelor funcționale pulmonare au fost identificate la

2/3 dintre pacienți, în 16% cazuri au fost determinate dereglări ușoare și moderate de tip obstructiv [111]. Dacă afecțiunea survine, atunci aceasta, de obicei, are un caracter progresiv.

1.4. Consemnări asupra manifestărilor clinice și paraclinice ale leziunilor sistemului respirator din lupusul eritematos sistemic

Afectarea plămânilor în cadrul LES a fost evocată pentru prima dată de William Osler în 1904 și descrisă de către Rakov A. în 1942 cu o incidență variabilă între 50 și 70% [116]. Conform lui Pines, peste 50% dintre pacienți prezintă implicări pulmonare pe durata evoluției bolii, fiind o complicație a însăși bolii sau a efectelor nedorite ale tratamentului [192]. Analizând datele prezentate de diferiți autori [187, 50, 137], manifestările pulmonare în LES pot fi grupate în două categorii: primare – datorate bolii, și secundare altor condiții, prezentate în Tabelul 1.3.

Tabelul 1.3. Tipurile de manifestări pulmonare în lupusul eritematos sistemic

Primare	
Afectarea pleurei	Pleurite (cu sau fără efuzie pleurală)
Afectarea parenchimului pulmonar	Pneumonită lupică acută
	Boala pulmonară interstițială
	Sindromul de detresă respiratorie acută
Afectarea vaselor	Hipertensiune pulmonară arterială
	Tromboembolie pulmonară
	Hemoragie alveolară difuză
	Hipoxemie acută reversibilă
Afectarea căilor aeriene	superioare și inferioare
Disfuncția diafragmatică	Sindromul de plămân redus
Secundare	
Infecții pulmonare	
Toxicitate medicamentoasă	
Tumori maligne	

Prevalența reală a implicării pulmonare rămâne necunoscută, datorită manifestărilor clinice diverse și lipsei studiilor epidemiologice sau necroptice bine structurate. Conform datelor înregistrate în literatura de specialitate, afectarea pleurei este una dintre cele mai frecvente manifestări pulmonare în LES [200]. Studiul observațional Euro-Lupus (European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus) raportează o prevalență a serozitelor la debutul bolii de 17%, cu o incidență cumulativă de 36% [54]. Cercetările mai vechi au raportat o incidență de 30-50% a pleuritelor simptomatice, numărul lor fiind mai mare dacă sunt incluse și efuziile pleurale asimptomatice [108]. Durerile toracice de tip pleuritic pot apărea pe parcursul evoluției bolii la peste 60% dintre pacienți [143], pot fi uni- sau bilaterale și, de obicei, sunt localizate la marginile costo-diafragmale anterior sau posterior. Accesele de durere pot dura de la câteva zile până la câteva săptămâni, fiind însoțite frecvent de tuse și dispnee. De asemenea, pleurita deseori este

acompaniată de pericardită, febră și alte semne clinice de activitate a lupusului, cum ar fi artralgiile/artritele sau erupțiile cutanate. La examenul fizic poate fi auzită, inconstant, frotația pleurală, iar în cazul colecțiilor lichidiene mai mari o diminuare a murmurului vezicular la bazele pulmonare [226, 143]. Efuziile pleurale pot apărea inconstant în cadrul serozitelor, astfel încât prezența lor nu este obligatorie pentru stabilirea diagnosticului de LES, care de obicei se bazează pe tabloul clinic. Ele pot fi evidențiate la examenul radiologic, prezentându-se ca opacități uni- sau bilaterale ale cavității pleurale cu intensitate diferită, rareori ocupând mai mult de 2/3 din câmpurile pulmonare [221]. În cadrul cercetării sistemului pulmonar, tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) are o sensibilitate mare în detectarea efuziunilor mici. În diagnosticul diferențial al pleuritelor în LES trebuie considerate infecțiile, în particular tuberculoza, insuficiența cardiacă, sindromul nefrotic și cancerul pulmonar. La apariția durerilor toracice de tip pleuritic, la un pacient cu lupus, trebuie exclusă și embolia pulmonară, mai ales în prezența anticorpilor antifosfolipidici. Analiza lichidului pleural, poate fi uneori necesară pentru a finaliza diagnosticul, fluidul pleural din LES fiind de tip exudativ cu o posibilă predominare atât a limfocitelor, cât și a polimorfonuclearelor și a unei concentrații crescute a glucozei (peste 60mg/dl) [9]. Majoritatea cercetătorilor sunt de părere că prezența ANA în lichidul pleural are o valoare predictivă înaltă pentru LES, iar o efuziune pleurală ANA-negativă este foarte puțin probabil să fie cauzată de lupus, chiar și la un pacient cunoscut cu LES și o cauză alternativă ar trebui să fie analizată [197, 229]. Cu toate acestea, un lichid pleural ANA-pozitiv poate fi depistat și la pacienții fără lupus. În aceste cazuri, malignitățile trebuie să fie puse pe primul loc în lista cauzelor posibile [237, 229]. Majoritatea pleureziilor lupice nu pun în pericol viața pacientului și răspund bine la tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene sau doze mici de corticosteroizi. Efuziile mici sau asimptomatice, se pot rezolva spontan. Ocazional, pentru tratamentul pleureziilor refractare sau recurente pot fi necesare doze de la moderate la mari de corticosteroizi și foarte rar alte imunosupresante [9].

Pneumonita lupică acută, după cum am menționat mai sus, este o manifestare rară a lupusului, însă cu o rată înaltă a mortalității [137]. Pacienții se prezintă cu febră, dispnee, tuse productivă cu spută dificil de expectorat, tahipnee și dureri în piept de tip pleuritic [137]. La examenul fizic, de obicei se constată raluri crepitante în segmentele bazale ale plămânilor, iar în cazurile mai severe, poate fi prezentă și o cianoză de tip central. Radiografia și HRCT a cutiei toracice relevă infiltrate alveolare difuze cu o predilecție pentru segmentele bazale ale plămânilor. Un revărsat pleural mic poate fi prezent la 50% dintre pacienți [58]. Insuficiența respiratorie este prezentă de regulă, având o evoluție fulminantă. Sindromul de detresă respiratorie a adultului se poate asocia pneumonitei lupice, crescând mortalitatea. Anticorpii anti-

ADN sunt, de obicei, prezenți frecvent împreună cu anticorpii anti-Ro și alte manifestări ale activității lupusului [58]. Clinic, pneumonita lupică acută poate fi dificil de diferențiat de hemoragia alveolară și infecțiile pulmonare, în acest context pot fi foarte utile lavajul bronho-alveolar și culturile specifice ale lichidului de lavaj [137]. Pneumonita lupică, trebuie suspectată la pacienții cu LES cunoscut și radiografii pulmonare sugestive, în contextul activității înalte a bolii. Cercetarea titrului anticorpilor anti-ADN și ANA, nivelul complementului, precum și căutarea manifestărilor clinice specifice lupusului trebuie incluse în examenul de rutină la pacienții tineri, care prezintă febră și infiltrate alveolare de origine neinfecțioasă. Prognosticul este nefavorabil, rata mortalității din cauza pneumonitei lupice acute, apropiindu-se de 50%, deși terapia promptă și agresivă poate îmbunătăți în mod substanțial prognosticul [137].

Boala pulmonară interstițială (BPI) cronică manifestă clinic este mai puțin frecventă în LES decât în alte maladii ale țesutului conjunctiv [172]. Tabloul clinic de multe ori evoluează gradual și insidios, manifestându-se prin agravarea tusei neproductive, dispneei la efort și pleurezii recurente. Această afecțiune se poate dezvolta, de asemenea, și după un episod de pneumonită lupică acută. Crepitațiile inspiratorii bibazilare, care sunt evidențiate la examenul fizic, sunt similare cu cele din fibroza pulmonară idiopatică. Serologic, unii autori, sugerează o asociere a anticorpilor anti-Ro și anti-ribonucleoproteina U1 (anti-U1-RNP), deși această relație este controversată [227, 143]. Radiografia toracică poate fi normală sau poate evidenția la debutul bolii opacități liniare neregulate, în lobii inferiori [21]. Ulterior, pe parcursul evoluției bolii, apar tot mai multe infiltrate, afectarea pleurei sau opacități în „fagure de miere”. La HRCT, prezentarea obișnuită este de pneumonită interstițială nespecifică (NSIP), cu un aspect de „sticlă mată” sau pneumonită interstițială comună (UIP), care se manifestă ca un infiltrat reticulonodular cu grade variabile de fibroză în asociere cu atelectazii și reducerea volumului pulmonar [21]. Rezultatele HRCT sunt înalt predictive pentru leziunile patologice ale BPI, observate la biopsia pulmonară, de aceea biopsia se efectuează doar ocazional (pentru excluderea infecției sau cancerului) [137, 30]. Testele funcționale pulmonare evidențiază un pattern restrictiv cu reducerea volumelor pulmonare, asociat cu diminuarea capacității pulmonare de difuziune a monoxidului de carbon [137]. Prognosticul BPI în lupus este condiționat de tipul histologic și gradul de fibroză pulmonară la momentul diagnosticului. Evoluția NSIP este, de obicei, mai ușoară decât cea a UIP. Pneumonita interstițială limfocitară (LIP) și pneumonita de organizare la fel se pot întâlni, însă rareori progresează spre fibroză severă. Posibilitatea reversibilității fibrozei deja stabilite este practic nulă, ceea ce duce la necesitatea orientării tuturor eforturilor pentru a detecta BPI în stadii precoce, pentru a iniția un tratament eficient.

Implicarea vaselor pulmonare a fost considerată a fi rară până în prezent, fiind consecința evenimentelor tromboembolice. Este, de fapt, o entitate distinctă, cu un mecanism adesea multifactorial [143], ce progresează în mod spontan spre hipertensiune pulmonară. Implementarea screening-ului de rutină al HTPA prin ecocardiografie și crearea de registre a evidențiat faptul că LES este a doua cauza a HTPA în bolile țesutului conjunctiv, după sclerodermia sistemică [132, 122] și poate fi la fel de des atât primară, cât și secundară. În ceea ce privește HTPA secundară, aceasta este în 50% din cazuri de origine cardiacă (cardiomiopatie, afectare valvulară, hipertensiune arterială sistemică), în 13% din cazuri post-embolică, în 8% din cazuri este legată de hipoxie din fibroza pulmonară, iar în 29% din cazuri are loc asocierea dintre cele trei mecanisme [184, 67]. Prevalența HTPA a fost estimată de la 2,8 la 14%, în funcție de serie, având o incidență cumulativă la 5 ani de 43% în studiile prospective [132, 122, 184, 67]. Diagnosticarea lupusului, de obicei, precede diagnosticul de HTPA primară în medie cu 8,8 luni vs. 43 luni pentru HTPA secundară. Rareori HTPA este forma de prezentare a LES [132], la debutul acesteia uneori contribuie medicamentele, în special contraceptivele orale combinate sau sarcina. HTPA este o condiție ce progresează lent, iar factorii frecvent asociați sunt fenomenul Raynaud (prezent la 39% dintre pacienții cu HTPA, comparativ cu 16% fără HTPA), prezența anticorpilor anti-RNP, nivelul plasmatic înalt al endotelinei-1 [176] și boala activă. Deși tabloul clinic nu este diferit de cel al HTPA idiopatice, prognosticul este mai puțin favorabil (rata de supraviețuire la 5 ani – 45% față de 68% în HTPA idiopatică), mai ales dacă este însoțită de fenomenul Raynaud, decesul survenind adesea din cauza insuficienței cardiace acute [61].

Hipertensiunea pulmonară arterială (HTPA) este caracterizată prin creșterea progresivă a rezistenței vasculare pulmonare, care în cele din urmă duce la insuficiență ventriculară dreaptă și moarte prematură [28, 219]. HTPA este definită ca o creștere a presiunii medii la artera pulmonară (PAPm) ≥ 25 mmHg în repaus, măsurată prin cateterismul cordului drept (standardul de aur), în prezența presiunii normale de ocluzie a capilarului pulmonar (≤ 15 mmHg) și creșterea rezistenței vaselor pulmonare [166, 97]. HTPA asociată bolilor autoimune sistemice, este inclusă în grupul I al clasificării Dana Point (2008), fiind o complicație recunoscută a acestui grup de boli, LES fiind a doua cauză a HTPA, după scleroza sistemică [97, 219]. Prevalența reală a HTPA la pacienții cu lupus este necunoscută, reflectând utilizarea diferitor definiții și metode de diagnostic ale HTPA, ce pot supraestima prevalența ei [28]. Cu toate acestea, unele studii au stabilit diagnosticul de HTPA în urma măsurărilor ecocardiografice, definind elevarea presiunii sistolice la artera pulmonară, cu valori minime de 30 și 40 mm Hg, în funcție de studiu [28, 198]. Simptomele HTPA în LES sunt nespecifice și similare cu cele ale pacienților cu alte forme de hipertensiune pulmonară, fapt ce poate interfera cu identificarea predictorilor clinici și

imunologici [200]. Cele mai frecvente acuze sunt dispneea la efort, durerile în piept și tusea cronică neproductivă [137]. Fatigabilitatea, palpitațiile, edemele și/sau ascita, de asemenea, pot apărea treptat, odată ce boala progresează și este implicat ventriculul drept. Examenul fizic relevă accentuarea zgomotului doi la artera pulmonară, sufluri sistolice și mărirea ventriculului drept. Modificările depistate la radiografia toracelui, includ proeminarea arterelor pulmonare pe fonul câmpurilor pulmonare clare și cardiomegalie, în cazurile mai avansate, cu toate acestea gradul HTP la diferiți pacienți nu corelează cu extinderea anomaliilor radiologice depistate [97]. Electrocardiograma poate prezenta semne ale hipertrofiei ventriculului și dilatării atriului drept și devierea axei electrice spre dreapta, însă absența acestor modificări nu exclude prezența HTPA sau a anomaliilor hemodinamice severe. Aritmiile ventriculare sunt rare, iar cele supraventriculare (flutterul și fibrilația atrială) pot fi identificate în stadiile mai avansate, ducând invariabil la progresarea deteriorării clinice [97]. Testele funcționale pulmonare în HTPA demonstrează, de regulă, diminuarea difuziei pulmonare a monoxidului de carbon (de obicei, între 40 și 80% din prezis) și o reducere de la forma ușoară la moderată a volumelor pulmonare. Un pattern restrictiv la spirometrie este identificat în cazul HTPA secundare fibrozei pulmonare. Ecocardiografia este considerată cel mai bun test de screening pentru HTPA, iar valorile presiunii la artera pulmonară ce depășesc 40 mmHg, necesită investigații suplimentare [166]. O serie de variabile clinice și imunologice au fost raportate ca markeri potențiali ai riscului crescut pentru dezvoltarea HTPA: fenomenul Raynaud [141], activitatea bolii [215] și prezența anticorpilor antifosfolipidici [88] și anti-U1-RNP [179]. HTPA a fost identificată a fi un predictor de morbiditate și mortalitate în LES [54]. Din cauza insuficienței cardiace și a morții subite, posibil datorate aritmiilor, rata de supraviețuire a pacienților cu lupus și HTPA a fost estimată ca joasă [137]. Cu toate acestea, registrul național britanic al HTP a demonstrat, începând cu 2001, rate de supraviețuire de 1 și de 3 ani de 78% și respectiv 74%, pentru HTPA secundară LES, fiind semnificativ mai mari decât cele pentru HTPA asociată sclerozei sistemice [64]. Aceste cifre pot reflecta atât disponibilitatea unor terapii noi, eficiente pentru HTPA, cât și caracteristicile specifice HTPA asociate lupusului sistemic.

Conform datelor afișate, embolia pulmonară trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al durerii toracice, dispneei și insuficienței respiratorii la pacienții cu LES, în special în cazul prezenței anticorpilor antifosfolipidici. În cazul suspjecției clinice, este recomandată efectuarea tomografiei computerizate a plămânilor [187]. Bucciarelli et al. au raportat implicarea pulmonară de la 150 la 220 (68%) dintre pacienții cu sindrom antifosfolipidic catastrofic, dintre care 47 (21%) pacienți au fost diagnosticați a avea sindrom de detresă respiratorie acută cu un

prognostic nefavorabil, iar 19 (40%) dintre ei au decedat. Examenul histologic a relevat că 7 din 10 pacienți au avut o microangiopatie trombotică [47].

Hemoragia pulmonară difuză este o manifestare rară și adesea fatală a LES [143]. Datele prezentate în literatură sunt controversate. Martinez et al. afirmă că o treime dintre pacienții cu hemoragie alveolară nu au avut un diagnostic anterior de LES [162], iar datele prezentate de Kwork et al. (2011) au atestat că peste 80% dintre pacienții cu hemoragie pulmonară au avut diagnosticul de LES deja stabilit, în majoritatea cazurilor cu un debut recent [148]. Prezentarea clinică a hemoragiei alveolare este similară cu cea a pneumonitei lupice. Febra, dispneea și tusea sunt manifestările clinice comune. Hemoptizia poate apărea în 50% dintre cazuri, astfel că absența lor nu exclude diagnosticul de hemoragie pulmonară. Evoluția clinică este rapid progresivă, timp de câteva ore sau zile, cu tahipnee progresivă, hipoxemie arterială, tahicardie și detresă respiratorie acută. Nivelul de hemoglobină, de obicei, scade brusc, iar radiografia toracică evidențiază infiltrate pulmonare bilaterale, cu un pattern predominant alveolar, frecvent cu extindere bazală bilaterală. Tomografia computerizată poate ajuta la confirmarea modificărilor radiologice și excluderea cauzelor alternative (infecția sau cancerul pulmonar). În absența hemoptiziei, o scădere rapidă a hemoglobinei și descoperirea infiltratelor pulmonare difuze, trebuie să ridice suspecția asupra unei posibile hemoragii pulmonare. Capacitatea pulmonară de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO) este în mod tipic ridicată, datorită prezenței sângelui în spațiile alveolare, deși cel mai frecvent pacienții au o stare prea gravă pentru a fi supuși unei astfel de testări [148]. Lavajul bronho-alveolar este aproape constant de tip hemoragic, cu prezența macrofagelor încărcate cu hemosiderină ca semn indirect al hemoragiei alveolare [248, 148]. Biopsia pulmonară deschisă nu este, în general, necesară pentru a stabili diagnosticul. Examenul histopatologic al plămânilor este nespecific, demonstrând o hemoragie intraalveolară difuză cu eritrocite intacte și macrofage încărcate cu hemosiderină. Afectarea capilarelor pulmonare poate fi văzută în 80% cazuri din probele de țesut pulmonar, deși prezența acestora variază în diferite serii [248]. Prognosticul hemoragiei pulmonare masive la pacienții cu LES este grav, în pofida tratamentului agresiv, având o rată a mortalității de peste 50% în majoritatea studiilor publicate [148, 162, 212], iar prezența trombocitopeniei, insuficienței renale și infecției, necesitatea ventilației mecanice au fost identificate ca factori de prognostic nefavorabil pentru pacienții cu LES și hemoragie pulmonară [148, 162].

Hipoxemia acută reversibilă este un sindrom rar, care poate fi întâlnit la pacienții cu o evoluție severă a LES, fără a fi însoțită de implicări din partea parenchimului pulmonar [15]. Pacienții se prezintă cu hipoxemie și hipocapnie cu debut acut. Deși unii pacienți prezintă simptome pleuro-pulmonare ușoare, radiografiile și HRCT toracice sunt, de obicei, normale.

Scintigrafia de ventilație-perfuzie (V/Q) exclude evidențe ale tromboemboliei pulmonare, iar gazimetria sângelui arterial demonstrează o creștere a gradientului alveolo-capilar al oxigenului. Patogeneza sindromului rămâne neclară, deși a fost observată o legătură cu activitatea bolii [163]. Una din ipoteze susține că activarea complementului duce la leziuni pulmonare difuze prin adeziunea leucocitelor la celulele endoteliale și o vasopatie ocluzivă leucocitară a lumenului capilarelor pulmonare [187]. Acest fapt a fost confirmat de răspunsul pozitiv la tratamentul cu imunosupresante, cu o îmbunătățire rapidă a schimbului gazos [187].

Obstrucția căilor aeriene poate fi întâlnită până la 20% din pacienții cu LES, raportată în diferite studii, însă formele severe sunt rare, în absența altor cauze concomitente precum fumatul, fiind caracterizată în mod principal de afectarea căilor respiratorii mici (bronșiolită) și bronșiectazii [187, 140]. La pacienții cu lupus pot fi observate două tipuri de bronșiolită primară. Primul tip este bronșiolita constrictivă [210], modelul patologic distinctiv al ei este reprezentat de fibroza peribronșiolară, ducând la o compresie extrinsecă și obliterarea căilor respiratorii. Lupusul reprezintă o cauză rară a acestui tip de bronșiolită, care mai frecvent este idiopatică sau medicamentoasă (penicilamina) [210]. Tabloul clinic este caracterizat de tuse și dispnee progresivă. Examenul fizic poate dezvălui o respirație șuierătoare și crepitații inspiratorii. Radiografia plămânilor este distinctiv normală, cu toate acestea HRCT evidențiază opacități în mozaic, cu distribuție eterogenă a densității pulmonare, datorită scăderii perfuziei în zonele de obstrucție a bronhiilor cu redistribuirea fluxului sangvin spre zonele normale. Testele funcționale pulmonare demonstrează o obstrucție ireversibilă, cu implicarea predominantă a căilor respiratorii distale [243]. Al doilea tip este bronșiolita obliterantă, de asemenea, cunoscută ca pneumonia criptogenetică [21]. De fapt, implicarea bronhiolelor nu este predominantă în această entitate, care constă din formarea de dopuri intraluminal polipoide ca rezultat al proliferării fibro- și miofibroblaștilor în lumenul ducturilor și spațiilor alveolare, și doar ocazional prezentând semne de organizare la nivelul bronhiolelor [21]. Acest lucru constituie diferența majoră dintre bronșiolita obstructivă și constrictivă, în care reacția de fibrozare are loc peribronșiolar [210]. Manifestările clinice includ tusea și dispneea cu debut acut/subacut, de multe ori însoțite de simptome sistemice ca febra, mialgiile și scăderea în greutate. Ocazional, prezentarea clinică poate semăna cu sindromul de detresă respiratorie a adultului [210]. Radiografia toracică și HRCT demonstrează consolidări alveolare cu bronhogramă pozitivă. Testele funcției pulmonare arată dereglări ventilatorii de tip restrictiv cu reducerea moderată a difuziei monoxidului de carbon. Modificările ventilatorii de tip obstructiv sunt rare [21]. Cercetătorii au constatat că prognosticul acestor două condiții este absolut diferit: deși bronșiolita obliterantă, de obicei, răspunde bine la terapia cu imunosupresoare, bronșiolita

constrictivă are de multe ori o evoluție cu agravare treptată, cu o rată ridicată a mortalității în termen de câteva luni [210].

Implicarea căilor aeriene superioare poate apărea până la 30% dintre pacienții cu LES, în literatura de specialitate, fiind descrise inflamația și ulcerarea mucoasei laringiene, cricoaritenoidite, paralizia coardelor vocale și vasculita necrotizantă, pacienții prezentându-se cu voce răgușită sau dispnee [124, 57, 121, 139]. Radiografia și CT a cutiei toracice sunt de obicei normale, iar spirometria poate evidenția aplatizarea buclei inspiratorii și/sau expiratorii, în funcție de localizarea obstrucției. Evaluarea mobilității coardelor vocale poate necesita vizualizarea directă, prin laringoscopie sau bronhoscopie fibro-optică [142].

Sindromul de plămân redus (shrinking lung syndrome – SLS) reprezintă o manifestare rară a LES, până la 0,5% dintre pacienți [36] și se caracterizează printr-o afectare respiratorie pur restrictivă, fără implicarea parenchimului pulmonar cu reducerea semnificativă a volumelor pulmonare, evidențiate pe clișeele radiografice, care atestă elevarea hemidiaframelor și atelectazii bazale consecutive [234]. Ca mecanism patogenetic principal al reducerii volumului pulmonar a fost presupusă disfuncția diafragmatică [140], deși Laroche nu a găsit nici o dovadă a slăbiciunii izolate a diafragmului la 12 pacienți cu acest sindrom în LES [150]. De asemenea, nu a fost demonstrată prezența vreunei afecțiuni pleurale cronice [140], însă prezența anticorpilor anti-Ro a fost asociată cu apariția SLS [126]. Sindromul de plămân redus, tipic se manifestă prin dispnee la efort de severitate variabilă, care poate progresa în decurs de câteva săptămâni sau luni, uneori asociată de ortopnee, atribuită slăbiciunii diafragmale [140]. În urma unei analize a literaturii de specialitate, Toya și Tzepler au evidențiat o asociere frecventă (65%) a SLS cu durerile toracice de tip pleuritic și antecedentele de pleurezie, treceri în revistă sistematice sugerând că inflamația pleurei și durerea pot juca un anumit rol în patogeneza acestui sindrom, mecanismul disfuncției diafragmale fiind explicat prin inhibiția reflexă a contracției diafragmei ca rezultat al inflamației [230]. Examenul fizic, de obicei, este normal sau relevă un tablou clinic sărac. La analiza imunologică pot fi prezenți anticorpii anti-Ro, deși nu oferă un ajutor suplimentar pentru diagnostic. Radiografia toracică prezintă de obicei hemidiafragmele elevate, deși acest lucru nu este o manifestare obligatorie, iar absența acestui semn nu exclude diagnosticul [140]. Efuziunile pleurale, îngroșarea pleurei și atelectaziile bazale, de asemenea, pot fi prezente pe clișeele radiologice simple sau la HRCT. Testele funcționale pulmonare evidențiază un pattern restrictiv marcat, iar DLCO este de obicei normală. Prognosticul acestui sindrom, de obicei este bun, cei mai mulți pacienți fiind stabili pe termen lung [140].

Mai mulți autori au raportat că pacienții cu LES au un risc crescut pentru cancerul pulmonar [34, 187]. Patternul histologic este similar cu cel întâlnit la populația generală, cel mai

frecvent întâlnindu-se adenocarcinomul. Cu toate acestea s-a observat o tendință pentru malignități mai puțin obișnuite, cum ar fi carcinoizii și carcinoamele bronho-alveolare [40, 187].

Infecțiile pulmonare sunt mai frecvent raportate la pacienții cu LES decât în alte maladii autoimune [34]. Tratamentul intensiv cu GCS și imunosupresoare, disfuncțiile pulmonare restrictive, insuficiența renală în stadiul final și activitatea înaltă a bolii au fost identificate ca fiind factori de risc pentru infecțiile pulmonare severe [209], cu toate acestea studiile prezintă date controversate în privința mecanismelor care ar duce la creșterea riscului de infecții. Cele mai frecvente microorganisme implicate, în funcție de gradul imunosupresiei, includ virusuri, micobacterii și infecții oportuniste cu fungi [144]. Tabloul clinic poate fi confundat cu pneumonita lupică acută și hemoragia alveolară difuză, prin urmare, o abordare diagnostică agresivă este recomandată: radiografie toracică, bronhoscopie și lavaj bronho-alveolar. Tratamentul empiric cu antibiotice cu spectru larg trebuie început precoce, până la izolarea organismului cauzal și obținerea antibioticogramei. Unii autori susțin posibilitatea reducerii riscului de infecții prin vaccinarea antigripală și antipneumococică [182]. De asemenea, este recomandat screening-ul tuberculozei latente, mai ales la pacienții din zone cu prevalență înaltă a acesteia. Rolul profilaxiei pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* este mai puțin clar, însă Lie et al. recomandă efectuarea ei la pacienții cu imunosupresie severă [154]. Prin urmare, clinicienii trebuie să rămână vigilenți, pentru a exclude o infecție la pacienții cu LES și cu simptome respiratorii, luând în considerație atât organismele uzuale, cât și pe cele oportuniste [244].

Fibroza pulmonară indusă de medicamente devine o problemă tot mai actuală, însă complicațiile asupra plămânilor, de pe urma utilizării medicamentelor pentru tratamentul LES, nu au fost studiate sistematic [114]. Unele studii au raportat că Azatioprina și Micofenolatul de mofetil sunt capabile de a provoca pneumonită interstițială, iar antiinflamatoarele nesteriodiene au capacitatea de a induce pneumonita eozinofilică cronică [221]. Ciclofosfamida produce două tipuri de leziuni pulmonare, pneumopatie cu debut precoce și leziuni pulmonare cu debut tardiv (raportate și după 13 de ani de la expunerea la ciclofosamidă). Pneumonita cu debut precoce se dezvoltă în primele 6 luni după expunerea la ciclofosamidă și este reversibilă după suspendarea medicamentului și începerea tratamentului cu glucocorticoizi. Leziunile pulmonare cu debut tardiv se manifestă prin fibroză predominant în lobii superiori cu îngroșarea bilaterală a pleurei, care răspund slab la tratamentul cu glucocorticoizi. Leziunile pulmonare cauzate de Metotrexat au fost observate la 2-12% dintre pacienți și se pare că nu au fost dependente de doza totală sau curentă, patologiiile asociate sau durata tratamentului [114]. Afectarea se caracterizează prin diferite grade de inflamație și/sau fibroză, iar rezultatele histologice sunt variabile și nespecifice. La 40% dintre pacienți a fost observată o creștere a eozinofilelor tisulare și în sângele periferic.

Leziunile pulmonare provocate de Metotrexat răspund la tratamentul cu glucocorticoizi și suspendarea preparatului [221].

Conform datelor prezentate, tipurile de implicare a sistemului respirator în LES sunt diverse, implicând multiple mecanisme patogenetice, iar nespecificitatea și variabilitatea tabloului clinic, precum și lipsa unui algoritm unic de diagnostic al lor fac din acestea o problemă medicală importantă.

1.5. Factorii de risc pentru implicarea sistemului respirator în lupusul eritematos sistemic

Cercetările efectuate cu scop de evidențiere a factorilor de risc pentru implicările pulmonare în LES denotă o mare diversitate a acestora. În studiul LUMINA, utilizând baza de date a 626 de pacienți cu LES, au fost examinați diverși factori, asociați cu implicarea sistemului respirator la diferite etape de evoluție a lupusului. În acest studiu, afectarea sistemului respirator fost identificată la 46 (7,3%) dintre pacienți, iar prezența la momentul stabilirii diagnosticului a pneumonitei lupice și anticorpilor anti-RNP a fost asociată cu o instalare mai precoce a leziunilor pulmonare ireversibile [36]. Prezența la debutul bolii a manifestărilor cutanate ca fotosensibilitatea și ulcerale orale, a fost asociată cu apariția mai tardivă a leziunilor cronice, reflectând, după părerea autorilor, o evoluție mai ușoară a bolii [36]. Analiza datelor prezentate de studiul LUMINA a evidențiat un număr de factori clinici și comportamentali, asociați apariției patologiei pulmonare, precum vârsta mai înaintată, tratamentul cu doze mari de corticosteroizi, numărul mai mare de criterii la momentul diagnosticului, debutul acut, activitatea înaltă a bolii și leziunile preexistente, însă nici una dintre aceste variabile nu a fost găsită a avea impact asupra timpului de apariție a afectării pulmonare [36]. Cu toate acestea, studiul a evidențiat rolul originii etnice în LES, hispanicii din Texas având o tendință de a manifesta leziuni ireversibile mult mai rapid, comparativ cu afro-americanii și caucazienii [36].

Necesitatea identificării factorilor de risc sau predictivi ai leziunilor pulmonare derivă din impactul pe termen lung asupra pacienților cu LES. Pneumonita acută este o manifestare clinică cu o rată înaltă a mortalității de la 33% la 50% [164], iar cei care au supraviețuit acestui eveniment acut, au un risc crescut de progresare către boala pulmonară interstițială [236]. Factorii predictori ai evoluției pneumonitei acute către fibroza pulmonară rămân neclari, însă diagnosticul precoce, tratamentul suportiv adecvat și prezența manifestărilor extrapulmonare au un rol important [236]. Tabagismul reprezintă un factor de risc cunoscut pentru patologia pulmonară, însă nu este clar în ce măsură compotă un risc mai mare pentru LES în general și pentru asocierea patologiei pulmonare în particular. Cert este faptul că fumul de țigară conține multe componente toxice, cu efecte cunoscute și necunoscute asupra sistemului imun, activând

macrofagele alveolare cu creșterea activității mieloperoxidazelor și producerea radicalilor liberi. Expunerea îndelungată poate altera producerea citokinelor proinflamatorii și reduce activitatea celulelor natural killer (NK). În trei studii largi de tip cohortă, desfășurate în SUA, două cu predominarea femeilor de origine caucaziană și unul cu predominarea femeilor de rasă negroidă, nu au fost găsite asocieri dintre istoricul de fumător curent, ex-fumător sau expunerea în copilărie la fumul de țigară și dezvoltarea LES [218, 96]. Doar câteva studii caz-control au raportat tabagismul curent sau în trecut ca factori de risc pentru LES [241, 134], iar Costenbader, a identificat o asociere slabă, dar statistic semnificativă, între fumatul curent și apariția LES [66]. Cu toate acestea, în studiile date nu a fost analizată corelația dintre doză și apariția efectului [100]. În studiul multiethnic LUMINA, de asemenea, nu au fost găsite asocieri dintre tabagism și apariția leziunilor pulmonare, însă au fost identificate asocieri cu activitatea mai înaltă a bolii, deci cu o tendință spre acumularea unui scor de lezare (SLICC/ACR DI) mai mare [99], boala renală în stadiul terminal, necroza avasculară, infarctul miocardic, hipertensiunea arterială, fibroza pulmonară și cu un răspuns diminuat la tratamentul cu hidroxiclorochină [99, 130]. În ceea ce privește indicele de lezare a organelor (SLICC/ACR DI), studiile efectuate raportează date contradictorii. Prabu și Cefle au evidențiat o legătură puternică între scorul SLICC DI>2 și hipertensiunea pulmonară arterială din LES [198, 51], pe când un alt studiu recent de screening ecocardiografic al HTPA la 245 pacienți, dimpotrivă, a raportat lipsa legăturii [207]. Această discrepanță a datelor prezentate sugerează ideea că riscul apariției HTPA trebuie luat în considerație la pacienții lupici, cu un scor înalt de lezare a organelor, cu toate acestea, un scor normal sau mic nu trebuie să atenueze suspecția clinică a HTPA. Fenomenul Raynaud, nefrita lupică, anticorpii antifosfolipidici, la fel, au fost asociați cu dezvoltarea HTPA la pacienții cu lupus [198], însă nici unul din pacienții respectivi nu au avut boala vasculară pulmonară tromboembolică, care ar fi putut duce la apariția HTPA. Cervera însă raportează o incidență de 14-40% a embolismului pulmonar la pacienții cu LES și sindrom antifosfolipidic secundar, majoritatea dintre ei manifestând concomitent tromboze ale venelor profunde [53], dintre care un procent mic progresează către hipertensiune pulmonară secundară trombemboliei cronice [95]. Cu toate acestea există posibilitatea formării microtrombilor în vasele pulmonare mici în prezența anticorpilor antifosfolipidici, care duc la HTPA. Prezența celulelor proinflamatorii în leziunile vasculare din HTPA, asocierea autoanticorpilor, markerilor inflamatori și a citokinelor sunt câțiva dintre factorii cunoscuți a avea valoare predictivă pentru HTPA, iar răspunsul la tratamentul cu imunosupresoare sugerează posibilitatea patogenezei inflamatorii a hipertensiunii pulmonare în LES [198].

Infecțiile pulmonare sunt frecvente în LES, fiind responsabile de aproximativ 20-50% din decese [34]. Susceptibilitatea la infecții se poate datora fie dereglărilor imune, fie factorilor terapeutici, în special dozelor mari de CGS și imunosupresante. Tratamentul cu Prednisolon per os și patologia pulmonară restrictivă au fost identificați ca factori de risc pentru infecții respiratorii severe [209]. Microorganismele responsabile pot fi virusuri, bacterii, micobacterii și infecții fungice oportuniste, în funcție de gradul imunosupresiei. De asemenea, un factor de risc pentru infecții este și activitatea înaltă a LES la debut (clinic sau serologic), cu implicarea organelor majore ca rinichii și plămânii, limfopenia și hipoalbuminemia [37, 129].

Relația potențială dintre LES și expunerea profesională și non-profesională la diferite substanțe chimice a fost abordată în studii epidemiologice și experimentale. Expunerea la siliciu cristalin poate avea o incidență mai mare în comunitățile agricole rurale și anumite profesii urbane (de ex., sablarea cu nisip). Această substanță are un rol deja cunoscut în calitate de adjuvant, ducând la creșterea producției de citokine proinflamatorii (factorul de necroză tumorală și interleukina-1) și a fost implicată în modelele murine ale bolii și studiile epidemiologice în calitate de trigger al LES [186]. Carolina Lupus Study și Rețeaua canadiană de prevenire a complicațiilor LES (Canadian Network for Improved Outcomes in SLE – CaNIOS) au identificat asociații relativ puternice dintre diferiți solvenți și apariția LES la persoanele care lucrează cu vopsele, coloranți, dezvoltarea peliculelor de film, lacuri sau aplicații de unghii și ceramică [22]. Expunerile profesionale la mercur la persoanele ce se ocupă cu amestecul pesticidelor pentru lucrările agricole și în rândul tehnicienilor dentari au fost semnificativ asociate cu LES [65]. Cu toate acestea, prevalența acestor expuneri a fost foarte mică și, prin urmare, determinarea riscului s-a bazat pe un număr mic de cazuri-martor.

Câteva cercetări epidemiologice, în SUA și Europa, au detectat o serie de asocieri cu markeri imunologici, așa ca anticorpii anti-RNP cu leziunile pulmonare, rezultatele fiind controversate. În studiul LUMINA, a fost identificată o asociere statistic semnificativă dintre aceste două variabile ($HR=2,34$, $95\%CI$ 1,19-4,61, $p<0,01$), în contrast cu datele oferite de Yee et al. (studiul multiethnic din Marea Britanie) și Lopez-Longo (studiul pacienților cu LES din Spania), care nu a găsit nici o legătură dintre acești anticorpi și leziunile pulmonare [245, 157]. Observațiile relatate se pot datora diferenței dintre componența etnică a grupelor cercetate sau, după Lopez-Longo – metodelor diferite de apreciere a titrului anticorpilor anti-RNP [157].

1.6. Instrumente moderne de evaluare a pacienților cu afectare pulmonară din lupusul eritematos sistemic

La etapa actuală, managementul pacienților cu lupus eritematos sistemic este ghidat de recomandările EULAR, formulate în baza unei abordări bazate pe dovezi a aspectelor majore legate de LES: stabilirea diagnosticului, monitorizarea activității bolii, evaluarea leziunilor organelor și integrarea acestora cu autoaprecierea de către pacienți a stării generale de sănătate și calitate a vieții [38]. Pentru evaluarea fiecărui dintre aceste aspecte au fost elaborate multiple instrumente clinice standartizate, multe din ele fiind aplicabile nu doar în cercetări, dar și în practica clinică.

În prezent, pentru clasificarea pacienților cu LES încă se aplică criteriile ACR (1997), care sunt practic universal utilizate, atât în practica clinică, cât și în cercetările științifice [149], însă nu au fost validate, fapt ce a dus la emiterea în 2012 a criteriilor de clasificare noi, validate, SLICC, cu o sensibilitate mai mare (94% vs. 86%, $p < 0,0001$) și o specificitate echivalentă (92% vs. 93%, $p = 0,39$) [191].

Pentru evaluarea activității bolii, au fost elaborate mai multe instrumente clinice: Indicele de Activitate al LES (SLE Disease Activity Index – SLEDAI), indicele (Systemic Lupus Activity Measures – SLAM), Grupul Insulelor Britanice de Evaluare a Lupusului (British Isles Lupus Assessment Group – BILAG), Indicele de Activitate a Lupusului (Lupus Activity Index – LAI) și Consensul European de Măsurare a Activității Lupusului (European Consensus Lupus Activity Measurement – ECLAM), toate fiind validate, veridice și comparabile [149]. Însă cel mai frecvent utilizați în practica clinică sunt indicii SLEDAI și SLAM, deoarece sunt mai ușor de aplicat și redau instantaneu statutul clinic al pacientului [149]. Revizuirile recente ale indicilor au propus aprecierea activității bolii nu doar în baza manifestărilor apărute de novo, dar și în baza exacerbării manifestărilor persistente. Astfel, indicele SLEDAI a fost adaptat în cadrul studiului de Evaluare Națională a Siguranței Estrogenilor în Lupusul Eritematos (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – SELENA), această modificare fiind cunoscută sub denumirea de SELENA-SLEDAI [189, 225], care permite evaluarea exacerbărilor. Adicional, acest indice permite evaluarea globală a activității bolii de către medic (Medical Global Assessment – MGA) pe o scală vizuală analogică (Visual Analog Scale – VAS), notată de la 0 la 3 puncte, ce demonstrează sensibilitatea acestui instrument clinic, bazat pe judecata obiectivă a clinicianului [149].

Un alt aspect al evaluării pacienților cu lupus este dictat de acumularea pe măsura evoluției bolii a leziunilor ireversibile la nivelul diferitor organe. Acest lucru a dus la elaborarea de către membrii Clinicilor Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic și aprobarea

de către ACR a Indicelui de Lezare a organelor (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index/American College of Rheumatology – SLICC/ACR DI) [102]. Până în prezent este considerat cel mai bun instrument de măsurare a leziunilor organice după stabilirea diagnosticului de LES [149]. Studiile de validare au demonstrat că acumularea precoce a unui scor înalt al indicelui este predictivă pentru creșterea mortalității, iar leziunile la nivelul componentelor pulmonar și renal al indicelui sunt asociate cu un prognostic nefavorabil la pacienții cu LES [220]. Într-un studiu observațional longitudinal, a fost observată o asociere semnificativă dintre acumularea leziunilor și vârsta, durata bolii, tratamentul cu GCS și imunosupresante, însă nu și cu factorul gender, activitatea bolii sau tratamentul cu antimalarice [125]. Astfel, indicele SLICC/ACR DI este un instrument important de măsurare a complicațiilor LES și este complementar instrumentelor de măsurare a activității bolii.

Un component la fel de important, pe lângă evaluarea activității și complicațiilor bolii, este percepția de către pacienți a stării generale de sănătate și a calității vieții (CV). Evaluarea acestui aspect este deseori complexă și necesită mai mult timp. În prezent, pentru evaluarea CV la pacienții cu LES sunt disponibile un șir de chestionare generice: Short Form-36 (SF-36), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS) și Medical Outcomes Survey Short Form-20 (SF-20). Calitatea vieții (CV) se referă la impactul pe care o are boala și tratamentul acesteia asupra capacității pacienților de a activa și percepția lor asupra bunăstării fizice, mentale și impactul asupra domeniilor sociale ale vieții, condiționate în particular la pacienții cu afectarea sistemului respirator de dispnee, fatigabilitate, tulburări de somn, depresie, anxietate și incapacitatea de a planifica și efectua activitățile zilnice [185]. A fost estimat că CV la pacienții cu LES este semnificativ mai joasă și afectează toate domeniile de sănătate la o vârstă mai tânără, în comparație cu pacienții cu alte boli cronice [133]. CV este un indice de măsură independent în evaluarea pacienților cu LES și, de obicei, nu este asociat cu activitatea bolii sau leziunile organice [133], ci rezidă mai frecvent în impactul psihologic al bolii. Analiza sistematică a literaturii publicate a evidențiat prezența tulburărilor depresive la 17-75% dintre pacienții cu LES, ideile suicidale fiind într-o proporție mai mare decât în populația generală, iar legătura lor cu factorii psihosociali a fost cel mai frecvent raportată [183]. Evaluarea impactului psihosocial poate fi efectuată prin chestionarul generic General Well Being (GWB), care reflectă șase aspecte: anxietate, depresie, starea generală de sănătate, bunăstare, autocontrol și vitalitate.

Evoluția cronică a LES impune interacțiunea permanentă a pacienților cu medicii și recurgerea frecventă la serviciile medicale, ceea ce dictează evaluarea acestui aspect al bolii. În studiile mai vechi, cercetarea satisfacției pacienților legată de calitatea serviciilor medicale prin

chestionarul Patient Satisfaction Questionnaire III (PSQIII) a evidențiat că insatisfacția pacienților privind serviciile medicale a fost asociată cu necompliance la tratament, discontinuarea lui și frecvent schimbarea furnizorului de servicii medicale [161]. Studiile efectuate s-au focusat asupra rolului stării generale de sănătate și al factorilor demografici precum vârsta, statutul economic, nivelul educațional, rasă și gender asupra satisfacției privind serviciile medicale, rezultatele fiind inconsistente [147]. În studiul efectuat de Da Costa, vârsta pacienților nu a avut influență asupra gradului de satisfacție, iar nivelul de educație a avut o corelație invers proporțională cu satisfacția în raport cu serviciile medicale oferite de personal. Factorii legați de boală cum ar fi durată, activitatea și leziunile organice au avut corelație nesemnificativă cu nivelul de satisfacție [71]. Este susținută părerea că anume experiența psihologică, adică percepția pacienților a nivelului scăzut de sănătate, îi face să se simtă mai nesatisfăcuți de serviciile medicale [115]. Influența altor variabile psihosociale asupra satisfacției pacienților, rămâne încă un domeniu deschis cercetării.

Utilizarea doar a chestionarelor generice poate să nu fie suficientă pentru a caracteriza numeroasele dimensiuni în care LES poate afecta un pacient (de ex., aspectul fizic), sau pot lipsi unele domenii pertinente pacienților lupici (de ex., somnul, imaginea corporală, sănătatea sexuală) [165]. Lupusul fiind o boală complexă, se recomandă includerea în evaluarea calității vieții pacienților și a chestionarelor specifice LES, deoarece acestea sunt mult mai sensibile decât instrumentele generice. În ultimii ani, în literatura de specialitate au fost publicate câteva chestionare specifice: Calitatea Vieții în Lupus (Lupus Quality-of-Life), Lista de Verificare a Simptomelor LES (SLE Symptom Checklist) și Calitatea Vieții specifice LES (SLE-specific quality-of-life) [165, 112, 79]. Având în vedere că LES este o boală cu multiple manifestări clinice, chestionare specifice de evaluare a tuturor aspectelor bolii încă nu au fost elaborate, ceea ce impune cercetătorii să recurgă la aplicarea chestionarelor specifice altor boli, precum Chestionarul specific Saint George Respiratory Questionare (SGRQ) [32]. Acesta a fost elaborat pentru evaluarea dispneei la pacienții cu BPCO, însă validitatea lui a fost testată în mai multe studii la pacienții cu scleroză sistemică și în studii unice la pacienții cu patologii pulmonare din LES [198]. Deși nu a fost creat special pentru LES, este un chestionar specific respirator, valid pentru evaluarea CV la pacienții cu simptome pulmonare. SGRQ reflectă mai bine relația dintre capacitatea de efort și datele imagistice decât alte chestionare respiratorii nespecifice.

În pofida faptului că implicarea sistemului respirator în LES este o problemă ce ia amploare în ultimele decenii, datorită creșterii ratei de supraviețuire a pacienților cu lupus, până în prezent nu a fost elaborat un standard al investigațiilor pentru diagnosticul acestor manifestări. Cu toate acestea, implicarea pulmonară are un efect important asupra prognosticului bolii și

poate fi o provocare pentru diagnosticarea cu acuratețe. Examenul radiologic deseori are un rol central, când implicarea pulmonară este suspectată clinic, iar importanța acestei metode a crescut odată cu accesibilitatea tomografiei computerizate de înaltă rezoluție (HRCT).

Datele obținute din cercetări vizează că tomografia computerizată de înaltă rezoluție este net superioară radiografiei toracice bidimensionale standard în detectarea precoce a leziunilor interstițiale din LES, prin oferirea imaginilor tridimensionale ale plămânilor, obținute la reconstrucția computerizată a imaginilor secționate la distanțe de 1-2 mm. Într-un studiu mai vechi, efectuat de Bankier, din 45 de pacienți cu LES și radiografii pulmonare normale, la 17 (38%) au fost identificate modificări la HRCT, extinderea cărora a corelat statistic semnificativ cu durata simptomelor clinice ($r=0,93$) și modificările testelor funcționale ale plămânilor [30]. Cercetările efectuate relatează că HRCT este foarte utilă în evaluarea opacităților în sticlă mată asociate infiltratelor celulare sau fibrozei, precum și a patternului reticular asociat bolii fibrotice din LES, fiind predictiv pentru patternul histopatologic al bolii interstițiale (BPI), observat la biopsia pulmonară [137]. HRCT, prin depistarea modificărilor structurale bronșice, este considerată actualmente o alternativă neinvazivă a bronhografiei, fiind folosită în unele cazuri și pentru ghidarea biopsiei percutane transtoracice a nodulilor pulmonari [2].

Ecocardiografia Doppler (EcoCG Doppler) este testul diagnostic de primă linie la pacienții cu LES, suspecți în a avea hipertensiune pulmonară arterială asociată (HTPA, grupul 1 Dana Point), însă standardul de aur în confirmarea diagnosticului rămâne metoda invazivă de cateterizare a cordului drept, conform recomandărilor ghidului de diagnostic și tratament al hipertensiunii pulmonare [97]. Cu toate acestea, în majoritatea studiilor efectuate EcoCG Doppler a fost metoda de elecție pentru screening-ul HTPA la pacienții cu LES, ce permite măsurarea indirectă a presiunii sistolice la artera pulmonară (PsAP), prin estimarea gradientului la tricuspida. În 2009, Societatea Europeană a Cardiologilor (ESC) a publicat ghidul de diagnostic al HTPA, indicând variabile adiționale pentru estimarea PsAP prin EcoCG. În mai multe studii, a fost evidențiată o corelație bună a presiunii medii la artera pulmonară, măsurată prin RHC și EcoCG Doppler [69, 26].

Testele funcționale pulmonare, au rol important în evaluarea sistemului respirator și permit identificarea precoce a diferitor anomalii ventilatorii, inclusiv asimptomatice, la pacienții cu LES [101, 27]. Încă din anii 70, cercetătorii raportează prezența testelor funcționale anormale la pacienții cu lupus [23], acestea includ spirometria, capacitatea plămânilor de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO) și evaluarea gazelor sângelui arterial. Spirometria permite depistarea disfuncțiilor de tip restrictiv, obstructiv sau mixt [2, 188]. DLCO definește proprietatea plămânilor de a transporta monoxidul de carbon prin membrana alveolo-capilară,

fiind un indice al capacității plămânilor de a efectua schimbul gazos [2]. Este o metodă sigură și permite evaluarea rapidă atât a disfuncției restrictive, cât și obstructive, însă nu este lipsită de interferențe, fiind redus și la pacienții cu anemii severe și care au fumat înaintea testării. Efectuarea testului conform recomandărilor Societății Americane Toracice [159] permite identificarea leziunilor pulmonare interstițiale și a hemoragiilor alveolare întâlnite la pacienții cu LES. În studiile mai vechi asupra loturilor mici de pacienți cu LES, reducerea CVF a fost observată în 60% din cazuri, majoritatea fiind asociate de reducerea DLCO [23, 217]. Însă studiile mai recente și pe loturi mai largi raportează reducerea DLCO în 47% dintre cazuri, iar CVF e redusă în 8-32% dintre cazuri de pacienți neselectați cu LES [178, 20].

O metodă complementară de explorare a aparatului respirator este măsurarea gazelor sângelui arterial, utilă pentru demonstrarea hipoventilației pulmonare ce duce la dereglarea schimbului gazos, fiind sugestivă pentru diferite patologii obstructive și interstițiale. Însă metoda este dificilă, necesitând recoltarea sângelui în condiții strict anaerobe prin puncționarea arterei radiale sau humerale, iar datele oferite sunt mai degrabă intermitente decât continue referitor la oxigenarea sângelui și nu este metoda ideală pentru monitorizarea pacienților instabili. În ultimii ani, puls-oximetria a devenit metoda de elecție în evaluarea oxigenării sângelui arterial, fiind neinvazivă, ușor de efectuat, cu rezultate în timp real și posibilitatea monitorizării continue [2].

Din cele relatate mai sus se conturează problema afectării sistemului respirator în LES, care constă în aceea că datorită diversității înalte a manifestărilor pulmonare, decurgerii uneori asimptomatice și insidioase a lor în LES, ele pot scăpa diagnosticului, cu atât mai mult că nu există o metodă sau un algoritm unic de diagnostic al lor, iar selectarea metodelor celor mai potrivite depinde de forma de prezentare a implicării sistemului respirator și de experiența clinică a medicului.

O direcție de soluționare ar fi punctarea tipurilor de afectări pulmonare la pacienții cu LES din arealul nostru geografic și determinarea gradului de corelare cu caracteristicile clinico-paraclinice ce ar putea contribui la creșterea gradului de sensibilizare a medicilor asupra acestor manifestări și creșterea ratei de diagnostic al lor în stadii precoc. În această viziune, o direcție nouă de cercetare a sistemului respirator la pacienții cu LES, se prezintă identificarea factorilor predictivi în instalarea leziunilor pulmonare pe durata evoluției bolii, prin utilizarea instrumentelor clinice specifice și a tehnologiilor performante de diagnostic [36]. 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 de zi cu zi, asupra stării generale și satisfacției pacientului [71] ce se prezintă nu mai puțin important decât evaluarea activității bolii la acest contingent de pacienți. Din analiza datelor afișate am conchis că o cercetare complexă a

implicării sistemului respirator, în funcție de durata și activitatea LES, prin instrumente clinice validate și cercetări paraclinice performante, este necesar a fi efectuată.

Reieșind din cele expuse, **scopul** cercetării 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.

Pentru realizarea acestui deziderat ne-am propus un set de **obiective** investigaționale:

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 al patologiei pulmonare.
4. Evidențierea factorilor predictivi ai instalării leziunilor pulmonare în lupusul eritematos sistemic.
5. Aprecierea impactului patologiei pulmonare asupra nivelului de satisfacție și a indicelui de bunăstare psihologică generală la pacienții cu lupus eritematos sistemic.

1.7. Concluzii la capitolul 1

1. Lupusul eritematos sistemic este o maladie autoimună complexă de etiologie neelucidată, multifactorială, caracterizată prin afectare multisistemică eterogenă și prin producerea unui spectru larg de autoanticorpi. Studiile au remarcat o interacțiune dintre factorii genetici și factorii de mediu ce pot duce la o dereglare ireversibilă a toleranței imunologice, manifestate printr-un răspuns imun împotriva antigenelor nucleare proprii. Cercetările orientate spre identificarea aspectelor etiopatogenetice și demografice ale LES se mențin printre prioritățile OMS ca patologie cu impact global.
2. În literatura de specialitate, datele despre prevalența și incidența lupusului eritematos sistemic sunt prezentate în limite foarte largi, ce subliniază particularitățile de distribuție ale bolii în diferite regiuni geografice și grupuri etnice. Prevalența raportată variază de la 20 la 240 de cazuri la 100 mii persoane, iar rata incidenței anuale e de 1-10 cazuri la 100 mii persoane/an. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova estimează la sfârșitul anului 2013 o incidență a LES, în rândul maladiilor țesutului conjunctiv, de 2,6 cazuri la 100 mii populație/an și o prevalență de 20,9 cazuri la 100 mii persoane, ceea ce reflectă o frecvență la fel de înaltă a acestei patologii în rândul populației noastre.
3. Diagnosticul bolii este dificil, fiind condiționat de eterogenitatea manifestărilor clinice, care variază de la pacient la pacient, de la o implicare articulară sau cutanată ușoară, până la

leziuni severe ale organelor de importanță vitală, fapt ce necesită aplicarea criteriilor noi, validate, de clasificare a LES (SLICC, 2012), ce includ conceptele moderne asupra etiopatogeniei LES și pot crește rata diagnosticării precoce a maladiei.

4. Afectarea sistemului respirator în cadrul lupusului are capacitatea de a complica evoluția bolii, constituind o cauză majoră de morbiditate și mortalitate, însă această formă de manifestare a LES a fost mai puțin în vizorul studiilor extinse, datorită frecvenței mai mici, comparativ cu cea a manifestărilor cutanate sau musculo-scheletale și apariției variabile în cursul evoluției bolii.
5. Diagnosticul implicării sistemului respirator în procesul patologic din LES este dificil din cauza diversității înalte a manifestărilor pulmonare, decurgerii uneori asimptomatice și insidioase a lor și necesită cunoștințe și colaborări interdisciplinare (reumatologi, pulmonologi, radiologi).
6. Evaluarea complexă a pacienților cu LES, conform recomandărilor EULAR, prevede nu doar stabilirea cu acuratețe a diagnosticului, monitorizarea activității bolii și evaluarea leziunilor organice, dar și integrarea acestora cu rezultatele privind calitatea vieții pacienților, utilizând instrumente clinice validate.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu

În conformitate cu scopul și obiectivele investigaționale trasate, a fost examinat un lot de 106 pacienți cu diagnosticul de lupus eritematos sistemic (LES), stabilit în conformitate cu criteriile de clasificare, elaborate de Clinicile Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic (Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC), validate în 2012 [191].

Reprezentativitatea eșantionului a fost asigurată prin calcularea numărului minim necesar de pacienți, conform formulei de calcul pentru studiile descriptive:

$$n = P / (1 - P) / (Z\alpha / d)^2 = 100 \text{ de pacienți cu LES, unde:}$$

n – volumul eșantionului reprezentativ,

P – probabilitatea de apariție a fenomenului (2,6 la 100,000 pers/an) [1],

$$1 - P = 0,999974,$$

$$Z\alpha = 1,96,$$

d – distanța (0,001).

Cercetarea propusă s-a desfășurat în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de medicină internă a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (rector – academician al AȘM, profesor universitar, Ion Ababii); la baza Institutului de Cardiologie (director – dr. șt. med., conf. universitar, Vitalie Moscalu), secția IV Malformații cardiace dobândite (șef secție – dr. Ana Știrbul) în perioada noiembrie 2012 – decembrie 2014.

Diagnosticul pozitiv al LES a impus prezența simultană sau succesivă a cel puțin 4 din criteriile SLICC, care au fost utilizate de noi pe durata studiului și sunt prezentate în Anexa 1.

Desfășurarea studiului a primit avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării (Nr. 18 din 28.01.2013) a IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Acordul informat a fost obținut și fiecare participant a semnat voluntar formularul de consimțământ la intrarea în studiu.

Omogenizarea lotului de cercetare a presupus formularea criteriilor de includere și de excludere pentru acest studiu.

Criteriile de includere:

1. Lupus eritematos sistemic, confirmat prin criteriile SLICC (2012);
2. Vârsta peste 18 ani;
3. Acordul informat al pacientului;
4. Pacientul asigurat medical.

Criteriile de excludere:

1. Refuzul pacientului;
2. Infecțiile pulmonare acute;
3. BPCO și astmul bronșic preexistente;
4. Insuficiența cardiacă congestivă (III-IV NYHA).

Aplicând criteriile de selectare a pacienților în cercetare, au fost examinați 110 pacienți consecutivi, dintre care 4 pacienți au fost excluși din motivul prezenței criteriilor de excludere (2 pacienți cu infecție respiratorie acută și 2 cu insuficiență cardiacă congestivă CF III (NYHA)). Astfel, pentru analiza ulterioară au fost folosite datele a 106 de pacienți cu lupus eritematos sistemic, care au corespuns criteriilor de includere.

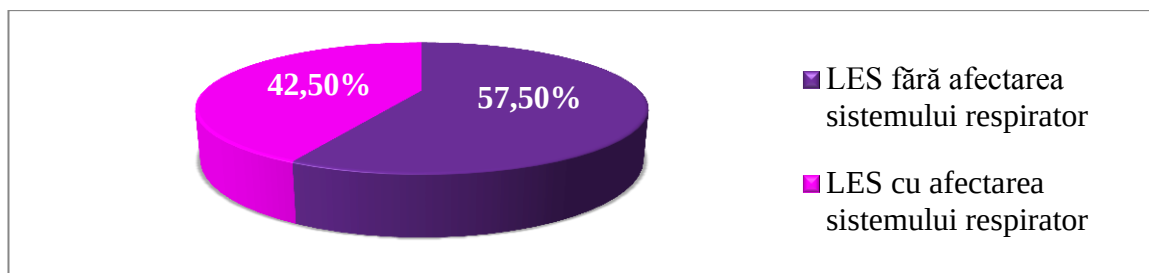
Ulterior, toți pacienții care au fost incluși în studiu, au fost investigați complex și multi-dimensional prin evaluări generale și speciale, conform programului de cercetare, pentru aprecierea gradului de activitate a bolii, lezării organelor și calității vieții pacienților în corelație cu prezența patologiei pulmonare. Datele obținute au fost introduse în tabele de codificare electronice, conform chestionarului special elaborat, ce a inclus date generale despre pacient, manifestările clinice ale bolii și rezultatele evaluărilor paraclinice. Caracteristica generală a 106 pacienți din lotul de studiu este prezentată în Tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Caracteristica generală a lotului de studiu (n = 106)

Parametri evaluați		Nr. abs.	%
Sex:	Femei	97	91,5
	Bărbați	9	8,5
Mediul de reședință:	Rural	60	56,6
	Urban	46	43,4
Vârsta la momentul studiului, M $\pm$ SD ani; extreme, ani		41,1 $\pm$ 12,6	18-70

Din tabel putem observa că, sub aspectul factorului gen, în lotul de studiu a predominat sexul feminin – 91,5% femei și doar 8,5% bărbați, fiind într-un raport de 11:1, ceea ce confirmă predilecția bolii către sexul feminin. Din punctul de vedere al apartenenței rasiale, lotul a fost omogen – toți pacienții fiind caucazieni. Conform mediului de reședință, 60 de pacienți (56,6%) s-au declarat a fi din mediul rural, iar 46 (43,4%) pacienți – din mediul urban. La momentul intrării în studiu, vârsta participanților a fost cuprinsă într-un interval de la 18 la 70 de ani, în medie fiind de 41,1 $\pm$ 12,6 ani.

Evaluarea ulterioară a pacienților cu LES, prin investigații clinice și instrumentale, conform designului cercetării, a rezultat cu autodivizarea lor în două grupe (Figura 2.1.).



Notă: LES – lupus eritematos sistemic, SR – sistemul respirator

Fig. 2.1. Structura lotului de studiu, în funcție de afectarea sistemului respirator.

Din figură putem observa că, în lotul de studiu, proporția pacienților cu afectarea sistemului respirator (SR) (grupul I) a fost de 42,5% (45 pacienți), ei constituind grupul de bază, iar proporția pacienților fără implicarea sistemului respirator (grupul II) a constituit 57,5% (61 pacienți) și au reprezentat lotul de referință.

2.2. Metodele generale și speciale de examinare a pacienților

În corespundere cu designul studiului (Figura 2.2.), pentru identificarea implicării sistemului respirator, aprecierea gradului de activitate al bolii și lezării organelor, toți pacienții au fost evaluați prin metode generale și speciale, care au inclus examen clinic și cercetări paraclinice, utilizarea instrumentelor clinice specifice lupusului, precum și a chestionarelor de evaluare a calității vieții și satisfacției pacienților.

Metodele generale de examinare au inclus: anchetarea, examenul clinic, antropometria, hemoleucograma, glicemia, urinograma, spectrul lipidic, ureea, creatinina, proteina C reactivă și VSH-ul.

Anchetarea s-a efectuat conform unui chestionar special elaborat de noi (Anexa 2) și a constat în colectarea și înregistrarea datelor personale, datelor privind nivelul de educație, statutul de angajat, anamnesticul bolii, manifestările clinice și posibili factori triggeri ai bolii (infecții, medicamente, expunerea la raze ultraviolete etc.).

Anchetarea a inclus, de asemenea, întrebări despre prezența simptomelor respiratorii (dispnee sau tahipnee inexplicabilă, tuse neproductivă îndelungată, hemoptizie, dureri toracice localizate, de tip pleuritic, legate de actul de respirație), debutul și durata lor, posibili factori de risc pentru patologia pulmonară (tabagism, noxe).

Au fost evaluate antecedentele personale patologice și tratamentul administrat. Au fost notate rezultatele aprecierii impactului bolii asupra pacienților prin determinarea stării generale de bine și satisfacției privind serviciile medicale. Examenul clinic s-a efectuat la întrarea în studiu și a inclus evaluarea standard a organelor și sistemelor. A fost notată și prezența simptomelor constituționale ca febra, fatigabilitatea și scăderea ponderală.

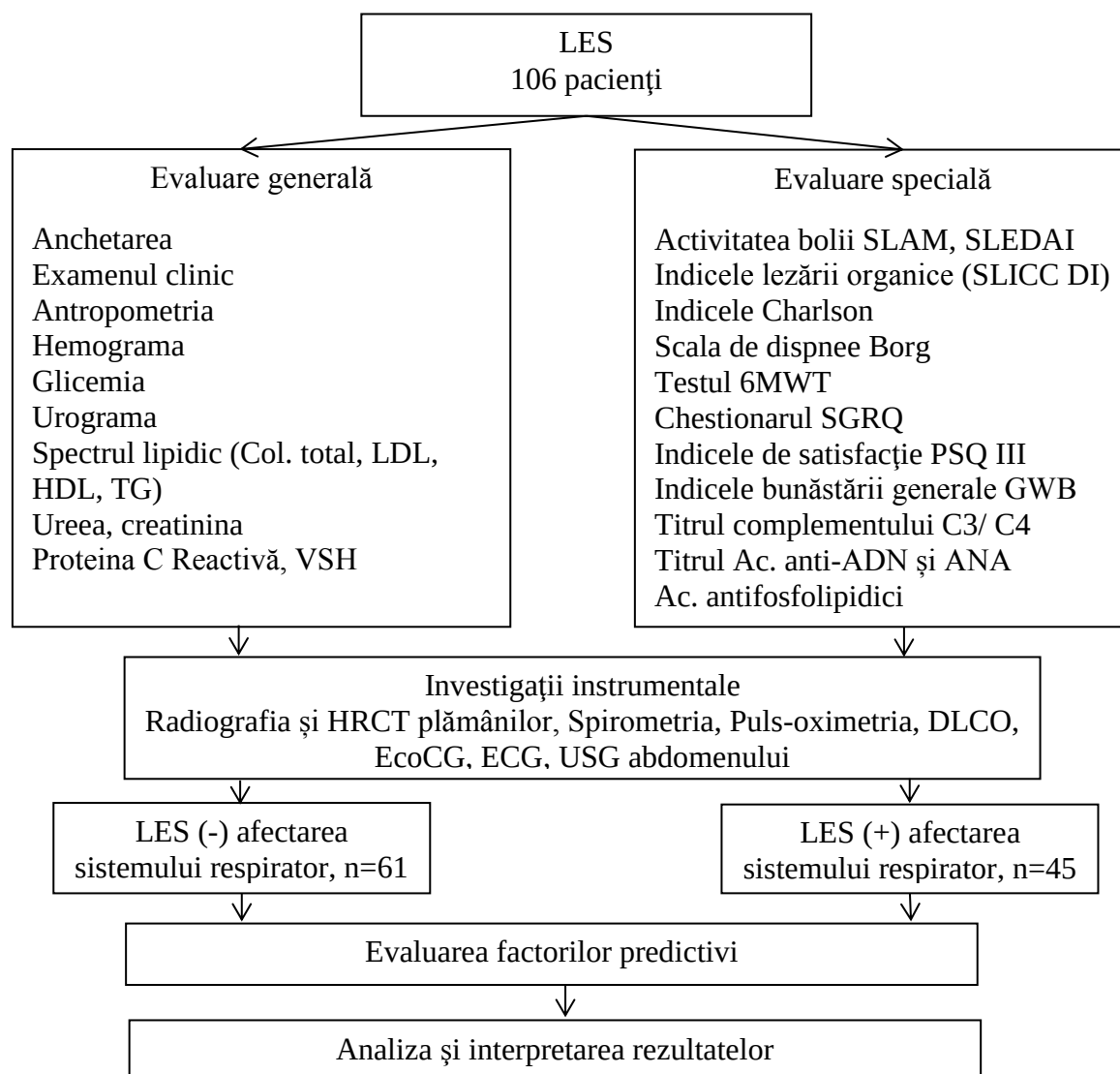


Fig. 2.2. Designul studiului.

Examenul sistemului respirator a fost efectuat prin evaluarea și notarea semnelor și simptomelor clinice și obiectiv prin palpare (aprecierea vibrațiilor vocale), percuție (submatitate/matitate în segmentele bazale uni- sau bilateral, ridicarea limitei inferioare a plămânilor) și auscultație (diminuarea/abolirea murmurului vezicular, crepitații nesonore la sfârșitul inspirației, frotaje pleurală) pentru a decela implicarea plămânilor în procesul patologic din LES [7]. Antropometria a presupus aprecierea Indicelui Masei Corporale (IMC) conform recomandărilor OMS [107], după formula Quetelet: $IMC = kg/m^2$. Astfel, $IMC < 18,5 kg/m^2$ a fost apreciată ca subponderal, $IMC 18,6-24,9 kg/m^2$ – normoponderal, $IMC 25-29,9 kg/m^2$ – preobezitate, $IMC 30-34,9 kg/m^2$ – obezitate gr. I, $IMC 35-39,9 kg/m^2$ – obezitate gr. II, $IMC > 40 kg/m^2$ – obezitate gr. III.

Anamnesticul de tabagism a fost evaluat în modul următor: a) fumător activ (cel puțin o țigară în zi); b) ex-fumător – persoane care au fumat regulat în trecut, dar care au renunțat cel puțin cu o lună înainte de cercetare; c) nefumători – persoane care nu au fumat niciodată regulat.

Investigațiile de laborator au fost efectuate în laboratorul IMSP Institutul de Cardiologie și Synevo. Pentru interpretarea rezultatelor s-au folosit valorile de referință aprobate de laboratoarele respective.

Hemoleucograma a fost efectuată cu scopul evaluării generale a sistemului hemopoetic, excluderii anemiei și inflamației. Limitele normale ale hemoglobinei au fost considerate între 120 și 140 g/l pentru femei. Anemia a fost clasificată în funcție de conținutul hemoglobinei: gradul I – de la 110-91 g/l, gradul II – 90-71 g/l, gradul III – 70-51 g/l [6].

Glicemia bazală a fost apreciată prin testul de glicooxidare. Diabetul zaharat a fost suspectat la o glicemie a jeun $\geq 7,0$ mmol/l, fiind confirmat de endocrinolog.

Spectrul lipidic a fost cercetat pentru aprecierea dislipidemiei și a inclus determinarea colesterolului total prin metoda fotometriei enzimatic; a lipoproteinelor de densitate joasă (LDL) – după formula Friedewalt, a lipoproteinelor de densitate înaltă (HDL) și a trigliceridelor – prin metoda fotometriei enzimatic.

Proteina C reactivă (PCR) – marker nespecific al inflamației, a fost evaluată prin latex-imunoturbidimetrie. S-a considerat patologică la valori mai mari de 6 mg/l.

Viteza de sedimentare a hematilor (VSH) a fost apreciată prin metoda Westergren. Au fost considerate valori mărite la femei >15 mm/h, la bărbați >10 mm/h.

Ureea serică a fost apreciată prin metoda spectrofotometrică cu scop de diagnosticare a insuficienței renale. Valoarea de referință normală a fost considerată < 50 mg/dL.

Creatinina serică – indicator specific și sensibil al funcției renale, iar concentrațiile de creatinină oferă o aproximare a ratei filtrării glomerulare. Metoda de determinare – spectrofotometrie. Valori de referință: bărbați – 1,2 mg/dL, femei <1 mg/dL.

Urinograma a fost efectuată cu scop de identificare a simptomatologiei sugestive pentru afecțiuni renale și a presupus examenul microscopic al sedimentului urinar: examinarea celulelor (leucocite, hematii, celule epiteliale) și examinarea diferitor tipuri de cilindri. Numărarea structurilor din urină s-a făcut pe 10-15 câmpuri de vedere.

Investigațiile de laborator au inclus și determinarea unei serii de parametri imunologici, incluși în criteriile SLICC, 2012:

Anticorpii anti-ADNdc – au fost determinați prin metoda imuno-enzimatică ELISA. Prevalența lor la pacienții cu LES este de 60-90% 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. Prevalența anticorpilor ANA la pacienții cu LES este de aproximativ 98% la screening-ul prin imunofluorescență.

Anticorpii anti-cardiolipinici IgG și IgM – au fost determinați prin metoda de dozare imuno-enzimatică 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 a fost cercetat prin două metode – testul cu venin de viperă Russel diluat (dRVVT), testul cel mai robust pentru detectarea LA și testul de tromboplastină parțial activată (aPTT) – ce folosește silica ca activator și are un conținut scăzut de fosfolipide (al doilea test ca sensibilitate după dRVVT). Interpretare – anticoagulantul lupic negativ.

Fracțiile complementului C_3 și C_4 sunt markeri sensibili ai activității LES și au fost identificați prin metoda imunoturbidimetrică; valori de referință pentru C_3 – 90-180 mg/dL, respectiv C_4 – 10-40 mg/dL.

Evaluările speciale au inclus aplicarea instrumentelor clinice specifice de evaluare a activității, exacerbărilor și a leziunilor organice din lupus, precum și investigații instrumentale pentru evaluarea implicării sistemului respirator în procesul patologic din lupus, chestionarele de apreciere a calității vieții și satisfacției privind serviciile medicale.

Indicele SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) (Anexa 3), este un indice global de activitate a bolii, elaborat și introdus în 1985 și până în prezent este cel mai utilizat instrument clinic pentru aprecierea activității bolii [43]. Acest indice a fost modelat în baza raționamentului global al clinicienilor și este bazat pe prezența a 24 cei mai importanți descriptori a 9 sisteme de organe. Fiecare descriptor este notat, dacă este prezent pe parcursul ultimelor 10 zile. Definițiile descriptorilor s-au bazat pe termenii din glosarul bolilor reumatologice al Colegiului American de Reumatologie (ACR), iar scorurile pentru descriptori au fost derivate din valorile obținute prin modele de regresie și variază de la 1 la 8 puncte, cu un scor total posibil de 105 puncte. În cercetarea prezentă, rezultatele evaluării prin SLEDAI au fost interpretate în modul următor: SLEDAI = 0 puncte, fără activitate; SLEDAI = 1-5 puncte, activitate joasă; SLEDAI = 6-10 puncte, activitate moderată; SLEDAI = 11-20 puncte, activitate înaltă; SLEDAI > 20 puncte, activitate foarte înaltă.

Indicele activității SLEDAI este folosit atât în cercetări științifice, cât și în practica clinică, iar în studiile de prognostic al lupusului – atât ca variabilă predictivă, cât și ca o măsură a

rezultatului [249, 228, 206]. Sensibilitatea SLEDAI la modificarea în timp a activității bolii a fost demonstrată în studiul LUMINA [249], scorul obținut având valoare prognostică înaltă pentru mortalitate în următoarele 6 luni: cu creșterea riscului relativ de la 1,28 pentru SLEDAI de 1-5 puncte la 2,34 pentru SLEDAI de 6-10 puncte; 4,74 pentru SLEDAI de 11-19 puncte și un risc de 14,11 pentru SLEDAI mai mare de 20 puncte. Activitatea bolii la nivelul sistemului respirator este notată în SLEDAI prin pleurită – definită prin prezența senzației subiective de durere în cutia toracică de tip “pleuritic” și obiectiv prin frotăție pleurală, efuzie sau îngroșare pleurală, ceea ce nu este suficient pentru evaluarea și a altor manifestări ale afectării plămânilor întâlnite în LES, ceea ce ne-a determinat să utilizăm în paralel și SLAM.

Măsurarea activității lupusului sistemic (Systemic Lupus Activity Measure – SLAM) a fost elaborată de Colegiul American de Reumatologie și publicată pentru prima dată în 1988 [153] cu scopul de a măsura activitatea globală a bolii și utilizată la pacienții noștri din motiv că evaluează mai detaliat patologia pulmonară (Anexa 4). Indicele SLAM utilizează manifestările LES, derivate de Asociația Reumatologilor Americani (ARA) și include 31 de itemi – 24 clinici și 7 de laborator – ce vizează 11 sisteme, evaluând severitatea globală a bolii din ultima lună, cu un scor maximal posibil de 86 puncte. Manifestările clinice și de laborator prezente au fost notate de la 1 la 3 puncte, în funcție de severitate sau cu 0 puncte dacă sunt absente.

Lezarea organelor a fost evaluată prin Indicele SLICC/ACR Damage Index (Anexa 5), elaborat în 1996 de grupul Systemic Lupus International Collaborating Clinics în colaborare cu American College of Rheumatology [102]. Acesta descrie leziunile acumulate la nivelul a 12 sisteme de organe, începând cu debutul lupusului, și constă din 41 de itemi, care vizează posibilele consecințe ale: activității anterioare ale bolii soldate, inclusiv cu insuficiența de organe (de ex., insuficiența renală); tratamentului administrat (de ex., diabetul indus de GCS) sau ale afecțiunilor intercurrente. Conform lui Stoll et al. [220], acumularea scorurilor la nivelul sistemelor renal și pulmonar constituie predictorii ai complicațiilor severe la pacienții cu LES. Aceste leziuni trebuie să persiste cel puțin 6 luni, pentru a fi incluse în scorul SLICC/ACR DI. Unele manifestări pot fi notate cu 2 sau 3 puncte, în cazul în care ele sunt evenimente recurente, însă la un interval nu mai mic de 6 luni sau reprezintă leziuni severe (de ex., stadiul final al bolii renale). Scorul maxim e de 49 puncte, însă pacienții rareori acumulează un scor mai mare de 10 puncte [206].

Pentru evaluarea patologiilor concomitente a fost folosit Indicele Comorbidităților Charlson (Charlson Comorbidity Index) (Anexa 6), care reprezintă un scor al comorbidităților (atât ca număr, cât și ca gravitate), determinând impactul lor [56]. 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 fiind de 33 de puncte.

Investigațiile instrumentale au inclus:

Electrocardiografia (ECG), realizată cu ajutorul electrocardiografului cu 3 canale Fukuda Denshi Cardimax x 326 U și a fost efectuată cu scopul de a obține informații care să sugereze sau să susțină diagnosticul de HTPA prin demonstrarea hipertrofiei de ventricul drept (VD) de tip încărcare presională (raportul amplitudinii undelor R/S >1 în V_1 sau suma amplitudinilor R_{V1} și $S_{V5/V6} > 10,5$ mm, depresia segmentului ST sau inversia undei T în V_1 - V_3 , durata QRS $>0,12$ s în V_1 - V_3), hipertrofia atriului drept (AD) (amplitudinea undei P $> 2,5$ mm în V_1 , II, III, aVF și P în II, III, aVF $> T$ în II, III, aVF), devierea axei electrice a cordului spre dreapta (QRS pozitiv în derivația I și negativ în II, III, aVF), precum și pentru depistarea dereglărilor de ritm sau de conducere, a semnelor de miocardită sau pericardită.

Ecocardiografia transtoracică Doppler (EcoCG Doppler) a fost efectuată în regimurile M, B și Doppler, la 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). EcoCG Doppler a fost efectuată pentru evaluarea anatomiei și funcției aparatului valvular, anomaliilor de flux, morfologiei cordului, dimensiunilor atriilor și ventriculilor (identificarea hipertrofiei și dilatării ventriculului drept ca rezultat al hipertensiunii pulmonare). De asemenea, dopplerografic a fost cuantificată presiunea sistolică în VD la pacienții cu regurgitare la nivelul valvei tricuspide și a fost calculată presiunea sistolică la artera pulmonară. Metoda a permis și evaluarea funcției de pompă a cordului și excluderii altor complicații ale lupusului precum pericardita. Ghidul de diagnostic și tratament al HTPA, emis de Societatea Europeană de Cardiologie și de Respirologie, definesc HTPA asociată maladiilor țesutului conjunctiv (Clasa 1.4. a clasificării Dana Point, 2008) ca creșterea presiunii sistolice medii la artera pulmonară (PsAP) >25 mmHg în repaus, în prezența presiunii de inclavare a capilarului pulmonar (PWP) ≤ 15 mmHg și a fracției de ejeție normale ($>50\%$), estimată la cateterizarea cordului drept [97]. În studiul nostru, HTPA a fost definită prin creșterea PsAP > 30 mmHg, estimată în repaus la EcoCG Doppler, similar cu alte studii, care au folosit această metodă de screening al HTPA [198, 184, 75].

Radiografia toracică de ansamblu a fost o parte obligatorie a examenului clinic complet și a servit drept punct de reper în selectarea metodelor paraclinice adecvate pentru identificarea afectării pulmonare. Radiografiile au fost efectuate 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. La radiografia toracelui au fost luate în

considerație următoarele semne: accentuarea interstițiului pulmonar, îngroșarea pereților bronșici, hipertransparența pulmonară, applatizarea diafragmului, modificarea siluetei cordului – dilatarea și bombarea arcului trunchiului pulmonar, proeminarea arcurilor atriului și ventriculului drept, semne de congestie venoasă din insuficiența cardiacă, pleurezia, atelectaziile, fibroza pulmonară alternantă cu zone de emfizem, caracteristică pentru emboliile pulmonare repetate.

Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) a plămânilor a fost efectuată la computer tomograful model Bright Speed, modul de achiziție helical, grosimea 1,0x64, FP 1,5 HP 27, doza ef. echivalentă – 3,5 mSv, în secția Radiologie și Tomografie Computerizată a IMSP Centrul Republican de Diagnosticare Medicală cu scop de certificare a leziunilor pulmonare interstițiale, colecțiilor lichidiene mici, implicării pleurei și altor manifestări, conform unui chestionar de lucru elaborat în comun cu specialistul radiolog.

Ultrasonografia organelor interne (USG) a fost efectuată cu scop de a obține date despre implicarea organelor interne (în particular a ficatului, pancreasului, rinichilor) în cadrul procesului 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.

Testele funcționale pulmonare (TFP) au permis diferențierea disfuncțiilor respiratorii și au fost efectuate după indicații, la includerea în studiu și au presupus efectuarea spirometriei și măsurarea capacității pulmonare de difuziune a monoxidului de carbon la spirograful Spirolab – II (MIR, Italia, 2006). TFP au fost interpretate în baza valorilor normale și a gradul de deviere de la normă [8], în conformitate cu recomandările ghidului Societății Americane Toracice și Societății Europene de Respirologie [159] și au fost efectuate în secția Diagnostic funcțional a IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc” (coordonator, dr. în șt. med., conf. cercetător Iurie Simionică).

Spirometria a înregistrat un șir de parametri precum capacitatea vitală (CV), capacitatea vitală forțată (CVF) – volumul de aer ce iese din plămâni în cursul unei expirații forțate maxime și rapide, care urmează unei inspirații maxime, volumul de aer expirat în cursul primei secunde a unei expirații forțate, care urmează unei inspirații maxime (VEMS). VEMS are valoarea normală de peste 70% din CV, scăderea lui sub această limită a fost interpretată ca o disfuncție obstructivă, cauzată fie de alterarea permeabilității bronșice, fie de reducerea elasticității pulmonare. Debitul expirator mediu la jumătatea mijlocie a capacității vitale ($DEM_{25-75\%}$) a evidențiat cele mai fine perturbări ale permeabilității căilor aeriene. Anomaliile constatate au fost clasificate în sindroame: obstructiv – debite anormal de mici ($CVF\downarrow$, $VEMS\downarrow$, $VEMS/CVF\downarrow$ sau

normal, $DEM_{25-75\%} \downarrow$), restrictiv – volume anormal de mici ($CVF \downarrow$, $VEMS \downarrow$, $VEMS/CVF \uparrow$ sau normal, $DEM_{25-75\%} \downarrow$ sau normal) și mixt – asocierea celor două disfuncții [170].

Capacitatea plămânilor de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO) a fost folosită drept indice al proprietății plămânilor de a efectua schimbul de gaze la nivelul membranei alveolo-capilare. Drept gaz test s-a utilizat monoxidul de carbon, care are o solubilitate în țesuturi comparabilă cu cea a O_2 . Testul constă în faptul că pacientul inspiră maximal, pornind de la volumul rezidual (VR), un amestec de aer cu CO în concentrație cunoscută (0,3%), reține respirația pentru 10 secunde și apoi expiră maximal. Măsurând concentrația de CO în aerul expirat se poate determina cantitatea de CO absorbită în timpul apneei, care se exprimă în ml/min/mmHg. DLCO este alterat la pacienții cu leziuni interstițiale, hipertensiune pulmonară și embolii pulmonare. Valoarea normală este considerată peste 80% din valoarea prezisă.

Testul de mers timp de 6 minute (6MWT) a fost efectuat în corespundere cu recomandările ghidului elaborat de ATS [25], iar pentru fiecare pacient a fost completat un formular special (Anexa 7). Conform datelor din literatură, 6MWT furnizează informații care pot fi un indice mai bun al capacității pacientului de a efectua activitățile zilnice, decât este consumul de oxigen. 6MWT corelează cu cuantificările formale ale calității vieții [117]. Testul măsoară distanța pe care o poate parcurge un pacient în decurs de 6 minute pe o suprafață plană și a fost efectuat pe un hol cu lungimea de 30 de metri, marcat cu conuri la 0 și 30 m, care au servit ca puncte de întoarcere, și cu linii albe intermediare la fiecare 5 m, pentru facilitarea măsurărilor. La mijlocul distanței a fost pus un scaun pentru odihnirea pacientului, la necesitate. Pacientul a fost rugat să poarte haine și încălțăminte comode. Înaintea testului, a fost explicat pacientului necesitatea de a merge cât mai mult în cele 6 minute cu mersul lui obișnuit, de asemenea a fost măsurată tensiunea arterială, frecvența cardiacă, puls-oximetria și nivelul dispneei și fatigabilității după scala Borg. Aceleași măsurări au fost efectuate și la sfârșitul testului de mers. Pe parcursul testului timpul a fost măsurat cu ajutorul unui cronometru, iar timpul rămas până la sfârșitul testului a fost anunțat pacientului la fiecare minut și cu 15 secunde înainte de finalizarea testului. Turele complete și distanța parțială parcursă în metri au fost calculate și înregistrate în protocolul testului. Subiecții sănătoși parcurg în 6 minute o distanță între 400 și 700 metri. Pentru calculul distanței prezise pentru fiecare pacient am folosit următoarele formule [84]:

$$\text{♂: } 6MWDm = (7.57 \times \text{înălțimea, cm}) - (5.02 \times \text{vârsta, ani}) - (1.76 \times \text{greutatea, kg}) - 309;$$

$$\text{♀: } 6MWDm = (2.11 \times \text{înălțimea, cm}) - (2.29 \times \text{vârsta, ani}) - (5.78 \times \text{greutatea, kg}) + 667;$$

Scala Borg (Anexa 8) este o scală vizuală analogică, notată de la 0 la 10 puncte, unde 0 reprezintă absența dispneei/fatigabilității, iar 10 este dispneea/fatigabilitatea cea mai mare pe care a experimentat-o pacientul.

Puls-oximetria a fost efectuată la începutul și la sfârșitul testului de 6 minute, cu puls-oximetrul portativ (CVS/pharmacy C20, China), care reprezintă un transductor plasat pe falanga distală a degetului și care a determinat în timp real, prin metoda fotoelectrică cu lumină infra-roșie, saturația Hb cu O₂ la nivelul patului unghial. Valoarea normală, în repaus a SaO₂= 95% - 100%. Scăderea acestui parametru, în absența efortului, desemnează o insuficiență respiratorie manifestă, iar scăderea saturației sub 95% în condiții de efort (la testul 6MWT) indică asupra unei insuficiențe respiratorii latente.

Calitatea vieții pacienților cu LES a fost evaluată prin aplicarea chestionarelor.

Indicele bunăstării generale (General Well Being – GWB) – a fost evaluat prin chestionarul autoadministrat, care se concentrează pe senzațiile subiective asupra stării de bine și suferinței psihologice (Anexa 9). Chestionarul include 22 de întrebări, care vizează șase aspecte: anxietate, depresie, starea generală de sănătate, bunăstare, autocontrol și vitalitate. Scala include atât întrebări pozitive, cât și negative, care se referă la starea din ultima lună. Rezultatele au fost interpretate în baza unui scor total de la 0 la 110 puncte, divizat în trei niveluri de stres psihologic în modul următor: 0-60 puncte, reflectă o suferință severă; 61-72 puncte – stres moderat, iar 73-110 puncte – stare psihologică extrem de bună.

Chestionarul Respirator „Sfântul Gheorghe” (Saint George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) este un chestionar specific [135, 136], standardizat, autoadministrat, care măsoară calitatea vieții la pacienții cu simptome respiratorii (Anexa 10). 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. „impact” de ex., asupra vieții sociale, stării psihologice, legate de patologia pulmonară și se referă la acutizarea actuală (dacă există).

Răspunsurile pacienților au fost ulterior introduse într-un program de calculare a scorurilor cu formule speciale elaborate în Excel, ce este oferit în set cu chestionarul. Scorurile au variat pentru fiecare domeniu de la 0 (calitatea vieții neafectată) până la 100 (calitatea vieții diminuată), scorul mai mare indicând mai multe limitări în activitățile zilnice.

În corespundere cu unul din obiectivele trasate, am evaluat gradul de satisfacție a pacienților cu LES privind serviciile medicale, prin chestionarului generic de Satisfacție a Pacientului (Patient Satisfaction Questionnaire III – PSQIII) (Anexa 11). Acesta este constituit din

50 de întrebări, care evaluează 7 domenii de impact: satisfacția generală, satisfacția de calitate a tehnică a serviciilor medicale, aspectele interpersonale și de comunicare, aspectele financiare, timpul petrecut cu medicul, accesul, disponibilitatea și confortul în anturajul medical [240]. Pentru interpretarea rezultatelor, scorurile pentru fiecare domeniu în parte au fost comparate cu scorurile minime și maxime posibile pentru fiecare domeniu. Scorurile mai mari indică o satisfacție mai mare de calitate a serviciilor medicale primite.

2.3. Metodele de analiză statistică a datelor

Analiza statistică a datelor a fost efectuată computerizat, în cadrul Secției de Asigurare Matematică a IMSP Institutul de Cardiologie, prin utilizarea programelor statistice MedCalc statistical software (versiunea 12.7.0.0.) 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 (M) și devierilor standard (SD).

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). Acesta, demonstrează intensitatea și direcția dependenței liniare dintre două variabile. Coeficientul de corelație este interpretat în paralel cu valoarea p , care reprezintă probabilitatea de a obține rezultatele prezente, dacă această probabilitate este mai mare de 5% ($p < 0,05$), atunci coeficientul de corelație este statistic semnificativ.

Determinarea sensibilității și specificității metodelor de diagnostic a fost efectuată prin testul diagnostic în tabele de contingență 2×2 .

Coeficientul de corelare intraclasă a fost utilizat pentru compararea rezultatelor obținute pe domenii similare ale instrumentelor clinice utilizate. Corelațiile statistice dintre parametrii calitativi s-au redat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și a coloanelor s-a folosit criteriul KSP^2 (χ^2).

Analiza Box-Plot a permis reprezentarea grafică a repartiției valorilor maxime și minime, a 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 pentru boală.

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 cercetării, ca urmare a analizei pluridimensionale atât a manifestărilor clinice din debutul maladiei, cât și celor din perioada de stare a bolii prin aplicarea instrumentelor clinice specifice LES, utilizate în reumatologie la etapa actuală.

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

La prima etapă a cercetării propuse, am intenționat efectuarea unui studiu descriptiv asupra întregului lot de pacienți cu lupus eritematos sistemic, rezultatele analizei caracteristicilor clinico-statutare a 106 pacienți fiind redată în Tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Caracteristica generală a lotului de studiu (n = 106)

Parametri evaluați	Nr. abs.	%
Sex:		
Femei	97	91,5
Bărbați	9	8,5
Vârsta la momentul cercetării, M $\pm$ SD, interval, ani	41,1 $\pm$ 12,6, i-v. 18 - 70	
Categoriile de vârstă la momentul cercetării:		
≤ 20 ani	2	1,8
21-29 ani	21	20,0
30-39	28	26,4
40-49 ani	23	21,7
50-59 ani	22	20,7
> 60 ani	10	9,4
Vârsta la debutul LES, M $\pm$ SD, interval, ani	34,0 $\pm$ 12,0, i-v. 13 - 67	
Durata LES, M $\pm$ SD, interval, luni	90,3 $\pm$ 87,3, i-v. 0,4-360	
Timpul de la debutul simptomelor până la confirmarea diagnosticului de LES, M $\pm$ SD, interval, luni	9,2 $\pm$ 26,9, i-v. 0,5 - 204	

Din tabelul prezentat, rezidă caracteristicile generale ale pacienților din lotul de studiu, evidențiind o prevalare netă a sexului feminin – 91,5% în raport cu sexul masculin, ei constituind 8,5%. La momentul cercetării, vârsta medie a participanților a constituit 41,1 ani, fiind cuprinsă într-un interval de la 18 până la 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).

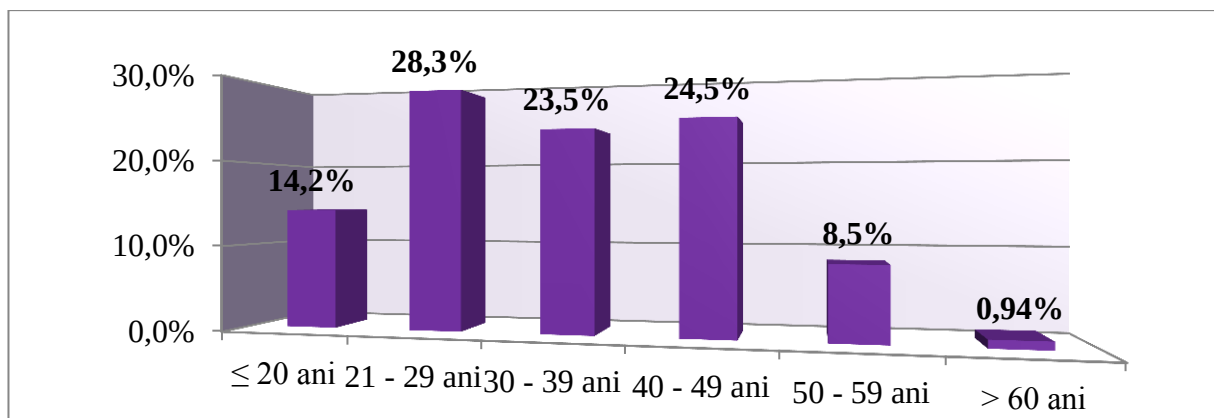


Fig. 3.1. Categoriile de vârstă, conform debutului bolii.

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. 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 la un singur pacient. 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 într-un interval larg – de la 2 săptămâni până la 204 de luni, în medie $9,2 \pm 26,9$ luni.

Astfel, analiza caracteristicilor generale a 106 pacienți cu lupus eritematos sistemic, incluși în lotul de studiu, a evidențiat predominarea femeilor într-un raport de 11:1. Referitor la vârsta pacienților la momentul cercetării, aceasta a constituit în medie $41,1 \pm 12,6$ ani, prevalând persoanele în plină activitate profesională (26,4% având vârsta între 30 și 39 ani). Conform categoriilor de vârstă la debutul LES, acesta s-a înregistrat, în medie, la vârsta de 34 ani, cu vârful incidenței pentru 28,3% dintre pacienți între 21 și 29 ani (vârsta fertilă și aptă de muncă). Durata bolii a constituit în medie 7,5 ani (90,3 luni), însă am remarcat că, de la momentul apariției primelor simptome până la stabilirea diagnosticului de LES, a existat o întârziere de 9,2 luni, ceea ce confirmă existența dificultăților de diagnostic sau de recunoaștere a unei asemenea patologii complexe ca lupusul eritematos sistemic. Acest fapt ne-a impus ca la o primă etapă a studiului nostru să acordăm o atenție sporită analizei diverselor manifestări clinice ale lupusului eritematos sistemic, instalate simultan sau succesiv la debutul bolii, la pacienții din lotul de studiu, evaluate conform criteriilor noi SLICC. Rezultatele cercetării sunt redată în Tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Manifestările clinice la debutul lupusului eritematos sistemic la pacienții din lotul de studiu conform criteriilor de clasificare SLICC (n=106)

Manifestări evaluate	Nr. abs.	%
Lupus cutanat acut/subacut, care include:		
Rash malar	72	68,0
Rash lupic prin fotosensibilitate	70	66,0
Rash lupic maculo-papular	11	10,4
Lupus cutanat cronic:		
Rash discoid (localizat sau generalizat)	8	7,5
Ulcere bucale/nazale	46	43,4
Alopecie difuză (fără cicatricizare)	61	57,5
Artrite/artralgii	85	80,2
Serozita, caracterizată prin:		
Pleurită, efuzie pleurală sau frotăție pleurală	45	42,5
Durere pericardică / efuzie / frotăție sau pericardită	35	33,0
Manifestări neurologice:		
Convulsii	1	0,9
Psihoze	2	1,9
Neuropatie periferică sau craniană	9	8,5
Nefrită lupică:		
Proteinurie > 500 mg/ 24 h	24	22,6
Prezența cilindrilor eritrocitari în urină	19	17,9
Anemie	6	5,7
Leucopenie (<4000/mm ³ cel puțin o dată)	39	37,0
Trombocitopenie (<100.000/ mm ³ cel puțin o dată)	19	18,0

Datele prezentate în tabel denotă că cele mai frecvente manifestări clinice, prezente la debutul bolii 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%). De asemenea, conform criteriilor de clasificare, afectarea renală s-a manifestat prin proteinurie în 22,6% de cazuri, și prin cilindri eritrocitari în 17,9% cazuri. Afectarea seroaselor a fost caracterizată printr-o incidență mai mare a pleuritei și efuziei pleurale (42,5%) vs. pericardite și/sau efuzia pericardică (33,0%). Modificările hematologice s-au instalat la diferite etape ale bolii și au fost considerate drept criterii, dacă au fost fixate în analize cel puțin o dată. Astfel, cel mai frecvent s-a apreciat leucopenia (37,0%), iar trombocitopenia (18,0%) și anemia (5,7%) au fost mai rar întâlnite. Afectarea sistemului nervos a fost frecvent înregistrată, predominând neuropatia periferică/craniană (8,5%), iar manifestări ca psihozele (1,9%) și convulsiile (0,9%) au fost cazuri unice.

Examinările de laborator la pacienții cu LES sunt caracterizate de diverse anormalități hematologice ce au avut un rol important în stabilirea activității bolii la momentul examinării. În continuare am examinat cei mai importanți indici hematologici, reflectați în Tabelul 3.3.

Tabelul 3.3. Parametrii hematologici la pacienții cu lupus eritematos sistemic la momentul studiului (n=106)

Parametri	Valori normale		Valori modificate	
	M±SD	Nr. abs. (%)	M±SD	Nr. abs. (%)
Hemoglobina, g/l	132,5 ± 13,0	82 (77,4)	103,6 ± 12,8, i-v. 72-119	24 (22,6)
Leucocitele, x10 ⁹	5,9 ± 1,4	83 (78,3)		23 (21,7)
<4,0 x10 ⁹			3,38 ± 0,62, i-v. 2,0-3,9	14 (13,2)
> 9,0x10 ⁹			11,5 ± 1,45, i-v. 9,5-14,4	9 (8,5)
Limfocitele, %	31,1 ± 3,8	99 (93,4)		7 (6,6)
< 19 %			15,6 ± 2,1, i-v. 14,0-18,0	3 (2,8)
> 37 %			39,3 ± 0,8, i-v. 38,2-40,0	4 (3,8)
Trombocitele, x10 ⁹	262,5 ± 82,4	92 (86,8)	125,8±29,8, i-v. 83,2-150	14 (13,2)

Din tabelul prezentat, putem observa că la momentul cercetării, valori scăzute ale hemoglobinei au fost determinate la 22,6% dintre pacienți și a constituit în medie 103,6±12,8 g/l (i-v. 72-119 g/l). Aceasta a fost identificată a avea corelații moderate invers proporționale, statistic semnificative cu activitatea bolii, estimate prin SLAM ($r=-0,35$, $p<0,01$) și mai slabă cu SLEDAI ($r=-0,24$, $p<0,05$). Leucopenia și limfopenia au fost înregistrate la 13,2% și respectiv 2,8% cazuri, spre deosebire de valorile crescute ale acestor indicatori – leucocitoza a fost prezentă la 8,5% pacienți, limfocitoza – la 3,8% dintre pacienți, iar trombocitopenia a fost evidențiată în analizele de laborator la 13,2% dintre pacienți, însă acești parametri nu au avut corelații semnificative cu activitatea bolii la momentul cercetării.

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 a constituit în medie 37,3±16,3 mm/h și a fost situată într-un interval de la 16 la 95 mm/h la 65 (61,3%) dintre pacienții din lotul de studiu, iar PCR a fost determinată ca fiind mărită la 63 (59,4%) și a constituit în medie 56,4±47,2 g/l (i-v. 8-196 g/l). Între VSH și PCR a fost stabilită o corelație pozitivă moderată, statistic semnificativă ($r=0,45$, $p<0,01$). Valorile VSH-ului au avut o corelație pozitivă, moderată cu SLEDAI ($r=0,34$, $p<0,01$) și invers proporțională cu nivelul hemoglobinei ($r=-0,39$, $p<0,01$), totodată, PCR a corelat statistic semnificativ cu activitatea bolii estimate prin SLEDAI ($r=0,37$, $p<0,01$) și invers proporțional cu valorile leucocitelor ($r=-0,4$, $p<0,01$).

Dereglările imunologice au fost determinante în stabilirea diagnosticului de LES, de aceea aceste date au fost studiate la includerea pacienților în studiu și/sau colectate din înregistrările medicale anterioare. Astfel, anticorpul anti-nucleari (ANA) au fost detectați la 103 (97,2%) pacienți, iar anticorpul anti-ADNdc la 101 (95,3%) dintre pacienții examinați, fiind identificați prin metoda imuno-fluorescenței indirecte. Referitor la incidența anticorpilor anti-fosfolipidici am obținut un diapazon, care a variat de la 28,3% (30 pacienți) pentru anticorpul anti-cardiolipinici până la 20,8% (22 pacienți) pentru anticoagulantul lupic (AL). Titru scăzut al

complementului a fost apreciat la 79 (74,5%) pacienți și a denotat consumarea lui în cadrul activității procesului autoimun. Rezultatele sunt prezentate ilustrativ în Figura 3.2.

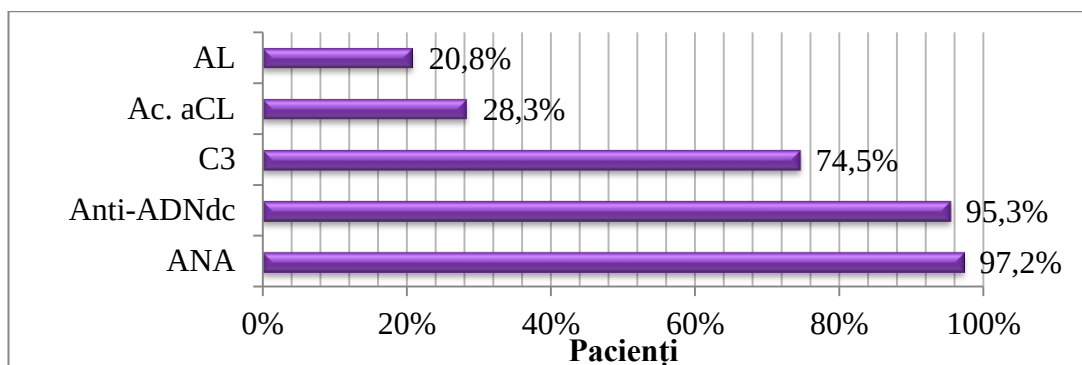


Fig. 3.2. Modificările imunologice la pacienții cu LES (n=106).

Figura dată este ilustrativă pentru demonstrarea incidenței înalte a anticorpilor anti-nucleari (97,2%) și anti-ADNdc (95,3%) caracteristică pacienților cu lupus eritematos sistemic, 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) și a titrului scăzut al fracțiilor C3 ale complementului (74,5% din pacienți).

Desfășurând studiul nostru, am fost interesați să analizăm factorii ce primează în LES la debut. Deși, etiologia lupusului eritematos sistemic nu este pe deplin elucidată, multipli factori au fost asociați cu declanșarea bolii. Pentru identificarea factorilor declanșatori ai LES și în special ai implicării pulmonare, am colectat cu acuratețe anamneza pacienților din lotul de studiu, insistând asupra factorilor ereditari, de mediu și comportamentali (Figura 3.3).

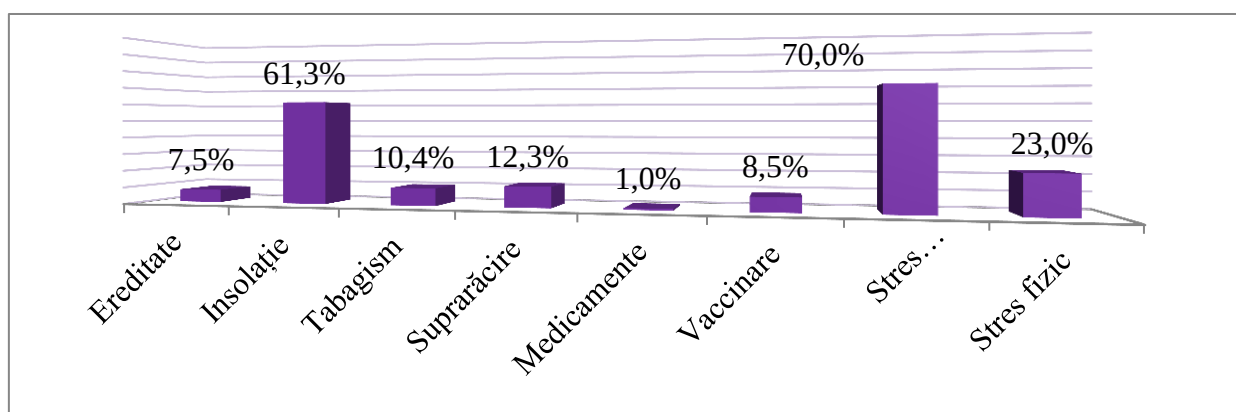


Fig. 3.3. Estimarea factorilor declanșatori ai lupusului eritematos sistemic (n=106).

Din datele prezentate, este lesne de observat că mai multe condiții au precedat perioada până la instalarea bolii. Factorii predominanți la debutul LES au fost insolația și stresul psihonoțional, prezenți la 65 (61,3%) și respectiv 74 (70,0%) dintre pacienți, atunci când stresul fizic a fost înregistrat la 24 (23,0%), de altfel suprarăcirea și tabagismul activ au fost întâlnite cu o

frecvență similară la 13 (12,3%) și respectiv la 11 (10,4%) pacienți din lotul de studiu. Declanșarea maladiei după vaccinare s-a constatat la 9 (8,5%), factorul ereditar a fost descoperit la 8 (7,5%) pacienți, care au declarat istoric familial al lupusului eritematos sistemic. Doar 1 pacient (0,94%) a administrat medicamente ca Isoniazida, cu potențial declanșator al bolii.

La etapa actuală tratamentul LES este ghidat de recomandările EULAR ce include o varietate de posibilități farmacologice, ceea ce ne-a făcut să îndreptăm vectorul cercetării noastre spre consemnarea medicației utilizate de pacienții incluși în lotul de studiu la momentul examinării. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. Medicația utilizată de pacienții incluși în lotul de studiu (n=106)

Medicamente	Nr. abs. (%)
Glucocorticosteroizi (GCS)	
• Doze mici $\leq 7,5$ mg* (≤ 6 mg Metilprednisolon)	31 (29,2)
• Doze medii 7,6 - 30 mg (7-24 mg)	59 (55,7)
• Doze mari 31 – 100 mg (25-80 mg)	16 (15,1)
• Puls ≥ 250 mg/zi (i/v) pe durata evoluției bolii	66 (62,2)
Ciclofosfamida (CYC)	
• Per os 1-2 mg/kg/zi (200-400mg/săptămână)	32 (30,2)
• Puls 500 mg, i/v	4 (3,8)
Azatioprina (AZA) 50-100 mg/zi	6 (5,6)
Metotrexat 10 mg/săptămână (MTX)	3 (2,8)
Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)	68 (64,1)
Anticoagulante	69 (65,1)
Antiagregante	89 (83,9)
Hidroxiclorochina (HCQ) 200-400mg/zi	44 (41,5)

Nota: *echivalent prednisolon/zi, [48]

Analiza regimentelor terapeutice administrate a evidențiat o gamă largă de remedii. De notat că glucocorticosteroizii au fost cele mai utilizate remedii în tratamentul LES în lotul de studii. Metilprednisolonul în doză sub 6 mg/zi primeau 29,2% dintre pacienți, doze medii (7-24 mg/zi) – 55,7% dintre pacienți. GCS în doze mari (25-80 mg/zi), au fost administrate de 15,1% dintre examinați. De remarcat că puls terapie cu GCS (250-500 mg/zi), 3 zile consecutive, în anumite perioade de evoluție a bolii, a fost administrată în 62,2% cazuri. Hidroxiclorochina a fost administrată în monoterapie sau în asociere cu corticosteroizii de la debut sau pe parcursul bolii la 41,5% dintre pacienți. Din datele obținute am decelat că imunosupresante ca Ciclofosfamida (200-600 mg/zi) au administrat 34,0% dintre pacienți, inclusiv în puls intravenos. Azatioprina (50-100 mg/săptămână) administrau la momentul intrării în studiu 5,6% dintre pacienți, iar Metotrexatul a fost administrat (10 mg/săptămână) la 2,8% dintre pacienți. Preparatele AINS au fost administrate la 64,1% dintre pacienții cercetați. Majoritatea (83,9%)

primeau regulat Aspirină în doză de 75 mg/zi, începând cu debutul bolii. În ceea ce privește administrarea anticoagulantelor orale – 65,1% dintre pacienți administrau cure scurte de tratament cu heparine cu masă moleculară mică.

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

La etapa actuală, LES are trei piloni de evaluare: activitatea bolii, indicele lezării organelor și calitatea vieții. În studiul nostru, pentru evaluarea activității bolii, am folosit două instrumente clinice destinate acestui scop – Măsurarea Activității Lupusului Sistemic – Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) și Indicele de Activitate a LES – Systemic Lupus Disease Activity Index (SLEDAI). De menționat că SLEDAI rămâne „standardul de aur” în evaluarea activității bolii, însă SLAM include afectarea parenchimului pulmonar.

Evaluarea bolii pacienților din lotul de studiu, utilizând indicele SLEDAI, a evidențiat diferite categorii de activitate ale bolii, rezultatele sunt prezentate în Figura 3.4.

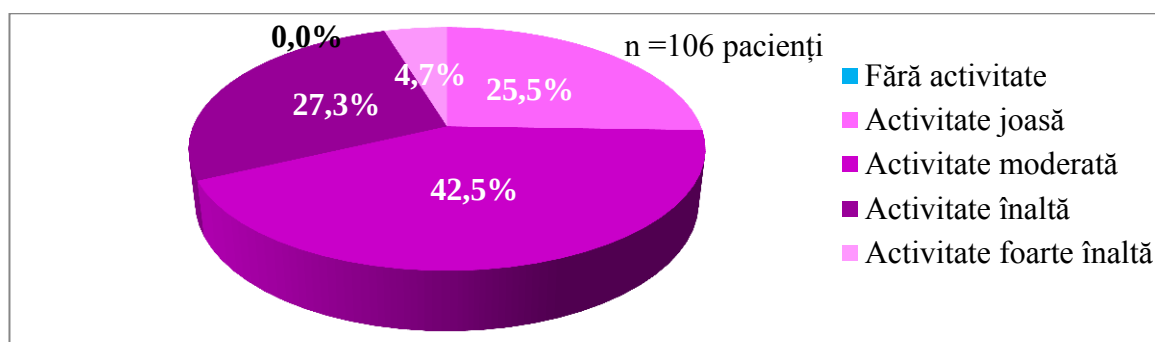


Fig. 3.4. Evaluarea activității bolii conform indicelui SLEDAI.

Din figură, putem observa că la momentul cercetării 29 (27,3%) pacienți au avut activitate înaltă a bolii, prezentând un scor SLEDAI de 11-20 puncte, iar 45 de pacienți (42,5%) au avut o activitate moderată a bolii, acumulând un scor între 6 și 10 puncte, un număr mai mic de pacienți – 5 (4,7%) – s-au prezentat cu activitate foarte înaltă a LES cu un scor SLEDAI > 20 puncte. Activitate joasă a bolii au avut 27 (25,5%) pacienți cu un SLEDAI de la 1 la 5 puncte, la momentul cercetării. Scorul SLEDAI mediu pentru lotul de studiu a constituit $13,2 \pm 8,2$ puncte, interval 0-34 puncte. Din motiv că 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, evidențiate prin examen clinic și radiologic. Rezultatele obținute, în urma evaluării a 106 pacienți cu lupus confirmat, sunt redată panoramic în Tabelul 3.5.

Tabelul 3.5. Evaluarea activității bolii conform SLAM (n=106)

Parametrul evaluat	Nr. abs	(%)
Scădere ponderală	40	37,7
Fatigabilitate	83	78,3
Febră	14	13,2
Ulcere nazale/orale, eritem periunghial, rash malar, fotosensibilitate	72	67,9
Alopecie	60	56,6
Rash eritematos, maculo-papular, discoïd sau lupus bulos	33	32,1
Vasculite (vasculita urticarie, purpura palpabilă, livedo reticularis, ulcere)	63	59,4
Corpusculi citoizi	2	1,8
Hemoragii (retiniene/coroidiene) sau episclerite	1	0,94
Limfadenopatii	8	7,5
Hepatomegalie sau splenomegalie	6	5,6
Efuzie pleurală și/sau pleurită	24	22,6
Pneumonită	1	0,94
Sindrom Raynaud	39	36,8
Hipertensiune arterială	57	53,7
Cardită	27	25,4
Dureri abdominale (serozită, ischemie intestinală, pancreatită)	6	5,6
AVC	3	2,8
Disfuncții corticale (depresie, dereglări cognitive, neuropatii periferice)	33	31,1
Cefalee (inclusiv migrena)	44	41,5
Mialgii/miozite	60	56,6
Artralgii din sinovite sau tenosinovite	85	80,2
Hematocritul diminuat < 35%	24	22,6
Leucopenie < $3,5 \times 10^9/l$	14	13,2
Limfopenie < $1,5 \times 10^9/l$ sau < 19%	3	2,8
Trombocitopenie < $150 \times 10^9/l$	14	13,2
VSH > 25 mm/h	47	44,3
Creatinina serică > $115 \mu\text{mol/l}$ sau clearance-ul creatininei < 80 %	13	12,3
Sediment urinar anormal (>6-10 eritrocite/leucocite sau 1-3 cilindri granulari sau proteinurie $\geq 0,5 \text{ g/l}$ în 24h)	37	34,9

Analiza succesivă a componentelor scorului SLAM, indicate în tabel, a evidențiat faptul că unul din cele mai frecvente simptome constituționale s-a dovedit a fi fatigabilitatea, evaluată prin Scala Vizuală Analogică (VAS), astfel 83 (78,3%) dintre pacienți au confirmat prezența simptomului. La stratificarea intensității fatigabilității, 60 de pacienți au apreciat gradul lor de fatigabilitate la $27,5 \pm 17,56 \text{ mm}$ (i-v. 10-50 mm pe scala VAS), ce corespunde unui grad moderat de fatigabilitate, iar 23 pacienți au apreciat gradul lor de fatigabilitate la $72,3 \pm 9,13 \text{ mm}$ (i-v. 60-90 mm), ce a semnalat o fatigabilitate pronunțată. Un alt simptom constituțional, întâlnit în circa o treime din cazuri, a fost scăderea ponderală în 40 (37,7%) cazuri. Apariția episoadelor febrile în ultima lună, cu valori cuprinse între $37,5^\circ\text{C}$ și $38,5^\circ\text{C}$, au declarat 14 (13,2%) dintre pacienți. Compartimentul muco-cutanat, inclus în SLAM, s-a prezentat prin manifestări cutanate, caracterizate prin ulcere orale (mai frecvent pe palatul dur) și nazale nedureroase, eritem

periunghial, rash malar, fotosensibilitate (erupții maculare eritematoase pe zonele corpului expuse la soare – față, zona decolteului, brațe, mâini) și infarcte periunghiale mici au fost identificate în total la 72 (67,9%) dintre pacienți. Alopecia, de diferite grade cel mai frecvent spontană, fără zone cicatriceale, a fost descoperită la 60 (56,6%) pacienți. Rashul maculo-papular și mai frecvent eritematos, cu o extindere până la 20% din suprafața corpului, a fost prezent la 33 (32,1%) dintre examinați și doar ocazional discoid (7 (6,6%) cazuri). Manifestările vasculare, ca purpura palpabilă și mai frecvent livedo reticularis, cu o extindere variabilă de la 20 la 50% din suprafața corpului (torace, mâini și coapse), au fost evidențiate la 63 (59,4%) dintre pacienți. La doi pacienți (1,8%) examenul oftalmologic a pus în evidență prezența corpusculilor citoizi, care reflectă o microangiopatie a capilarelor retiniene cu microinfarctizări ale fibrelor nervoase localizate în straturile superficiale ale retinei. Episclerita a fost diagnosticată la un singur pacient (0,94%) la momentul examinării.

Astfel, analizând datele obținute, după evaluarea prin SLAM, am constatat, cu referire la simptomele constituționale, muco-cutanate și oculare, că aceste manifestări au fost întâlnite cu o frecvență variabilă de la 1,8% pentru afectarea oculară (corpusculi citoizi), 32,2% pentru rash eritematos și maculo-papular, 67,9% pentru rash malar și fotosensibilitate, până la 78,3% pentru fatigabilitate. Manifestările afectării sistemului reticulo-endotelial s-au prezentat sub formă de limfadenopatii axilare la 8 (7,5%) pacienți și hepato-/splenomegalii la 6 (5,6%) dintre pacienți.

Cu o deosebită atenție am evaluat indicii implicării sistemului respirator în LES. De menționat că, epanșamentul pleural în cantități mici, uni- și/sau bilateral (la 6 pacienți) și pleurita (la 18 pacienți) au fost cele mai frecvente manifestări pulmonare, însoțite de dispnee la efort de diferit grad și, la unii pacienți, de dureri toracice localizate, de tip pleuritic cu diminuarea respirației în segmentele bazale de partea afectată la examenul fizical, 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. Alte manifestări pulmonare diagnosticate de noi, însă care nu intră în evaluarea SLAM, sunt descrise detaliat în capitolul 4.

În lotul de studiu, afectarea sistemului cardiovascular a fost întâlnită la 27 (25,4%) pacienți, identificată fie prin EcoCG, fie prin ECG și s-a manifestat prin cardită, valvulopatii, angină pectorală, infarct miocardic vechi, aritmii și/sau efuzie pericardică de diferit volum (4 (3,8%) pacienți). Afectarea vaselor s-a manifestat prin sindromul Raynaud la 39 (36,8%). Hipertensiunea arterială esențială sau secundară lupusului (condiționată de tratamentul cu GCS) a fost diagnosticată la 57 (53,7%) dintre pacienți. Un număr de 6 (5,6%) pacienți au relatat dereglări din partea sistemului gastrointestinal, manifestate la 5 pacienți prin dureri abdominale

periodice, date de exacerbari ale pancreatitei cronice, iar la un pacient – prin dezvoltarea stricturii intestinale.

Afectarea SNC pe durata evoluției lupusului, a cuprins diferite aspecte. Trei pacienți (2,8%) au suportat accidente cerebro-vasculare (AVC) ischemice, tranzitorii, dintre care doi pacienți au avut AVC repetat. La momentul evaluării prin SLAM niciun pacient nu a avut convulsii, însă 1 pacient a suportat un acces convulsiv în primul an de la debutul bolii. Dintre disfuncțiile neurologice, cele mai frecvente au fost depresiile, prezente la 33 (31,1%) dintre examinați, dereglări cognitive au fost evidențiate la 9 (8,5%) pacienți. Implicarea sistemului nervos periferic, evocat de indicele SLAM, a pus în evidență prezența neuropatiei periferice la 9 (8,5%) dintre participanți. O manifestare frecvent întâlnită la pacienții cu lupus a fost cefaleea persistentă, inclusiv de tip migrenos la 44 (41,5%). Afectarea sistemului musculo-scheletal s-a manifestat prin mialgii/miozite și artralгии/artrite (din sinovite sau tenosinovite) prezente la un număr considerabil de pacienți – 60 (56,6%) și respectiv 85 (80,2%) cazuri. Anomaliile hematologice, ce au intrat în indicele de măsurare a activității bolii, au fost caracterizate de reducerea hematocritului față de valorile normale, identificat la 24 (22,6%) pacienți, traducând prezența anemiei; leucopenie, limfopenie și trombocitopenie – prezente la 6 (5,6%), 3 (2,8%) și respectiv 14 (13,2%) dintre examinați. Conform SLAM, am apreciat VSH>25 mm/h la 47 (44,3%) dintre pacienți, în medie fiind de $44 \pm 14,1$ mm/h, traducând activitatea bolii la momentul cercetării. Valori crescute ale creatininei serice peste 115 $\mu\text{mol/l}$ au fost apreciate la 13 (12,3%) pacienți, iar sediment urinar patologic a fost prezent la 37 (34,9%) dintre pacienți, manifestat prin leucociturie și/sau hematurie și cilindri granulari, cu sau fără proteinurie peste 0,5 g/l în urina de 24 ore. Astfel, indicele SLAM, utilizând un șir de parametri clinici și de laborator a permis aprecierea activității bolii la pacienții din lotul de studiu și a constituit în medie $11,0 \pm 5,2$ puncte, (i-v. 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. În modelul pe care l-am propus, coeficientul de corelare intraclasă a fost calculat pentru gradul de consistență, recomandat în cazul în care toți subiecții sunt evaluați de același examinator ca în studiul nostru. Rezultatele sunt reprezentate în Figura 3.5.

Rezultatele analizei au 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 permite să concluzionăm că ambele instrumente clinice sunt comparabile, fiabile și pot fi folosite cu siguranță pentru evaluarea activității bolii la pacienții cu lupus.

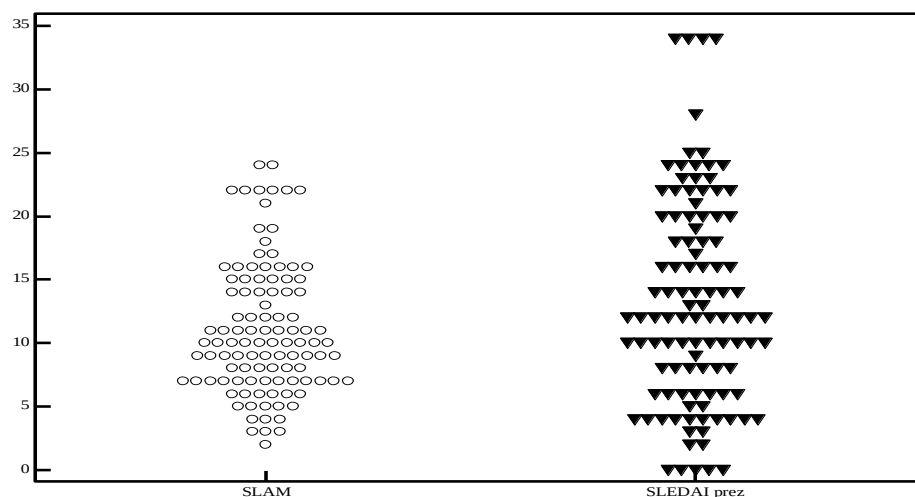


Fig. 3.5. Coeficientul de corelare intraclasă între scorurile de activitate ale bolii SLAM și SLEDAI.

Un alt reper în evaluarea pacienților cu LES a fost aprecierea leziunilor organice ireversibile, care au apărut fie ca urmare a episoadelor de exacerbare ale bolii, fie ca complicații ale tratamentului administrat. Cu acest scop am utilizat un instrument clinic specific (SLICC/ACR Damage Index) de evaluare a leziunilor organelor la pacienții cu LES. Acesta a inclus leziunile ireversibile acumulate la nivelul a 12 sisteme de organe, începând cu debutul bolii și persistente cel puțin 6 luni. Scorul maximal posibil este de 46 puncte.

Acest indice a fost un instrument important de evaluare a sechelelor LES apărute pe durata evoluției bolii la pacienții din cercetarea noastră, rezultatele fiind ilustrate în Figura 3.6.

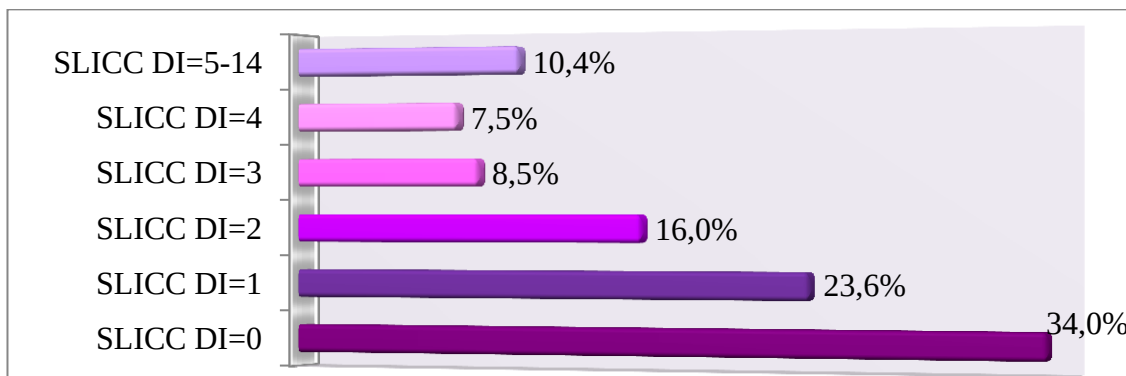


Fig. 3.6. Evaluarea leziunilor organice la pacienții din lotul de studiu.

În studiul nostru, scorul SLICC/ACR DI a constituit în medie pe lot $1,9 \pm 2,4$ puncte, scorul maximal fiind de 14 puncte. Doar 36 (34,0%) dintre 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. Leziuni ireversibile la nivelul a două sisteme de organe au prezentat 17 (16,0%) pacienți, acumulând un

scor SLICC/ACR DI = 2 puncte; SLICC/ACR DI = 3 și 4 puncte au prezentat 9 (8,5%) și respectiv 8 (7,5%) pacienți. 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.

Evoluția LES și a complicațiilor bolii sunt mai bine înțelese prin revizuirea sistemelor de organe cu potențial înalt de a fi afectate de boală. Acest fapt a orientat vectorul cercetării spre evaluarea leziunilor organice ireversibile, la pacienții cercetați în studiu (Figura 3.7.).

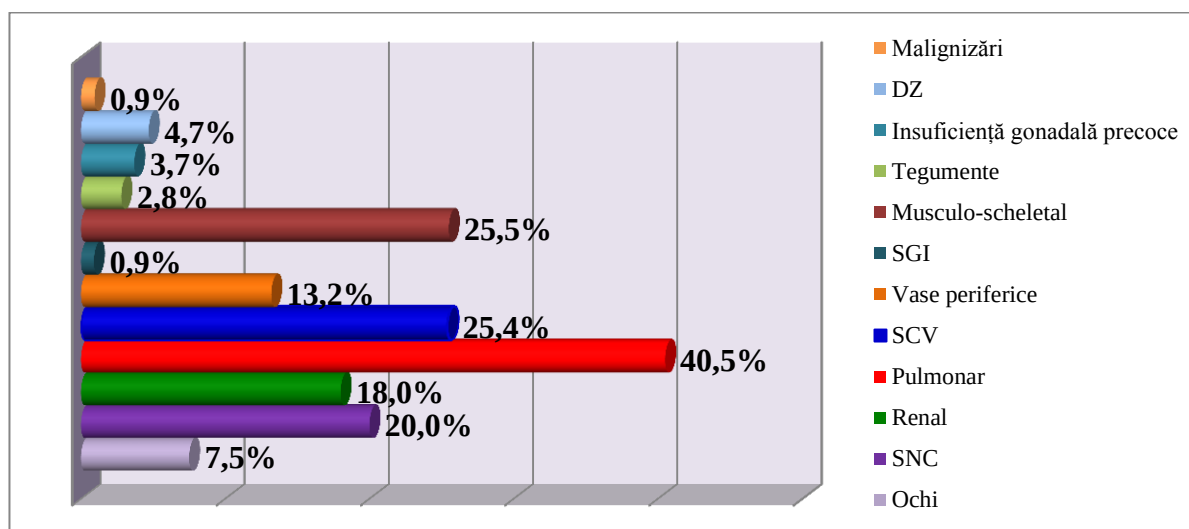


Fig. 3.7. Spectrul și frecvența leziunilor organice ireversibile la pacienții din lotul de studiu cu SLICC/ACR DI ≥ 1 .

Spectrul leziunilor organice cumulative din lupus, date de scorul SLICC DI ≥ 1 la 70 (66,0%) pacienți, a inclus leziuni oculare, manifestate prin cataractă, diagnosticată la 8 (7,5%) dintre persoanele examinate. Afectarea sistemului nervos central s-a apreciat la 21 (20,0%) pacienți, fiind condiționate de accidente cerebrovasculare ischemice la 3 pacienți, tulburări cognitive și neuropatii periferice la 18 pacienți. Complicațiile renale, în particular nefrita lupică, manifestată prin proteinurie și hematurie, au fost întâlnite la 19 (18,0%) pacienți, dintre care 4 aveau insuficiență renală cronică, iar doi pacienți necesitau hemodializă. Un număr de 43 (40,5%) pacienți au prezentat leziuni cronice la nivelul sistemului respirator, dintre care hipertensiunea pulmonară a fost atestată la 9 pacienți, la un pacient au fost atestate evidențe radiologice ale microinfarctelor pulmonare; fibroza pulmonară s-a evidențiat la 15 pacienți, iar pleura fibrozată s-a atestat la 18 dintre examinați. Elevarea diafragmului, fără leziuni evidente la nivelul parenchimului pulmonar, caracteristic sindromului de plămân redus, a fost observată la 1 pacient. Leziunile sistemului cardiovascular au fost identificate la 27 (25,4%), dintre care pericardite, au fost întâlnite la 4 pacienți. Cu o incidență diferită au fost întâlnite și alte leziuni ca: angina pectorală la 6 pacienți, cardiomiopatii la 8 pacienți, valvulopatii la 13 pacienți și infarct miocardic vechi la 1 pacient. Afectarea vaselor a fost întâlnită la 14 (13,2%) pacienți,

dintre care tromboze venoase și atrofia tegumentelor la 8 și respectiv 6 pacienți. Implicări gastrointestinale a avut un singur pacient (0,94%), complicat cu strictură intestinală. Afectări musculo-scheletale au fost evidențiate la 27 (25,5%) dintre examinați, cu prevalarea asteniei cronice și a atrofiilor musculare la 13 dintre ei. Osteoporoza complicată cu fracturi patologice la 7 pacienți, artrite erozive la 5 pacienți și necroză avasculară la 2 pacienți. Leziuni cronice la nivelul tegumentelor au fost întâlnite la 3 (2,8%) pacienți, caracterizate prin alopecie cronică cicatricială în 2 cazuri și ulcerații cutanate, nedeterminate de tromboze (cu persistare > 6 luni) la un pacient. Insuficiența gonadică, manifestată prin menopauză precoce (< 40 ani) a fost identificată la 4 (3,7%) paciente. Diabetul zaharat de tip 2, pe durata evoluției lupusului, a fost diagnosticat la 5 (4,7%) pacienți [5]. Într-un singur caz (0,94%), a fost anamnestic de cancer al glandei mamare operat. Astfel, cel mai frecvent leziuni cumulative s-au atestat la nivelul sistemului respirator (în 40,5% cazuri), sistemul cardiovascular (25,4% cazuri), musculo-scheletal (25,5%) și cu o incidență mai mică – sistemul 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.

În continuarea cercetării noastre, am fost interesați în identificarea legăturii dintre anumiți parametri generali și activitatea bolii la pacienții cu LES din lotul general de cercetare. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3.6.

Tabelul 3.6. 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: * $p<0,01$

Activitatea bolii conform SLAM și SLEDAI nu au avut corelații statistice semnificative cu vârsta pacienților la momentul intrării în studiu și la debutul LES, precum și cu durata bolii, aceasta s-a dovedit a fi un factor independent de acești parametri. Cu toate acestea, analiza datelor a relevat existența unei corelații moderate, direct proporționale, statistice semnificative 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 prezentând mai multe leziuni organice.

De asemenea, au fost evidențiate corelații semnificative dintre activitatea bolii estimate prin instrumentele clinice specifice și evaluarea generală de către medic (MGA) (Figura 3.8.). Analiza corelațională a evidențiat o relație puternică (Fig. 3.9.a.) între evaluarea globală de către medic (MGA) și SLAM ($r=0,64$, $p<0,01$) și o corelare moderată între MGA și SLEDAI ($r=0,43$,

$p < 0,01$) (Fig. 3.8.b.), însă semnificația statistică a fost echivalentă. Estimarea globală a stării generale de către medic s-a dovedit avea o relație moderată, statistic semnificativă și cu scorul de lezare a organelor (Fig. 3.8.c) având o direcție pozitivă ($r = 0,4$, $p < 0,01$). Rezultatele analizei statistice relevă că, ambele instrumente clinice de evaluare a activității bolii (SLAM și SLEDAI) au o corelare bună atât cu evaluarea globală de către medic, cât și o corelare moderată între ele (Fig. 3.8. d), cu un coeficient de corelare $r = 0,44$ și un nivel de semnificație statistică $p < 0,01$.

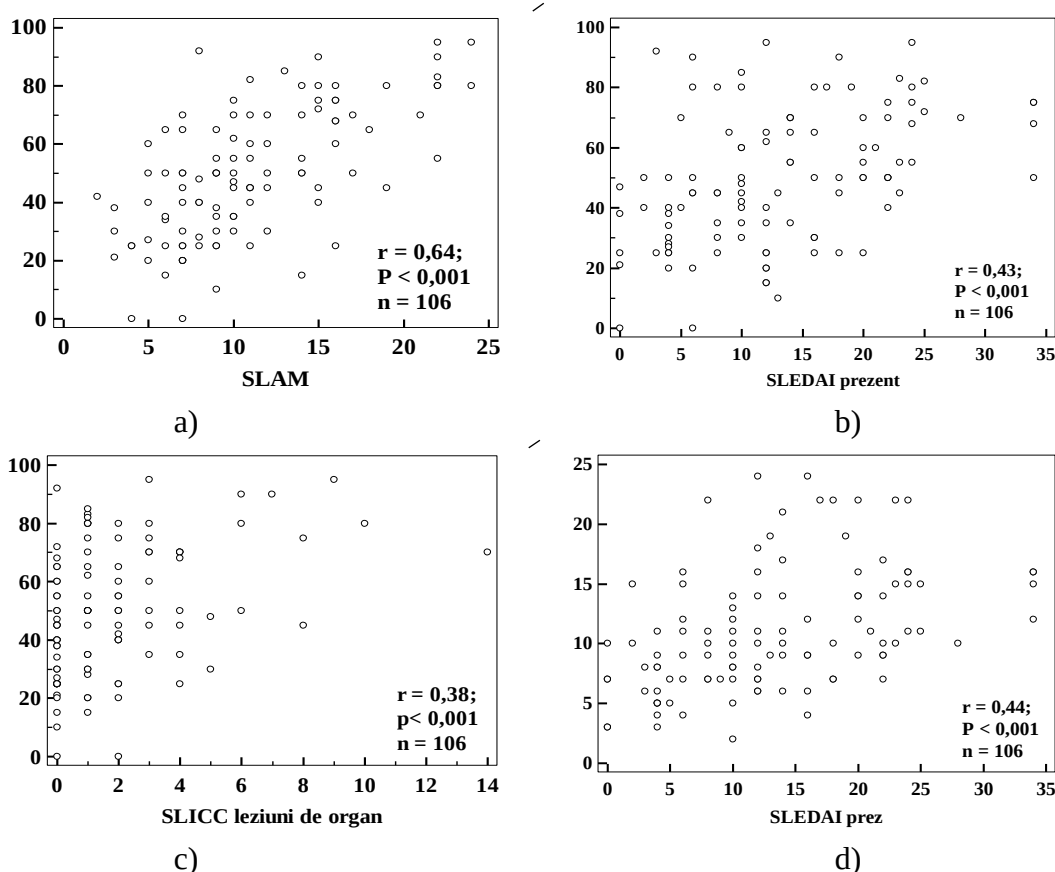


Fig. 3.8. Corelarea dintre evaluarea globală de către medic (MGA) și instrumentele clinice specifice de evaluare a activității lupusului eritematos sistemic.

Astfel, putem concluziona că în evaluarea activității bolii pacienților cu LES, aprecierea stării globale a pacienților de către medic (MGA), bazată pe judecata clinică, poate fi la fel de sensibilă ca și aplicarea instrumentelor specifice, fiind determinată o legătură corelațională moderată cu SLEDAI ($r = 0,43$, $p < 0,01$) și puternică cu SLAM ($r = 0,64$, $p < 0,01$).

3.3. Concluzii la capitolul 3

1. Lupusul eritematos sistemic este o maladie complexă cu prevalență la sexul feminin, fiind demonstrată și de studiul nostru (91,5% femei), conturându-se un raport femei/bărbați de 11:1.

2. Debutul bolii, s-a înregistrat cel mai frecvent în perioada vârstei fertile și apte de muncă (între 21 și 29 ani) la 28,3% dintre pacienți, incidența scăzând la vârstele extreme (<20 ani - 14,2% pacienți, iar după 60 ani – 0,94% pacienți. În ceea ce privește durata bolii, datele obținute estimează o medie de $90,3 \pm 87,3$ luni (i-v. 0,4 - 360 luni), adică în medie 7,5 ani, fiind înregistrată o întârziere în stabilirea diagnosticului de $9,2 \pm 26,9$ luni, ceea ce poate reflecta dificultățile de recunoaștere a bolii, în pofida faptului că, chiar de la debut, boala se manifestă prin cel puțin 2-3 semne.
3. În instalarea bolii, s-au evidențiat factori cu potențial de a declanșa LES, cel mai frecvent fiind expunerea la razele ultraviolete (61,3%) și stresul psihoemoțional (70%), pe când predispunerea genetică a fost determinată doar la 7,5% dintre pacienți.
4. Cele mai frecvente simptome de prezentare a maladiei au fost semnalate din partea sistemului musculo-scheletal (80,2% – artrite și/sau artralгии), muco-cutanat (68% – rash, 66% – fotosensibilitate, 57,5% – alopecie); iar afectarea sistemului respirator (42,5% – pleurite și/sau pleurezii) și renală (22,6%) au fost prezente mai rar la debut, la pacienții din lotul de studiu.
5. Evaluarea activității bolii prin instrumente clinice specifice LES, a relevat predominarea în studiu a pacienților cu o activitate moderată a bolii: 42,5% dintre pacienți demonstrând un scor SLEDAI între 6 și 10 puncte, fiind confirmat și de scorul obținut la evaluarea activității prin SLAM, ce a constituit în medie pe lot $11 \pm 5,2$ puncte (i-v. 2-24 puncte). Compararea scorurilor obținute la evaluarea prin aceste două instrumente a evidențiat o corelare intraclasă statistic semnificativă ($r=0,44$, $p<0,01$), ceea ce sugerează că ambele instrumente au fost sensibile în aprecierea activității bolii.
6. O apreciere comparabilă a activității, a fost atestată la evaluarea globală de către medic (MGA), judecata clinică a doctorului, prezentându-se la fel de importantă în evaluarea activității bolii ca și utilizarea de instrumentele clinice specifice, fapt confirmat de gradul puternic de corelare între MGA cu SLAM ($r=0,64$, $p<0,01$) și respectiv – moderat cu SLEDAI ($r=0,43$, $p<0,01$).

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 conformitate cu scopul și obiectivele cercetării, am evaluat pacienții din lotul de studiu în privința prezenței principalelor simptome, întâlnite în afectarea sistemului respirator la pacienții cu LES, în baza chestionarului elaborat. Rezultatele cercetării sunt redată în Figura 4.1.

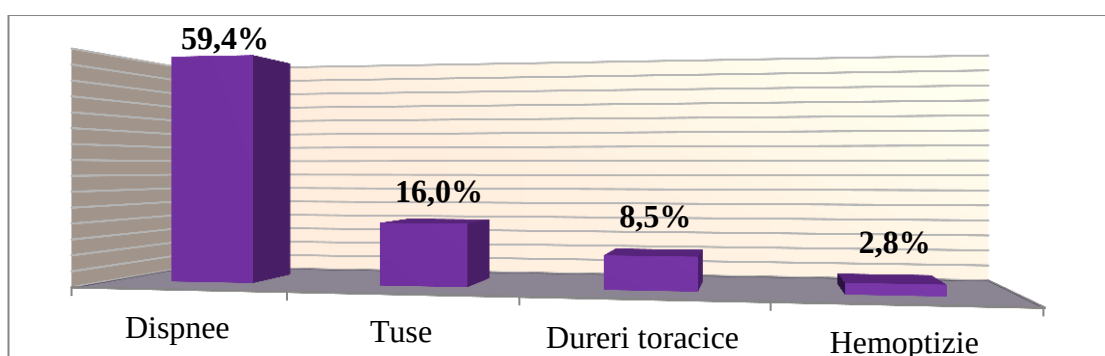


Fig. 4.1. Frecvența și tipurile simptomelor respiratorii la pacienții cu LES (n=106).

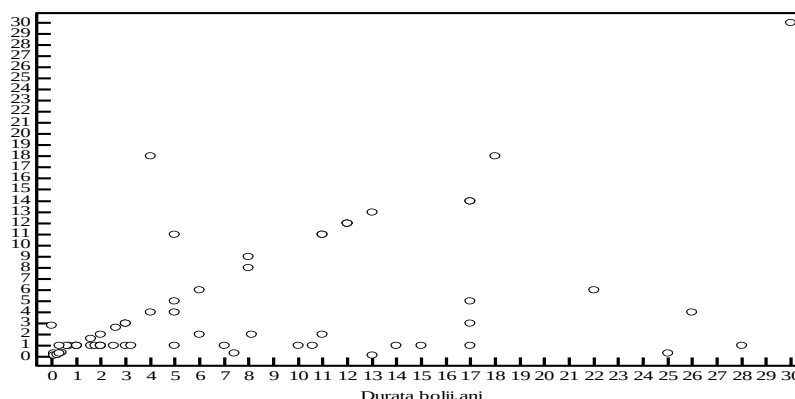
În urma analizei datelor, am constatat că cel mai frecvent simptom acuzat de pacienți a fost dispneea la efort, prezentă în 63 (59,4%) cazuri, la diferite etape de evoluție a bolii.

Cuantificarea nivelului dispneei, conform scalei Borg, a evidențiat că aceasta a fost resimțită în mod diferit de pacienți. Astfel, un grad ușor de dispnee (Borg 0,5-2 puncte) a fost prezentă la 26 (24,5%) pacienți, un grad moderat (Borg 3 puncte) au indicat 22 (20,8%) pacienți, dispnee moderat-severă (Borg 4-6 puncte) la 12 (11,3%) pacienți, iar dispnee severă (Borg 7-8 puncte) și aproape maximală (Borg 9-10 puncte) au manifestat 2 (1,8%) pacienți și respectiv 1 (0,9%) pacient.

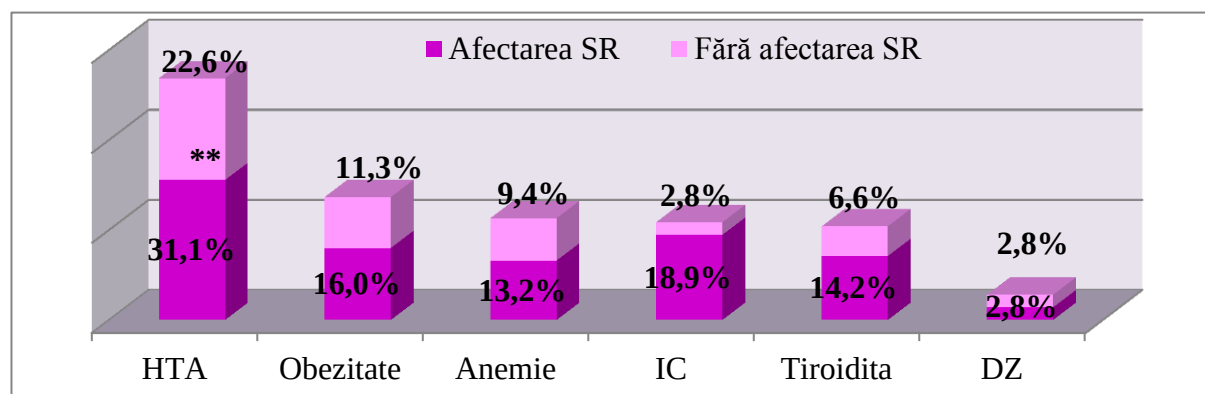
Asocierea la dispnee a tusei persistente, preponderent neproductive, a fost raportată de 17 (16,0%) pacienți, iar 9 (8,5%) pacienți au experimentat în anamneză și dureri toracice tranzitorii de caracter pungitiv, uni- și/sau bilateral, accentuate de inspirul profund. Dispnee cu debut acut, asociată de dureri toracice cu localizare preponderent retrosternală, mimând durerile de tip stenocardie, însă cu durată de la câteva zile până la câteva săptămâni, asociată cu un episod de hemoptizie nesemnificativă, au semnalat în anamneză 3 (2,8%) pacienți.

Atât din datele anamnestice, cât și din actele medicale ale pacienților, unde pentru prima dată a fost consemnat diagnosticul de LES, a fost elucidat faptul că, din cei 63 pacienți cu dispnee, la 32 (50,8%) pacienți aceasta a debutat în primul an după stabilirea diagnosticului de

LES și a avut un caracter insidios și progresiv la 29 pacienți, fiind asociată cu prezența pleuritei și/sau a pleureziei în 23 cazuri. Un debut acut al dispneei, la scurt timp după diagnosticul LES, a fost semnalat de 3 pacienți, fiind asociată emboliei pulmonare. În 31 (49,2%) cazuri, pacienții au sesizat apariția dispneei la un interval variabil, în raport cu debutul bolii, de la 2 până la 28 de ani de la debut, având o progresare graduală în timp (Figura 4.2).



La majoritatea pacienților examinați din lotul de cercetare au fost înregistrate maladii concomitente (Figura 4.3), independent de prezența simptomelor respiratorii.



Notă: **p<0,01; HTA – hipertensiune arterială, IC – insuficiență cardiacă, DZ – diabet zaharat

Fig. 4.3. Ponderea comorbidităților la pacienții cu lupus eritematos sistemic.

Din figură putem observa că hipertensiunea arterială (HTA) s-a dovedit a fi cea mai frecventă comorbiditate și a fost stabilită la 57/106 (53,7%) pacienți, dintre care 33 (31,1%) au fost diagnosticați cu afectarea sistemului respirator, cu toate acestea 44 pacienți au prezentat clinic simptomul de dispnee.

Evaluarea indicilor antropometrici, care au constat în calcularea indicelui masei corporale (IMC), a evidențiat un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ (în medie $34,5 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$) la 29/106 (27,4%) pacienți, dintre care 22/29 (75,9%) au prezentat dispnee la momentul examinării, însă doar la 17 (16,0%) dintre pacienții cu obezitate a fost stabilită afectarea sistemului respirator. La pacienții cu $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ au fost stabilite diverse grade de obezitate: gradul I – 20 (18,9%) pacienți, gradul II – 8 (7,5%) pacienți, gradul III – 1 (0,9%) pacient. O stare de preobezitate s-a determinat la 27/106 (25,5%) pacienți, în medie $27,1 \pm 1,3 \text{ kg/m}^2$, iar la 50/106 (47,2%) pacienți – un IMC normal, cu valori cuprinse între 18,5 și $24,9 \text{ kg/m}^2$, în medie $21,5 \pm 1,7 \text{ kg/m}^2$.

Conform datelor de laborator, anemia a fost diagnosticată la 24/106 (22,6%) pacienți din lotul de studiu, dintre care 14 (13,2%) pacienți au avut afectat sistemul respirator (10 cu anemie gradul I (Hb 110 - 90 g/l) și 4 pacienți cu anemie gradul II (Hb 88 - 80 g/l). Însă dispnee au prezentat 18/24 (75,0%) dintre pacienții anemici.

Insuficiența cardiacă I-II NYHA a fost stabilită la 23/106 (21,7%) pacienți, dintre care la 20 (18,9%) cu afectarea sistemului respirator (IC I (NYHA) – la 8 și IC II (NYHA) la 12 pacienți), fiind condiționată de cardiopatie ischemică la 4 pacienți (angină pectorală de efort – 3, infarct miocardic vechi – 1 pacient).

Patologia glandei tiroide a fost prezentă la 22/106 (20,8%) pacienți din lotul de cercetare, dintre care 17 pacienți au acuzat dispnee, deși doar 15 (14,2%) pacienți au avut afectarea

aparaturii respirator. Diabetul zaharat tip 2 a fost identificat la 6/106 (5,7%) pacienți, dintre care 3 (2,8%) cu patologia sistemului respirator, cu toate acestea, în total 5 pacienți cu DZ au manifestat dispnee la efort [5, 10].

Astfel, putem concluziona că dispneea ca simptom clinic a fost manifestată atât de pacienții cu afectarea sistemului respirator, cât și de cei fără implicarea lui, fiind condiționat de prezența maladiilor asociate, cu toate acestea pacienții cu patologia aparatului respirator au avut și un număr mai mare de comorbidități.

Pentru aprecierea impactului maladiilor asociate, am utilizat indicele comorbidităților Charlson. Scorul mediu pentru lotul de studiu 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 mic – 42,7%. Indicele relativ înalt al scorului Charlson este condiționat de numărul de maladii asociate la un pacient, ajustate la vârstă, împreună determinând impactul asupra supraviețuirii lui. Astfel, scorul comorbidităților pentru pacienții diagnosticați cu afectarea sistemului respirator a constituit în medie $6,3 \pm 2,4$ (i-v. 1-10) puncte, fiind de două ori mai mare vs. pacienții fără afectarea aparatului respirator din LES – $3,4 \pm 1,4$ (i-v. 1- 6) puncte.

Analizând condițiile și patologiiile asociate, care ar putea duce la manifestarea simptomelor respiratorii (Fig. 4.3.), am fost interesați de corelarea acestora cu prezența și gradul dispneei (Tabelul 4.1.).

Tabelul 4.1. Corelarea potențialilor factori de confuzie cu nivelul de dispnee conform scalei Borg

		Tabagism activ n=9	Anamnestice de infecție respiratorie n=3	IMC >30 kg/m ² n=6	Anemie n=18	Tiroidită n=17	IC II NYHA n=15	HTA n=44
Borg dispnee	r	0,11	0,31	0,30	-0,17	0,06	0,39	0,25
	p	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05

Din tabelul prezentat putem observa că nivelul dispneei nu a corelat statistic semnificativ ($r=0,11$, $p>0,05$) cu statutul de fumător activ, din 11 pacienți fumători doar 9 pacienți au obiectivizat dispneea ca simptom clinic. Dimpotrivă, suportarea unei intercurențe respiratorii de către 3 pacienți, în lunile precedente studiului, a avut corelații semnificative ($r=0,31$, $p<0,05$) cu gradul de dispnee prezentat. De asemenea, am constatat o corelare slabă ($r=0,26$, $p<0,05$), însă statistic semnificativă între IMC și Borg, însă doar la 6 dintre pacienții cu dispnee și gradul II de obezitate (IMC 35-39,9 kg/m²), sugerând o posibilă condiționare a acesteia, la unii dintre pacienți de excesul ponderal. Prezența anemiei de gradul I și II la 18 dintre pacienții cu dispnee nu a evidențiat o corelație statistic semnificativă ($r=-0,17$, $p>0,05$), precum și afectarea glandei tiroide nu a prezentat o legătură statistic importantă cu nivelul dispneei ($r=0,06$, $p>0,05$). În

23/106 (21,7%) cazuri simptomul de dispnee a fost condiționat de insuficiența cardiacă, însă o corelație statistic semnificativă ($p < 0,01$) a fost identificată doar pentru pacienții cu IC II (NYHA) (15 pacienți), prezentând o corelație moderată ($r = 0,39$) cu cuantificarea dispneei conform scalei Borg. Prezența HTA la 44 dintre pacienții cu dispnee a avut o legătură corelațională slabă ($r = 0,25$, $p > 0,05$) cu obiectivizarea acesteia pe scala Borg.

Astfel, putem concluziona că 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, cu valoare statistic semnificativă ($p < 0,05$), l-au avut anamnestical de infecție respiratorie la 3/63 (4,8%) pacienți ($r = 0,31$), indicele masei corporale $> 30 \text{ kg/m}^2$ ($r = 0,30$) la 6/63 (9,5%) pacienți și insuficiența cardiacă II (NYHA) la 15/63 (23,8%) pacienți. Deși prezența HTA la pacienții cu dispnee nu a avut o valoare statistic semnificativă ($p > 0,05$), totuși se observă o tendință corelațională.

Modificările constatate la examenul fizic însumează simptome atât ale afectării sistemului respirator, cât și ale insuficienței cardiace.

Continuarea evaluării pacienților din lotul de studiu prin examen fizic a evidențiat prezența semnelor de hipoxie ușoară, manifestată prin nuanță cianotică a buzelor la 4/63 (6,3%) dintre pacienți cu manifestări respiratorii, prezentând dispnee severă. Semne ale insuficienței cordului drept, ca turgescența venelor jugulare și edeme periferice au fost determinate la 3/63 (4,8%) pacienți cu dispnee severă. Însă măsurarea la acești pacienți a saturației sângelui arterial periferic (SaO_2) în repaus, cu ajutorul puls-oximetrului digital, a evidențiat o saturație cuprinsă într-un interval normal – de la 95 la 97%.

Prin percuția cutiei toracice s-a constatat hipersonoritate pulmonară la 3/63 (4,8%) pacienți cu dispnee, iar submatitate în regiunile bazale la 7/63 (11,1%) cazuri. La auscultația plămânilor, au fost identificate la 8/63 (12,7%) pacienți diminuarea murmurului vezicular și raluri crepitante fine, superficiale la sfârșitul inspirului, preponderent la bazele plămânilor. Frotație pleurală fină, a fost distinsă la 5 (7,9%) pacienți.

La examinarea sistemului cardiovascular a fost înregistrată tahicardie până la 112 bătăi pe minut la 9/45 (20,0%) pacienți cu afectarea sistemului respirator și la 1/61 (1,6%) din cei fără afectarea sistemului respirator. Puls aritmic a fost apreciat la un pacient (2,2%) cu patologie pulmonară. Auscultația cordului a pus în evidență accentuarea zgomotului II în focarul valvei pulmonare la 10/106 (9,4%) pacienți, dintre care 3 (6,7%) cu afectarea sistemului respirator. Palparea abdomenului a evidențiat hepatomegalie de stază, cu depășirea marginii ribordului costal peste 2-3 cm la 3 (6,6%) pacienți cu implicarea sistemului respirator și la 2 pacienți (3,3%) dintre cei fără afectarea sistemului respirator.

Evaluarea capacității funcționale a plămânilor în timpul efortului se prezintă importantă la pacienții cu afecțiuni pulmonare, ceea ce permite observarea evoluției simptomelor clinice și a anumitor parametri paraclinici în timpul efortului. Cu acest scop a fost efectuat testul de mers timp de 6 minute (6MWT). Rezultatele testului au fost analizate comparativ la pacienții cu și fără dispnee, obiectivizate pe scala Borg (figura 4.4.).

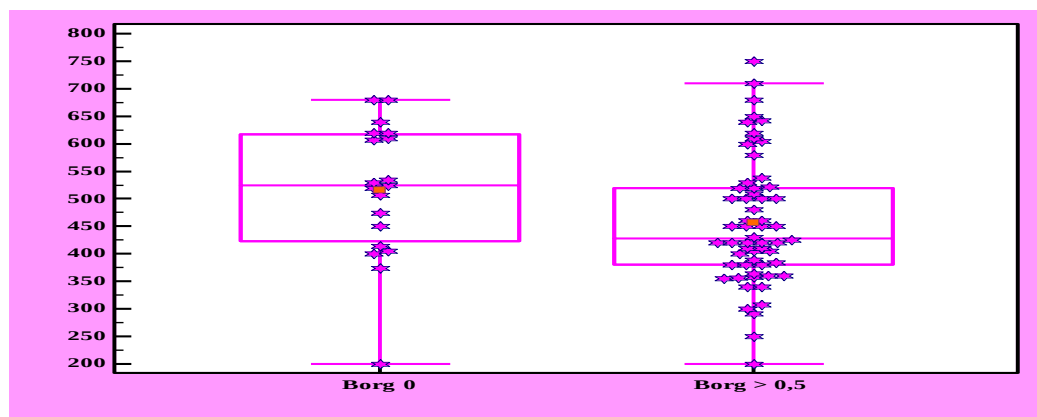


Fig. 4.4. Rezultatele testului de mers timp de 6 minute (6MWT) în dependență de dispnee.

Testul de mers a fost efectuat de 77 (72,6%) pacienți, care au fost apti de a efectua efort fizic, nu au avut contraindicații și au dat acordul pentru efectuarea lui. Astfel, din figură putem observa că 19 (17,9%) pacienți fără dispnee (Borg 0) au parcurs în medie o distanță de $515,3 \pm 122,7$ m (i-v. 200 – 680 m), fiind mai mare comparativ cu distanța parcursă de cei 58 (54,7%) pacienți cu dispnee, care au parcurs în 6 minute în medie $457,0 \pm 115,8$ m (i-v. 200 – 750 m), însă diferența nu a fost statistic semnificativă ($p=0,06$). De remarcat este faptul că, distanța parcursă în timpul testului de 6 minute a avut o corelație invers proporțională, semnificativă cu nivelul dispneei evaluat după scala Borg ($r=-0,4$, $p<0,01$), însă nu a corelat cu nivelul saturației sângelui arterial (SaO_2), estimat prin puls-oximetrie pre- și posttest ($r=-0,08$, $p=0,46$), ceea ce sugerează că pacienții nu au manifestat o hipoxemie latentă prin desaturarea hemoglobinei pe parcursul testului. Rezultatul testului a fost influențat nu doar de prezența dispneei, dar și de vârstă – pacienții asimptomatici fiind mai tineri decât cei cu dispnee – $33,7 \pm 10,7$ ani vs. $41,5 \pm 11,8$ ani, de asemenea, ei au avut un nivel al fatigabilității mai mic la debutul testului – $16,3 \pm 14,9$ mm (i-v. 0-50 mm) vs. $38,2 \pm 22,5$ mm (i-v. 0-80 mm) pe scala vizual analogică. Mai mult decât atât, pacienții fără dispnee au fost mai puțin tarați de patologiile asociate – din 19 pacienți doar unul a avut un scor Charlson ≥ 1 vs. pacienții simptomatici – unde 19 pacienți au avut scorul Charlson ≥ 1 ($p<0,05$). La finele testului nivelul dispneei a crescut cu 1 punct pe scala Borg la 44 pacienți, iar nivelul saturației sângelui periferic s-a păstrat în limite normale la toți pacienții examinați.

Astfel, putem concluziona că capacitatea funcțională în timpul exercițiului fizic la pacienții cu simptome respiratorii este mai mică, fiind tradusă prin parcurgerea unei distanțe mai

scurte în timpul testului de 6 minute. Vârsta pacienților și prezența comorbidităților influențează toleranța la efort și performanța în timpul testului. Continuând evaluarea funcției pulmonare la pacienții simptomatici prin efectuarea spirometriei, am constatat diferite tipuri de disfuncții ventilatorii, exprimate prin modificarea volumelor și capacităților pulmonare (Tabelul 4.2.).

Tabelul 4.2. Parametrii spirometriei la pacienții cu simptome respiratorii (n=45)

Parametrii spirometrici	Pacienți cu LES și valori reduse		Pacienți cu LES și valori normale	
	nr. (%)	M±SD	nr. (%)	M±SD
CVF >80%	38 (84,4)	64,9±11,7	7 (15,6)	93,5±10,2
VEMS > 75%	38 (84,4)	58,3±13,8	7 (15,6)	96,3±8,0
VEMS%/CVF > 80%	14 (31,1)	74,7±2,6	31 (68,9)	100±14,0
DEM ₇₅₋₂₅ > 80%	16 (31,1)	67,1±16,0	29 (64,4)	101,1±9,1

Analizând rezultatele spirometriei a 45 de pacienți, am constatat prezența modificărilor de tip restrictiv la 24 (53,3%) dintre ei, care s-au caracterizat prin reducerea capacității vitale forțate (CVF) și a volumului expirator maxim pe secundă (VEMS) sub valoarea prezisă, însă cu păstrarea normală sau creșterea raportului VEMS/CVF și păstrarea debitului expirator mediu la jumătatea mijlocie a capacității vitale (DEM₇₅₋₂₅). Anomalii de tip obstructiv au fost evidențiate la 8 (17,8%) pacienți, fiind caracterizate nu doar de o reducere a CVF și VEMS, dar și a raportului VEMS/CVF și DEM₇₅₋₂₅. Asocierea celor două tipuri de anomalii, cu prevalarea în unele cazuri a obstrucției sau a restricției, au fost identificate la 6 (13,3%) dintre pacienți. Determinarea capacității de difuziune a gazelor (DLCO) a fost efectuată în paralel cu spirometria și a fost estimată mai jos de valoarea prezisă la 24 (53,3%) pacienți, având o valoare medie de 60,7±12,3%, iar într-un singur caz (2,2%) a fost determinată o modificare izolată a DLCO la un pacient cu dispnee clinic manifestă. La analiza parametrilor spirometriei cu nivelul SaO₂, dispneei și distanța parcursă în timpul testului de 6 minute, s-au evidențiat corelații semnificative cu dispneea autoapreciată de pacient pe scala Borg (Tabelul 4.3.).

Tabelul 4.3. Corelarea parametrilor spirometriei cu nivelul dispneei și 6MWT

Parametri	CVF, %	VEMS, %	VEMS/CVF, %	DEM ₇₅₋₂₅ , %	DLCO, %
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, DEM₇₅₋₂₅ – debitul expirator mediu la jumătatea mijlocie a capacității vitale, DLCO - capacitatea plămânilor de difuziune a monoxidului de carbon.

Dispneea a avut o corelație invers proporțională, moderată cu CVF (r=-0,50), VEMS (r=-0,49) și cu DEM₇₅₋₂₅ (r=-0,44), fiind statistic semnificativă (p<0,05), mai mult decât atât, o legătură puternică s-a conturat între valorile testului 6MWT și DLCO (r=-0,93, p<0,01). Analiza

și a altor parametri, care ar putea avea tangență cu rezultatele testului de mers, a evidențiat o corelație moderată, invers proporțională, a acestuia cu masa corporală ($r=-0,45$, $p<0,01$) și o corelație puternică cu vârsta pacienților evaluați ($r=-0,6$, $p<0,01$). Afectarea sistemului respirator din LES se reflectă și asupra funcției cordului, odată cu dezvoltarea hipertensiunii pulmonare, ce se manifestă prin modificări electrocardiografice ce traduc suprasolicitarea și hipertrofia compartimentelor drepte ale cordului. Astfel, examenul electrocardiografic a relevat tahicardie sinusală la 10 (9,4%), iar fibrilație atrială la un (0,9%) pacient, cu afectarea SR. Devierea axei electrice a cordului (AEC) spre dreapta ($R_{D\ III} > R_{D\ II} > R_{D\ I}$; $S_{D\ I} > R_{D\ I}$) la 3 (2,8%) pacienți, dintre care 2 (1,9%) cu afectarea sistemului respirator (SR); semne de hipertrofie a atrului drept (aspect de P pulmonar, creșterea amplitudinii undei P în D_{II} , D_{III} , aVF) la 3 (2,8%) pacienți, toți cu afectarea sistemului respirator; semne de hipertrofie a ventriculului drept (creșterea amplitudinii complexului QRS, a amplitudinii undei R în D_{III} , aVF, V_1 , V_2 și a undei S în D_I , aVL, V_5 , V_6 , a raportului $R/S > 1$ în V_1) au fost depistate la 10 (9,4%) pacienți, dintre care la 3 (2,8%) cu afectarea SR. Bloc incomplet de ram drept al fascicolului Hiss s-a depistat la 2 (1,9%) pacienți, ambii cu afectarea SR. La un pacient (0,9%) cu afectarea SR au fost identificate semne ale infarctului miocardic vechi cu prezența undei Q în derivațiile stângi în prezența diagnosticului clinic de HTPA. Alte modificări cum ar fi devierea AEC spre stânga s-au constatat în 15 (14,2%) cazuri, hipertrofia atrului stâng – în 10 (9,4%) cazuri, hipertrofia ventriculară stângă – în 6 (5,7%) cazuri, bloc incomplet de ram stâng a fascicolului Hiss – în 2 (1,9%) cazuri. Examenul paraclinic la pacienții cu manifestări respiratorii (45 pacienți, excluzând 18/63 pacienți cu prezența factorilor de confuzie (insuficiența cardiacă și obezitatea de gradul II) a evidențiat modificarea anumitor parametri de laborator reflectați în tabelul 4.4.

Tabelul 4.4. Parametrii hematologici la pacienții cu lupus eritematos sistemic și afectarea sistemului respirator (n=45)

Parametri	Valori normale		Valori modificate	
	M±SD	nr. abs.(%)	M±SD	nr. abs.(%)
Hemoglobina, g/l	128,8±12,8	30 (66,6)	93,9±9,4	14 (31,1)
Leucocitele, $\times 10^9$	6,1±1,5	32 (71,1)		13 (28,9)
• $< 4,0 \times 10^9$			3,6±0,1	5 (11,1)
• $> 9,0 \times 10^9$			12,0±1,3	8 (17,8)
Limfocitele, %	31,3±2,6	41 (91,2)		4 (8,8)
• $< 19\%$			14,5±0,7	2 (4,4)
• $> 37\%$			39,1±1,3	2 (4,4)
Trombocitele, $\times 10^9$	270,4±94,3	33 (73,3)	104,1±28,2	12 (26,7)

Din tabelul prezentat, putem observa că valori scăzute ale hemoglobinei - 93,9±9,4 g/l (i-v. 80-109 g/l) au fost determinate la 31,1% dintre pacienți. Leucopenia – 3,6±0,1 $\times 10^9$ (i-v. 3,5-

$3,8 \times 10^9$) a fost identificată la 5 (11,1%) pacienți, iar leucocitoza – $12,0 \pm 1,3 \times 10^9$ (i-v. $10,7-14,4 \times 10^9$) la 8 (17,8%) pacienți. Limfopenia, în medie $14,5 \pm 0,7 \%$ ($14,0-15,0 \%$) s-a determinat la 2 (4,4%), iar limfocitoza – la 2 (4,4%) pacienți, fiind în medie de $39,1 \pm 1,3\%$ (i-v. $38,0-40,0\%$). Trombocitopenia a fost identificată la 12 (26,7%) pacienți, fiind cuprinsă într-un interval de la $83,2$ la $145,0 \times 10^9$, în medie – $104,1 \pm 28,2 \times 10^9$.

Markerii inflamației – VSH-ul și PCR la pacienții cu implicarea sistemului respirator au fost identificați ca fiind crescuți la 34/45 (75,6%) dintre pacienți (Tabelul 4.5.).

Tabelul 4.5. Markerii nespecfici ai inflamației la pacienții afectați de lupusul eritematos sistemic cu implicarea sistemului respirator (n=45)

Parametri	Valori normale		Valori modificate	
	M $\pm$ SD	nr. abs. (%)	M $\pm$ SD	nr. abs. (%)
VSH, mm/h	10,1 $\pm$ 3,1	11 (24,4)	40,2 $\pm$ 16,4	34 (75,6)
PCR g/l	4,2 $\pm$ 2,7	25 (55,6)	56,0 $\pm$ 52,8	20 (44,4)

Viteza de sedimentare a eritrocitelor a fost mărită la 34 (75,6%) și a constituit în medie $40,2 \pm 16,4$ mm/h, fiind situată într-un interval de la 16 la 95 mm/h. Valori înalte ale PCR s-au constatat doar la 20 (44,4%) pacienți, fiind în medie de $56,0 \pm 52,8$ g/l, iar valorile extreme au constituit 12,0-196,0 g/l.

Analiza biochimică a sângelui a evidențiat creșterea ureei peste valorile normale la 15/45 (33,3%) pacienți, cu o medie de $12,2 \pm 6,7$ mmol/l, variind de la 8,1 la 33,3 mmol/l, iar a creatininei – la 9/45 (20,0%), în medie constituind $189,7 \pm 70,3$ μ mol/l, i-v de la 134,0 la 350,0 μ mol/l, fiind asociată cu boala renală cronică, dintre care 2 (4,4%) pacienți efectuau hemodializă.

Din cele prezentate, putem concluziona că parametrii de laborator au fost modificați la majoritatea pacienților cu simptome respiratorii – 43/45 (95,6%), dintre care 31,1% au prezentat anemie, 11,1% – leucopenie, 26,7% – trombocitopenie și un număr mai mic 4,4% – limfopenie. În 75,6% cazuri, anomaliile hematologice au fost însoțite de semne ale inflamației active cu elevarea VSH și PCR. Probele biochimice ale sângelui au evidențiat semne ale afectării renale cronice la 9 (20,0%) dintre pacienții cu simptome respiratorii, cu toate acestea, parametrii de laborator nu au corelat cu prezența afectării sistemului respirator.

Examenul paraclinic al pacienților a continuat cu efectuarea radiografiei cutiei toracice în două incidente. Aceasta a fost efectuată la toți pacienții cu LES din studiu, ceea ce a permis depistarea mai multor tipuri de anomalii la 38 (35,8%) pacienți (Tabelul 4.6.).

Analiza rezultatelor examenului radiologic de ansamblu a evidențiat că 38 (35,8%) dintre pacienții din lotul de studiu au avut mai multe tipuri de modificări radiologice la nivelul parenchimului pulmonar, pleurei sau al vaselor. Radiologic, implicarea pleurei a fost

caracterizată de îngroșarea pleurei interlobare sau diafragmale și/sau depuneri fibrinoase, cel mai frecvent cu distribuție bilaterală în 14 (13,2%) cazuri și asociată cu efuzie pleurală în cantități mici la 4 (3,8%) pacienți, vizualizate radiologic ca opacifierea unghiurilor costo-diafragmale uni-/sau bilateral. Modificări consistente cu fibroza pulmonară, cu o distribuție bilaterală, preponderent în segmentele bazale ale parenchimului pulmonar și subpleural, au fost identificate radiologic la 20 (18,9%) pacienți, iar opacități nodulare – la 3 (2,8%) pacienți.

Tabelul 4.6. Modificările radiologice la pacienții simptomatici și asimptomatici

	Simptomatici 63 (59,4%)	Asimptomatici 43 (40,6%)	Total 106 (100%)
Radiografie toracică patologică	36 (57,1%)	2 (4,7%)	38 (35,8%)
Leziuni pleurale:			
• Pleura fibrozată, uni-/bilateral	13 (12/1)	1	14
• Efuzie pleurală, uni-/bilateral	4 (1/3)	0	4
Total	17 (26,9%)	1 (2,3%)	18 (16,9%)
Leziuni parenchimatoase:			
• Opacități liniare (atelectazii discoide bazal, fibroză)	20	0	
• Opacități infiltrative	6	0	
• Opacități nodulare	3	0	
• Hipertransparență pulmonară (emfizem)	3	0	
Total	32 (50,8%)	0 (0%)	32 (30,2%)
Leziuni ale căilor aeriene:			
- Accentuarea desenului bronho-vascular	6 (9,5%)	0 (0%)	6 (5,7%)
Vase			
• Semne de HTPA (dilatarea trunchiului AP)	7	0	
• Semne de tromboembolie rr. mici ale AP	2	0	
Total	9 (14,3%)	0 (0%)	9 (8,5%)
Limfadenopatii mediastinale	1 (1,6)	0	1 (0,9%)
Elevarea cupolei diafragmului	2 (3,2%)	2 (4,7%)	4 (3,7%)
Mărirea umbrei cordului	13 (20,6%)	1 (2,3%)	14 (13,2%)

Accentuarea desenului bronho-vascular a fost identificat la 6 (5,7%) pacienți. Semne radiologice de tromboembolie a ramurilor mici ale arterei pulmonare au fost evidențiate la 2 (1,8%) pacienți, iar dilatarea trunchiului a. pulmonare, ce sugerează hipertensiune pulmonară arterială, a fost notată radiologic la 7 (6,6%). Ascensionarea hemidiafragmelor a fost remarcată pe clișeele radiologice a 4 (3,7%) pacienți.

Astfel, radiografia toracică convențională a permis identificarea modificărilor pleuro-parenchimatoase la 38/106 (35,8%) pacienți, inclusiv la 2 (4,7%) asimptomatici.

Pacienții cu modificări la radiografia convențională - 36 pacienți simptomatici și 2 pacienți asimptomatici, au efectuat tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT), care a permis precizarea diagnosticului.

Modificările imagistice identificate la acești 38 de pacienți sunt descrise în Tabelul 4.7.

Tabelul 4.7. Modificările pleuro-pulmonare la tomografia computerizată de înaltă rezoluție

CT de înaltă rezoluție patologică	Simptomatici n=36	Asimptomatici n=2	Total 38 (100%)
Leziuni pleurale:			
• Pleura fibrozată, uni-/bilateral	17 (12/5)	1	18
• Efuzie pleurală, uni-/bilateral	5 (1/4)	1	6
Total	22 (61,1%)	2 (100%)	24 (63,2%)
Leziuni parenchimatoase :			
• Opacități liniare neregulate (benzi parenchimatoase și subpleurale, atelectazii discoide bazale, îngroșarea septurilor interlobulare)	21	1	
• Opacități „în sticlă mată” difuze	4	0	
• Opacități de consolidare alveolară	2	0	
• Opacități nodulare	1	0	
• Infarcte pulmonare	1	0	
• Opacități reticulare și „fagure de miere”	3	1	
Total	32 (88,9%)	2 (100%)	34 (89,5%)
Leziuni ale căilor aeriene:			
- Bronșiectazii de tracțiune/distorsionarea arhitectonicii	4	1	
- Îngroșarea pereților bronșici	2	0	
Total	6 (16,7%)	1 (50%)	7 (18,4%)
Vase			
• Dilatarea trunchiului a. pulmonare	10	0	
• Semne de tromboembolie a rr. mici ale AP	4	0	
• Perfuzie „în mozaic”	2	0	
Total	16 (44,4%)	0 (0%)	16 (42,1%)
Limfadenopatii mediastinale	2 (5,6%)	0 (0%)	2 (5,3%)
Elevarea cupolei diafragmului	4 (11,1%)	2 (100%)	6 (15,8%)
Mărirea umbrei cordului	13 (36,1%)	1 (50%)	14 (36,8%)

Tomografia computerizată a plămânilor a evidențiat mai multe tipuri de leziuni la nivelul parenchimului pulmonar, pleurei și al vaselor la cei 38 (100%) dintre pacienții referiți pentru HRCT pentru precizarea diagnosticului. Astfel, au fost identificate leziuni pleurale sub formă de fibrozare la 18 (47,4%) pacienți, iar efuzia pleurală la 6 (15,8%) pacienți. Modificări interstițiale, de tip opacități liniare, reticulare, reticulonodulare, „sticlă mată” și „fagure de miere” cu o distribuție bilaterală, preponderent în segmentele bazale ale parenchimului pulmonar și subpleural, au fost identificate în 34 (89,5%) cazuri. Examenul HRCT a evidențiat opacități

nodulare la 1 pacient cu o localizare apicală, în S2 al plămânului drept, a unui calcinat solitar cu diametrul de 0,4 cm și un nodul solitar în S9 al aceluiași plămân, pe fon de pneumopleurofibroză a segmentelor bazale pe stânga, acestea fiind interpretate în contextul anamnesticalui de tuberculoză pulmonară. Un caz mai dificil de interpretat a constituit prezența opacităților nodulare cu răspândire difuză, peribronhovasculară, centrilobulară și subpleurală bilaterală, asociate cu efuzie pleurală și pattern reticular subpleural bazal bilateral și limfadenopatie mediastinală, depistate la un pacient, suspectat inițial cu tuberculoză pulmonară. Distorsionarea arhitectonicii pulmonare cu bronșiectazii de tracțiune au fost identificate tomografic la 7 (18,4%) pacienți, fiind asociate cu diferite modificări ale interstițiului pulmonar. Semne de tromboembolie ale ramurilor mici ale arterei pulmonare au fost identificate la 4 (11,1%) din pacienții simptomatici, acestea au fost concludente cu modificările evidențiate prin angio-computer tomografie pulmonară cu contrast, care a relevat multiple defecte de umplere a ramurilor arteriale și infarcte pulmonare unilaterale și, într-un caz, bilaterale în lobii mediu și inferior, precum și perihilar, asociate cu pattern „în sticlă mată”. Aarii minore de hipertransparență bilaterală cu pattern „în mozaic” și accentuarea desenului pulmonar până la periferie, din contul componentului vascular, și dilatarea trunchiului a. pulmonare, ce sugerează tulburări de perfuzie și hipertensiune pulmonară arterială au fost identificate la 10 (27,8%) și respectiv 2 (5,6%) pacienți. Ascensionarea hemidiaframelor a fost vizualizată la 6 (16,7%) pacienți, punându-se în evidență asocierea diverselor modificări ca: pneumatizare neomogenă, reducerea în volum a plămânului, aarii de consolidare bazală a parenchimului pulmonar cu multiple bride fibrotice pleuro-pulmonare, pleuro-diafragmale, benzi parenchimotoase și îngroșarea pleurei parietale la 3 dintre acestea, iar la 1 pacient a fost evidențiată elevarea izolată a diafragmei.

Astfel, putem concluziona că, deși examenul imagistic prin computer tomografie de înaltă rezoluție (HRCT) a fost efectuată la același număr de pacienți cu modificări radiologice, acesta a oferit o informație mai detaliată asupra modificărilor depistate, permițând stabilirea diagnosticului cu o mai mare precizie. Analiza comparativă a rezultatelor obținute prin ambele metode imagistice prin aplicarea testului diagnostic 2x2 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%.

Evaluarea ecocardiografică a pacienților a fost efectuată cu scop de apreciere a prezenței hipertensiunii pulmonare arteriale la pacienții cu LES, care a fost notată dopplerografic la o valoare a PsAP >30 mmHg, precum și pentru aprecierea stării aparatului valvular, dimensiunilor camerelor cordului, fracției de ejeție și atestării lichidului pericardic la pacienții cu simptome respiratorii (grupul I) și fără simptome respiratorii (grupul II) (Tabelul 4.8.).

Astfel, mărirea PsAP > 30 mmHg, la EcoCG a fost estimată la 10/106 (9,4%) pacienți. În grupul pacienților cu simptome respiratorii (grupul I), valoarea medie a PsAP a fost de 31,5±14,1 mmHg, (i-v. 15-70 mmHg). În acest grup, la 9/45 (20,0%) pacienți PsAP a depășit valoarea normală, constituind în medie 49,4±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).

Tabelul 4.8. Indicii ecocardiografici la pacienții cu LES în funcție de manifestările respiratorii

	PsAP (mmHg)	DTD AD (mm)	DTD VD (mm)	SIV (mm)	DTD AS (mm)	DTD VS (mm)	FE VS (%)
Norma	22-30	20-40	7-26	6-11	20-40	35-56	>50
Grupul I n=45	31,5±14,1 i-v. 15-70	37,4±5,9 i-v. 27-51	23,9±5,2 i-v. 15-35	9,6±1,9 i-v. 7-14	37,8±7,4 i-v. 28-62	48,3±6,7 i-v. 40-76	61,4±5,8 i-v. 50-74
Grupul II n=61	23,3±3,1 i-v. 21-32	34,1±5,0 i-v. 29-44	20,9±2,9 i-v. 16-28	9,4±1,7 i-v. 7-14	34,7±6,2 i-v. 28-48	45,1±4,0 i-v. 40-53	63,0±3,3 i-v. 57-70
p	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05	<0,05	<0,01	>0,05

Notă: PsAP – presiunea sistolică la artera pulmonară, AD și AS – atriul drept și atriul stâng, VD și VS – ventriculul drept și ventriculul stâng, DTD – diametrul telediastolic, SIV – septul interventricular, FE – fracția de ejeție.

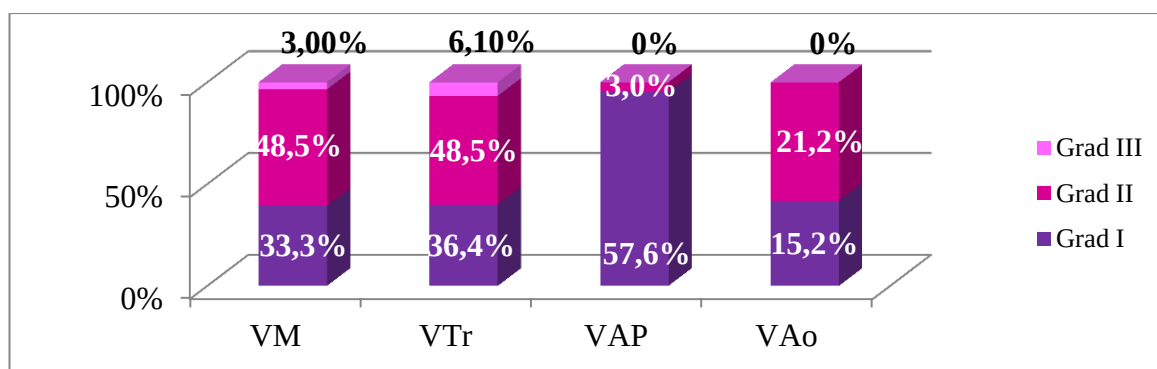
În grupul pacienților fără manifestări respiratorii (grupul II), doar la 1/61 (1,6%) pacient (cu stenoză minimală și insuficiența VM gr. III și cardiopatie hipertensivă) a fost apreciată o hipertensiune pulmonară ușoară (PsAP – 32 mmHg). Dilatarea atriului drept a fost prezentă la 11/106 (10,4%) pacienți, dintre care la 9/45 (20,0%) pacienți din grupul I a fost estimat un DTD AD mediu de 44,3±2,9 mm (i-v. 41-51mm) și la 2/61 (3,3%) pacienți din grupul II, ambii cu DTD AD de 44,0 mm. Dilatarea ventriculului a fost constatată la 8/106 (7,4%) pacienți, dintre care o dilatare moderată la 7/45 (15,6%) pacienți din grupul I – DTD VD mediu pentru ei fiind de 31,1± 2,6 mm (i-v. 28 – 35 mm), și doar la 1 (1,6%) pacient din grupul II a fost depistată o dilatare ușoară a VD – 28,0 mm.

Dilatarea compartimentelor stângi ale cordului au fost constatate la 10/106 (9,4%) pacienți, dintre care dilatarea moderată a AS (DTD AS 46,9±6,7 mm, i-v. 42-62 mm) a fost determinată la 8/45 (17,8%) dintre pacienții din grupul I (la un pacient fiind severă) și o dilatare moderată a AS la 2 (3,3%) pacienți din grupul II (DTD AS 46,5±2,1 mm, i-v. 45-48 mm). Dilatarea severă a VS a fost constatată la un singur pacient (4,4%) din grupul I (DTD VS 76,0 mm) cu hipochinezia peretelui posterior al VS. Epanșament pericardic în cantități mici, a fost apreciat la 4 (3,8%) pacienți – 3 (6,7%) în grupul I și 1 (1,6%) pacient în grupul II.

Astfel, analizând rezultatele Ecocardiografiei Doppler, am concluzionat că mărirea valorilor PsAP a fost în majoritatea cazurilor la pacienții cu afectarea SR (grupul I), atingând cifre statistice semnificativ mai mari ($p<0,01$) decât pacienții fără afectarea acestuia (grupul II).

Dilatarea compartimentelor drepte ale cordului, de asemenea, s-a dovedit a fi mai frecventă și cu valori mai mari la pacienții din grupul I vs. grupul II, atingând semnificație statistică ($p < 0,01$). Prezența hipertensiunii pulmonare s-a reflectat și asupra compartimentelor stângi ale cordului, o dilatare mai pronunțată determinându-se la pacienții din grupul I cu o diferență statistic semnificativă între grupe (cu un $p < 0,05$ pentru DTD AS și $p < 0,01$ pentru DTD VS). Frația de ejeție a VS a variat în limite normale la toți pacienții examinați, diferențele nefiind statistic semnificative între grupe ($p > 0,05$).

EcoCG Doppler a permis evidențierea insuficiențelor valvulare de diferit grad la 44 (41,5%) pacienți, dintre care 33 (73,3%) pacienți din grupul I (figura 4.5.).



Notă: VM – valva mitrală, VTr – valva tricuspidă, VAP – valva a. pulmonare, VAo – valva aortică

Fig. 4.5. Proporția insuficiențelor valvulare în funcție de grad la pacienții din grupul I (n=33/45).

La 33 (73,3%) dintre pacienții cu simptome respiratorii au fost depistate diferite grade de insuficiențe valvulare. Din figură putem observa că cel mai frecvent au fost întâlnite insuficiența valvulară de gradul I și II la toate valvele, iar insuficiența de gradul III – într-o proporție mai mică – doar la VM și VTr – în 1 (3,0%) și respectiv 2 (6,1%) cazuri. În absența stenozei la valva pulmonară, depistarea insuficienței VTr. gradul I – la 12 (36,4%) și gradul II – la 16 (48,5%) și a insuficienței VAP gradul I – în 19 (57,6%) și gradul II – în 1 (3,0%) cazuri, atestă prezența hipertensiunii pulmonare. Insuficiența VM gradul I a fost depistată în 11 (33,3%), iar gradul II – în 16 (48,5%) cazuri. Insuficiența VAo gradul I-II s-a constatat în 12 (36,4%) cazuri. Identificarea la 3 pacienți a stenozei VAo de grad minimal și moderat, și la 1 pacient – a stenozei moderate a VM, cu insuficiența VM gradul III explică lărgirea compartimentelor stângi ale cordului la aceștia. 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. Astfel, 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

anticorpilor antifosfolipidici. Cu toate acestea, am constatat corelații puternice dintre titrul anticorpilor anticardiolipinici și prezența modificărilor radiologice ($r=0,51$, $p<0,01$), precum și cu modificările depistate la HRCT pulmonar (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 semnificativă statistic. De asemenea, am identificat o corelație moderată a β GP1 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 semnificative statistic cu seropozitivitatea pentru anti-ADNdc ($r=0,24$, $p<0,05$) și moderată cu β 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 și a avut o corelație slabă cu simptomul clinic de dispnee ($r=0,22$, $p<0,05$), și cu leziunile tip „sticlă mată” la HRCT ($r=0,22$, $p<0,05$).

În pofida corelațiilor modeste dintre simptomele clinice ale afectării pulmonare cu 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 PCR ($r=0,30$, $p<0,01$). Corelații moderate, invers proporționale, am identificat între dispnee și testele funcționale pulmonare (cu VEMS – $r=-0,38$, $p<0,05$). 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 au conturat două grupe de pacienți - cu afectarea sistemului respirator (grupul I) și fără afectarea sistemului respirator (grupul II) (Figura 4.6.), care au fost studiați comparativ la a doua etapă a cercetării desfășurate.

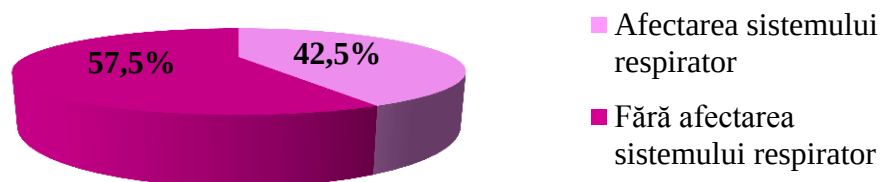


Fig. 4.6. Divizarea pacienților în lotul de studiu.

Din figură putem observa că în lotul de studiu proporția pacienților care au fost diagnosticați cu afectarea sistemului respirator (de la debutul LES sau pe durata evoluției bolii),

a constituit 42,5% (45), iar pacienții fără implicarea 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 4.9.

Tabelul 4.9. 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, cele două grupe studiate sunt omogene după criteriul gender (grupul I – 84,4% femei vs. grupul II – 97,0% femei), cu o diferență statistic nesemnificativă ($p>0,05$), dar cu un număr mai mare de bărbați în grupul pacienților cu afectarea sistemului respirator (15,6% vs. 3,3%), însă diferența, de asemenea, nu a fost statistic semnificativă. În ceea ce privește vârsta la momentul participării în studiu, am obținut o diferență importantă între grupe ($p<0,05$), pacienții cu afectare respiratorie având vârsta medie de $44\pm 13,0$ ani, iar cei fără implicarea sistemului respirator – de $39\pm 12,2$ ani. Este de menționat faptul că debutul bolii a fost înregistrat, în ambele grupe, la o vârstă practic similară, cu o diferență nesemnificativă ($p>0,05$): în grupul I – la $35,3\pm 10,3$ ani vs. grupul II – $33\pm 13,0$ ani. De asemenea, analizând timpul de la debutul simptomelor până la stabilirea diagnosticului am evidențiat o întârziere în stabilirea diagnosticului de LES mai mică în grupul I de $8,5\pm 25,0$ luni vs. $10\pm 29,0$ luni în grupul II. Durata bolii a fost mai mare la pacienții cu afectarea sistemului respirator – $99,6\pm 94,8$ luni vs. grupul II – $82,8\pm 80,4$ luni, însă diferența nu a fost statistic semnificativă. Am fost interesați să comparăm și mediul de reședință al participanților la studiu și am identificat că, nu sunt diferențe semnificative referitor la proveniența pacienților. Din mediul urban s-au declarat a fi 47% dintre pacienții cu afectarea sistemului respirator vs. 41% – fără afectare. În ceea ce privește distribuția în grupe, a pacienților cu domiciliul stabilit în mediul

rural, am obținut diferențe nesemnificative ($p>0,05$): în grupul I – 24 (53,3%) pacienți vs. 36 (59,0%) pacienți în grupul II. Astfel, în privința caracteristicilor generale ale pacienților din grupul I și II, am evidențiat diferențe statistic semnificative ($p<0,05$) doar pentru criteriul vârstă la momentul cercetării – vârstă medie a pacienților cu implicarea sistemului respirator fiind mai mare ($44\pm13,0$ vs. $39\pm12,2$ ani) decât a celor fără implicarea sistemului respirator.

În continuarea cercetării, pentru a evidenția particularitățile de evoluție a bolii la pacienții cu afectarea sistemului respirator, am analizat comparativ grupele de pacienți (Tabelul 4.10.).

Tabelul 4.10. Analiza comparativă a frecvenței manifestărilor clinice la pacienții cu și fără afectarea sistemului respirator la debutul lupusului eritematos sistemic conform criteriilor SLICC

Manifestări evaluate	Grupul I n=45	Grupul II n=61	χ^2	p
	nr. abs. (%)	nr. abs. (%)		
Lupus cutanat acut/subacut:				
Rash malar	29 (64,4)	43 (70,5)	0,201	$>0,05$
Rash lupic prin fotosensibilitate	29 (64,4)	41 (67,2)	0,008	$>0,05$
Rash lupic maculo-papular	4 (9,0)	7 (11,5)	0,012	$>0,05$
Lupus cutanat cronic:				
Rash disoid (localizat/ generalizat)	4 (8,9)	4 (6,6)	0,006	$>0,05$
Ulcere bucale/nazale	22 (49,0)	24 (39,3)	0,611	$>0,05$
Alopecie difuză (fără cicatricizare)	27 (60,0)	34 (55,7)	0,058	$>0,05$
Artrite/atralgii	34 (75,5)	51 (83,6)	0,286	$>0,05$
Serozita, caracterizată prin:				
Pleurită/pleurezie/ frotăție pleurală	36 (80,0)	9 (20,0)	15,022	$<0,01$
Durere/ efuzie/ frotăție pericardică	22 (49,0)	13 (21,3)	7,702	$<0,01$
Manifestări neurologice:				
Convulsii	0 (0)	1 (2,0)	0,024	$>0,05$
Psihoze	1 (2,2)	1 (2,0)	0,500	$>0,05$
Neuropatie periferică sau craniană	4 (9,0)	5 (8,2)	0,051	$>0,05$
Nefrită lupică:				
Proteinurie > 500 mg/ 24 h	18 (40,0)	6 (9,8)	8,647	$<0,01$
Cilindri eritrocitari în urină	15 (14,2)	4 (6,6)	6,984	$<0,01$
Anemie hemolitică	4 (3,8)	2 (3,3)	2,226	$>0,05$
Leucopenie ($<4000/\text{mm}^3$)	15 (33,3)	24 (39,3)	0,185	$>0,05$
Trombocitopenie ($<100.000/\text{mm}^3$)	10 (22,2)	9 (15,0)	0,540	$>0,05$
Anticorpi antinucleari (ANA)	45 (100)	58 (95,1)	0,840	$>0,05$
Anti-ADNdc	44 (98,0)	57 (93,4)	0,333	$>0,05$
Anticorpi antifosfolipidici (aCL, LA)	15 (33,3)	7 (11,6)	0,592	$>0,05$
Titulul scăzut al complementului (C3/C4)	30 (66,7)	49 (80,3)	0,637	$>0,05$

Din tabel putem remarca faptul că la pacienții cu afectarea sistemului respirator, afectarea tegumentelor și mucoaselor la debutul bolii a avut o incidență mai mică (rash malar – grupul I – 29 (64,4%) vs. grupul II – 43 (70,5%), ulcere bucale/nazale – grupul I – 22 (49,0%) vs. grupul II – 24 (39,3%), alopecia – grupul I – 27 (60,0%) vs. grupul II – 34 (55,7%) cazuri), însă diferența

nu a atins o semnificație statistic importantă ($p>0,05$). De remarcat este faptul că implicarea seroaselor, în particular a pleurei, a avut o incidență mai mare la pacienții diagnosticați cu afectarea sistemului respirator (grupul I – 36 (80,0%) vs. grupul II – 9 (20%) cazuri), fiind acompaniate de pericardită la debut, la fel, cu o incidență mai mare (grupul I – 22 (49,0%) vs. grupul II – 13 (21,3%) cazuri), diferența atingând o valoare statistică înaltă ($p<0,01$). Manifestările neurologice, la debutul LES, au avut o incidență mică în ambele grupe, fără o diferență statistică importantă (neuropatie periferică/craniană în grupul I – 4 (9,0%) vs. grupul II – 5 (8,2%) cazuri, $p>0,05$). La fel, din tabel putem observa că manifestările clinice ale afectării renale au fost mai des prezente la pacienții din grupul I, proteinuria >500 mg/24 h fiind prezentă la 18 (40,0%) pacienți vs. 6 (9,8%) pacienți din grupul II, această diferență s-a dovedit a fi statistic semnificativă ($p<0,01$). Anemia hemolitică a avut o incidență mai mare la pacienții cu afectare respiratorie (grupul I – 4 (3,8%) vs. grupul II – 2 (3,3%) cazuri), pe când leucopenia a prevalat la pacienții fără afectarea sistemului respirator (grupul I – 15 (33,3%) vs. grupul II – 24 (39,3%) cazuri), însă dereglările hematologice nu au avut o diferență statistic semnificativă ($p>0,05$). Markerii serologici ai LES – ANA și anti-ADNdc – au fost depistați într-o proporție înaltă în ambele grupe: 100% vs. 95,1% pentru ANA și respectiv 98,0% vs. 93,4% pentru anti-ADNdc, nefiind o diferență importantă statistic ($p>0,05$) între grupe. Anticorpii anti-fosfolipidici au fost identificați pozitivi într-o proporție mai mare la pacienții cu afectarea sistemului respirator (33,3% în grupul I vs. 11,5% în grupul II), însă fără diferență statistic semnificativă ($p>0,05$) între grupe. Depistarea titrului scăzut al complementului într-o proporție mai mare la pacienții din grupul II nu s-a dovedit a fi statistic importantă ($p>0,05$).

Astfel, putem concluziona că, din punctul de vedere al manifestărilor clinice prezentate la debutul bolii, pacienții cu afectarea sistemului respirator 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 (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 unele diferențe semnificativ statistice între grupe (Tabelul 4.11.).

Din tabelul prezentat rezultă că activitatea bolii evaluate prin SLAM a fost mai mare la pacienții cu afectarea sistemului respirator, constituind în medie în grupul I – $13,9\pm6,0$ vs. grupul II – $8,9\pm4,0$ puncte, atingând semnificația statistică ($p<0,05$). Deși scorul mediu al activității bolii, evaluat prin SLEDAI, a fost mai mare în grupul I ($15,5\pm8,3$ vs. $11,5\pm8,0$ puncte), diferența nu a fost statistic semnificativă între grupe ($p>0,05$). Particularitățile de interpretare ale scorului SLEDAI permit aprecierea mai exactă a gradului de activitate a bolii, spre deosebire de SLAM,

unde rezultatul este interpretat în baza unui scor total (cu cât scorul este mai mare, cu atât mai activă este boala).

Tabelul 4.11. Evaluarea activității bolii la pacienții cu și fără afectarea sistemului respirator conform SLAM și SLEDAI

Parametrul evaluat	Grupul I n=45	Grupul II n=61	X^2	p
SLAM, M $\pm$ SD, Interval, puncte	13,9 $\pm$ 6,0 2 - 24	8,9 $\pm$ 4,0 3 - 16	35,056	p < 0,05
SLEDAI, M $\pm$ SD, Interval, puncte	15,5 $\pm$ 8,3 0 - 34	11,5 $\pm$ 8,0 0 - 34	25,163	p > 0,05
▪ SLEDAI = 0 puncte	1 (2,2 %)	4 (6,5 %)	6,738	p < 0,01
▪ SLEDAI = 1-5 puncte	6 (13,3 %)	10 (16,4 %)	6,738	p < 0,01
▪ SLEDAI = 6-10 puncte	7 (15,5 %)	18 (29,5 %)	6,738	p < 0,01
▪ SLEDAI = 11-20 puncte	17 (37,7 %)	21 (34,4 %)	6,738	p < 0,01
▪ SLEDAI > 20 puncte	14 (31,1 %)	8 (13,1 %)	6,738	p < 0,01

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 o activitate foarte înaltă a bolii cu SLEDAI>20 puncte (31,1% vs. 13,1%).

Astfel, putem concluziona că independent de indicele de evaluare a activității aplicat (SLAM și/sau SLEDAI), pacienții cu asocierea afectării sistemului respirator prezintă o activitate mai înaltă a bolii vs. pacienții fără implicări pulmonare (p<0,05).

De menționat că între evaluarea bolii prin SLEDAI și evaluarea generală de către medic MGA a pacienților am identificat existența unei corelații statistic semnificative (Figura 4.7.).

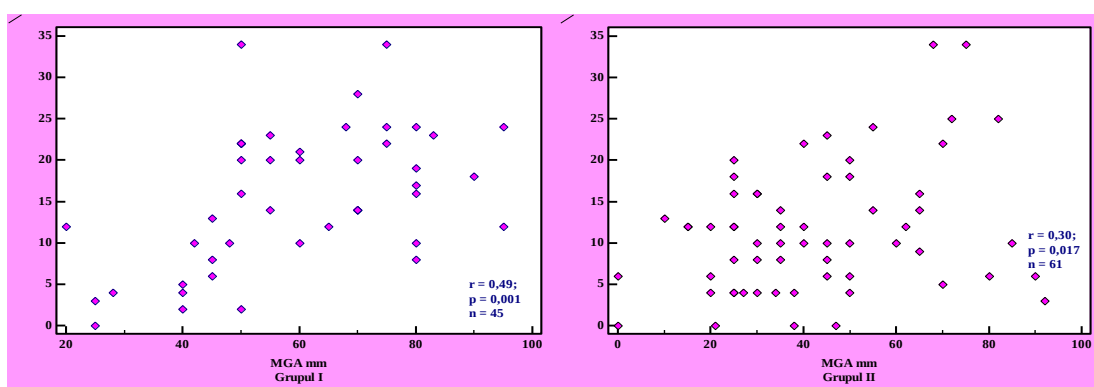


Fig. 4.7. Corelarea scorului SLEDAI și MGA la pacienții examinați.

Scorul mediu al evaluării pacienților de către medic (MGA) a constituit pentru grupul I 59,7 $\pm$ 18,9 mm, variind într-un interval de la 20 la 95 mm, scorul mai mare semnificând o activitate mai înaltă a bolii, scorul MGA estimat pentru pacienții din grupul II a fost de 42,6 $\pm$ 21,6 mm (i-v. 0 – 92 mm), între scorurile medii pentru ambele grupe identificându-se o

diferență statistic semnificativă ($p<0,01$). Între evaluarea generală a activității bolii de către medic și scorurile medii obținute prin utilizarea indexului SLEDAI au fost stabilite corelații moderate, însă statistic semnificative ($p<0,01$) pentru ambele grupe, fiind mai puternică în grupul I ($r=0,49$) vs. grupul II ($r=0,30$).

Activitatea bolii determină, mai precoce sau mai tardiv, apariția leziunilor organice ireversibile și conform design-ului studiului, pentru aprecierea lor am utilizat SLICC/ACR Damage Index. Spectrul leziunilor evaluate a inclus și complicațiile LES la nivelul sistemului respirator. Rezultatele au fost analizate comparativ cu pacienții fără implicarea sistemului respirator în tabelul 4.12.

Tabelul 4.12. Compararea indexului lezării organelor conform SLICC/ACR DI la pacienții cu afectarea și fără afectarea sistemului respirator

Parametrul evaluat	Grupul I n=45	Grupul II n=61	p
	nr. abs. (%)	nr. abs. (%)	
SLICC/ACR DI, M $\pm$ SD, Interval, puncte	3,22 $\pm$ 3,0 0 - 14	1,0 $\pm$ 1,4 0 - 7	p<0,01
SLICC/ACR DI = 0 puncte	3 (7,0)	33 (54,0)	p<0,01
SLICC/ACR DI = 1 puncte	11 (24,4)	14 (23,0)	p>0,05
SLICC/ACR DI = 2 puncte	10 (22,2)	7 (11,5)	p>0,05
SLICC/ACR DI = 3 puncte	6 (13,3)	3 (5,0)	p>0,05
SLICC/ACR DI = 4-14 puncte	15 (33,3)	4 (6,5)	p<0,01

Din tabelul prezentat, putem observa că scorul mediu de lezare a organelor la pacienții cu afectarea sistemului respirator este semnificativ ($p<0,01$) mai mare (3,22 $\pm$ 3,0 vs. 1,0 $\pm$ 1,4 puncte), 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 DI înalt (4-14 puncte) a fost considerabil mai mare – 15 (33,3%) vs. 4 (6,5%) cazuri în grupul II ($p<0,01$).

Am analizat tipurile și incidența leziunilor organice ireversibile, acumulate pe parcursul evoluției LES, la pacienții din ambele grupe (Figura 4.8.). Am constatat că sistemele de organe cel mai frecvent afectate de procesul patologic din LES au fost: sistemul cardiovascular – în grupul I – 30 (66,7%) cazuri vs. 24 (39,3%) cazuri în grupul II, diferența însă statistic nesemnificativă ($p>0,05$), sistemul musculo-scheletal (în grupul I – 15 (33,3%) vs. 12 (19,7%) cazuri în grupul II), însă cu o diferență statistic nesemnificativă ($p>0,05$), afectarea rinichilor (în grupul I – 9 (20,0%) vs. 10 (16,4%) cazuri în grupul II, $p>0,05$) și afectarea vaselor (grupul I – 9 (20,0%) vs. 5 (8,2%) cazuri în grupul II, $p>0,05$).

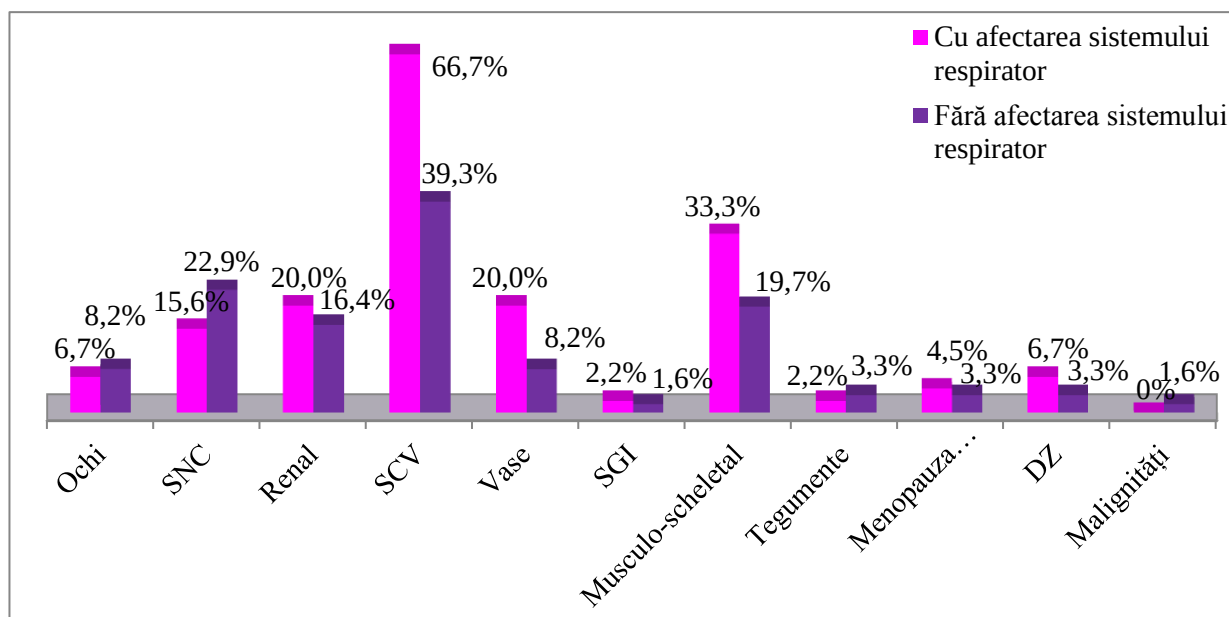


Fig. 4.8. Tipurile și incidența leziunilor organice ireversibile la pacienții cu și fără afectarea sistemului respirator conform SLICC DI.

La fel, cu o incidență mai mare s-a întâlnit afectarea SNC, însă mai frecvent la pacienții din grupul II – 14 (22,2%) vs. 7 (15,6%) cazuri în grupul I, cu o diferență nesemnificativă ($p > 0,05$). Leziunile ireversibile la nivelul altor sisteme de organe au fost prezente cu o incidență redusă în ambele grupe, cu toate acestea, în grupul I au fost mai frecvente leziunile la nivelul sistemului endocrin cu DZ tip 2 (3 (6,75%) vs. 2 (3,3%) cazuri, $p > 0,05$), gonadal, manifestat prin menopauză precoce (2 (4,5%) vs. 2 (3,3%) cazuri, $p > 0,05$) și gastro-intestinal cu stricturi intestinale și splenectomie (1 (2,2%) vs. 1 (1,6%) cazuri, $p > 0,05$), iar în grupul II au fost mai frecvent întâlnite leziunile oculare (5 (8,2%) vs. 3 (6,7%) cazuri, $p > 0,05$), ale tegumentelor prin alopecie cicatriceală și ulceratii cutanate (2 (3,3%) vs. 1 (2,2%) cazuri, $p > 0,05$) și malignitățile (cancer mamar) la 1 pacient (1,6%).

Astfel, putem concluziona că 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 fiind asociate cu afectarea sistemului respirator reduc rata supraviețuirii și așa scăzută la pacienții cu LES.

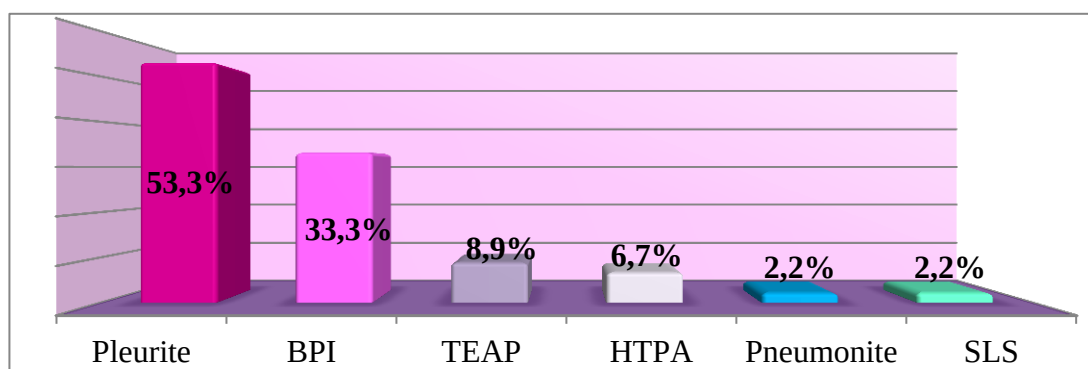
4.3. Aprecierea tipurilor implicării sistemului respirator la pacienții cu lupus eritematos sistemic cercetați

Pentru punctarea tipurilor de afectări ale sistemului respirator la pacienții ce au constituit grupul I, am utilizat clasificarea manifestărilor pulmonare în LES, propusă de Kamen D. [137] și prezentată în Tabelul 4.13.

Tabelul 4.13. Tipurile de manifestări pulmonare în lupusul eritematos sistemic

Afectarea pleurei	Pleurite (cu sau fără efuzie pleurală)
Afectarea parenchimului pulmonar	Pneumonită lupică acută
	Boala pulmonară interstițială
	Sindromul de detresă respiratorie acută
Afectarea vaselor	Hipertensiune pulmonară arterială
	Tromboembolie pulmonară
	Hemoragie alveolară difuză
	Hipoxemie acută reversibilă
Afectarea căilor aeriene	superioare și inferioare
Disfuncția diafragmatică	Sindromul de plămân redus

Conform clasificării prezentate, analizând rezultatele examenului clinic și ale investigațiilor instrumentale, am identificat la pacienții din studiu mai multe tipuri de implicări pleuro-pulmonare, reprezentate grafic în Figura 4.9.



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

Fig. 4.9. Ponderea manifestărilor pleuro-pulmonare la pacienții cu afectarea sistemului respirator (n=45).

Din figură putem observa că cel mai frecvent a fost depistată implicarea pleurei – prezentă la 24 (53,3%) dintre pacienți, boala pulmonară interstițială a fost diagnosticată la 15 (33,3%) pacienți, hipertensiunea pulmonară arterială – la 3 (6,7%), tromboembolia pulmonară a fost determinată la 4 (8,9%) dintre examinați, pneumonita lupică acută și disfuncția diafragmală (SLS) au fost diagnosticate la câte un pacient (2,2%). De menționat că la unii pacienți s-a întâlnit asocierea mai multor tipuri de afectări, printre care și afectarea căilor aeriene inferioare la 8 (17,8%) pacienți. În continuarea cercetării, am considerat oportună descrierea manifestărilor pleuro-pulmonare diagnosticate la pacienții cu lupus eritematos sistemic din lotul de studiu, caracteristica generală pe subgrupe fiind prezentată în Tabelul 4.14.

În studiul nostru, evaluarea complexă a pacienților prin metode clinice și instrumentale a permis identificarea implicării pleurei la 24 (53,3%) dintre pacienții cu afectarea sistemului respirator (Tab. 4.14.), al căror număr a fost mai mare, dacă considerăm prezența acestora la

debutul bolii la 36 (80,0%) și a contribuit la suspectarea bolii, fiind unul din criteriile de clasificare a LES. Numărul mediu al criteriilor de clasificare SLICC la debut e de $7,6 \pm 1,8$ puncte, iar unii pacienți au avut un număr de 11 criterii.

Tabelul 4.14. Caracteristica pacienților în funcție de tipul afectării sistemului respirator (n=45)

Parametri	Pleurita 24 (53,3%)	BPI 15 (33,3%)	HTPA 3 (6,7%)	TEAP 4 (8,9%)	Pneumo- nita 1 (2,2%)	SLS 1 (2,2%)
Gender: Femei Bărbați nr.(%)	20 (83,3) 4 (16,6)	13 (86,6) 2 (13,3)	3 (100) 0 (0)	3 (75) 1 (25)	1 (100) 0	1 (100) 0
Vârsta, i-v., ani	$42,5 \pm 13,5$ 20-66	$50,1 \pm 11,1^*$ 32-62	$40,3 \pm 1,5$ 39-42	$35,7 \pm 13,8^*$ 21-48	30	52
Vârsta debut, i-v., ani	$32,9 \pm 10,8^*$ 18-52	$41,8 \pm 8,8^*$ 24-54	$36 \pm 5,2$ 30-39	$28 \pm 6,5^*$ 12-36	25	47
Durata LES, i-v., luni	$111,6 \pm 109,9$ 0,4-360	$88,4 \pm 75,5$ 0,4-204	$53 \pm 78,9$ 3-144	$96,3 \pm 99,1$ 1-204	60	60
Durata afectării SR, i-v., ani	$6,0 \pm 7,3$ 0,1-30	$5,5 \pm 5,8$ 0,2-18	$6,5 \pm 7,7$ 1-12	$1,8 \pm 2,3$ 0,1-5	4	11
T-T0, i-v., luni	$5,6 \pm 5,7$ 0,5-24	$14,7 \pm 42,6$ 0,5-168	$2,3 \pm 1,15$ 1-3	$2,4 \pm 2,1$ 0,5-5	6	11
SLICC/ACR, i-v., nr. criterii	$7,6 \pm 1,8$ 4-11	$6,3 \pm 1,8$ 4-10	$6,3 \pm 0,6$ 6-7	$8,3 \pm 1,5$ 7-10	5	5
SLAM, i-v., puncte	$14,5 \pm 6,0$ 5-24	$13,3 \pm 4,8^*$ 8-22	$20,3 \pm 4,7^*$ 15-24	$12,7 \pm 8,1$ 6-22	11	19
SLEDAI, i-v., puncte	$15,1 \pm 8,1$ 0-28	$13,3 \pm 8,9$ 2-34	$11,7 \pm 8,3$ 2-17	$14,3 \pm 8,6$ 3-24	8	13
SLICC DI, i-v., puncte	$3,4 \pm 3,3$ 0-14	$3,6 \pm 2,9$ 1-10	$3,3 \pm 2,3$ 2-6	$5,5 \pm 5,7$ 2-14	1	4
Fumător activ Ex-fumător, nr.(%)	4 (16,6) 1 (4,2)	1(6,7) 0	0 0	0 1 (25,0)	0 0	0 0
Raynaud, nr.(%)	10 (41,7)	1 (6,7)	2 (66,7)	1 (25,0)	1(100)	1(100)
SAFL, nr.(%)	2 (8,3)	1 (6,7)	0	2 (50,0)	0	0
6MWT, m	$461,9 \pm 126,9$ 250 - 680	$403,6 \pm 61,5$ 291,9-480	$372 \pm 24,0$ 355-389	$514,6 \pm 158,5$ 364-680	538,0	452,0
Borg, puncte	$3,3 \pm 2,4$ 0 - 9	$3 \pm 1,5$ 0,5-5	$4,3 \pm 3,5$ 1-8	$3,2 \pm 3,4$ 0-8	3	3

Notă: $*p < 0,05$, BPI – Boala Pulmonară Interstițială, HTPA – Hipertensiune Pulmonară Arterială, TEAP – Trombembolia Arterei Pulmonare, SLS – Shrinking Lung Syndrome (sindrom de plămân mic sau „ratatinat”), T-T0 – Timpul de la debutul simptomelor până la confirmarea LES.

Analizând subgrupele de pacienți, am constatat că afectarea pleurei a inclus majoritatea bărbaților 4 (16,6%). În ceea ce privește vârsta pacienților cu implicarea pleurei, aceasta a fost la momentul studiului $42,5 \pm 13,5$ (extreme 20-66) ani, cu o durată a LES în medie de $111,6 \pm 109,9$ (i-v. 0,4-360) luni, adică $9,3 \pm 9,1$ ani, debutul bolii înregistrându-se în medie la $32,9 \pm 10,8$ (de la 18 la 52) ani. Durata afectării sistemului respirator, la pacienții cu afectarea pleurei, a variat de la 1,2 luni până la 30 ani de la stabilirea diagnosticului de LES, constituind în medie $6,0 \pm 7,3$ ani.

De asemenea, la acești pacienți, am remarcat o întârziere în stabilirea diagnosticului de LES de $5,6 \pm 5,7$ (i-v. 0,5-24) luni după debutul simptomelor.

Din totalul de 24 de pacienți cu pleurită, implicarea pleurei a fost asimptomatică la 2 (8,3%) pacienți, fiind însă identificată radiologic, prin determinarea îngroșării pleurei (pleurită) și a depunerilor unilaterale de fibrină. Cel mai frecvent însă pleurita s-a manifestat clinic prin dureri toracice de intensitate variată, cu durată până la două săptămâni, accentuate de tuse și de mișcările respiratorii (junghi toracic), având localizare, cel mai frecvent, la baza toracelui la 5 pacienți și însoțită de tuse „uscată” la 9 pacienți și prezența dispneei la efort la 22 (91,7%) pacienți. Nivelul dispneei, cuantificate conform scalei Borg, a constituit în medie $3,2 \pm 2,4$ puncte, fiind pronunțată la 3 pacienți, care au notat-o cu 8 și 9 puncte, fiind condiționată de acumularea lichidului pleural. Examenul fizic a fost puțin revelatoriu și a evidențiat la auscultație crepitații fine bazale doar la 5 pacienți, iar frotăție pleurală – la 4 pacienți.

Radiologic, la 18 din 24 pacienți, au fost identificate semne de fibrozare a pleurei: 12 cazuri unilateral și 6 cazuri bilateral, iar opacifierea sinusurilor costo-diafragmale, din colecție lichidiană pleurală în volum de la mic la moderat, la 6 pacienți (2 cazuri unilateral și 4 – bilateral). Efectuarea HRCT a plămânilor a evidențiat la 6 pacienți semne ale prezenței și a altor patologii pleuro-pulmonare: tromboembolie pulmonară cu pleurezie și semne de TEAP la 2 pacienți cu sindrom antifosfolipidic secundar; a pneumonitei lupice la 1 pacient; HTPA și fibroză interstițială la câte 1 pacient.

Testele funcționale pulmonare au evidențiat dereglări ventilatorii la 9 (37,5%) pacienți: sindrom obstructiv la 4, restrictiv – la 2 și mixt – la 3 pacienți, iar DLCO a fost redus sub 80% din valoarea prezisă la 4 pacienți, constituind în medie $54,8 \pm 14,9\%$. Cu toate acestea, 21 din 24 de pacienți, ce au efectuat testul de mers timp de 6 minute (6MWT) au arătat o performanță medie de $482,8 \pm 114,9$ m (i-v. 250-680 m), comparabilă cu a persoanelor sănătoase (400-700 m).

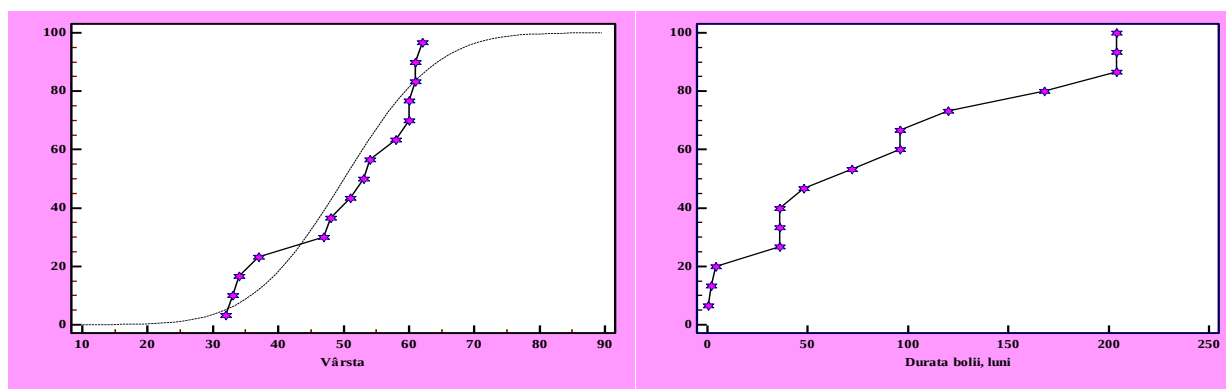
Estimarea activității bolii, prin SLAM, a evidențiat un scor mediu de $14,5 \pm 6,0$ puncte (i-v. 5-24 puncte), iar SLEDAI a constituit în medie $15,1 \pm 8,1$ (i-v. 0-28) puncte, evidențiind o activitate joasă (1-5 puncte) la 9 pacienți, moderată (6-10 puncte) la 8 pacienți, înaltă (11-20 puncte) și foarte înaltă (>20 puncte) în câte 3 cazuri. Prezența pleuritei a corelat statistic semnificativ cu activitatea LES, evaluată prin SLAM ($r=0,40$, $p<0,01$).

La acest subgrup de pacienți a fost notat un scor SLICC DI mediu de $3,4 \pm 3,3$ puncte, un scor de 14 puncte a fost acumulat doar de un singur pacient cu durata bolii de 30 ani, semnalând acumularea leziunilor la nivelul mai multor sisteme de organe și doar 3 pacienți nu au avut leziuni organice ireversibile (SLICC DI=0). Cu referire la implicarea pleurei, scorul de lezare a

organelor SLICC DI a evaluat persistența peste 6 luni a fibrozei pleurale, întâlnite la 15 (62,5%) dintre pacienții cu pleurite.

Astfel, putem concluziona că afectarea pleurei a survenit la 24 (22,6%) dintre pacienții din lotul de studiu, serozita fiind prezentă și la debutul bolii la circa 1/3 din pacienți. Apariția pleuritei a fost frecvent acompaniată de manifestări cutanate, artrite/artralgii, pericardite, titrul pozitiv al anticorpilor anti-ADNdc și ANA și al simptomelor constituționale. Prezența pleuritei, cel mai frecvent a fost marcată de dispnee moderată la efort (91,7%), iar junghiul toracic și tusea uscată au fost remarcate mai rar (20,8% și 37,5%), în două cazuri aceasta a fost asimptomatică. Afectarea pleurei a fost cel mai frecvent (18 cazuri) de tip „pleurită uscată” cu distribuție unilaterală (12 cazuri) și în 6 cazuri a fost de tip „pleurezie” cu epanșament mic bilateral în 4 cazuri. Prezența pleuritei a corelat cu activitatea LES, evaluată prin SLAM ($r=0,40$, $p<0,01$).

Boala pulmonară interstițială cronică a fost identificată în 15 (33,3%) cazuri dintre pacienții cu manifestări respiratorii (Tabelul 4.14). Caracteristica generală a acestui grup de pacienți a evidențiat predominarea femeilor într-un raport de 13:2. De notat că, vârsta acestor pacienți la momentul studiului a constituit $50\pm 11,1$ ani, de la 32 la 62 ani, fiind statistic semnificativ mai mare decât pentru celelalte tipuri de implicări ale sistemului respirator ($p<0,05$). Incidența cumulativă a BPI la pacienții din lotul de cercetare a crescut odată cu înaintarea lor în vârstă, precum și cu creșterea duratei bolii (Fig. 4.10. a. și b.).



a) creșterea frecvenței cumulative a BPI cu vârstă; b) creșterea frecvenței BPI cu durata LES

Fig. 4.10. Incidența cumulativă a bolii pulmonare interstițiale (BPI) la pacienții cu LES.

Debutul BPI a fost stabilit în medie la vârsta de $41,8\pm 8,8$ ani, mai tardiv în comparație cu pacienții cu pleurite și TEAP ($p<0,05$). Clinic, pacienții au manifestat dispnee la efort cu progresare graduală în timp, acompaniată de tuse neproductivă. Nivelul dispneei, obiectivizate conform scalei Borg, a evidențiat pentru majoritatea pacienților un nivel moderat, constituind în medie $3\pm 1,5$ puncte, variind de la un nivel abia perceptibil de 0,5 puncte la maxim 5 puncte (la un pacient fumător activ). Din istoricul bolii acestor pacienți, a fost elucidat că, dezvoltarea

fibrozei pulmonare a fost insidioasă pentru 5 pacienți, iar 9 pacienți au avut episoade recurente de pleurezie pe durata evoluției LES, la o pacientă fibroza interstițială a fost remarcată pe clișeele radiologice și HRCT toracice după suportarea pneumonitei lupice la o distanță de 8 luni după suportarea evenimentului.

Examenul fizic s-a dovedit a fi sărac, la 2 pacienți depistându-se crepitații fine la inspirul profund și diminuarea murmurului vezicular.

Radiografia toracică a evidențiat prezența opacităților liniare iregulate (atelectazii discoide) în segmentele bazale, unilateral în 7 cazuri, pneumofibroză difuză la 5 pacienți, asociat cu ascensionarea diafragmului și reducerea volumului pulmonar în 2 cazuri. Modificările radiografice neconcludente au servit drept indicație pentru efectuarea HRCT pentru confirmarea diagnosticului la acești 15 pacienți. Conform rezultatelor obținute, am constatat la aceștia un pattern reticular și fibroză interstițială difuză, infiltrații în „sticlă mată” predominant în lobi inferiori cu distribuție subpleurală și în mozaic (vasculară) la 9 pacienți, bronșiectazii de tracțiune la 4 pacienți, ascensionarea diafragmei la 2 și fibrotorax la alți 2 pacienți.

Evaluarea capacității funcționale la efort a pacienților cu fibroză interstițială, prin efectuarea testului de mers timp de 6 minute, a arătat că distanța medie, parcursă de pacienți pe o suprafață plană, a constituit $403,6 \pm 61,5$ m, fiind mai mică decât la pacienții cu afectarea pleurei, embolia pulmonară ($p < 0,05$) și pneumonită. Acest fapt denotă că pacienții cu BPI au o toleranță mai joasă la efort, deși aprecierea SaO_2 înainte și după efectuarea testului 6MWT nu a evidențiat o desaturare a hemoglobinei oxigenate (SaO_2 $97,7 \pm 0,45\%$); totuși, identificarea unei corelații puternice, direct proporționale și semnificative ($r = 0,83$, $p < 0,05$) dintre distanța parcursă la 6MWT și VEMS indică asupra rolului disfuncției ventilatorii de tip restrictiv asupra performanței în timpul testului. Reducerea distanței parcurse de acești pacienți poate fi explicată și de fatigabilitatea cronică (VAS fatigabilitate – $60,7 \pm 9,9$ mm, i-v. 50-80 mm), mialgii sau artralgiilor condiționate de activitatea bolii la nivelul altor sisteme de organe, identificând o corelare puternică între 6MWT și VSH ($r = -0,90$, $p < 0,05$).

Spirometria a evidențiat un pattern restrictiv la 11/15 (73,3%) pacienți cu reducerea VEMS ($75,8 \pm 15,35\%$) și a CVF ($72,1 \pm 15,18\%$) sub 80% din valoarea prezisă și un raport VEMS/ CVF normal ($103,9 \pm 14,8\%$), și cu reducerea proporțională a DLCO ($61,5 \pm 9,37\%$). La un pacient spirometria a evidențiat un pattern mixt și cu DLCO redus până la 56,1% față de valoarea de referință (80%). La 3 pacienți volumele pulmonare au fost în limitele normei la spirometrie – CVF ($92,3 \pm 10,3\%$), însă s-a înregistrat o reducere izolată a DLCO, constituind în medie $68,4 \pm 8,5\%$. Conform datelor din literatura de specialitate, în stadiile inițiale ale fibrozei pulmonare singura anomalie observată la testele funcționale pulmonare (TFP) este reducerea

DLCO [98]. Cu toate acestea, corelații semnificative ale TFP cu prezența modificărilor la HRCT nu au fost identificate, însă VEMS a avut o corelare semnificativă, invers proporțională cu nivelul dispneei după Borg ($r=-0,51$, $p<0,05$).

Activitatea bolii, conform SLAM, a constituit în medie $13,3\pm4,8$ puncte (i-v. 8-22), ceea ce a corespuns unei activități de la moderată la înaltă, evaluate prin SLEDAI – $13,3\pm8,9$ (i-v. 2-34) puncte. La pacienții cu BPI, am constatat corelații puternice, invers proporționale între vârsta la momentul cercetării cu SLAM ($r=-0,71$, $p<0,01$) și respectiv SLEDAI ($r=-0,67$, $p<0,01$), precum și cu vârsta la debutul LES ($r=-0,55$, $p<0,05$ și respectiv $r=-0,78$, $p<0,01$).

Evaluarea leziunilor organice ireversibile prin SLICC DI a demonstrat implicarea a cel puțin unui sistem de organe pe durata evoluției bolii, majoritatea pacienților, acumulând un scor ≥ 1 , în medie $3,6\pm2,9$ puncte. De notat că sindromul Raynaud și sindromul antifosfolipidic au fost diagnosticate în câte un singur caz în grupul acestor pacienți. Semnificația clinică și prognostică a acestor două sindroame la pacienții cu BPI este neclară, însă la un pacient cu semne radiologice de pneumopatie interstițială au fost prezente antecedente de tromboembolie pulmonară.

Pneumonita lupică acută a fost diagnosticată, în prezentul studiu, într-un singur caz (2,2%), în acest context, am considerat oportună prezentarea istoricului bolii acestei paciente. Datele generale sunt reflectate și în Tabelul 4.14.

Caz clinic nr. 1

Pacienta T., 30 ani, s-a adresat pentru consultație la reumatolog în ianuarie 2015, având bilet de trimitere de la medicul de familie. La momentul prezentării acuza febră $< 38,5$ °C, tuse cu expectorație periodic cu striuri de sânge, dispnee persistentă, accentuată de efort, fatigabilitate, scădere ponderală cu 5 kg în 1,5 luni.

Anamnestical bolii: Acuzele sus-numite au apărut în decembrie 2014, în legătură cu care s-a adresat la medicul de familie. Au fost efectuate hemoleucograma și radiografia toracică în două incidente (Figura 4.11 a., b.). De notat că pacienta se afla la evidență la medicul de familie și la reumatolog cu diagnosticul de LES de 5 ani. Boala a debutat la vârsta de 25 ani cu rash-ul malar, fotosensibilitate, alopecie, artralгии, afectarea vaselor periferice, leucopenie și anti-ADNdc – pozitiv. Tratamentul de fond administrat: GCS în doză de 8 mg/zi, Aspirina 75 mg/zi și cure lunare de Clexan 0,4 ml, s/c și preparate de calciu.

În baza rezultatelor investigațiilor ambulatorii, medicul de familie a stabilit diagnosticul de pneumonie comunitară și a recomandat tratament în staționar, însă pacienta a refuzat din motive personale. A fost luată decizia de a iniția tratamentul ambulator cu antibiotice parenteral (Ceftriaxon 1,0g x 2 ori/zi) timp de 7 zile, care nu a dus la ameliorare clinică semnificativă. Corespunzător, a fost luată decizia de continuare a antibioticoterapiei cu macrolide

(Claritromicin 500 mg x 2 ori/zi, per os) timp de încă 7 zile, însă fără dinamică clinică și radiologică (Figura 4.11. c.). Se menținea subfebrilitatea, tusea cu expectorație cu striuri de sânge, dispneea persistentă. Motiv pentru care pacienta a fost îndreptată pentru consultație la reumatolog, fiind suspectată implicarea pulmonară din cadrul LES. În același timp, a fost cerută efectuarea HRCT toracice.

Anamnesticul vieții: Locuitor urban, angajată cu norma întreagă, frecvent expusă stresului psihoemoțional. Anamneza eredo-colaterală, în privința maladiilor reumatice, negativă. Starea civilă – necăsătorită. Sarcini/nașteri nu a avut.

Obiectiv: Stare generală de gravitate medie, atitudine activă, constituția normostenică, IMC – 20,7 kg/m², tegumentele pale, livedo reticularis pe membrele superioare și inferioare. Temperatura corpului subfebrilă: 37,4°C. Ganglionii limfatici periferici nepalpabili. Edeme periferice absente. La auscultația plămânilor a fost decelată diminuarea murmurului vezicular și raluri crepitante, fine în segmentele bazale bilateral. Examenul sistemului cardiovascular nu a evidențiat nici un fel de anomalii: șocul apexian localizat în spațiului intercostal V stâng, pe linie medioclaviculară. Zgomotele cardiace ritmice, sufluri nu au fost detectate. FCC ușor tahicardice – 92 b/min, TA – 120/80 mmHg. Abdomenul moale, indolor la palpare, tranzit fiziologic, ficatul la rebordul costal, splina nu se palpează. Aparatul urogenital fără patologie. Sistemul nervos central: conștiința clară, orientarea temporo-spațială păstrată.

Hemoleucograma: ↓Hb – 108 g/l, Er – 3,7 x10¹²/L, Ht – 34,2%, IC – 0,87, Tr – 222,0 x10⁹/L, Le – 7,5x10⁹/L, seg. – 58%, ↑neseg. – 11%, eozin. – 3%, limf. – 28%, mon. – 4 %, ↑VSH – 30 mm/h. Analiza biochimică a sângelui: ureea – 5,0 mmol/l, creatinina – 75 mkmol/l, colesterol -3,6 mmol/l, bilirubina – 10,9 mkmol/l, glicemia – 4,0 mmol/l, IP – 94%, INR – 1,06, ↑PCR – 48 mg/ml. Markerii serologici: ↑Anti-ADNdc IgG – 172,0 U/mL (N< 20 U/mL), ↑ANA – 1,67/0,92 (pozitiv), C3 – 97,0 mg/dl (N< 75 – 135 mg/dl), ↑C4 – 44,53 mg/dl (N< 9-36 mg/dl), Anti-cardiolipin IgG – 2,9 U/ml, IgM-1,66 U/ml (N< 10). Examenul bacterioscopic al sputei la BAAR (3 probe) – negativ. USG organelor interne – în limitele normei.

EcoCG: Ao asc. – 30mm, AS – 30mm, VS – 43mm, AD – 28mm, VD – 20mm, SIV – 8mm, FE – 67%. Pericardul subțire, funcția diastolică neafectată. Concluzie: Cavitățile cordului nu sunt dilatate. Aparatul valvular intact. Prolaps minimal al VMA – 4,0 mm. Funcția de contracție a VS suficientă. Insuficiența VM gr. II, VTr, VAP gr. I.

Spirometria: Funcția de ventilație pulmonară în limitele normei. Transferul gazos prin membrana alveolo-capilară (DLCO – 36,8%) diminuată sever.

Radiografia cutiei toracice a relevat prezența atelectaziilor discoidale în regiunile supra-diafragmale. Hidrotorax bilateral la nivelul sinusurilor costo-diafragmale. Lichid închistat pe scizura oblică și paracostală pe dreapta. Cordul de dimensiuni normale.

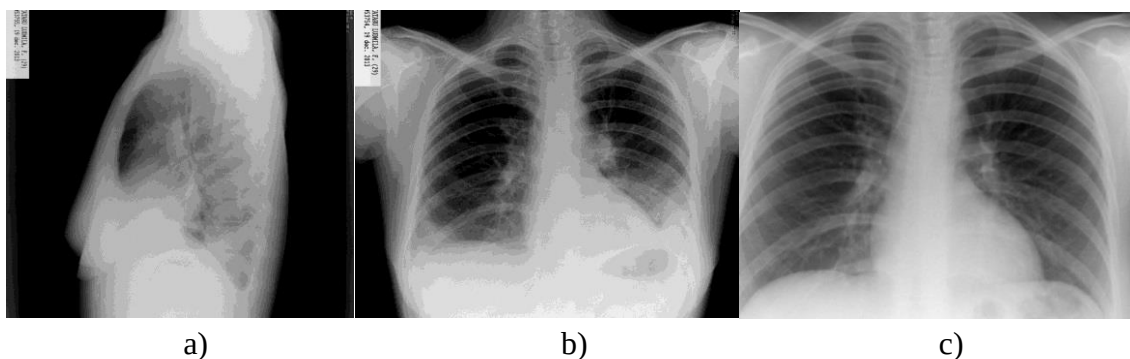


Fig. 4.11. Radiografia cutiei toracice a unei paciente cu pneumonită lupică acută.

HRCT spiralat al cutiei toracice (după tratament în staționar): plămânii expansionați simetric, în contact cu pleura pe întreaga suprafață. Pneumatizarea pulmonară neomogenă. Lobul inferior pe stânga este micșorat în volum, bazal bilateral în S4 pe dreapta și în segmentele S8, S9, S10 cu distribuție cortico-subcorticală s-au determinat arii de consolidare a parenchimului pulmonar cu multiple bride fibrotice pleuro-pulmonare și pleuro-diafragmale și benzi parenchimatoase. Pe acest fundal, permeabilitatea bronhiilor păstrată. Hemidiafragmul stâng ascensionat și îndreptat. Pleura parietală îngroșată. Traheea, bronhiile principale și segmentare cu traseu obișnuit și lumen permeabil pe parcurs. Hilii pulmonari cu dimensiuni obișnuite, fără formațiuni suplimentare. Ganglioni limfatici mediastinali și bronho-pulmonari cu semnificație patologică nu s-au depistat. Sinusurile costo-frenice libere, fără epanșament lichidian și pericardic. Diafragmul situat obișnuit pe dreapta, conturul net. Organele mediastinale și vasele magistrale ale cordului – plasate obișnuit, fără semne de deplasare. Cordul – forma, poziția și dimensiunile în limitele normale. Aorta de dimensiuni normale, în pereți – calcificate aterosclerotice. Bronhoscopia virtuală nu a pus în evidență dereglări de permeabilitate a arborelui bronșic. Concluzie: aspect imagistic de pneumonită interstițială lupică bilaterală în faza de resorbție incompletă. Proces aderențial pleuro-pulmonar bilateral cu predilecție pe stânga.

Diagnosticul: Lupus eritematos sistemic, evoluție subacută, activitate foarte înaltă SLEDAI 21 puncte, SLICC DI 0 puncte, cu afectarea vaselor (capilarite, livedo reticularis), tegumentelor (eritem facial), articulațiilor (artralgii), plămânilor (pneumonită lupică, pleurezie). Anemia bolii cronice gr. I.

Pacienta a primit tratament în staționar cu GCS per os 10 mg echivalent Prednisolon, zilnic; puls terapie cu GCS 250 mg/zi x 3 zile, i/v; antimalarice 2 ori/zi, zilnic, antiagregante, preparate de calciu per os.

Starea a avut dinamică pozitivă, fiind externată peste 10 zile cu activitatea bolii SLEDAI – 8 și SLAM – 11 puncte. S-a recomandat continuarea tratamentului la domiciliu cu GCS per os 10 mg echivalent Prednisolon, zilnic, HCQ 200 mg x 2 ori/zi, zilnic, antiagregante și anticoagulante în cure de durată scurtă, lunar și preparate de calciu per os.

Rezumat: Luând în considerație anamnestical de LES, la o pacientă tânără, debutul acut al simptomelor respiratorii cu febră, tuse, dispnee și periodic hemoptizie, tablou clinic și radiologic suspect pentru „pneumonie comunitară”, ineficiența antibioticoterapiei cu spectru larg (Cefalosporine i/v – 7 zile, Macrolide per os – 7 zile) și ameliorare clinică semnificativă după tratamentul cu GCS puls i/v. (250 mg/zi x 3 zile), am presupus prezența la această pacientă a pneumoniei lupice, suspiciune confirmată și de aspectul de pneumonită lupică la tomografia computerizată de înaltă rezoluție și reducerea DLCO la testele funcționale pulmonare.

Tromboembolia pulmonară a fost diagnosticată în studiul nostru la 4 (8,8%) dintre pacienți, cu un raport femei/bărbați 3:1 (Tabelul 4.14). Vârsta medie a acestui subgrup de pacienți, la momentul studiului a constituit $35,7 \pm 13,8$ ani (i-v 21-48 ani), debutul bolii înregistrându-se la o vârstă relativ tânără, în medie la $28 \pm 6,5$ ani. Durata medie a LES a constituit $96,3 \pm 99,1$ luni (8,25 ani), pe când durata persistenței simptomelor respiratorii, ca dispneea, a constituit în medie $1,8 \pm 2,3$ ani, o durată mai mare (5 ani) fiind raportată într-un singur caz. Cu toate că debutul bolii a fost marcat de un număr suficient de criterii ale LES (de la 7 la 10 criterii), la acești pacienți s-a înregistrat o întârziere în stabilirea diagnosticului în medie de $2,4 \pm 2,1$ luni. Merită atenție faptul că, în anamneză, la un pacient, prima manifestare a LES a fost tromboembolia pulmonară masivă cu insuficiență ventriculară dreaptă acută, tahicardie, hipoxemie, dureri toracice tip „pleuritic” și dispnee progresivă, stare generală gravă. Angiografia pulmonară prin tomografie computerizată la acest pacient, a evidențiat multiple defecte de umplere a ramurilor mici ale arterei pulmonare în lobul mediu, inferior și perihilar al plămânului drept, dar și a ramurilor principale în lobul inferior și segmentele perihilare ale plămânului stâng. Adicional, au fost vizualizate multiple infarcte pulmonare bilaterale și arii de opacități „în sticlă mată”. Ecocardiografic a fost atestată dilatarea severă a compartimentelor drepte ale cordului cu semne de suprasolicitare funcțională și hipertensiune pulmonară cu PsAP de 88 mmHg, cu o stabilizare ulterioară la 65 mmHg. Testarea pentru anticorpii antifosfolipidici a evidențiat o triplă pozitivitate pentru anticorpii antifosfolipidici (aCL, anticoagulantul lupic și $\beta 2$ -GP1), fiind astfel stabilit diagnosticul de sindrom antifosfolipidic secundar. Prezența rash-ului malar, fotosensibilității și artritei în asocieră cu pozitivitatea pentru anticorpii anti-ADN și ANA au susținut diagnosticul de lupus eritematos sistemic cu SAFL secundar. Spre deosebire de acest pacient, în cazul unei alte paciente, cu diagnosticul confirmat de 1 lună, debutul bolii nu a fost

atât de spectaculos, fiind marcat de afectarea tegumentelor (fotosensibilitate), artrite, pleurezie minimă și pericardită, proteinurie, pozitivitate pentru ANA și anti-ADN, complementul scăzut și simptome constituționale (febră, fatigabilitate, mialgii). Simptomele respiratorii (durerile toracice, dispneea) au apărut însă înaintea stabilirii diagnosticului de LES, tromboembolia ramurilor mici ale arterei pulmonare fiind depistate retrospectiv. Ecocardiografia a relevat o hipertensiune pulmonară moderată cu PsAP de 32 mmHg. Tromboza venelor profunde a membrilor inferioare a ridicat suspecția de SAFL secundar, însă testele pentru anticorpii antifosfolipidici au fost negativi. Particularitățile acestor doi pacienți au constatat în aceea că la ambii debutul LES a fost la o vârstă tânără și apariția la scurt timp de la debut a tromboemboliei pulmonare. În alte două cazuri, tromboembolia pulmonară a survenit peste 12 ani de la diagnosticul LES, dintre care într-un caz, debutul bolii a fost marcat de tromboemboliei cerebrale în cadrul SAFL. Astfel, putem remarca asocierea sindromului antifosfolipidic secundar în două din cele 4 cazuri de TEAP. În toate cazurile de TEAP aceasta a avut consecință instalarea hipertensiunii pulmonare cronice tromboembolice, manifestate clinic prin dispnee persistentă la efort, tuse neproductivă, dureri toracice de tip pleuritic și fatigabilitate.

Examenul fizic al acestor pacienți la momentul studiului, a evidențiat diminuarea murmurului vezicular, frotaje pleurală, prezența ralurilor crepitante în segmentele bazale bilateral la 3 pacienți, sindrom lichidian pleural la 2 dintre ei. Examenul cordului a relevat suflu sistolic de regurgitare la valva tricuspidă și accentuarea componentei pulmonare a zgomotului II. Tahicardie și turgescența venelor jugulare, hepatomegalie de stază la doi pacienți. Saturația sângelui arterial a fost în limitele normei – SaO₂ în medie 97,2% (între 96 și 98%).

ECG a atestat ritm sinusal la toți patru, însă cu tahicardie sinusală până la 120 b/min la 1 pacient. Supradenivelare de ST, unda T negativă în DIII, V6 în contextul unui episod de angină pectorală de efort într-un caz.

Radiografia pulmonară a atestat prezența pleureziei bilaterale într-un caz și unilateral pe dreapta în alt caz, accentuarea interstițiului pulmonar și benzi fibroase supradiafragmale în al treilea caz și semne de tromboembolie a ramurilor mici ale arterei pulmonare. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție a plămânilor a demonstrat prezența infarctelor pulmonare periferice multiple, bilaterale și opacități „în sticlă mată” la un pacient.

Ecocardiografia Doppler a relevat semne de supraîncărcare a VD cu dilatarea VD la – 2, AD – 1, insuficiența VTr gr. II la –4, FE > 50 % la toți. HTP moderată în 3 cazuri. PsAP a fost depistată ca fiind mărită la 3 pacienți, constituind în medie 55±10 mmHg. Efuzie pericardică nu fost determinată la nici unul dintre ei.

Testele funcționale pulmonare au evidențiat disfuncții ventilatorii mixte (CVF – $69,56 \pm 8,2\%$, VEMS – $67,5 \pm 0,42\%$, VEMS/CVF – $88,2 \pm 15,5\%$) și reducerea pronunțată a capacității pulmonare de difuzie a monoxidului de carbon la 2 pacienți (DLCO – $46,5 \pm 11,7\%$).

Evaluarea 6MWT a relevat o capacitate funcțională bună, pacienții parcurgând o distanță medie de $514,6 \pm 158,5$ m (i-v. 364-680 m), diferența fiind semnificativ mai mare comparativ cu pacienții cu BPI ($p < 0,05$). Cuantificarea dispneei după scala Borg a evidențiat un nivel moderat de dispnee la efort fizic, constituind în medie $3,25 \pm 1,7$ puncte, atingând un nivel sever de 8 puncte doar la un singur pacient.

Activitatea bolii de $12,7 \pm 8,1$ puncte, evaluată prin SLAM, nu a avut o diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$) față de pacienții examinați cu alte tipuri de patologii pleuro-pulmonare. De remarcat că, deși la pacienții cu TEAP debutul bolii s-a înregistrat la o vârstă mai tânără ($28 \pm 6,5$ ani) comparativ cu alte subgrupe de pacienți, iar durata LES nu a fost statistic semnificativ diferită ($p > 0,05$), scorul de lezare a organelor SLICC/ACR DI a fost mai mare – în medie $5,5 \pm 5,7$ puncte, scorul maxim fiind de 14 puncte. Infarctele pulmonare, hipertensiunea pulmonară, trombozele venoase și fibroza interstițială au fost complicațiile pulmonare ireversibile observate la acești pacienți, fapt care a contribuit la acumularea unui scor mai mare.

Hipertensiunea pulmonară arterială (HTPA) a fost determinată la 10/106 (9,4%) pacienți, dintre care 8 (80%) au fost femei. HTPA din LES (primară) a fost diagnosticată la 3/10 (30%) pacienți (datele sunt prezentate în Tabelul 4.14). Referitor la restul 7/10 (70%) cazuri de HTPA, au fost identificate cauze secundare ale apariției acesteia: în 3 (30%) cazuri – etiologia a fost cardiacă (stenoza valvei mitrale și aortice cu insuficiențe valvulare, cardiomiopatia și hipertensiunea sistemică); în alte 3 (30%) cazuri, HTPA s-a dezvoltat ca urmare a tromboemboliei pulmonare, în prezența sindromului antifosfolipidic; într-un caz (10%) HTPA a fost secundară fibrozei pulmonare cu instituirea cordului pulmonar cronic. Astfel, hipertensiunea pulmonară arterială (precapilară) a fost prezentă într-o proporție mai mică – 6,7% (3 pacienți) vs. hipertensiunea pulmonară secundară – 7 (15,6%) (Tabelul 4.15).

Tabelul 4.15. Caracteristica comparativă a pacienților cu hipertensiune pulmonară primară și secundară

Parametri	HTPA primară 3 (6,7%)		HTP secundară 7 (15,6%)	
Vârsta, i-v. ani	$40,3 \pm 1,5$	39 - 42	$42,2 \pm 16,7$	21 - 66
Vârsta debut LES, i-v. ani	$36 \pm 5,2$	30 - 39	$27,0 \pm 9,3$	13 - 41
Durata LES, i-v. luni	$53 \pm 78,9$	3 - 144	$187,0 \pm 136,0$	1 - 360
Durata simptomelor respiratorii, i-v. ani	$6,5 \pm 7,7$	1 - 12	$5,9 \pm 10,8$	0,1 - 30
Timpul de confirmare a LES, i-v. luni	$2,3 \pm 1,15$	1 - 3	$7,6 \pm 8,0$	0,5 - 24

Notă: HTP – hipertensiune pulmonară

Analiza comparativă a pacienților cu hipertensiune pulmonară arterială din LES și secundară altor complicații ale bolii nu a evidențiat diferențe statistic semnificative ($p>0,05$), în privința vârstei, duratei bolii și timpului până la confirmarea diagnosticului de LES. Cu toate acestea, din datele prezentate în tabel, putem observa că pacienții cu HTPA primară au avut o vârstă medie mai mică de $40,3\pm 1,5$ ani (i-v. 39-42 ani), iar debutul LES s-a înregistrat mai tardiv – $36\pm 5,2$ ani vs. la pacienții cu hipertensiune pulmonară (HTP) secundară – $27,0\pm 9,3$ ani, având și o durată mai scurtă a LES – $53\pm 78,9$ luni vs. $187,0\pm 136,0$ luni în HTP secundară. Diagnosticul de LES a fost stabilit cu o întârziere mai mică la pacienții cu HTPA – în medie cu $2,3\pm 1,15$ luni vs. $7,6\pm 8,0$ luni. Durata medie a persistenței simptomelor respiratorii a fost similară pentru ambele tipuri de hipertensiune – $6,5\pm 7,7$ ani vs. $5,9\pm 10,8$ ani, diagnosticul LES precedând diagnosticul de HTPA.

Tabelul 4.16. Cuantificarea simptomelor la pacienții cu lupus eritematos sistemic și hipertensiune pulmonară

Parametri	HTPA primară 3 (6,7%)	HTP secundară 7 (15,6%)
Borg dispnee, puncte	$4,3\pm 3,5$	$3,8\pm 3,4$
Tuse neproductivă, n (%)	1 (33,3)	5 (71,4)
Dureri toracice, n (%)	0	3 (42,8)
Hemoptizie, n (%)	0	1 (14,3)
Fatigabilitate, mm	$60,0\pm 17,3$	$45,0\pm 38,6$

În privința simptomelor prezentate, dispneea la efort a fost simptomul comun pentru 9 pacienți, într-un singur caz (10%) prezența hipertensiunii pulmonare secundare a fost asimptomatică. Cel mai frecvent simptom, prezentat de restul pacienților, a fost dispneea moderată la efort, care evaluată conform scalei Borg a constituit în medie $4,3\pm 3,5$ (i-v. 1-8) puncte, fiind statistic nesemnificativ mai mare comparativ cu HTP secundară – $3,8\pm 3,4$ (i-v. 0-9) puncte. Tusea neproductivă a fost mai frecvent acuzată de pacienții cu HTP secundară (71,4% vs. 33,3%), iar durerile toracice și hemoptizia au fost prezente exclusiv în HTP secundară, fiind asociată TEAP și insuficienței cardiace. Un alt simptom ce a dominat în tabloul clinic a fost fatigabilitatea, care, apreciată conform scalei VAS de 100 mm, a constituit, în medie, la cei cu HTPA $60,0\pm 17,3$ mm pe scala VAS, variind între 50 și 80 mm vs. $45,0\pm 38,6$ mm (i-v. 0-90 mm) în HTP secundară, unde 100 mm a semnalat un nivel maximal de fatigabilitate. Examenul obiectiv a relevat acrocianoza ușoară la 1 pacient cu HTPA și 2 cu HTP secundară, iar turgescența jugularelor, asociată de edeme periferice, doar la cei cu HTP secundară. Auscultația cordului a pus în evidență accentul zgomotului II la pulmonară în 6 cazuri, toți cu HTP secundară. Auscultația plămânilor a evidențiat prezența ralurilor crepitante la bazele pulmonare la 6 pacienți, dintre care 5 au fost cu HTP secundară. ECG a evidențiat prezența tahicardiei

sinusale la 5 pacienți și extrasistolie ventriculară la 1 în rândul celor cu HTP secundară. Semne de hipertrofie a compartimentelor drepte ale cordului – la 6 pacienți, dintre care 2 cu HTPA, iar de hipertrofie a VS – la un pacient cu HTP secundară.

Efectuarea testelor funcționale pulmonare la pacienții cu hipertensiune pulmonară a relevat rezultate neunivoce pentru ambele tipuri de HTP, mediile având o diferență statistic semnificativă doar pentru anumiți parametri spirometrici (Tabelul 4.17.).

Tabelul 4.17. Testele funcționale pulmonare la pacienții cu hipertensiune pulmonară

Parametri	HTPA primară 3 (6,7%)		HTP secundară 7 (15,6%)		p
	M±SD, %	Interval, %	M±SD, %	Interval, %	
CVF	91,3±19,5	71-110	56,8±17,6	40,6-78,8	<0,05
VEMS	93,2±17,3	78-112	54,3±15,7	37,7-67,8	<0,05
VEMS/CVF	95,4±17,2	83,2-115	90,0±18,6	77,2-111,4	>0,05
DLCO	74,3±6,9	69,4-79,2	60,7±10,5	53,3-68,2	>0,05
6MWT, m	372,0±24,0	355-389	460±154,7	250-680	>0,05

Astfel, din tabel putem observa că capacitatea vitală forțată (CVF) medie a fost în limitele normale (91,3±19,5%) la pacienții cu HTPA vs. pacienții cu HTP secundară (56,8±17,6%), diferența fiind statistic semnificativă ($p<0,05$), însă valorile minime ale CVF au fost mai mici decât valoarea prezisă (80%) la doi pacienți cu HTPA vs. 7 cu HTP secundară. La fel și media VEMS% a fost mai mare la pacienții cu HTPA – 93,2±17,3% vs. 54,3±15,7% cu valoare statistic semnificativă ($p<0,05$), însă pentru 2 pacienți cu HTPA, VEMS a fost sub valoarea normală. Media raportului VEMS/CVF a fost statistic nesemnificativă ($p>0,05$) mai mare la pacienții cu hipertensiune pulmonară primară vs. secundară (95,4±17,2% vs. 90,0±18,6%). Difuzia pulmonară a CO a fost redusă pentru ambele grupe de pacienți (74,3±6,9% vs. 60,7±10,5%), fără o diferență statistică importantă, însă la 1 pacient cu HTPA a fost depistată o reducere izolată a DLCO. Astfel, la pacienții cu HTPA au fost stabilite disfuncții ventilatorii de tip restrictiv la 2 pacienți, iar la 1 pacient spirometria a fost în limitele normei. Dintre pacienții cu HTP secundară – la 2 pacienți au fost identificate dereglări de tip mixt, în 4 cazuri – de tip restrictiv, 1 caz – tip obstructiv. Rezultatele testului 6MWT au arătat că pacienții cu HTPA au parcurs în medie o distanță mai mică – 372,0±24,0 m vs. 460±154,7 m pacienții cu HTP secundară ($p>0,05$). Miyamoto et al. [174] a remarcat în studiul său că testul de mers de 6 minute are o valoare prognostică mare în HTPA, pacienții care merg mai puțin de 332 m au o rată a supraviețuirii mai mică semnificativ față de pacienții care merg mai mult. Testul de mers a corelat puternic ($r=-1,0$, $p<0,01$) invers proporțional și statistic semnificativ cu VEMS și VEMS/CVF la 2 pacienți cu HTPA.

Examenul EcoCG Doppler al cordului a relevat prezența dereglărilor hemodinamice și a dilatării compartimentelor cordului într-o proporție mai mare la pacienții cu HTP secundară (Tabelul 4.18.).

Tabelul 4.18. Rezultatele examenului Ecocardiografiei Doppler la pacienții cu hipertensiune pulmonară

Date EcoCG	HTPA primară 3 (6,7%)		HTP secundară 7 (15,6%)	
	Gr. II nr. (%)	Gr. III nr. (%)	Gr. II nr. (%)	Gr. III nr. (%)
Insuficiența VTr	3 (100)	0 (0)	5 (71,4)	1 (14,3)
Insuficiența VM	2 (66,7)	0 (0)	3 (42,8)	2 (28,6)
Insuficiența VAo	1 (33,3)	0 (0)	3 (42,8)	0 (0)
Insuficiența VAP	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)
FE >50%	61,0 ± 2,6		58,3 ± 15,2	
Dilatarea AD	2 (66,7)		4 (57,1)	
Dilatarea VD	1 (33,3)		4 (57,1)	
Dilatarea AS	1 (33,3)		4 (57,1)	
Dilatarea VS	0 (0)		1 (14,3)	
PsAP, mmHg	38,3 ± 2,9, i-v. 35-40		51,7 ± 14,7, i-v. 32-70	

Din tabel putem observa că la pacienții cu HTPA proporția insuficienței VTr. gradul II a fost de 100% vs. 71,4% în HTP secundară, reflectându-se și asupra dimensiunilor compartimentelor drepte ale cordului într-o proporție mai mare – AD – 66,7% vs. 57,1 %, și VD – 33,3% vs. 57,1%, iar compartimentele stângi au fost implicate doar într-un singur (33,3%) caz vs. pacienții cu HTP secundară – 57,1%, ceea ce poate fi explicat prin etiologia hipertensiunii pulmonare. De asemenea, am remarcat că valoarea presiunii sistolice la artera pulmonară (PsAP) în HTPA primară a fost mai mică și apreciată ca ușoară – 38,3±2,9 vs. 51,7±14,7 în HTP secundară (apreciată ca moderată – PsAP 45-70 mmHg la 5 pacienți), fiind condiționată de o afectare mai severă a cordului la aceștia și prezența insuficienței VM și VTr de grad mai mare, asociate cu stenoze valvulare, HTA și cardiomiopatie.

Examenul radiologic a evidențiat semne de HTP pulmonară și lărgirea cordului doar la 2 pacienți cu HTPA, iar la pacienții cu HTP secundară au fost remarcate adițional semne de TEAP la 2 pacienți, pleurezie bilaterală – 1 caz, fibroză pulmonară și accentuarea interstițiului pulmonar în câte 1 caz. La HRCT pulmonar, la pacienții cu HTPA au fost determinate arii de hipertransparență pulmonară cu aspect de „pattern în mozaic”, sugestive pentru tulburări de perfuzie pulmonară și accentuarea desenului pulmonar până la periferie din contul componentului vascular și, adițional, majorarea dimensiunilor AP și ale cordului. La pacienții cu HTP secundară, HRCT a confirmat prezența afecțiunii interstițiale prin identificarea asocierii leziunilor sugestive – accentuarea interstițiului, arii mici de „pattern reticular” cu distribuție

bilaterală, randomizată, parahilară și subpleurală, precum și dilatarea trunchiului arterei pulmonare. Evaluarea activității bolii prin SLAM a evidențiat că pacienții cu HTPA au avut o activitate mai mare a bolii cu un scor mediu de $20,3 \pm 4,7$ puncte vs. $13,4 \pm 7,5$ puncte, însă cu o diferență nesemnificativă ($p > 0,05$). Pacienții cu HTP secundară altor complicații ale LES au prezentat un scor de lezare a organelor (SLICC/ACR DI) mediu de $4,3 \pm 2,7$ puncte (i-v. 2-9) vs. $3,3 \pm 2,3$ puncte (i-v. 2-6) la pacienții cu HTPA, acesta necorelând cu durata bolii.

Evaluarea anamnestică a factorilor de risc cunoscuți pentru dezvoltarea hipertensiunii pulmonare în LES a pus în evidență prezența la 2 (66,7%) pacienți cu HTPA a sindromului Raynaud vs. 2 (28,6%) cazuri la cei cu HTP secundară. Conform datelor literaturii sindromul Raynaud se întâlnește în LES la 60% dintre pacienții cu HTPA vs. 30% la cei fără hipertensiune pulmonară [151], iar sindromul antifosfolipidic a fost prezent doar la 2 pacienți cu hipertensiune pulmonară secundară. Astfel, în prezenta cercetare, proporția hipertensiunii pulmonare arteriale la pacienții cu LES a fost de 2,8% (3/106 pacienți), fiind de grad ușor (PsAP 35-40 mmHg). Aceasta s-a reflectat asupra cordului prin mărirea predominantă a compartimentelor drepte: AD – 66,7% vs. 57,1%, și respectiv VD – 33,3% vs. 57,1% vs. în hipertensiunea pulmonară secundară patologiilor cardiace și trombemboliilor pulmonare.

Sindromul de plămân „redus” (shrinking lung syndrome – SLS) a fost întâlnit în studiul nostru doar într-un singur caz (2,2%), la un pacient cu vârsta de 52 de ani. Debutul LES s-a înregistrat la vârsta de 47 ani, având o durată de 5 ani (60 luni) la momentul studiului. Clinic, SLS s-a manifestat doar prin dispnee, fiind estimată, din datele anamnestice, ca având o durată de circa 11 ani, adică acestea s-au manifestat înaintea stabilirii diagnosticului de LES. Fiind evaluată conform scalei Borg, dispneea a fost moderată – 3 puncte. Examenul fizic al aparatului respirator a evidențiat la percuție submatitate în regiunile bazale și ridicarea limitei inferioare a plămânilor, iar auscultativ s-a determinat murmur vezicular diminuat la bazele pulmonare bilateral. Efectuarea testelor funcționale pulmonare au evidențiat la spirometrie o disfuncție de tip restrictiv (reducerea CVF și $VEMS < 80\%$ cu păstrarea raportului $VEMS/CVF - 87,89\%$), iar testarea capacității pulmonare de difuziune a monoxidului de carbon a determinat o reducere moderată a DLCO – 69,4%. Evaluarea capacității funcționale la efort a evidențiat că distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute (6MWT) a constituit 452 metri, fiind în limite normale și chiar mai mare decât distanța prezisă pentru ea conform formulei ($324,4$ m). Examenul radiologic a evidențiat hipertransparență în câmpurile medioapicale ale ambilor plămâni, fără leziuni vizibile ale parenchimului pulmonar și elevarea bilaterală a cupolelor diafragmale. Tomografia computerizată a plămânilor a evidențiat suplimentar opacități liniare fine subpleurale în segmentele bazale bilateral, sugestive pentru atelectazii discoide. Efectuarea

scintigrafiei de ventilație-perfuzie a determinat diminuarea perfuziei pulmonare în segmentele bazale ale ambilor plămâni cu reducerea imaginii plămânului drept și elevarea marginii inferioare. Examenul EcoCG a pus în evidență insuficiența valvei mitrale gradul II și a valvei pulmonare gradul I, FE – 64%, fără dilatarea compartimentelor cordului și fără hipertensiune pulmonară. Evaluând activitatea bolii conform SLAM (19 puncte) și prin SLEDAI (13 puncte), am constatat o activitate înaltă a bolii, iar aprecierea indicelui de lezare a organelor pe durata evoluției LES a evidențiat un SLICC DI de 4 puncte. Astfel, prezența dispneei neexplicate de patologia cardiacă sau afectarea parenchimului pulmonar, în prezența elevării ambelor hemidiafragme cu reducerea consecutivă a ariei pulmonare, atestarea disfuncției ventilatorii de tip restrictiv la spirometrie și DLCO, a permis identificarea acestui sindrom rar [187] – de plămân „reduc”. Asocierea afectării căilor aeriene inferioare cu alte tipuri de afecțiuni pulmonare, a fost diagnosticată la 7 (6,6%) pacienți, dintre care 1 (0,9%) pacient asimptomatic, restul 6 prezentând diferite grade de dispnee. Testele funcționale pulmonare la acești pacienți au evidențiat prezența sindromului obstructiv și mixt de grad ușor la moderat cu reducerea CVF, VEMS și raportului VEMS/CVF. Radiologic și la HRCT pulmonar au fost determinate distorsionarea desenului bronhovascular, îngroșarea pereților bronșici și bronșiectazii de tracțiune. Alte tipuri de implicări ale sistemului respirator în cadrul LES ca hemoragia alveolară difuză, sindromul de detresă respiratorie a adultului, hipoxemia acută reversibilă și implicarea căilor aeriene superioare nu au fost identificate la pacienții din lotul nostru de cercetare, confirmând datele literaturii referitor la incidența mică a acestora.

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. În acest scop, am efectuat o analiză statistică a factorilor de risc generali pentru LES și a factorilor cu potențial de a induce afectarea sistemului respirator în contextul maladii sistemice (Tabelul 4.19.).

Din tabelul prezentat, putem observa că sexul feminin s-a dovedit a fi un factor protector pentru implicarea sistemului respirator în lupusul eritematos sistemic (OR 0,1840, 95%CI 0,036-0,933, $p<0,05$), spre deosebire de sexul masculin, care este expus unui risc mai mare de apariție a leziunilor pulmonare (OR 5,4342, 95%CI 1,071-27,56, $p<0,05$), datele noastre fiind în concordanță cu cele identificate în alte studii.

De asemenea, am determinat că o activitate mai mare a bolii (SLEDAI ≥ 20) prezintă un factor de risc (OR 2,9919, 95%CI 1,128-7,933, $p<0,05$) pentru afectarea sistemului respirator, de

asemenea, acumularea unui scor de lezare a organelor mai mare (SLICC/ACR DI ≥ 1) prezintă un factor de risc puternic (OR 16,500, 95%CI 4,610-59,04, $p < 0,01$) pentru implicarea sistemului respirator în LES, pe când absența leziunilor organice este un factor protector (OR 0,0606, 95%CI 0,016-0,216, $p < 0,01$) pentru pacienții cu LES.

Tabelul 4.19. Evaluarea factorilor de risc pentru afectarea sistemului respirator în LES

Factori	Grupul I, n=45		Grupul II, n=61		OR	95% CI	p
	nr. abs.	%	nr. abs.	%			
Femei	38	84,4	59	96,7	0,1840	0,036-0,933	$p < 0,05$
Bărbați	7	15,6	2	3,3	5,4342	1,071-27,56	$p < 0,05$
SLEDAI > 20	14	31,1	8	13,1	2,9919	1,128-7,933	$p < 0,05$
SLICC DI =0	3	6,7	33	54,1	0,0606	0,016-0,216	$p < 0,01$
SLICC DI > 1	42	93,3	28	45,9	16,500	4,610-59,04	$p < 0,01$
Borg $> 0,5$	37	82,2	14	22,9	15,526	5,888-40,94	$p < 0,01$
Rx patologic	38	84,4	0	0	631,40	35,05-11371	$p < 0,01$
DLCO redus	23	51,1	1	1,6	17,142	2,104-139,6	$p < 0,01$
Ciclofosfamida	22	48,9	14	22,9	3,2112	1,392-7,403	$p < 0,01$
Charlson ≥ 1	28	62,2	14	22,9	5,5294	2,367-12,91	$p < 0,01$
Anamnestice de pleurite	33	73,3	9	14,7	472,5	26,7-8361,6	$p < 0,01$

Prezența dispneei la pacienții cu lupus eritematos sistemic, începând cu dispneea abia perceptibilă – Borg 0,5 puncte – s-a dovedit a fi un factor de risc puternic (OR 15,526, 95%CI 5,888-40,94, $p < 0,01$) pentru apariția patologiei sistemului respirator la pacienții din studiu, riscul crescând la depistarea modificărilor radiologice sugestive (OR 631,40, 95%CI 35,05-11371,0, $p < 0,01$) [4]. Identificarea testelor funcționale pulmonare modificate (DLCO $< 80\%$) la pacienții cu LES, crește riscul apariției leziunilor pulmonare – OR 17,142, 95%CI 2,104-139,6 cu o valoare statistic semnificativă ($p < 0,01$). Examinând medicația administrată de pacienți pe durata evoluției bolii, am determinat că administrarea Ciclofosfamidei a crescut de circa 3 ori, riscul apariției leziunilor pulmonare (OR 3,2112, 95%CI 1,392-7,403, $p < 0,01$).

De asemenea, prezența unui scor al comorbidităților Charlson ≥ 1 a fost identificat ca factor de risc pentru apariția leziunilor pulmonare – OR 5,5294, 95%CI 2,367-12,91, $p < 0,01$. Anamnesticele de pleurite s-a dovedit a fi un factor de risc semnificativ pentru asocierea afectării pulmonare odată cu evoluția LES (OR 472,5 95%CI 26,7-8361,6, $p < 0,01$), fapt remarcat și în studiul lui Lam G. [149].

4.5. Concluzii la capitolul 4

1. În urma analizei datelor, am constatat că cel mai frecvent simptom acuzat de pacienți a fost dispneea – 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.

2. 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 24,5% pacienți, un grad moderat au indicat 20,8% pacienți, dispnee moderat-severă la 11,3% pacienți, iar dispnee severă și aproape maximală au manifestat 1,8% și respectiv 0,9% pacienți.
3. Capacitatea funcțională în timpul exercițiului fizic la pacienții cu simptome respiratorii este mai mică ($457,0 \pm 115,8$ m vs. $515,3 \pm 122,7$ m, $p=0,06$), fiind influențată de vârstă și prezența comorbidităților ($p<0,05$).
4. Parametrii de laborator au fost modificați la majoritatea pacienților cu simptome respiratorii – 43/45 (95,6%), dintre care 31,1% au prezentat anemie, 11,1% – leucopenie, 26,7% – trombocitopenie și un număr mai mic – 4,4% – limfopenie. În 75,6% cazuri, anomaliile hematologice au fost însoțite de semne ale inflamației active cu elevarea VSH și PCR.
5. 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 16,9% cazuri, parenchimului – 30,2% cazuri, vaselor – 8,5% cazuri, căilor aeriene – 5,7% cazuri. La pacienții cu modificări radiologice, inclusiv 2 asimptomatici, a fost efectuată HRCT, care evidențiat mai multe tipuri de leziuni la nivelul parenchimului, pleurei și vaselor pulmonare.
6. Analiza 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 – sensibilitate de 80% și o specificitate de 96,7%.
7. Din punctul de vedere al manifestărilor clinice prezentate la debutul bolii, pacienții din lotul de studiu cu afectarea sistemului respirator s-au remarcat printr-o incidență mai mare a implicării seroaselor (pleurită – 80,0% vs. 20,0% și pericardită – 49,0% vs. 21,3%) și a afectării renale (proteinurie – 40,0% vs. 9,8%), cu o diferență statistic semnificativă ($p<0,01$).
8. Aplicarea instrumentelor clinice de măsurare a activității bolii (SLAM și/sau SLEDAI) a evidențiat că pacienții cu asocierea afectării sistemului respirator prezintă o activitate mai înaltă a bolii vs. pacienții fără implicări pulmonare ($p<0,05$).
9. Ponderea manifestărilor pleuro-pulmonare la pacienții cu afectarea sistemului respirator a fost reprezentată de: implicarea pleurei la 24 (53,3%) pacienți, BPI la 15 (33,3%) pacienți, HTPA la – 3 (6,7%), TEAP – la 4 (8,9%) dintre examinați, pneumonita lupică acută și SLS la câte 1 pacient (2,2%); la 8 (17,8%) pacienți s-au întâlnit asocierea afectării căilor aeriene.
10. Factori de risc pentru implicarea sistemului respirator la pacienții cu LES au fost identificați apartenența la genul masculin, activitatea bolii mai înaltă (SLEDAI >20 puncte), indicele de lezare a organelor SLICC DI ≥ 1 , precum și prezența comorbidităților (indicele Charlson ≥ 1).

5. EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

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

Calitatea vieții (CV) pacienților cu lupus a constituit un domeniu de interes important pentru noi, de aceea pentru o evaluare mai exactă a pacienților am aplicat chestionare generice și specifice, iar datele au fost comparate între pacienții cu și fără afectare pulmonară.

Pentru evaluarea impactului patologiei respiratorii asupra vieții de zi cu zi a pacienților cu lupus, am inițiat studiul calității vieții prin chestionarul specific „Sfântul Gheorghe” (SGRQ). Scorurile au variat pentru fiecare domeniu de la 0 (fără impact) la 100 (impact foarte mare asupra CV). Rezultatele au fost comparate cu cele obținute la chestionarea pacienților cu LES fără afectarea sistemului respirator (Tabelul 5.1.).

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.

Indicatorii domeniului „activitate” din chestionar, de asemenea, s-au dovedit a fi modificați într-un procent mai mare la pacienții cu implicații pulmonare vs. cei fără – $50,9 \pm 23,6\%$ și respectiv $43,6 \pm 30,2\%$, însă diferența nu a fost semnificativă ($p > 0,05$), ceea ce denotă că pacienții din ambele grupe au avut o restrângere similară în îndeplinirea activităților fizice zilnice la momentul anchetării.

Tabelul 5.1. Evaluarea calității vieții prin chestionarul SGRQ la pacienții cu LES în funcție de prezența afectării sistemului respirator

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

Afectarea plămânilor la pacienții cu LES, la fel, a rezultat în obținerea unor indici mai alterați și la domeniul „impact”, constituind $24,5 \pm 22,8\%$ vs. $18,6 \pm 11,4\%$ la pacienții fără afecțiuni pulmonare, diferența a fost însă nesemnificativă ($p > 0,05$).

Scorul total, pe toate domeniile chestionarului SGRQ, a demonstrat alterarea tuturor indicilor într-o proporție mai mare la pacienții cu implicări pulmonare din LES, fiind de

34,9±21,5% comparativ cu 27,8±18,2% la pacienții fără afectare pulmonară, însă diferența între grupe a fost statistic nesemnificativă ($p>0,05$). Astfel, în baza chestionarului SGRQ, am evidențiat că la pacienții cu lupus și afecțiuni pulmonare calitatea vieții este afectată într-o proporție mai mare la nivelul tuturor domeniilor, însă o importanță statistic semnificativă a avut-o doar domeniul „simptome”.

Luând în considerație specificitatea chestionarului SGRQ pentru afecțiunile pulmonare, pentru justificarea modificărilor constatate și excluderea factorilor de confundare (de ex., maladiile concomitente, evaluate prin indicii de Charlson), am determinat nivelul de corelare dintre domeniile chestionarului SGRQ și unii parametri clinici, prezentați în Tabelul 5.2.

Tabelul 5.2. Corelațiile dintre indicii calității vieții în baza chestionarului SGRQ și unii parametri clinici la pacienții cu și fără implicații pulmonare

Parametri	Simptome, %		Activitate, %		Impact, %		Scor total, %	
	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II
Tusea	0,82**	0,96*	0,56**	0,53	0,63**	0,21	0,71**	0,57
Dispneea (Borg)	0,53*	0,93	0,50*	0,72	0,60**	0,55	0,61**	0,77
Indicele Charlson	0,35	-0,99*	0,16	-0,81	0,16	0,93	0,21	-0,96

Notă: nivelul de semnificație Pearson * $p<0,05$, ** $p<0,01$

Corelația cea mai puternică și statistic semnificativă a fost identificată între domeniul „simptom” și prezența tusei la pacienții din grupul I – cu afectarea sistemului respirator ($r=0,82$, $p<0,01$), precum și la pacienții din grupul II – fără leziuni pulmonare ($r=0,96$, $p<0,05$), însă între grupe nu s-a semnalat o diferență statistic importantă. De asemenea, tusea a avut un impact negativ asupra percepției calității vieții la pacienții din grupul I, reflectându-se într-o corelație liniară pozitivă cu domeniile: „activitate” ($r=0,56$, $p<0,01$), „impact” ($r=0,63$, $p<0,01$) și „scorul total” ($r=0,71$, $p<0,01$). Între toate scorurile SGRQ și nivelul dispneei, cuantificate prin scala Borg, a fost depistată o corelație pozitivă, statistic semnificativă cu domeniile: „simptom” ($r=0,53$, $p<0,05$), „activitate” ($r=0,50$, $p<0,05$), „impact” ($r=0,60$, $p<0,01$) și „scorul total” ($r=0,61$, $p<0,01$), spre deosebire de grupul II, unde nu au fost identificate corelații semnificative, confirmând faptul că dispneea este simptomul cu impact major asupra sănătății generale. Influența comorbidităților (Indicele Charlson) asupra calității vieții s-a evidențiat prin corelarea invers proporțională, statistic semnificativă cu domeniul „simptom” doar la pacienții fără leziuni pulmonare lupice ($r=-0,99$, $p<0,05$), sugerând o posibilă influență a manifestărilor extrapulmonare care deteriorează calitatea vieții, pe când la pacienții cu afecțiuni ale sistemului respirator, indicii domeniului „simptom” nu au fost afectați de prezența comorbidităților ($r=0,35$, $p>0,05$), diferența dintre grupe având o valoare statistic semnificativă ($p<0,01$). Astfel, am remarcat că simptomele clinice de dispnee și tuse corelează statistic semnificativ cu toate

domeniile chestionarului SGRQ, într-o măsură mai mare la pacienții cu lupus pulmonar. Acest fapt ne-a determinat să analizăm gradul de corelare între ambele grupe prin aplicarea t-testului. În baza lui am identificat existența diferenței statistic semnificative ($p < 0,05$) între domeniile simptome și scorul total SGRQ și prezența comorbidităților, evaluat conform indicelui Charlson la pacienții fără afectarea SR. Ceea ce confirmă importanța primordială a disconfortului respirator în alterarea calității vieții, la pacienții cu LES și implicarea SR, comorbiditățile având un impact statistic nesemnificativ asupra calității vieții acestor pacienți.

Pentru verificarea relevanței dependenței dintre simptomele clinice și indicii de calitate ai vieții afectați de prezența acestor simptome, evaluați prin chestionarul SGRQ, am efectuat analiza corelațională a acestora cu parametrii funcției pulmonare la spirometrie (Tabelul 5.3.).

Tabelul 5.3. Corelarea parametrilor funcționali și indicii calității vieții în baza chestionarului SGRQ la pacienții cu LES și afectare pulmonară

Parametri	Simptome, %	Activitate, %	Impact, %	Scor total, %
CVF, %	-0,90**	-0,77*	-0,93**	-0,92**
VEMS, %	-0,92**	-0,82*	-0,91**	-0,94**
VEMS/CVF, %	0,52	0,12	0,39	0,35
DEM25, %	-0,57	-0,42	-0,46	-0,51
DEM 50, %	-0,66	-0,61	-0,64	-0,67*
DEM 75, %	-0,76*	-0,84**	-0,83**	-0,87**
DEM 25-75, %	-0,68**	-0,49	-0,40	-0,51
DLCO, %	0,09	-0,07	-0,62	-0,28

Notă: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Am atestat o dependență corelațională semnificativă, invers proporțională, între indicii funcționali ai ventilației pulmonare și scorurile SGRQ. Astfel, CVF % a corelat puternic, invers proporțional cu domeniul „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% din valoarea prezisă 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 ($r = -0,94$, $p < 0,01$). Debitul expirator mediu între 25% și 75% din capacitatea vitală (DEM₂₅₋₇₅) a corelat moderat, statistic semnificativ doar cu domeniul „simptome” ($r = -0,68$, $p < 0,01$). Corelații puternice s-au identificat între debitul expirator mediu la 75% din capacitatea vitală (DEM₇₅) și scorurile SGRQ, și anume: domeniile „simptome” ($r = -0,76$, $p < 0,05$), „activitate” ($r = -0,84$, $p < 0,01$), „impact” ($r = -0,83$, $p < 0,01$) și cu scorul total ($r = -0,87$, $p < 0,01$), ceea ce reconfirmă rolul dereglărilor de ventilație pulmonară în afectarea calității vieții. SGRQ s-a dovedit mai puțin

sensibil în determinarea impactului asupra calității vieții la pacienții cu perturbări ventilatorii fine, asimptomatice, identificate prin măsurarea DLCO, nefiind depistate corelații semnificative cu domeniile de impact ale chestionarului, fapt ce dovedește prioritatea aprecierilor subiective în determinarea calității vieții, în comparație cu cea a indicatorilor funcționali la unii pacienți.

Astfel, am constatat că toate domeniile de impact ale chestionarului SGRQ corelează semnificativ și invers proporțional cu unii parametri ai funcției pulmonare, 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.

Prezența cronică a simptomelor respiratorii ca dispneea progresivă și tusea cronică deteriorează calitatea vieții pacienților sub mai multe aspecte, după cum a fost evidențiat de chestionarul SGRQ, constituind un impediment nu doar în efectuarea activităților zilnice obișnuite și ducerea unui mod de viață activ, dar și, prin persistența lor, au un impact nefast asupra stării psihologice a pacienților. Acest fapt ne-a determinat să evaluăm și acest indicator al calității vieții, determinat de impactul bolii asupra stării psihologice generale de bine, care a fost apreciat prin chestionarul generic auto-administrat General Well Being (GWB). Acesta a implicat evaluarea a șase domenii de impact: anxietate, depresie, starea generală de sănătate, bunăstare, autocontrol și vitalitate. Rezultatele au fost interpretate în baza unui scor total de la 0 la 110 puncte, care a fost calculat pentru cele două grupe de pacienți în parte (Figura 5.1).

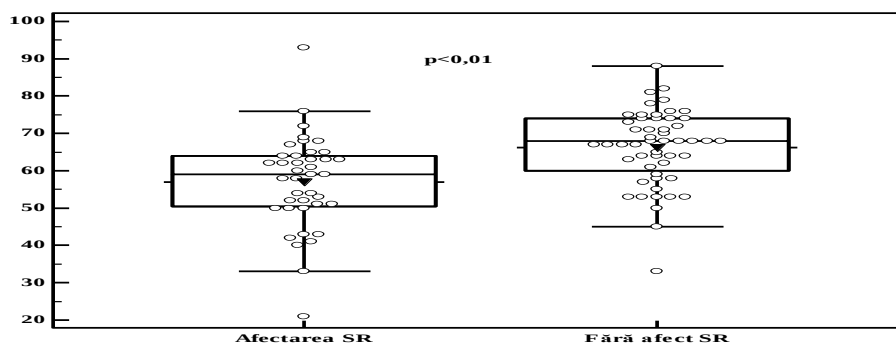


Fig. 5.1. Evaluarea indicelui bunăstării psihologice generale (GWB) la pacienții cu LES.

Media scorului general a constituit pentru grupul I – pacienți cu afectarea sistemului respirator – $57,0 \pm 12,5$ puncte (i-v. 21-93 puncte), fiind calificat drept o stare de suferință severă, vs. $66,2 \pm 10,2$ puncte (i-v. 33-88 puncte) la pacienții din grupul II – fără implicări pulmonare, interpretat ca o suferință moderată. Diferența scorurilor medii, obținute pentru ambele grupe, s-a dovedit a fi statistic semnificativă ($p < 0,01$), demonstrând o calitate a vieții mai alterată în rândul pacienților cu patologie respiratorie. La divizarea scorului total al chestionarului GWB, în trei

niveluri, în funcție de severitatea suferinței psihologice, am obținut următoarea distribuție (Figura 5.2.).

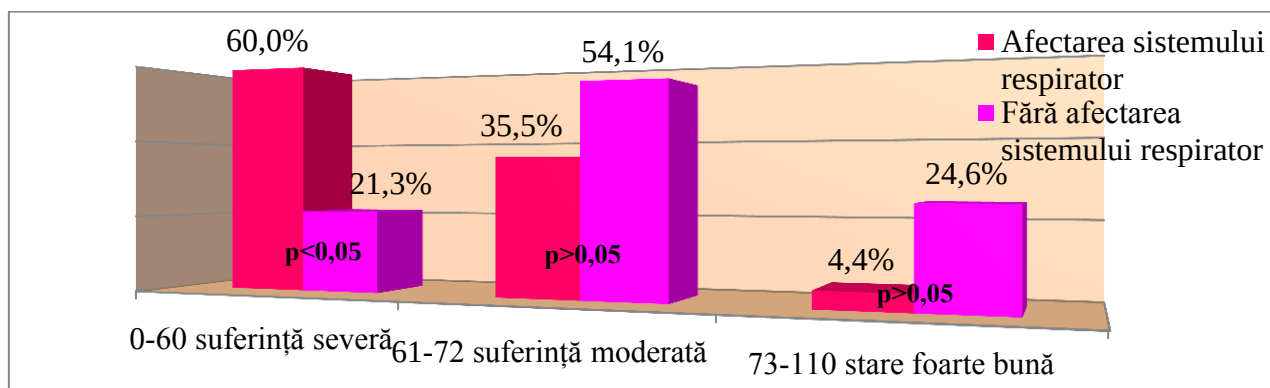


Fig. 5.2. Aprecierea nivelului de suferință psihologică conform chestionarului GWB.

Suferință severă (de la 0 la 60 puncte) au prezentat 27 (60%) dintre pacienții cu afectarea sistemului respirator și 13 (21,3%) dintre cei fără; suferință moderată (61-72 puncte) au manifestat 16 (35,5%) pacienți din primul grup și 33 (54,1%) din al doilea grup; o stare psihologică bună (73-110 puncte) au avut doar 2 (4,4%) dintre pacienții cu afecțiuni pulmonare vs. 15 (24,6%) pacienți fără manifestări respiratorii. Astfel, am constatat că în lotul de studiu, pacienții cu lupus pulmonar au o stare psihologică mai alterată, comparativ cu pacienții fără implicarea sistemului respirator, fiind condiționată de depresii, anxietate și nivelul redus al vitalității legate de problemele respiratorii. Starea generală de sănătate, bunăstarea și autocontrolul au avut un impact mai mic asupra stării psihologice generale. GWB este un indice comprehensiv și reflectă aspecte largi legate de simptomele clinice, fiind o măsură de încredere în aprecierea subiectivă a bunăstării generale servind drept indicator al disfuncției psihologice.

Analiza comparativă a nivelurilor calității vieții, apreciate atât prin SGRQ, cât și prin GWB, în funcție de tipul afectării sistemului respirator la pacienții cu LES (Tabelul 5.4.).

Tabelul 5.4. Analiza calității vieții la pacienții cu diferite tipuri de implicări pulmonare

Parametrii	Pleurite 24 (53,3%)	BPI 15 (33,3%)	HTPA 3 (6,7%)	TEAP 4 (8,9%)	Pneumonita 1 (2,2%)	SLS 1(2,2%)
SGRQ Total, %, i-v.	35,4±18,8 5,3-70,9	38,4±22,9 5,3-73,5	23,2±16,2 5,3-36,6	37,9±1,8 36,6-39,3	25,3	66,4
Simptom, % i-v.	40,0±23,4 9,6-78,8	39,8±24,8 9,6-97,5	28,7±16,6 9,6-39,4	61,9±7,0 56,9-66,9	13,1	57,0
Activitate, % i-v.	51,8±20,4 12,2-80,5	55,7±23,1 12,2-87,2	45,9±29,4 12,2-66,2	53,8±0,6 53,9-54,3	35,8	59,5
Impact, % i-v.	24,6±18,8 0-68,5	28,1±26,5 0-73,3	8,5±9,6 0-18,9	21,4±1,0 36,6-39,3	23,1	73,3
GWB, i-v. puncte	59,7±12,0 33-93	50,6±10,2 33-68	78,0±21,21 63-93	61,3±9,1 51-68	72,0	67

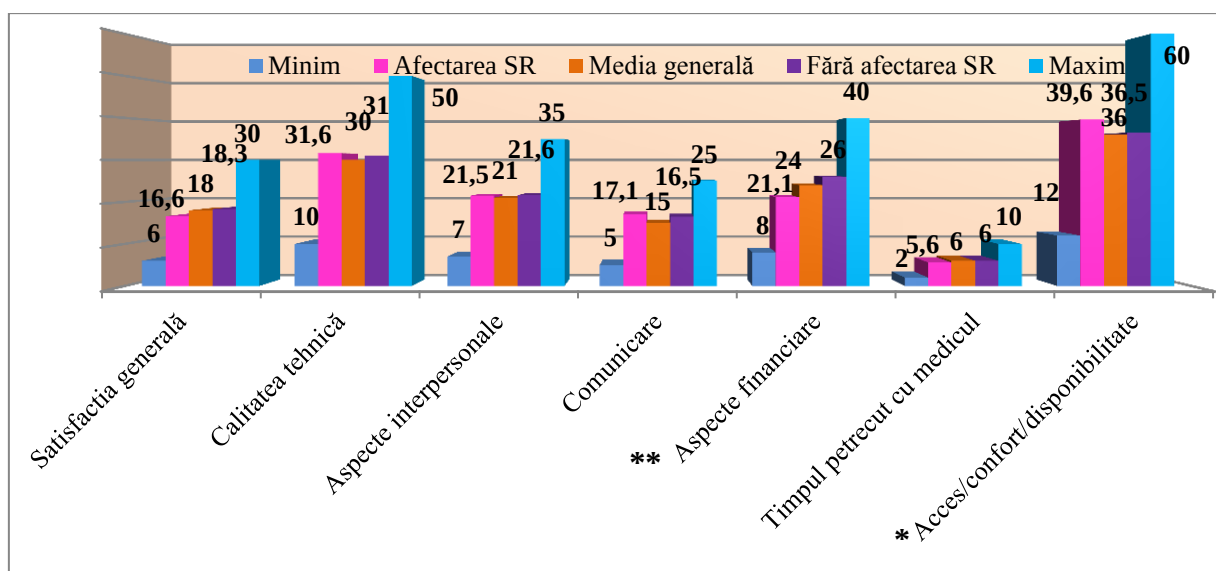
Din tabelul prezentat putem observa că scorul total al indicelui SGRQ a fost mai mare, adică a avut un impact mai mare asupra calității vieții la pacientul cu sindromul de plămân redus (66,4%), calitatea vieții fiind mai puțin afectată de prezența simptomelor respiratorii la pacienții din restul subgrupelor, însă diferențele dintre scorurile medii nu au atins o valoare statistic semnificativă. Analiza domeniului „simptom” a evidențiat un impact mai mare asupra calității vieții de zi cu zi la pacienții cu tromboembolie pulmonară ($61,9 \pm 7,0$), cu o diferență statistic semnificativă mai mare doar comparativ cu pacienții cu HTPA ($p < 0,05$). La parametrul „activitate” nu s-au determinat diferențe semnificative între grupe, toți pacienții având o influență moderată a simptomelor asupra activităților zilnice. Cu referire la „impact”, inclusiv asupra vieții sociale, aceasta s-a reflectat mai mult asupra pacientei cu sindrom de plămân redus.

Indicele de bunăstare generală GWB a evidențiat o suferință severă, cu un scor mediu mai mic de 60 puncte la pacienții cu afectarea pleurei și boala pulmonară interstițială, cu o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$); la pacienții cu TEAP, pneumonită și sindromul de plămân redus, suferința psihologică a fost moderată, scorurile medii variind între 61 și 72 puncte, pacienții cu HTPA au manifestat însă o stare psihologică foarte bună, statistic semnificativă mai bună comparativ cu pacienții cu pleurite și BPI ($p < 0,05$).

Astfel, am constatat că la pacienții SLS și TEAP calitatea vieții a fost mai alterată de prezența simptomelor respiratorii (dispnee), ei prezentând scoruri mai mari pe parametrii „simptom” și „activitate”, pe când pacienții cu pleurite și BPI au fost mai afectați pe cel de „activitate”.

5.2. Aprecierea satisfacției pacienților cu LES

Calitatea vieții este o noțiune complexă, având mulți determinanți ce includ și satisfacția de serviciile medicale la toate nivelurile, studiile recente demonstrând că satisfacția pacienților corelează cu necompliance la tratament, discontinuarea medicației și, frecvent, schimbarea furnizorului de servicii medicale [250, 214]. Pentru respectarea obiectivelor trasate am analizat și acest indicator al calității vieții pacienților din cercetare. Cu acest scop am utilizat chestionarul de satisfacție a pacienților (PSQ) varianta III, care este un instrument generic, autoadministrat și presupune întrebări pentru evaluarea diferitor domenii ca satisfacția generală, satisfacția față de calitatea tehnică, aspecte interpersonale, comunicare, aspecte financiare, timpul petrecut cu medicul, acces, confort și disponibilitate (Figura 5.3).



Notă: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Fig. 5.3. Evaluarea satisfacției pacienților cu LES conform PSQIII.

Cele șapte domenii ale chestionarului PSQ, analizate în cercetarea noastră, au reflectat opinia pacienților asupra calității serviciilor medicale prestate la orice nivel, începând cu cabinetul medicului de familie până la instituțiile curative specializate, datele obținute au fost comparate cu mediile obținute în populația generală. Astfel, studiul nostru a evidențiat că, scorul obținut la parametrul „satisfacția generală” la pacienții cu LES și afectare pulmonară a constituit $16,6 \pm 3,5$ (i-v. 8-22) puncte, fiind mai mic comparativ cu media generală (18 puncte) și comparativ cu pacienții fără afectare pulmonară ($18,3 \pm 5,5$ puncte, i-v. 13-31 puncte).

Evaluând satisfacția pacienților de calitatea tehnică, atât de investigațiile instrumentale, cât și manevrele terapeutice, am constatat scoruri similare între cele două grupe de pacienți ($31,6 \pm 6,0$ puncte, i-v. 14-39 puncte, în grupul I vs. $31,0 \pm 8,2$ puncte, i-v. 14-43 puncte, în grupul II), situându-se practic la același nivel cu satisfacția în populația generală (30 puncte). Referitor la caracteristica „comunicare” (grupul I – $17,1 \pm 4,0$ puncte, i-v. 7-25 puncte și respectiv grupul II – $16,5 \pm 4,0$ puncte, i-v. 7-23 puncte) și „aspecte interpersonale” (grupul I – $21,5 \pm 4,2$ puncte, i-v. 14-29 puncte și respectiv grupul II – $21,6 \pm 4,7$ puncte, i-v. 15-30 puncte) scorurile obținute au fost mai mari decât mediile generale – 15 și respectiv 21 puncte, reflectând un grad eficient de comunicare dintre medici și pacienții din lotul de cercetare. În aceeași ordine de idei, am evidențiat că pacienții cu afecțiuni respiratorii sunt mai puțin satisfăcuți de durata consultului medical, obținând un scor de $5,6 \pm 1,3$ puncte, comparativ cu pacienții fără afecțiuni respiratorii – $6,0 \pm 1,6$ puncte și populația generală (6 puncte), însă în același timp ei s-au prezentat mai satisfăcuți de accesul, confortul și disponibilitatea serviciilor medicale, acumulând scoruri mai mari decât pacienții fără afecțiuni respiratorii și chiar decât populația generală ($39,6 \pm 7,4$ puncte

vs. $36,5 \pm 6,8$ puncte și respectiv 36 puncte), diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,05$). Analiza „aspectului financiar” la pacienții cu afecțiuni respiratorii a pus în evidență o diferență nesemnificativă a scorului mediu față de populația generală – $21,1 \pm 7,0$ puncte vs. 24 puncte, însă valorile au variat într-un interval destul de larg – de la 13 la 42 puncte, dezvăluind o situație inegală între diferite contingente de pacienți. Grupul II de pacienți s-a dovedit a fi mai puțin afectat de costurile serviciilor medicale, prezentând scoruri mai mari decât media generală – $26 \pm 6,7$ puncte și decât grupul I de pacienți, cu o diferență statistic semnificativă ($p < 0,01$).

Conform PSQ am determinat că pacienții cu lupus pulmonar sunt mai puțin satisfăcuți de aspectul financiar al serviciilor medicale, ceea ce poate fi condiționat de necesitatea solicitării diverselor servicii medicale performante și costisitoare, având în vedere specificul patologiei, precum și de timpul petrecut cu medicul, fapt 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, acumulând scoruri mai mari decât pacienții fără afecțiuni respiratorii. Diferența statistic semnificativă a scorurilor pe domeniile PSQ între grupe 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.

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.

5.3. Concluzii la capitolul 5

1. Calitatea vieții la pacienții cu LES și afecțiuni pulmonare s-a dovedit a fi mai joasă, comparativ cu pacienții fără lupus pulmonar, la nivelul tuturor domeniilor chestionarului SGRQ, indicii cei mai alterați fiind pentru parametrul „simptome” ($39,4 \pm 25,8$ vs. $28,6 \pm 27,5$ puncte, $p < 0,05$).
2. Sferele de impact ale chestionarului SGRQ corelează semnificativ și invers proporțional cu parametrii funcției pulmonare (CVF cu domeniile „simptome” ($r = -0,90$, $p < 0,01$), „activitate” ($r = -0,77$, $p < 0,05$), „impact” ($r = -0,93$, $p < 0,01$), scorul total ($r = -0,92$, $p < 0,01$)), ceea ce demonstrează sensibilitatea acestuia în aprecierea atât a impactului simptomelor respiratorii asupra calității vieții, cât și evidențierea legăturii cu modificările indicilor spirometrici la pacienții simptomatici.
3. Impactul bolii 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±10,2 puncte, $p<0,01$), 60% dintre pacienții cu afectarea sistemului respirator având un scor $GWB<60$ puncte vs. doar 21,3% la cei fără, fiind condiționată de depresii, anxietate și nivelul redus al vitalității legate de problemele respiratorii.

4. Evaluarea gradului de satisfacție a pacientului prin chestionarul PSQ a evidențiat că pacienții cu lupus pulmonar au prezentat scoruri mai joase pe domeniul „aspecte financiare” (21,1±7,0 vs. 26 ±6,7 puncte, $p<0,01$), precum și „timpul petrecut cu medicul” (5,6±1,3 vs. 6,0±1,6 puncte), ceea ce s-a reflectat negativ asupra satisfacției generale față de serviciile medicale (16,6±3,5 vs. 18,3±5,5 puncte). Cu toate acestea, ei au apreciat înalt accesul, confortul și disponibilitatea serviciilor medicale, acumulând scoruri mai mari (39,6±7,4 vs. 36,5±6,8 puncte) decât pacienții fără afecțiuni respiratorii, diferența fiind statistic semnificativă ($p<0,05$), ceea ce reflectă un grad eficient de comunicare dintre medici și pacienții din lotul de cercetare.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Incidența lupusului eritematos sistemic are tendință de creștere peste tot în lume, suscitând interesul specialiștilor în acest domeniu [231, 195]. Prevalența LES în Republica Moldova, a înregistrat o creștere de la 18,9 la 20,9 cazuri la 100 mii în perioada anilor 2012-2013 [1]. Creșterea incidenței raportate, atât la nivel global cât și local, poate fi o reflectare a unei combinații de factori, ce include creșterea frecvenței bolii, modificarea demografică a populației, creșterea la nivel global a eforturilor de identificare a cazurilor de LES, precum și detectarea formelor mai ușoare de boală [155]. Revizuirea și completarea criteriilor ACR (1997) de clasificare a LES în baza cunoștințelor acumulate asupra mecanismelor etiopatogenetice ale LES și creșterii accesibilității testelor serologice se pare că și-au adus contribuția lor la identificarea cazurilor de LES, inclusiv a formelor ușoare de boală [195].

Aprofundarea cunoștințelor teoretice în etiopatogenia LES a dus, în ultimele 2 decenii, la progrese semnificative în înțelegerea predispoziției genetice pentru LES și a mecanismelor fiziopatologice care stau la baza proceselor inflamatorii ce favorizează apariția leziunilor organice ireversibile pe durata evoluției bolii [195]. În plus, dezvoltările metodologice au permis o evaluare standardizată a activității bolii, leziunilor organelor și a calității vieții la pacienții cu lupus. Cercetările fundamentale continuă să joace un rol esențial în înțelegerea bolii și evoluției acesteia, iar această cunoaștere va oferi opțiuni terapeutice mai bune pentru cei afectați de LES. În pofida acestor progrese, afectarea sistemului respirator în LES constituie un domeniu mai puțin cercetat în studiile de referință [194, 4].

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, elaborării criteriilor de clasificare și instrumentelor clinice ce permit un diagnostic cu o acuratețe sporită, detectarea implicării sistemului respirator în cadrul LES rămâne problematică. În mare parte, aceasta se explică prin faptul că multe dintre aceste manifestări se prezintă nespecific, iar leziunile pulmonare din LES sunt încă puțin cunoscute.

În prezenta lucrare ne-am propus o cercetare complexă clinico-paraclinică a pacienților cu lupus sistemic cu evidențierea afectării sistemului respirator la aceștia, valorificând metodele de cercetare imagistice și funcționale moderne, dar și impactul bolii asupra satisfacției de serviciile medicale și bunăstării generale a pacienților.

Analiza caracteristicilor generale a 106 de pacienți cu LES, incluși în lotul de studiu, a evidențiat prevalarea sexului feminin (91,5%), sexul masculin constituind doar 8,5%, datele sunt în concordanță cu cele afișate în majoritatea studiilor unde peste 90% din pacienți sunt femei [145,195]. Evaluând vârsta pacienților, am constatat că au prevalat persoanele în plină activitate profesională (în medie $41,1 \pm 12,6$ ani), 26,4% având vârsta între 30 și 39 ani, cu debutul LES în medie la 34 ani. Conform datelor EULAR, 65% dintre pacienții cu LES au debutul bolii la o vârstă aptă de muncă (între 16 și 55 de ani) și doar 20% – până la 16 ani, iar 15% după vârsta de 55 de ani [37]. Durata medie a bolii a constituit 7,5 ani, însă am remarcat că, de la momentul apariției primelor simptome până la stabilirea diagnosticului de LES, a existat o întârziere de 9,2 luni, ceea ce confirmă existența dificultăților de diagnostic sau de recunoaștere a unei asemenea patologii complexe ca lupusul eritematos sistemic.

Apresiasi manifestărilor clinice ale LES la pacienții din lotul de studiu, instalate simultan sau succesiv la debutul bolii și evaluate conform criteriilor SLICC a evidențiat că cele mai frecvente manifestări au fost artritele/artralgiile (80,2%), urmate de manifestări cutanate: rash-ul malar (68,0%) și fotosensibilitatea (66,0%), implicare renală în 22,6% de cazuri. Afectarea seroaselor a fost caracterizată printr-o incidență mai mare a pleuritei (31,1%) vs. pericardite (29,2%). Datele literaturii [149] afirmă că artritele, în special ale articulațiilor mici ale mâinilor, sunt cele mai frecvente manifestări prezente la debutul LES, având o incidență de 64-91%, urmate de leziunile cutanate (55-86%), afectarea renală (28-73%), pleurezia (27-36%) și pericardita (12-20%). Afectarea SNC a fost frecvent înregistrată, predominând neuropatia periferică (8,5%), iar așa manifestări ca psihozele (1,8%) și convulsiile (0,94%), au fost cazuri unice, infirmând datele literaturii, unde implicarea SNC atinge 11-49% [149].

Dintre modificările hematologice prezentate la debutul bolii de pacienții cu LES, cel mai frecvent s-a apreciat leucopenia (37,0%), iar trombocitopenia (18,0%) și anemia (5,7%) au fost mai rar întâlnite. Unii autori [12, 235] afirmă că anemia în lupus este un fenomen frecvent întâlnit, fiind cauzată de interacțiunea mai multor factori ca inflamația cronică, fierodeficiența, afectarea renală sau pierderile gastrointestinale sau hemoliza eritrocitelor de către autoanticorpii eritrocitari. La momentul cercetării, anemia a fost prezentă la 22,6% dintre pacienți și a avut corelații moderate, statistic semnificative cu activitatea bolii estimate prin SLAM ($r=-0,35$, $p<0,01$). Leucopenia și limfopenia au fost mai rare – 13,2% și respectiv 2,8% cazuri, având corelație semnificativă, invers proporțională între leucopenie și PCR ($r=-0,4$, $p<0,01$). Studiile recente au identificat o asocieră a limfopeniei în LES cu prezența nefritei lupice, leucopeniei și cu indicii crescuți atât ai activității bolii, cât și ai lezării organelor și nu a fost asociată cu alte manifestări clinice din lupus, tratamentul sau cu anomalii serologice [87], deși studiile sunt

controversate [233]. Trombocitopenia a fost evidențiată în analizele de laborator la 13,2% dintre pacienți, însă nu a corelat cu activitatea bolii, cu toate că studiile efectuate afirmă că antigenii de suprafață ai acestor celule pot servi drept țintă pentru autoanticorpi cu distrugerea lor în timpul exacerbărilor bolii, însă infecțiile, malignitățile și toxicitatea medicamentelor trebuie, de asemenea, excluse [195]. VSH-ul și PCR au fost mărite la 61,3% și respectiv 59,4% dintre pacienți, iar valorile VSH-ului au corelat moderat cu SLEDAI ($r=0,34$, $p<0,01$), respectiv s-a identificat o corelație moderată cu PCR ($r=0,37$, $p<0,01$). Cu toate acestea, studiile afirmă că ele nu reflectă cu acuratețe activitatea bolii, putând indica și asupra unei insuficiențe renale sau anemii [31, 149], noi nu am identificat corelații cu afectarea renală, totuși o corelație moderată invers proporțională s-a conturat între VSH și nivelul hemoglobinei ($r=-0,39$, $p<0,01$), fapt neobservat pentru PCR ($p>0,05$). Anticorpii anti-ADNdc au fost detectați la 95,3% dintre pacienți, iar ANA – la 97,2% pacienți, incidența anticorpilor anti-cardiolipinicii a fost mai mică – 28,3%, însă ei nu au corelat cu prezența afectării sistemului respirator.

Diversi factori cu potențial declanșator al LES au fost identificați la pacienții din studiu, însă au predominat insolația – la 61,3% și stresul psihoemoțional – la 70,0% dintre pacienți. Mecanismele autoimune, responsabile de acutizările bolii după expunerea la razele UV nu sunt complet elucidate, însă studiile experimentale au arătat că razele UV sunt un inhibitor puternic al metilării ADN-ului în limfocitele T CD4 +, provocând producția de autoanticorpi. Mecanismul prin care stresul condiționează apariția LES nu este pe deplin înțeles, însă nu se exclude implicarea hormonilor de stres în declanșarea procesului autoimun [222]. Deși LES este o maladie autoimună care apare pe fonul predispoziției genetice, istoricul familial al lupusului a fost identificat doar la 7,5% pacienți. Diferențele în statutul de metilare a genelor, pot explica discordanța în apariția LES [128]. De asemenea, predispoziția genetică poate juca un anumit rol în cazul unor medicamente, în special acelea care sunt metabolizate prin acetilare, cum ar fi procainamida, izoniazida și hidralazina, cu un risc mai mare de apariție a bolii la pacienții acetilatori lenți. În studiul nostru, dintre medicamentele cu potențial înalt de a declanșa boala, și anume Isoniazida, a fost administrat doar de un singur pacient (0,94%), la care s-a urmărit afectarea sistemului respirator.

La etapa actuală, tratamentul LES este ghidat de recomandările EULAR [37, 81] și ACR [104] și include o varietate de posibilități farmacologice. Consemnând medicația pacienților din studiu, am constatat că cele mai utilizate remedii în tratamentul LES în lotul de studii au fost GCS în doze medii – la 55,7% dintre pacienți. De remarcat că Hidroxiclorochina, care în prezent datorită efectului său organoprotector și reducerii ratei mortalității, este recomandată a fi administrată în monoterapie sau în asociere cu GCS de la debut sau pe parcursul bolii [11] au

primit doar 41,5% dintre pacienți. Imunosupresante, cum ar fi Ciclofosfamida, au administrat 34,0% dintre pacienți, datele literaturii afirmă că Ciclofosfamida, la fel ca și Metotrexatul, au potențialul de a induce leziuni pulmonare (pneumonita interstițială acută sau cronică), iar Azatioprina, crește riscul de infecții, inclusiv pulmonare.

Abordarea complexă a pacientului cu LES a inclus: evaluarea activității bolii, indicelui lezării organelor și calitatea vieții. În studiul nostru, pentru evaluarea activității bolii, am folosit două instrumente clinice destinate acestui scop – SLAM și SLEDAI, reproductibilitatea cărora, precum și sensibilitatea la modificările în timp, au fost comparate și validate în mai multe studii prospective [29, 153, 204, 103, 239]. De menționat că SLEDAI rămâne „standardul de aur” de evaluare a activității bolii, însă SLAM include mai detaliat afectarea pulmonară. Mai mult decât atât, unii autori susțin că SLAM este mai obiectiv în aprecierea activității bolii, deoarece include mai mulți parametri [110]. Fiind un indice global, el include 32 de manifestări clinice și 8 de laborator, care au fost apreciate conform severității de la 0 la 3 puncte, cu un scor total maximal de 84 de puncte [153]. Indicele a inclus și unele variabile subiective raportate de pacienți, cum ar fi: artralгии, mialгии, dureri abdominale și fatigabilitate. Un scor total de peste 6 puncte este considerat clinic important, deoarece este asociat cu o probabilitate de peste 50% de inițiere a tratamentului [14]. Astfel, indicele SLAM, utilizând un șir de parametri clinici și de laborator a permis aprecierea activității bolii la pacienții cercetați și a constituit în medie $11,0 \pm 5,2$ puncte, variind de la 2 la 24 puncte. Analizând datele obținute conform SLAM, am constatat, cu referire la implicarea sistemului respirator, că pleurita și epanșamentul pleural au fost cele mai frecvente manifestări pulmonare (22,6%), fiind însoțite de dispnee și de dureri toracice localizate. Pneumonita lupică evaluată în SLAM a fost diagnosticată în 0,94% cazuri. În lotul de studiu, afectarea sistemului cardiovascular s-a manifestat prin cardită și efuzie pericardică la 25,4% dintre pacienți, afectarea vaselor s-a manifestat prin sindromul Raynaud la 36,8%. Ultimele probe științifice atenționează că boala cardiovasculară și ateroscleroza sunt cauze frecvente de morbiditate și mortalitate în LES, pacienții având un risc crescut de deces din cauza bolii coronariene, infarctului miocardic sau accidentelor cerebrovasculare (RR 3,0) comparativ cu pacienții fără LES [41, 92, 160], iar hipertensiunea arterială fiind unul din factorii de risc majori frecvent întâlniți în LES [131, 46, 94].

Aprecierea leziunilor organice ireversibile, acumulate la nivelul a 12 sisteme de organe, începând cu debutul bolii și persistente cel puțin 6 luni, a fost efectuată prin Indexul de lezare SLICC DI, validat și utilizat în studii, fiind demonstrată valoarea lui predictivă asupra mortalității [180]. Scorul maximal posibil este de 46 puncte [105], iar acumularea scorurilor la nivelul sistemelor renal și pulmonar sunt predictorii ai evoluției severe [220]. Astfel, acest indice

a fost un instrument important de evaluare a sechelelor LES apărute pe durata evoluției bolii la pacienții din cercetarea noastră și a constituit în medie pe lot $1,9 \pm 2,4$ puncte, scorul maximal fiind de 14 puncte. Din datele prezentate în literatură [245], nu am găsit o explicație exhaustivă referitor la relația dintre acumularea leziunilor organice și activitatea bolii, deși în studiul nostru analiza corelațională a evidențiat o legătură moderată, direct proporțională ($r=0,4$, $p<0,01$) dintre scorul SLICC DI și activitatea bolii evaluată prin SLAM. Analiza datelor a relevat existența unei corelații moderate, direct proporționale între scorul SLICC DI și vârsta pacienților ($r=0,34$, $p<0,01$), precum și cu durata bolii ($r=0,34$, $p<0,01$), fapt observat și în studiul efectuat de Yee S. [245], pacienții cu o durată mai mare a bolii acumulând mai multe leziuni organice.

Evaluarea pacienților în privința principalelor simptome ale afectării sistemului respirator în LES a evidențiat că cel mai frecvent simptom a fost dispneea în 59,4% cazuri. Asocierea tusei a fost raportată în 16,0% cazuri, iar a durerii toracice – în 8,5% cazuri. Episoade de hemoptizie au semnalat doar 2,8% pacienți. Dispneea a avut un debut insidios din primul an de la diagnosticul LES în ½ dintre cazuri, fiind marcată de implicarea pleurei; apariția la debutul bolii a dispneei acute la 3 pacienți, a semnalat instalarea emboliei pulmonare, ca simptom de prezentare a LES. De notat că 6 pacienți au mărturisit prezența dispneei înaintea stabilirii diagnosticului de LES.

Efectuarea unui diagnostic corect și precoce la pacienții cu LES și cu 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 [208]. În cazul pacienților cu lupus și anticorpi antifosfolipidici, riscul unui embolism pulmonar este sporit. Pacienții stabili hemodinamic cu un test negativ al D-dimerilor diagnosticul emboliei pulmonare este puțin probabil [208], iar în cazurile incerte este indicată efectuarea HRCT [16]. Dispneea poate avea, de asemenea, o origine cardiacă, de aceea semnele insuficienței cardiace trebuie să fie identificate la pacienții cu lupus, care au dificultăți de respirație, iar ecocardiografia ar trebui să fie efectuată prompt, mai ales în cazul în care este identificată cardiomegalia pe radiografia toracică, ce poate fi un semn al revărsatului pericardic.

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 patologia aparatului respirator au avut și un număr mai mare de comorbidități. Hipertensiunea arterială s-a dovedit a fi cea mai frecventă comorbiditate și a fost stabilită în 31,1% cazuri cu afectarea sistemului respirator. Evaluând impactului maladiilor

asociate, prin indicele comorbidităților Charlson, am constatat că scorul pentru pacienții diagnosticați cu afectarea sistemului respirator a fost de două ori mai mare vs. pacienții fără afectarea aparatului respirator din LES ($6,3 \pm 2,4$ vs. $3,4 \pm 1,4$ puncte).

Evaluarea capacității funcționale a plămânilor în timpul efortului se prezintă importantă la pacienții cu afecțiuni pulmonare, ce permite observarea evoluției simptomelor clinice și a anumitor parametri paraclinici în timpul efortului. Efectuarea testului 6MWT a evidențiat că capacitatea funcțională în timpul exercițiului fizic este mai mică la pacienții cu simptome respiratorii, fiind tradusă prin parcurgerea unei distanțe mai scurte în timpul testului de 6 minute ($457,0 \pm 115,8$ m vs. $515,3 \pm 122,7$ m), însă diferența nu a atins valoarea statistic semnificativă ($p=0,06$). Vârsta pacienților și prezența comorbidităților au influențat toleranța la efort și performanța în timpul testului – pacienții fără dispnee au avut mai puține patologii asociate – din 19 pacienți doar unul a avut un scor Charlson ≥ 1 vs. pacienții simptomatici – unde 19 pacienți au avut scorul Charlson ≥ 1 ($p<0,05$).

Spirometria a evidențiat diferite tipuri de modificări ventilatorii la 45 (42,5%) dintre pacienți. Capacitatea de difuziune a gazelor (DLCO) a fost scăzută la 24 (53,3%) pacienți, iar într-un singur caz (2,2%) a fost determinată o modificare izolată a DLCO la un pacient cu dispnee clinic manifestă. Datele literaturii arată că anomaliile TFP sunt frecvent întâlnite la pacienții cu LES [137]. Parametrii spirometriei au avut corelații invers proporționale, moderate și statistic semnificative ($p<0,05$) cu dispneea estimată după Borg, mai mult decât atât, o legătură puternică ($r=-0,93$, $p<0,01$) s-a conturat între valorile testului 6MWT și DLCO.

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. Tomografia computerizată a plămânilor a oferit detalii suplimentare pentru precizarea tipurilor de leziuni la pacienții referiți pentru HRCT, ceea ce a permis stabilirea diagnosticului cu o mai mare precizie. 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 (sensibilitate 80% și specificitate 96,7%). Pentru 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 [137]. La pacienții în stare gravă, la care există posibilitatea unei infecții, trebuie să fie inițiat tratamentul empiric cu antibiotice cu spectru larg de acoperire, concomitent cu identificarea agentului cauzal, inclusiv prin lavaj bronhoalveolar. La pacienții cu infiltrate pulmonare atipice

și răspuns insuficient la tratament sau alte caracteristici sugestive de malignități ca scăderea în greutate, transpirații nocturne și hemoptizie, trebuie exclus cancerul pulmonar [33].

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. Am constatat că la aceștia HTPA a avut valori ușor elevate, constituind în medie $38,3 \pm 2,9$ mmHg (i-v. 35-40 mmHg). În grupul pacienților fără afectare pulmonară, doar la 1 (1,6%) pacient a fost apreciată o HTPA ușoară (PsAP – 32 mmHg) secundară afectării valvulare. Constatarea unei valori a PsAP ≥ 40 mmHg necesită studii suplimentare pentru confirmarea diagnosticului prin cateterism cardiac drept [140] în vederea testării vasoreactivității pulmonare și aprecierii tratamentului. La pacienții cu HTPA confirmată, este important să se excludă boala tromboembolică cronică prin scintigrafia de ventilație/perfuzie, în special în prezența anticorpilor antifosfolipidici [137].

Analiza cercetărilor efectuate a evidențiat că în studiile din diferite țări incidența afectării pulmonare variază de la 40 la 70% [216, 227], date similare au fost obținute și în studiul nostru cu incidența a apreciată la 42,5% cazuri. În rândul pacienților cu afectarea sistemului respirator (grupul I) 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 [18], însă nu am decelat o diferență semnificativă între grupe ($p > 0,05$). În privința caracteristicilor generale ale pacienților din grupul I și II, am evidențiat diferențe importante ($p < 0,05$) doar pentru criteriul de vârstă la momentul cercetării – pacienții cu implicarea sistemului respirator fiind mai în vârstă ($44 \pm 13,0$ vs. $39 \pm 12,2$ ani). Din punctul de vedere al manifestărilor clinice prezentate la debutul bolii, pacienții cu afectarea sistemului respirator s-au remarcat printr-o incidență mai mare a implicării seroaselor (pleurită – 80,0% vs. 20%, pericardită – 49,0% vs. 21,3%) și a afectării renale (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 că pacienții din grupul I au prezentat o activitate mai înaltă a bolii vs. pacienții din grupul II ($p < 0,05$). Între evaluarea generală activității bolii de către medic și scorurile medii obținute prin indicele SLEDAI au fost stabilite corelații moderate, semnificative ($p < 0,01$) pentru ambele grupe, fiind însă mai puternică în grupul I ($r = 0,49$) vs. grupul II ($r = 0,30$). Scorul mediu de lezare a organelor SLICC DI la pacienții din grupul I a fost mai mare ($3,22 \pm 3,0$ vs. $1,0 \pm 1,4$ puncte, $p < 0,01$), atingând scorul de 14 puncte. În același timp, am constatat că în grupul I doar 7,0% nu au avut leziuni organice, comparativ cu 54,0% în grupul II ($p < 0,01$). De asemenea, în grupul I, numărul pacienților cu un scor SLICC DI înalt (4-14 puncte) a fost considerabil mai mare –

33,3% vs. 6,5% cazuri în grupul II ($p < 0,01$). Sistemele de organe cel mai frecvent afectate în grupul I au fost: sistemul cardiovascular (66,7% vs. 39,3% cazuri), musculo-scheletal (33,3% vs. 19,7% cazuri), renal (20,0% vs. 16,4% cazuri) și vasele (20,0% vs. 8,2% cazuri), însă diferența nu a fost statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Conform datelor publicate în literatură, implicarea pleurei este una dintre cele mai frecvente manifestări toracice în LES, afectând 45-60% dintre pacienți în cursul bolii și în peste 93% cazuri este identificată la autopsii [143]. În studiul nostru, evaluarea complexă a pacienților, a permis identificarea implicării pleurei la 53,3% dintre pacienții cu afectarea sistemului respirator, numărul cărora a fost mai mare, dacă luăm în considerare prezența acestora la debutul bolii la 33 (73,3%), și a contribuit la suspectarea bolii, fiind unul din criteriile de clasificare ale LES. Conform observațiilor lui Kamen D. [137], în 5-10% dintre cazuri pleurita este manifestarea inițială a LES. Afectarea pleurei s-a observat la 4 (16,6%) din 9 bărbați incluși în cercetare, fiind în concordanță cu datele literaturii [177]. Vârsta acestor pacienți a constituit la momentul studiului $42,5 \pm 13,5$ (20-66) ani, iar debutul bolii s-a înregistrat în medie la $32,9 \pm 10,8$ ani, având o durată medie a LES de $9,3 \pm 9,1$ ani. Durata bolii și vârsta înaintată la momentul diagnosticului LES au fost recunoscute de unii autori ca factori ce cresc semnificativ riscul pentru pleurite [172, 42].

Boala pulmonară interstițială are o incidență în LES de la 3% la 18% și crește odată cu vârsta și durata bolii pacientului [98]. În lotul de cercetare am identificat BPI în 33,3% cazuri, mai frecvent decât datele prezentate în literatură. Vârsta acestor pacienți a constituit $50 \pm 11,1$ ani, (i-v. 32 - 62 ani), fiind statistic semnificativ mai mare decât pentru celelalte tipuri de implicări ale sistemului respirator ($p < 0,05$). Debutul BPI a fost stabilit, în medie, la vârsta de $41,8 \pm 8,8$ ani, mai tardiv în comparație cu pacienții cu pleurite și TEAP ($p < 0,05$). Incidența cumulativă a BPI a crescut odată cu înaintarea în vârstă, precum și cu creșterea duratei bolii. Dezvoltarea fibrozei pulmonare a fost insidioasă pentru 5 pacienți, iar 9 pacienți au avut episoade recurente de pleurezie pe durata evoluției LES, la o pacientă fibroza interstițială a fost remarcată pe clișeele radiologice și CT toracice după suportarea pneumonitei lupice la o distanță de 8 luni după suportarea evenimentului. Examenul fizic s-a dovedit a fi sărac, iar radiografia și HRCT toracelui au evidențiat un pattern reticular și fibroză interstițială difuză, infiltrații în „sticlă mată” predominant în lobii inferiori. Spirometria a evidențiat un pattern restrictiv în 73,3% cazuri, iar la 3 pacienți volumele pulmonare au fost în limitele normei – FVC ($92,3 \pm 10,3\%$), însă s-a înregistrat o reducere izolată a DLCO. Conform datelor literaturii, în stadiile inițiale ale fibrozei pulmonare singura anomalie observată la testele funcționale pulmonare (TFP) poate fi reducerea DLCO [98]. 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. [90], absența corelației acestora cu simptomele respiratorii, precum și cu activitatea bolii, a fost observată și în alte studii [30]. Rata identificării anomaliilor la CT la pacienții asimptomatici poate ajunge până la 30%, însă nu există recomandări curente pentru screening-ul HRCT la pacienții asimptomatici cu LES. La pacienții simptomatici, radiologii și pulmonologii au stabilit un diagnostic corect de BPI în baza HRCT în 90% și 77% cazuri respectiv [3]. Concluzia autorilor a fost că la o mare parte din pacienți biopsia pulmonară nu este necesară, fiind indicată doar la cei cu afecțiuni interstițiale pulmonare la care nu poate fi stabilit diagnosticul în baza datelor clinico-radiologice [3].

Pneumonita lupică se întâlnește în LES cu o incidență de la 1% la 12% [137], însă unii autori afirmă că incidența acesteia este supraestimată, având o incidență de până la 4% [50]. În studiul nostru pneumonita lupică a fost diagnosticată într-un singur caz (2,2%), confirmând frecvența joasă a acestei patologii în LES. Stabilirea diagnosticului a fost efectuată cu o întârziere de circa o lună după debutul simptomelor respiratorii, care au fost interpretate drept o infecție respiratorie acută, fiind administrat tratament cu antibiotice de spectru larg. Atât tabloul clinic nespecific (tuse, dispnee, dureri toracice, febră), cât și radiologic (infiltrate alveolare, difuze, bilateral) au făcut dificilă stabilirea diagnosticului. Însă studiile afirmă că anumiți factori pot contribui la elucidarea diagnosticului, în primul rând, apariția pneumonitei corespunde în majoritatea cazurilor exacerbarii LES cu implicarea și a altor sisteme de organe (rinichi, seroase) și elevarea titrului anticorpilor anti-SSA (82% cazuri) [50]. În cazul pacientei noastre, activitatea bolii a fost apreciată ca foarte înaltă SLEDAI 21 puncte, iar implicarea seroaselor s-a manifestat prin pleurezie bilaterală, care după tratament s-a soldat cu proces aderențial pleuro-pulmonar bilateral. Alte probe în favoarea pneumonitei lupice pot servi anomaliile markerilor serologici (la pacientă au fost depistate titre înalte ale anti-ADNdc și ANA), ineficiența antibioticoterapiei adecvate și ameliorarea clinică semnificativă după administrarea GCS intravenos. Preocuparea majoră în cazul pneumonitei lupice a fost excluderea unei cauze infecțioase.

Conform datelor afișate, pacienții cu LES sunt supuși unui risc crescut pentru tromboembolii pulmonare, care au o prevalență de până la 9%, riscul crescând până la 42% în cazul asocierii sindromului antifosfolipidic [98]. În studiul nostru, TEAP a fost diagnosticată la 8,8% dintre pacienți, iar asocierea SAFL secundar a fost prezentă în 2 din cele 4 cazuri. Într-un studiu de metaanaliză mai vechi (1997), Wahl D. atrage atenția asupra faptului că, la pacienții cu lupus, riscul tromboembolic este de 6 ori mai mare în prezența anticorpilor anticardiolipinici. Datele contradictorii raportate de studiile pe loturi mari [53], au ridicat întrebarea asupra rolului

patogenetic al diferitor tipuri de anticorpi antifosfolipidici [54], un nivel înalt al anticorpilor împotriva β 2GP1 (IgG) ar putea fi asociat cu un risc mai mare de trombogeneză [53]. Activitatea bolii evaluată prin SLAM de $12,7 \pm 8,1$ puncte, nu a avut o diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$) față de pacienții examinați cu alte tipuri de patologii pleuro-pulmonare. De remarcat că, deși la pacienții cu TEAP debutul bolii s-a înregistrat la o vârstă mai tânără ($28 \pm 6,5$ ani), comparativ cu alte subgrupe de pacienți, iar durata LES nu a fost statistic semnificativ diferită ($p > 0,05$), scorul de lezare a organelor SLICC DI a fost mai mare – în medie $5,5 \pm 5,7$ puncte, scorul maxim fiind de 14 puncte. Infarctele pulmonare, hipertensiunea pulmonară, trombozele venoase și fibroza interstițială au fost complicațiile pulmonare ireversibile observate la acești pacienți, fapt ce au contribuit la acumularea unui scor mai mare.

Hipertensiunea pulmonară arterială (HTPA) a fost estimată la EcoCG Doppler la 10 pacienți din lotul de studiu, însă doar la 3 (2,8%) pacienți, în dezvoltarea acesteia nu au fost identificate alte cauze decât LES. Am constatat că HTPA din LES a fost de grad ușor (PsAP 35-40 mmHg), iar evaluarea factorilor de risc cunoscuți pentru dezvoltarea ei în LES a pus în evidență prezența SAFL doar la 2 pacienți cu HTPA secundară, iar a sindromului Raynaud la 2/3 (66,7%) pacienți cu HTPA primară vs. la doar 2/7 (28,6%) cazuri cu HTPA secundară. Conform datelor literaturii, sindromul Raynaud se întâlnește în LES până la 60% dintre pacienții cu HTPA vs. 30% la cei fără hipertensiune pulmonară [151].

De remarcat este faptul că dintre metodele de investigare, EcoCG Doppler s-a dovedit a fi cea mai sensibilă, accesibilă și inofensivă pentru depistarea HTPA, ceea ce permite folosirea ei atât ca metodă de screening, cât și pentru monitorizare în dinamică. Unii autori afirmă că valorile PsAP obținute la EcoCG sunt comparabile și corelează puternic cu cele obținute la caterizarea cordului drept [198]. Spre deosebire de aceasta, examenul ECG nu este suficient de sensibil (doar 55%) și specific (70%) ca instrument de screening pentru identificarea HTPA, deoarece o ECG normală nu exclude o HTP severă [97]. Examenul radiologic convențional este capabil să determine prezența hipertensiunii pulmonare arteriale și permite depistarea cauzei ei posibile [13]. Tomografia computerizată este o metodă diagnostică extrem de utilă la pacienții cu HTPA pentru excluderea cauzelor secundare precum pneumopatiile interstițiale, patologii primare pulmonare și tromboemboliile repetate ale ramurilor mici ale arterei pulmonare [2].

În evaluarea pacienților cu LES am încercat identificarea factorilor de risc pentru implicarea sistemului respirator. Astfel, am identificat că sexul masculin este un factor de risc crescut (OR 5,4, 95%CI 1,07-27,56, $p < 0,05$) pentru apariția leziunilor pulmonare în LES, date similare fiind observate și în alte studii care afirmă o incidență mai mare a lupusului pulmonar la bărbați [177]. Activitatea mai mare a bolii (OR 2,9, 95%CI 1,12-7,93, $p < 0,05$), precum și un

scor de lezare a organelor mai mare, de asemenea, s-au dovedit a fi factori de risc puternici (OR 16,5, 95%CI 4,61-59,04, $p<0,01$), fiind identificați și în alte studii [36]. Administrarea Ciclofosfamidei a crescut de circa 3 ori riscul apariției leziunilor pulmonare (OR 3,21, 95%CI, $p<0,01$), pe când în studiul lui Bertoli A. [36] administrarea imunosupresantelor, inclusiv Azatioprina și Metotrexat, au fost factori indiferenți. Datele aceluiași studiu raportează că dozele cumulative mari de GCS au fost factori de risc, iar Hidroxiclorochina – factor protector. Administrarea acestor preparate de către pacienții din studiul nostru nu a avut influență asupra implicării pulmonare ($p>0,05$). Prezența unui scor al comorbidităților Charlson >1 a fost identificat în studiul prezent ca factor de risc pentru apariția leziunilor pulmonare – OR 5,5, 95%CI 2,36-12,91, $p<0,01$.

Un aspect mai puțin elucidat în literatură rămâne evaluarea impactului patologiei respiratorii asupra vieții de zi cu zi la pacienții cu LES, prin chestionarul specific „Sfântul Gheorghe” (SGRQ). Studii unice au abordat această întrebare la pacienții cu hipertensiune pulmonară arterială din LES [198]. Studiul nostru a evidențiat că, la pacienții cu lupus și afecțiuni pulmonare, calitatea vieții este deteriorată într-o proporție mai mare la nivelul tuturor domeniilor chestionarului, însă o importanță statistic semnificativă a avut-o doar parametrul „simptome”. Ceea ce 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 a evidențiat o suferință severă la 60% dintre pacienții cu afectarea sistemului respirator și doar la 21,3% dintre cei fără. 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. Evaluarea satisfacției prin chestionarul PSQ a determinat că pacienții cu lupus pulmonar sunt mai puțin satisfăcuți de aspectul financiar al serviciilor medicale, 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, acumulând scoruri mai mari decât pacienții fără afecțiuni respiratorii. Diferența statistic semnificativă 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.

În urma analizei rezultatelor obținute, am elaborat o schemă de evaluare a pacientului cu afectarea sistemului respirator din LES (Figura 6.1.).

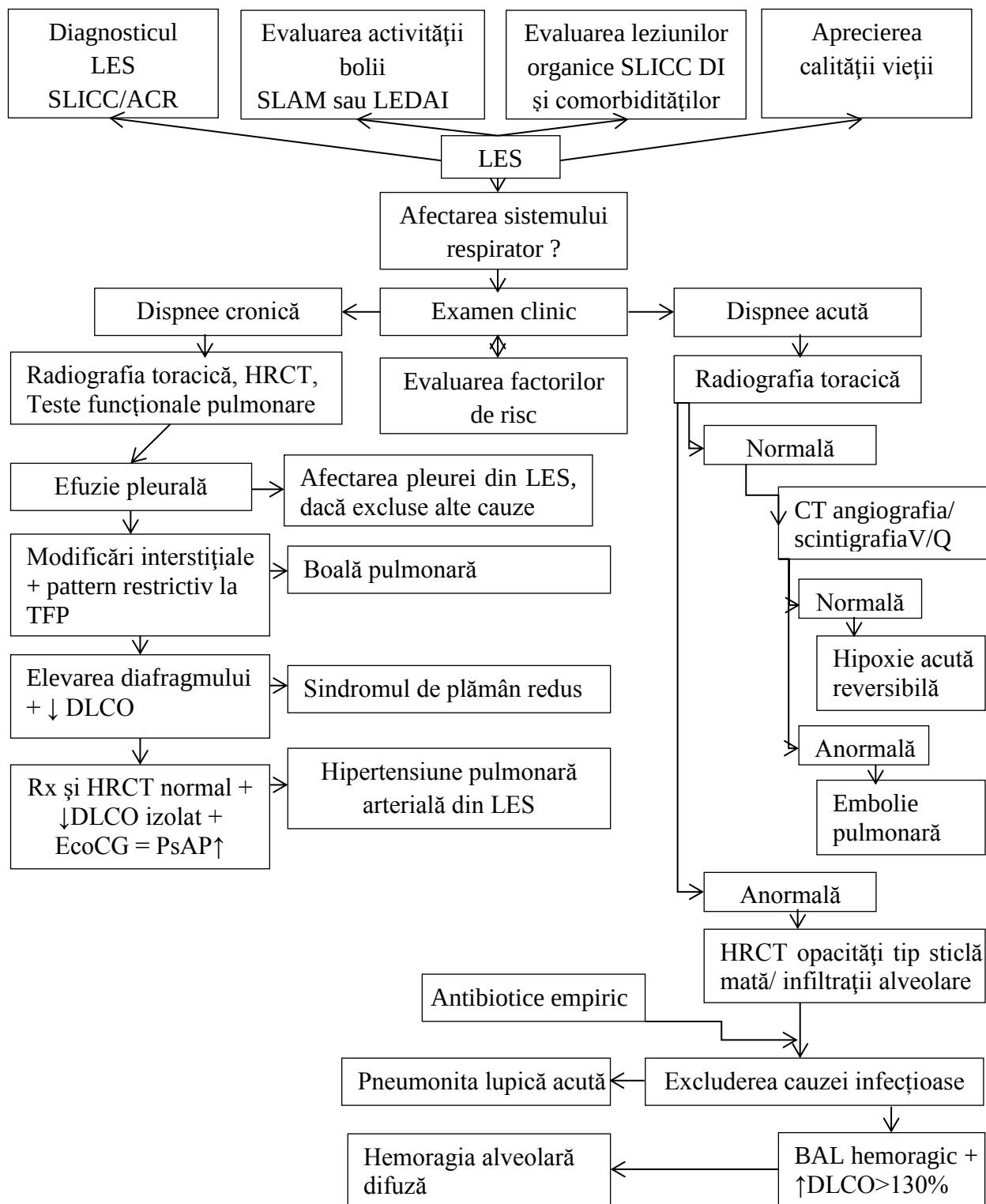


Fig. 6.1. Schema conduitei pacientului cu afectarea sistemului respirator din LES.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

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 ≥ 1 (OR 16,5) și prezența comorbidităților – indicele Charlson ≥ 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 criterii 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. Botnaru V. Metode complementare de explorare a aparatului respirator. În: Bolile aparatului respirator. Chișinău: Tipografia centrală, 2001. 637 p.
3. Botnaru V. Pneumonitele interstițiale idiopatice. Chișinău, 2007. 220 p.
4. 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.
5. 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.
6. Corcimaru I. Hematologie. Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic Medicina, 2007. 388 p.
7. Ionescu R. Esentialul în Reumatologie, ediția a 2-a. București: Almatea, 2007, 680 p.
8. Matcovschi S., Țernă E. Exploarările funcționale ale sistemului respirator: Elaborare metodică. Chișinău, 2004. 30 p.
9. Mazur-Nicorici L. Afectarea pulmonară în lupusul eritematos sistemic. În: Lupusul eritematos sistemic. Ghid esențial. Chișinău: Prut Internațional, 2011. 248 p.
10. 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.
11. 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.
12. Samohvalov E. Spectrul anemiilor în lupusul eritematos sistemic la femei. Chișinău, 2012, 152 p.
13. Беленков Ю., Преображенский Д., Сидоренко Б. Легочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность. В: НЬЮДИАМЕД, 2009, с. 373.
14. Abrahamowicz M. et al. The relationship between disease activity and expert physician's decision to start major treatment in active systemic lupus erythematosus: a decision aid for development of entry criteria for clinical trials. In: J Rheumatol, 1998, vol. 25, p. 277-284.
15. Abramson S., et al. Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus. In: Ann Intern Med, 1991, vol. 114, p. 941-947.

16. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. In: *N Engl J Med*, 2010, vol. 363, p. 266-274.
17. Ainiala H., et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population based evaluation. In: *Arthritis Care & Research*, 2001, vol. 45, suppl. 5, p. 419-423.
18. Alarcon G., et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *LUpus in Minority populations: NAture vs. Nurture*. In: *Lupus*, 1999, vol. 8, p. 197–209.
19. Alarcon G., et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIX. Natural history of the accrual of the American College of Rheumatology criteria prior to the occurrence of criteria diagnosis. In: *Arthritis Rheum*, 2004, vol. 51, p. 609–615.
20. Allen D., et al. Evaluating Systemic Lupus Erythematosus Patients for Lung Involvement. In: *Lupus*, 2012, vol. 21, suppl. 12, p. 1316-1325.
21. American Thoracic Society, European Respiratory Society: American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001, and by the ERS Executive Committee, June 2001. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, vol. 165, p. 277–304. www.atsjournals.org
22. Anagnostopoulos I., et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. In: *BMC Musculoskelet Disord*, 2010, vol. 11, p. 98.
23. Andonopoulos A., et al. Pulmonary function of non-smoking patients with systemic lupus erythematosus. In: *Chest*, 1988, vol. 94, suppl. 2, p. 312-315.
24. Arbuckle M., et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. In: *N Eng J Med*, 2003, vol. 349, p. 1526-33.
25. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. This Official Statement of the American Thoracic Society was approved by the ATS Board of Directors, March 2002. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, vol. 166, p 111-117. www.atsjournals.org
26. Avouac J., et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. In: *J Rheum*, 2010, vol. 37, suppl. 11, p. 2290-98.
27. Babak A., et al. Gas transfer and pulmonary function tests in women with disseminated lupus erythematosus. In: *ARYA Atheroscler*, 2012, vol. 8, suppl. 2, p. 76-78.
28. Badesch D., et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. In: *J Am Coll Cardiol*, 2009, vol. 54, S55–S66.

29. Bae S., et al. Reliability and validity of Systemic Lupus Activity Measure-Revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. In: *Lupus*, 2001, vol. 10, p. 405-409.
30. Bankier A., et al. Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus: CT assessment. In: *Radiology*, 1995, vol. 196, suppl. 3, p. 835-840.
31. Bathon J., Graves J., Jens P., Hamrick R. M A Y E S M: The erythrocyte sedimentation rate in end-stage renal failure. In: *Am J Kidney Dis*, 1987; vol. 10, p. 34-40.
32. Beretta L., et al. Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. In: *Rheumatology (Oxford)*, 2007, vol. 46, suppl. 2, p. 296-301.
33. Bernatsky S., et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis Rheum*, 2005, vol. 52, p. 1481-1490.
34. Bernatsky S., et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis Rheum*, 2006, vol. 54, p. 2550-2557.
35. Bertoli A., et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. Clinical features, course, and outcome in patients with late-onset disease. In: *Arthritis Rheum*, 2006, vol. 54, p. 1580-1587.
36. Bertoli A., et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort LUMINA: factors predictive of pulmonary damage. In: *Lupus*, 2007, vol. 16, suppl. 6, p. 410-417.
37. Bertsias G., Cervera R., Boumpas T. Systemic lupus erythematosus: Pathogenesis and clinical features. In: *EULAR textbook on Rheumatic Diseases*, 2012, p. 477-481. 1302 p.
38. Bertsias G., et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). In: *Ann Rheum Dis*, 2008, vol. 67, p. 195-205.
39. Bertsias G., Salmon J., Boumpas D. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. In: *Ann Rheum Dis*, 2010, vol. 69, p. 1603-1611.
40. Bin J., et al. Lung cancer in systemic lupus erythematosus. In: *Lung Cancer*, 2007, vol. 56, p. 303-306.
41. Bjornadal L., et al. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-1995. In: *J Rheumatol*, 2004, vol. 31, suppl. 4, p. 713-719.

42. Boddaert J., et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. In: *Medicine (Baltimore)*, 2004, vol. 83, suppl. 6, p. 348-359.
43. Bombardier C., Gladman D., Urowitz M., Caron D., Chang D., and the Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. In: *Arthritis Rheum*, 1992, vol. 35, p. 630-640.
44. Borg E., et al. Clinical associations of anti ribonucleoprotein antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. In: *Semin Arthritis Rheum*, 1990, vol. 20, suppl. 3, p. 164-173.
45. Bouros D., Pneumaticos I., Tzonveleki A. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders. In: *Respiration*, 2008, vol. 75, p. 361-371.
46. Bruce I., et al. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. In: *Arthritis Rheum*, 2003, vol. 48, suppl. 11, p. 3159-3167.
47. Bucciarelli S., et al. The acute respiratory distress syndrome in catastrophic antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 47 patients. In: *Ann Rheum Dis*, 2006, vol. 65, p. 81-86.
48. Buttgerit F., Da Silva J., Bijlsma J. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. In: *Ann Rheum Dis*, 2002, vol. 61, p. 718-722.
49. Carmier D., Diot E., Diot P. Shrinking lung syndrome: recognition, pathophysiology and therapeutic strategy. In: *Expert Rev Respir Med*, 2011, vol. 5, suppl. 1, p. 33-39.
50. Carmier D., et al. Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus. In: *Rev Mal Respir*, 2010, vol. 27, nr. 8, p. 66-78.
51. Cefle A., et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. In: *Rheumatol Int*, 2011, vol. 31, suppl. 2, p. 183-189.
52. Cervera R., et al. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". In: *Autoimmun Rev*, 2006, vol. 5, suppl. 3, p. 180-186.
53. Cervera R., et al. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. In: *Lupus*, 2009, vol. 18, suppl. 10, p. 889-893.
54. Cervera R., et al. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus: morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. In: *Medicine*, 2003, vol. 82, p. 299-308.

55. Cervera R., et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. In: *Medicine*, 1993, vol. 72, p.113-124.
56. Charlson M., Pompei P., Ales K., MacKenzie C. Age adjusted Charlson Comorbidity Index. In: *J Chron Dis*, 1987, vol. 40, suppl. 5, p. 372-383.
57. Charuvani S., Houghton K. Acute epiglottitis as the initial presentation of pediatric Systemic Lupus Erythematosus. In: *Pediatr Rheumatol Online J*, 2009, vol. 7, p. 19.
58. Cheema G., Quismorio F. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. In: *Current Opin Pulmon Med*, 2000, vol. 6, p. 424-429.
59. Cherin P., et al. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In: *Rev Med Interne*, 1991, vol. 12, suppl. 5, p. 355-362.
60. Christopher-Stine L., et al. Urine proteine-to-creatinine ratio is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. In: *J Rheumatol*, 2004, vol. 31, p. 1557-1559.
61. Chung S., et al. Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. In: *Clin Rheumatol*, 2006, vol. 25, p. 866-872.
62. Clarke A. Proposed modifications to 1982 ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus: serositis criterion. In: *Lupus*, 2004, vol. 13, p. 855-856.
63. Cohen A., et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. In: *Bull Rheum Dis*, 1971, vol. 21, p. 643-648.
64. Condliffe R., et al. Connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, vol. 179, p. 151-157.
65. Cooper G., et al. Occupational risk factors for the development of systemic lupus erythematosus. In: *J Rheumatol*, 2004, vol. 31, suppl. 10, p. 1928-1933.
66. Costenbader K., et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. In: *Arthritis Rheum*, 2004, vol. 50, suppl. 3, p. 849-857.
67. Cottin V. Hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites. In: *Rev Mal Respir*, 2006, vol. 23, p. S61-S72.
68. Criswell L. Genome-wide association studies of SLE. What do these studies tell us about disease mechanisms in lupus? In: *EULAR textbook on Rheumatic Diseases*, 2012. 1302 p.
69. Currie P., et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. In: *J Am Coll Cardiol*, 1985, vol. 6, suppl. 4, p. 750-756.

70. D'Cruz D., Khamashta M., Hughes G. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Dubois' lupus erythematosus. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2002; p. 663-683.
71. Da Costa D., et al. The relationship between health status, social support and satisfaction with medical care among patients with systemic lupus erythematosus. In: Intern J for Quality in Health Care, 1999, vol. II, suppl. 3, p. 201-207.
72. Dall'Era M., Wofsy D. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: Kelley's Textbook of Rheumatology, 2012, 9th ed., 2nd vol., ch. 80, p.1283. 3080 p.
73. Dall'Era M., Yazdany J. Classification of lupus and lupus-related disorders. In: Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes, 8th ed., 2012, ch. 1, p. 1-3. 712 p.
74. Deng Y., Tsao B. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. In: Nat Rev Rheumatol, 2010, vol. 6, suppl. 12, p. 683-692.
75. Denton C., et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. In: Br J Rheumatol, 1997, vol. 36, suppl. 2, p. 239-243.
76. Dhala A. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: current status and future direction. In: Clinical and Developmental Immunology, vol. 2012, Article ID 854941, 12 p.
77. Dooley M., Aranow C., Ginzler E. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. In: Lupus, 2004, vol. 13, p. 857-860.
78. Dorfmueller P., Perros F., Balabanian K., Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. In: Eur Respir J, 2003, vol. 22, p. 358-363.
79. Doward L., et al. The development of the L-QoL: a quality-of-life instrument specific to systemic lupus erythematosus. In: Ann Rheum Dis, 2009, vol. 68, suppl. 2, p. 196-200.
80. Dubois E., Tuffanelli D. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: computer analysis of 520 cases. In: JAMA, 1964, vol. 190, p. 104-111.
81. Duru N., et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. In: Ann Rheum Dis, 2013; 10.1136/annrheumdis-2013-203249.
82. Eisenberg H., Dubois E., Sherwin R., Balchum O. Diffuse interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. In: Ann Intern Med, 1973, vol. 79, suppl. 1, p. 37-45.
83. Elborn J., Conn P., Roberts D. Refractory massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus treated by pleurectomy. In: Ann Rheum Dis, 1987, vol. 46, p. 77-80.

84. Enright P., Sherrill D. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, vol. 158, suppl. 5, p. 1384-1387.
85. Estes D., Christian C. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. In: *Medicine*, 1971, vol. 50, p. 85-95.
86. Evans S., et al. Respiratory disease in systemic lupus erythematosus: correlation with results of laboratory tests and histological appearance of muscle biopsy specimens. In: *Thorax*, 1992, vol. 47, p. 957-60.
87. Faddah S., et al. Lymphopenia and systemic lupus erythematosus, a preliminary study: Correlation with clinical manifestations, disease activity and damage indices. In: *The Egyptian Rheumatologist*, 2014, vol. 36, p.125-130.
88. Farzaneh-Far A., et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. In: *Arth Rheum*, 2006, vol. 54, p. 3918-25.
89. Fekih L., et al. Thoracic manifestations of systemic lupus erythematosus. In: *Tunis Med*, 2011, vol. 89, suppl. 3, p. 269-273.
90. Fenlon H., Doran M., Sant S., Breatnach E. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. In: *AJR Am J Roentgenol*, 1996, vol. 166, p. 301-307.
91. Fine D., et al. A prospective study of protein excretion using short-interval timed urine collections in patients with lupus nephritis. In: *Kidney Int*, 2009, vol. 76, p. 1284-1288.
92. Fischer L., et al. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. In: *Am J Cardiol*, 2004, vol. 93, suppl. 2, p.198-200.
93. Font J., et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. In: *Semin Arthritis Rheum*, 2004, vol. 33, p. 217-230.
94. Font J., et al. Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. In: *QJM*, 2001; vol. 94, suppl. 1, p.19-26.
95. Ford H., Roubey R. Pulmonary manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome. In: *Clin Chest Med*, 2010, vol. 31, suppl. 3, p. 537-545.
96. Formica M. et al. Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. In: *J Rheumatol*, 2003, vol. 30, suppl. 6, p. 1222-1226.
97. Galie N., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). In: *Eur Heart J*, 2011, vol. 32, p. 386-387.

98. Gari A., Telmesani A., Alwithenani R. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Systemic lupus erythematosus, ed. Hani Almoallim, 2012. 554 p.
99. Ghaussy N., et al. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. In: J Rheumatol June, 2003, vol. 30, suppl. 6, p. 1215-1221.
100. Ghaussy N., Sibbitt W. Jr., Qualls C. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study. In: J Rheumatol, 2001, vol. 28, suppl. 11, p. 2449-2453.
101. Gheita T., Abo-Zeid A., El-Fishawy H. Pulmonary involvement in asymptomatic systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid syndrome multislice CT angiography and pulmonary involvement in asymptomatic SLE patients with APS. In: Egyptian Journal of Chest diseases and Tuberculosis, 2012, vol. 61, p. 217-222.
102. Gladman D., et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. In: Arth Rheum, 1996, vol. 39, p. 363-369.
103. Gladman D., et al. Sensitivity to change of 3 systemic lupus erythematosus disease activity indices: Internal validation. In: J Rheumatol, 1994, vol. 21, suppl. 1468, p. 71.
104. Gladman D., et al. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on systemic lupus erythematosus guidelines. In: Arthritis & Rheumatism, 1999, vol. 42, suppl. 9, p. 1785-1796.
105. Gladman D., et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. In: Arthritis Rheum, 1997, vol. 40, p. 809-813.
106. Gladman D., Urowitz M., Kagal A., Hallet D. Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. In: J Rheumatol, 2000, vol. 27, p. 377-379.
107. Global Database on Body Mass Index. World Health Organization, 2006.
108. Good J., King T. Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. In: Chest, 1983, vol. 84, p. 714-718.
109. Gregersen P., Olsson L. Recent advances in the genetics of autoimmune disease. In: Annu Rev Immunol, 2009, vol. 27, p. 363-391.
110. Griffiths B., Mosca M., Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. In: Best Pract Res Clin Rheumatol, 2005, vol. 19, suppl. 5, p. 685-708.
111. Groen H., et al. Pulmonary function in systemic lupus erythematosus is related to distinct clinical, serologic, and nails fold capillary patterns. In: Am J Med, 1992, vol. 93, p. 619-627.

112. Grootsoolten C., et al. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: development and validation of a lupus specific symptom checklist. In: Qual Life Res, 2003, vol. 12, suppl. 6, p. 635-644.
113. Guo H., et al. The pathogenetic role of immunoglobulin G from patients with systemic lupus erythematosus in the development of lupus pleuritis. In: Rheum, 2004, vol. 43, p. 286-293.
114. Hahn B. The pathogenesis of SLE. In: Dubois` Lupus Erythematosus and Related Syndromes, 8th ed., 2012. Section II, ch.3, p. 32. 712 p.
115. Hall J., Milburn M., Epstein A. A causal model of health status and satisfaction with medical care. In: Med Care, 1993, vol. 31, p. 85-94.
116. Haupt H., Moore G., Hutchins G. The Lung in Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of the Pathologic Changes in 120 Patients. In: Am J Med, 1981, vol. 71, p. 791-798.
117. Hernandez N., et al. Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. In: Eur Respir J, 2011, vol. 38, suppl. 2, p. 261-267.
118. Hochberg M., et al. Systemic lupus erythematosus: a review of the clinico-laboratory features and immunopathogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. In: Medicine, 1985, vol. 64, p. 285-295.
119. Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. In: Arthritis Rheum, 1997, vol. 40, p. 1725.
120. Hoffbrand B., Beck E. Unexplained dyspnea and shrinking lungs in systemic lupus erythematosus. In: Br Med J, 1965, vol. 1, p. 1273-1277.
121. Hougardy J., et al. Cricoarytenoiditis as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus. In: Case Rep Rheum, 2011, vol. 2011, Article ID 317379, 3p.
122. Humbert M., et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national register. In: Am J Respir Crit Care Med, 2006, vol. 173, p. 1023-1030.
123. Humbert M., Sitbon O., Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. In: N Engl J Med, 2004, vol. 351, p. 1425-1436.
124. Iacovou E., Vlastarakos P., Nikolopoulos T. Laryngeal Involvement in Connective Tissue Disorders. Is it Important for Patient Management? In: Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, vol. 66, Sup. 1, p. 22-29.
125. Ibacez D., Gladman D., Urowitz M. Adjusted mean Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K is a predictor of outcome in SLE. In: J Rheumatol, 2010, vol. 32, suppl. 5, p. 824-827.
126. Ishii M., et al. Possible association of shrinking lung and anti-Ro/SSA antibody. In: Arthritis Rheum, 2000, vol. 43, p. 2612-2613.

127. Jakes R., et al. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. In: *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, vol. 64, suppl. 2, p. 159-168.
128. Javierre B., et al. Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. In: *Genome Res*, 2010, vol. 20, p. 170-179.
129. Jeong S., et al. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. In: *Scand J Infect Dis*, 2009, vol. 41, p. 268-274.
130. Jewell M., Mc Cauliffe D. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. In: *J Am Acad Dermatol*, 2000, vol. 42, p. 983-987.
131. Jimenez S., et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. In: *Rheumatology (Oxford)* 2005; vol. 44, suppl. 6, p. 756-761.
132. Johnson S., et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus. In: *Lupus*, 2004, vol. 13, p. 506-509.
133. Jolly M. How does quality of life of patients with systemic lupus erythematosus compare with that of other common chronic illnesses? In: *J Rheumatol*, 2005, vol. 32, suppl. 9, p.1706-1708.
134. Jolly M., Mikolaitis R., Block J., Petri M. Does cigarette smoking affect disease phenotype in systemic lupus erythematosus? In: *Arthritis Rheum*, 2010, vol. 62, suppl. S319.
135. Jones P., Quirk F., Baveystock C. The St. George's Respiratory Questionnaire. In: *Resp Med*, 1991, vol. 85, p. 25-31.
136. Jones P., Quirk F., Baveystock C., Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. In: *Am Rev Respir Dis*, 1992, vol. 145, p. 1321-1327.
137. Kamen D., Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In: *Clin Chest Med*, 2010, vol. 31, p. 479-488.
138. Kao A., Manzi S., Ramsey-Goldman R. Review of ACR hematologic criteria in systemic lupus erythematosus. In: *Lupus*, 2004, vol. 13, p.865-868.
139. Karim A., et al. Severe upper airway obstruction from crico-arytenoiditis as the sole presenting manifestation of a systemic lupus erythematosus flare. In: *Chest*, 2002, vol. 121, suppl. 3, p. 990-993.
140. Karim M., et al. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. In: *Semin Arthritis Rheum*, 2002, vol. 31, nr. 5, p. 289-298.
141. Kasparian A., et al. Raynaud's phenomenon is correlated with elevated systolic pulmonary arterial pressure in patients with systemic lupus erythematosus. In: *Lupus*, 2007, vol. 16, p. 505-508.

142. Kawahata K., et al. Severe airflow limitation in two patients with systemic lupus erythematosus: effect of inhalation of anticholinergics. In: *Mod Rheumatol*, 2008, vol. 18, p. 52-56.
143. Keane M., Lynch J. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In: *Thorax*, 2000, vol. 55, p. 159-166.
144. Kinder B., et al. Clinical and genetic risk factors for pneumonia in systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis Rheum*, 2007, vol. 56, p. 2679-2686.
145. Klein-Gitelman M., Reiff A., Silverman E. Systemic lupus erythematosus in childhood. In: *Rheum Dis Clin North Am*, 2002, vol. 28, suppl. 3, p. 561-577.
146. Kurien B., Mohan C., Scofield R. The pathogenesis of lupus. Mechanism of tissue damage. In: *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*, 8th ed., 2012, sec. II, ch. 16, p. 175-185. 712 p.
147. Kuriya B., et al. Quality of life over time in patients with systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis Rheum*, 2008, vol. 59, suppl. 2, p. 181-185.
148. Kwok S. et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: results from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. In: *Lupus*, 2011, vol. 20, p. 102-107.
149. Lam G., Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus In: *Clin Exp Rheumatol*, 2005, vol. 23, suppl. 39, S120-S132.
150. Laroche C., et al. Diaphragm strength in the shrinking lung syndrome of systemic lupus erythematosus. In: *Q J Med*, 1990, vol. 265, p. 429-439.
151. Li E., Tam L. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical association and survival in 18 patients. In: *J Rheumatol*, 1999, vol. 26, p. 1923-1929.
152. Lian F., et al. Clinical features and independent predictors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. In: *Rheumatol Int*, 2012, vol. 32, suppl. 6, p. 1727-1731.
153. Liang M., et al. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis Rheum*, 1989, vol. 32, p. 1107-1118.
154. Lie J., et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue disease. In: *J Clin Rheumatol*, 2006, vol. 12, p. 114-117.
155. Lim S., et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004. The Georgia Lupus Registry. In: *Arthritis Rheum*, 2014, vol. 66, suppl. 2, p. 357-368.
156. Lim S., Drenkard C. The epidemiology of Lupus. In: *Dubois Lupus Erythematosus and Related Syndromes*, 8th ed., 2012, Ch.2, p. 8. 712 p.

157. Lopez-Longo F. et al. Clinical Expression Of Systemic Lupus-Ery Thematosus With Anti-U1-RNP and Anti-Sm Antibodies. In: Rev Clin Espanola, 1997, vol.197, supl. 5, p. 329-335.
158. Lowe G., et al. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. In: Br J Dermatol, 2011, vol. 164, supl. 3, p. 465-472.
159. Macintyre N., et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. In: Eur Respir J, 2005, vol. 26, p. 720-735.
160. Manzi S., et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. In: Am J Epidemiol, 1997, vol. 145, supl. 5, p. 408-415.
161. Marquis M., Davies A., Ware J. Patient satisfaction and change in medical provider: a longitudinal study In: Med Care, 1983, vol. 21, p. 821-829.
162. Martinez M., Abud-Mendoza C. Predictors of mortality in diffuse alveolar haemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. In: Lupus, 2011, vol. 20, p. 568-574.
163. Martinez-Taboada V., et al. Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus: a new syndrome or an index of disease activity? In: Lupus, 1995, vol. 4, p. 259-262.
164. Matthay R., et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. In: Medicine, 1975, vol. 54, supl. 5, p. 397-409.
165. McElhone K., et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQol, for adults with systemic lupus erythematosus. In: Arthritis Rheum, 2007, vol. 57, supl. 6, p. 972-979.
166. McLaughlin V., et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. In: Journal of the American College of Cardiology, 2009, vol. 53, nr. 17, p. 1573-1619.
167. Memet B., Ginzler E. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Semin Respir Crit Care Med, 2007, vol. 28, p. 441-450.
168. Merrill J. Antibodies and clinical features of the antiphospholipid syndrome as criteria for systemic lupus erythematosus. In: Lupus, 2004, vol.13, p. 869-876.
169. Miller L., Greenberg S., McLarty J. Lupus Lung. In: Chest, 1985, vol. 88, p. 265-269.
170. Miller M., et al. ATS/ERS Task Force Standardisation of Lung Function Testing: Standardisation of spirometry. In: Eur Resp J, 2005, vol. 26, p. 319-338.

171. Mittoo S., Fell C. Pulmonary Manifestations of systemic lupus erythematosus. In: *Semin Respir Crit Care Med*, 2014, vol. 35, suppl. 2, p. 249-254.
172. Mittoo S., et al. Systemic lupus erythematosus-related interstitial lung disease. In: *Curr Rheumatol Rev*, 2010, vol. 6, suppl. 2, p. 99-107.
173. Mittoo S., et al. Canadian Network for Improved Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus (CaNIOS). Clinical and serologic factors associated with lupus pleuritis. In: *J Rheumatol*, 2010, vol. 37, suppl. 4, p. 747-753.
174. Miyamoto S., et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, vol. 161, 2 Pt 1, p. 487-92.
175. Mosca M., Merrill J., Bombardieri S. Assessment of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. In: *Systemic Lupus Erythematosus: a companion to Rheumatology*, edited by Tsokos G., Gordon C., Smolen J., 1st ed., 2007, p. 21. 586 p.
176. Mouthon L., Guillevin L., Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: an autoimmune disease? In: *Eur Respir J*, 2005, vol. 26, p. 986-988.
177. Murin S., Wiedemann H., Matthay R. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In: *Clin Chest Med*, 1998, vol. 19, p. 641-665.
178. Nakano M., et al. Pulmonary diffusion capacity in patients with systemic lupus erythematosus. In: *Respirology*, 2002, vol. 7, suppl. 1, p. 45-49.
179. Nishimaki T., et al. Immunological analysis of pulmonary hypertension in connective tissue diseases. In: *J Rheumatol*, 1999, vol. 26, p. 2357-2362.
180. Nived O., et al. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. In: *J Rheumatol*, 2002, vol. 29, p. 1398-1400.
181. Nossent J., Berend K. Cricoarytenoiditis in systemic lupus erythematosus. In: *Scand J Rheumatol*, 1998, vol. 27, p. 237-238.
182. O'Neill S., Isenberg D. Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety. In: *Lupus*, 2006, vol. 15, p. 778-783.
183. Palagini L., et al. Depression and systemic lupus erythematosus: a systematic review In: *Lupus*, 2013, vol. 22, suppl.5, p. 409-416.
184. Pan T., Thumboo J., Boey M. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. In: *Lupus*, 2000, vol. 9, suppl. 5, p. 338-342.
185. Panopalis P., Clarke A. Quality of life in systemic lupus erythematosus. In: *Clin Dev Immunol*, 2006, vol. 13, suppl. 2-4, p. 321-324.

186. Parks C., et al. Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-control study in the southeastern United States. In: *Arthritis Rheum*, 2002, vol. 46, suppl. 7, p. 1840-1850.
187. Pego-Reigosa J., Madeiros D., Isenberg D. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. In: *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2009, vol. 23, p. 469-468.
188. Pellegrino R., et al. Interpretative strategies for lung function tests. In: *Eur Respir J*, 2005, vol. 26, p. 948-968.
189. Petri M., et al. For the OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. In: *N Engl J Med*, 2005, vol. 353, p. 2550-2558.
190. Petri M., Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. In: *Lupus*, 2004, vol. 13, p. 829-837.
191. 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.
192. Pines A., et al. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features of its subgroups. Prognostic and therapeutic implications. In: *Chest*, 1985, vol. 88, suppl. 1, p. 129-135.
193. Pistiner M., et al. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. In: *Semin Arthritis Rheum*, 1991, vol. 21, p. 55-64.
194. Pons-Estel B., et al. The GLADEL Multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus. Ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". In: *Medicine*, 2004, vol. 83, p. 1-17.
195. Pons-Estel G., et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. In: *Semin Arthritis Rheum*, 2010, vol. 39, p. 257-268.
196. Pope J. An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus – do we need to know about it? In: *Lupus*, 2008, vol. 17, p. 274-277.
197. Porcel J., et al. Antinuclear antibody testing in pleural fluid for the diagnosis of lupus pleuritis. In: *Lupus*, 2007, vol. 16, p. 25-27.
198. 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.
199. Pullmann R., et al. Haplotypes of the HRES-1 endogenous retrovirus are associated with development and disease manifestations of systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis Rheum*, 2008, vol. 58, p. 532-540.

200. Quadrelli S., et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. In: *Lupus*, 2009, vol.18, suppl. 12, p.1053-1060.
201. Quismorio F. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. In: *Curr Opin Pulm Med*, 2000, vol. 6, p. 424-429.
202. Rajaram S., et al. Comparison of the diagnostic utility of cardiac magnetic resonance imaging, computed tomography, and echocardiography in assessment of suspected pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue disease. In: *J. Rheumatol.*, 2012, vol. 39, suppl. 6, p. 1265-1274.
203. Ramos-Casals M., et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. In: *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008, vol. 22, suppl. 5, p. 847-861.
204. Ramsey-Goldman R., Isenberg D. Systemic lupus erythematosus measures. In: *Arthritis Care Res*, 2003, vol. 49, suppl. 5, S225, p. 33.
205. Robbins I., et al. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. In: *Chest*, 2000, vol.117, p.14-18.
206. 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.
207. Ruiz-Irastorza G., et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and diagnostic strategy. In: *Autoimmun Rev*, 2013, vol. 12, suppl. 3, p. 410-415.
208. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M. Cardiopulmonary disease in SLE. In: *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*, 8th ed., 2012, ch. 27, p. 352. 732 p.
209. Ruiz-Irastorza G., et al. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis Res Ther*, 2009, vol. 11, p. 109.
210. Ryu J., Myers J., Swensen S. Bronchiolar disorders. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, vol. 168, p. 1277-1292.
211. Sanchez-Guerrero J., et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. In: *N Engl J Med*, 2005, vol. 353, p. 2539-2549.
212. Santos-Ocampo A., Mandell B., Fessler B. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. In: *Chest*, 2000, vol. 118, p. 1083-1090.
213. Saxena V., et al. Dual roles of immunoregulatory cytokine TGF-beta in the pathogenesis of autoimmunity-mediated organ damage. In: *J Immunol*, 2008, vol. 180, p. 1903-1912.
214. Shelbourne C., Hays R., Bourton T. Population-based surveys of access and consumer satisfaction with health care. In: *Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research*, 1994.

215. Shen J., et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. In: *Rheumatol Int*, 1999, vol. 18, p. 147-151.
216. Shen M., et al. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In: *Pub Med*, 2005, vol. 85, suppl. 48, p. 3392-3395.
217. Silberstein S., et al. Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematosus: prevalence classification and correlation with other organ involvement. In: *J Rheumatol*, 1980, vol. 7, suppl. 2, p. 187-195.
218. Simard J., et al. Exposure to maternal smoking and incident SLE in a prospective cohort study. In: *Lupus*, 2009, vol. 18, suppl. 5, p. 431-435.
219. Simonneau G., et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. In: *J Am Coll Cardiol*, 2009, vol. 54, S43–S54.
220. Stoll T., Seifert B., Isenberg D. SLICC/ACR damage index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with SLE. In: *Br. J. Rheumatol*, 1996, vol. 35, p. 248-254.
221. Swigris J., et al. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. In: *Chest*, 2008, vol. 133, suppl. 1, p. 271-280.
222. Takahashi H., et al. Psychological stress in a Japanese population with systemic lupus erythematosus: finding from KYSS study. In: *Mod Rheumatol*, 2014, vol., 24, suppl. 3, p. 448-452.
223. Tan E., et al. The 1982 revised criteria for the clasification of systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis Rheum*, 1984, vol. 25, p. 1271-1277.
224. Taylor K., et al. Specificity of the STAT4 genetic association for severe disease manifestations of systemic lupus erythematosus. In: *PLoS Genet*, 2008, vol. 4, suppl. 5, e1000084.
225. Thanou A., Chakravarty E., James J., Merrill J. How should lupus flares be measured? Deconstruction of the Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment–Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index flare index. In: *Rheumatology (Oxford)*, 2014, vol. 53, p. 2171-2181.
226. Tincani A., et al. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and neonatal lupus. In: *Rheumatology (Oxford)*, 2006, vol. 45, suppl. 4, p. 8-13.
227. Torre O., Harari S. Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. In: *Presse Med*, 2011, vol. 40, e19–e29.
228. Touma Z., Urowitz M., Gladman D. SLEDAI-2K for a 30-day window. In: *Lupus*, 2010, vol. 19, p. 49-50.

229. Toworakul C., et al. Usefulness of pleural effusion antinuclear antibodies in the diagnosis of lupus pleuritis. In: *Lupus*, 2011, vol. 20, suppl. 10, p. 1042-46.
230. Toya S. Association of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus with pleurisy: a systematic review. In: *Semin Arthritis Rheum*, 2009, vol. 39, p. 30-37.
231. Uramoto K., et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950–1992. In: *Arthritis Rheum*, 1999, vol. 42, p. 46-50.
232. Vedove C., Del Giglio M., Schena D., Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. In: *Arch Dermatol Res*, 2009, vol. 301, suppl. 1, p. 99-105.
233. Vila L., et al. Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic US Cohort, XXXVII: Association of Lymphopenia With Clinical Manifestations, Serologic Abnormalities, Disease Activity and Damage Accrual. In: *Arthritis & Rheumatism*, 2006, vol. 55, suppl. 5, p. 799-806.
234. Vilaplana-Garcia R., Trujillo-Santos A., Vera-Mendez F. Shrinking Lung Syndrome: A Rare Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. In: *Arch Bronc*, 2008, vol. 44, p. 341-342.
235. Voulgarelis M., et al. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. In: *Ann Rheum Dis*, 2000; vol. 59, p. 217-22.
236. Vourlekis J., Brown K., Schwarz M. Acute interstitial pneumonitis: current understanding regarding diagnosis, pathogenesis and natural history. In: *Semin Respir Crit Care Med*, 2001, vol. 22, p. 399-408.
237. Wang D., et al. Comparison of different diagnostic methods for lupus pleuritis and pericarditis: a prospective three-year study. In: *J Formos Med Assoc*, 2000, vol. 99, suppl. 5, p. 375-380.
238. Wang D., et al. Serial antinuclear antibodies titre in pleural and pericardial fluid. In: *Eur Respir J*, 2000, vol. 15, p. 1106-1110.
239. Ward M., Marx A., Barry N. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. In: *J Rheumatol*, 2000, vol. 27, p. 664-670.
240. Ware J. et al. Defining and measuring patient satisfaction with medical care. In: *Eval Program Plann*, 1983, vol. 6, p. 247-263.
241. Washio M., et al. Smoking, drinking, sleeping habits, and other lifestyle factors and the risk of systemic lupus erythematosus in Japanese females: findings from the KYSS study. In: *Mod Rheumatol*, 2006, vol. 16, suppl. 3, p. 143-150.
242. Weening J., et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revised. In: *Kidney Int*, 2004, vol. 65, suppl. 2, p. 521-530.

243. Wells A., du Bois R. Bronchiolitis in association with connective tissue disorders. In: Clin Chest Med, 1993, vol.14, p. 655-666.
244. Weng C., et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in systemic lupus erythematosus from southern Taiwan. In: J Clin Rheumatol, 2013, vol. 19, suppl. 5, p. 252-258.
245. Yee C., et al. Association of damage with autoantibody profile, age, race sex and disease duration in systemic lupus erythematosus. In: Rheumatology (Oxford), 2003, vol. 42, p. 276-279.
246. Yoshio T., et al. Antiendothelial cell antibodies and their relation to pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. In: J Rheumatol, 1994, vol. 21, p. 2058-2063.
247. Yuan H., et al. A meta-analysis of the association of STAT4 polymorphism with systemic lupus erythematosus. In: Mod Rheumatol, 2010, vol. 20, suppl. 3, p. 257-262.
248. Zamora M., et al. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. In: Medicine (Baltimore), 1997, vol. 76, p. 192-202.
249. Zhang J., et al. Predictors of the rate of change in disease activity over time in LUMINA, a multiethnic US cohort of patients with systemic lupus erythematosus: LUMINA LXX. In: Lupus, 2010, vol. 19, p. 727-733.
250. Zirkzee E., et al. Health care in systemic lupus erythematosus (SLE): the patient's perspective. In: Clin Rheumatol, 2014, vol. 33, suppl. 9, p. 1279-1287.

Criteriile de clasificare ale lupusului eritematos sistemic SLICC (2012)

Criterii clinice:

1. Lupus cutanat acut, care include:

- Rash malar,
- Lupus bulos,
- Epidermoliza toxică ca variantă a LES,
- Rash lupic maculo-papular,
- Rash lupic prin fotosensibilitate,

în absența dermato-miozitei sau lupusului cutanat subacut (lupus psoriaziform fără indurare și/sau leziuni anularepoli-ciclice, care dispar fără cicatrizare, însă care, uneori, pot lăsa depigmentare post-inflamatorie sau teleangiectazii).

2. Lupus cutanat cronic, care include:

- Rash discoid localizat sau generalizat,
- Lupus hipertrofic (lupus verrucous),
- Paniculita lupică (lupus profundus),
- Lupus al mucoaselor,
- Lupus eritematos tumidus,
- Lupus chilblains,
- Lupus discoid/overlap lichen planus.

3. Ulcere bucale, nazale, linguale,

în absența altor cauze, ca vasculite, boala Behcet, infecții (herpes virus), boala inflamatorie intestinală, artrita reactivă sau alimente acide.

4. Alopecie difuză (fără cicatrizare)

5. Sinovită a două sau mai multe articulații sau dureri în două sau mai multe articulații, asociate de redoare matinală de minimum 30 minute.

6. Serozite, caracterizate prin:

- Pleurezie, efuzie pleurală sau frotăție pleurală
- Durere pericardică tipică, efuzie pericardică, frotăție pericardică sau semne de pericardită la investigațiile paraclinice

7. Nefrită lupică:

- Proteinurie > 500mg/24h sau
 - Cilindri eritrocitari în urină
8. Manifestări neurologice:
- Convulsii, psihoze, mononeurită multiplex, mielită, neuropatie periferică sau craniană, status confuzional acut
9. Anemie hemolitică
10. Leucopenie ($<4000/\text{mm}^3$ cel puțin o dată) sau limfopenie ($<1000/\text{mm}^3$ cel puțin o dată)
11. Trombocitopenie ($<100.000/\text{mm}^3$ cel puțin o dată)
- Criterii imunologice:
12. Anticorpi antinucleari (ANA)
13. Anticorpi anti-AND dublu catenar
14. Anticorpi anti-Smith (anti-Sm)
15. Anticorpi anti-fosfolipidici pozitivi: anticoagulantul lupic, testul la sifilis fals pozitiv, anti-cardiolipina, anti beta2- glicoproteina1
16. Titrul scăzut al complementului: C_3 , C_4 , CH_{50}
17. Testul Coomb direct pozitiv, în absența anemiei hemolitice

Astfel, conform criteriilor noi, diagnosticul de LES a fost stabilit, prin prezența simultană sau succesivă a cel puțin 4 criterii SLICC, dintre care minimum unul clinic și unul imunologic sau dacă pacientul a manifestat semne de nefrită lupică, confirmată prin biopsie renală, asociată de prezența anticorpilor antinucleari sau/și anti-ADNdc.

Chestionarul de colectare a datelor

Nume, prenume

Data completării anchetei

Anul nașterii

Adresa, tel.

1.	Vârsta (ani)
2.	Sex 1-M 2-F
3.	Origine etnică: 1- caucazieni 2 - găgauzi 3 - romi
4.	Locul de trai 1- rural 2 - urban
5.	Asigurare medicală 1- da 2 - nu 3 - privată
6.	Status marital: 1- căsătorit 2 - văduv 3 - divorțat 4 - celibatar
7.	Ce persoane locuiesc în familia/gospodăria Dvs? 1- soțul/partener de viață, 2 - copil/copii 3 - alte persoane 4 - singur 5 - cu parintii
8.	Câți ani de studii aveți?
9.	Care este actualmente situația Dvs. profesională? Profesia - 1 - angajat pe toată ziua, 2 - angajat parțial, 3 - șomer, 4 - în instruire/recalificare, 5- casnică, 6 - pensionar, 7 - altele
10.	Care a fost situația Dvs. profesională? 1 - Angajat pe toată ziua, 2 - angajat parțial, 3 - șomer, 4 - în instruire/recalificare, 5 - casnică, 6 - pensionar, 7 - altele
11.	Dacă sunteți pensionat, sunteți: 1- pensionat temporar, 2 - pensionat înainte de termen, 3 - pensionat anticipat din cauza incapacității de muncă din anul - gradul - , din cauza: a) maladii reumatice, b) altei maladii, 4 - pensionat în baza atingerii vârstei de pensionare din anul - 5 - pensionar angajat
12.	Debut la vârsta: 1 - sub 18 ani, 2 - 19-30 ani, 3 - 31-50 ani, 4 - > 50 ani Vârsta în ani -
13.	Durata bolii (de la momentul stabilirii diagnosticului conform criteriilor ACR până la intr. în studiu T0-Tstud)
14.	Timpul de la apariția primelor simptome până la confirmarea diagnosticului T –T0
15.	Timpul apariției simptomelor respiratorii (excluderea simpt. dat. patol. cardiace)
16.	Simptomele la debut: 1 - Lupus cutanat acut/subacut
17.	2 - Lupus cutanat cronic
18.	3 - Ulcerații orale/nazale
19.	4 - Alopecie fără descuamare
20.	5 - Sinovită inflamatorie (medic): a) tumefierea a 2 si mai multe articulatii, b) artralгии, c) redoare matinală cu durată <40 minute
21.	6 - Serozite: a) pleurită, efuzie pleurală sau frotăție pleurală, b) pericardită
22.	7 - Afectarea renală: a) Proteinurie > 500mg/ 24 h; b) Prezența eritrocitelor în urină
23.	8 - Manifestări neurologice: a) Convulsii, b) Psihoze, c) Mononeurită, plexită, d) neuropatie periferică sau craniană, e) Status confuzional acut
24.	9 - Anemie hemolitică
25.	10 - Leucopenie <4000/l; cel puțin o dată
26.	11 - limfopenie <1000/L cel puțin o dată
27.	12 - trombocitopenie < 130000 cel puțin o dată
28.	Criterii imunologice: 1) ANA pozitiv (>1/100)
29.	2) Anti ADNdc titrul (<10-neg, 10-15-echivoc, >15 - poz UI/ml)
30.	3) Anti Sm
31.	4) Anticorpi antifosfolipidici: AL, RWFP, aCL, anti 2b glicoproteina I

32.	5) Titrul scăzut al complementului: C3 C4 CH100
33.	6) Testul pozitiv Coombs direct (în absența anemiei hemolitice)
34.	Febra $>37^{\circ}$ C timp prelungit 1 - da 2 - nu
35.	Mialgii 1 - da 2 - nu
36.	Fatigabilitate 1 - da 2 - nu
37.	Scădere ponderală 1 - da 2 - nu
38.	Factori de risc: a) Vaccină b) ereditate c) Supraraceală d) Tabagism e) Expunerea la RUV f) Inducerea LES Medicamente (procainamida, hidralazina, isoniazida, carbamazepina, clorpromazina, metildopa, chinidina, salazosulfapiridina, Mtx) g) Stres psihologic h) Stres fizic 1- da 2 - nu
39.	Alimentație bogată în 1 - carne 2 - fructe 3 - făinoase 5 - lactate 4 - pește
40.	Ați fost în ultimele 12 luni internat din cauza LES? 1 - da, - zile, secția - 2 - nu
41.	Luna internării 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12
42.	Numărul de zile în total lipsă de la muncă sau activități datorate LES în ultimele 12 luni -
43.	Indicele masei corporale: Înălțimea - m, Greutatea - kg
44.	a) Subponderal (sub 18,5 kg/m ²) d) Obezit. gr. I (30-34,9)
45.	b) Normal (18,5-24,9) e) Obezit. gr. II (35-39,9)
46.	c) Preobez (25-29,9) f) Obezit. gr. III (peste 40)
47.	Menopauza 1 - da 2 - nu Vârsta menopauzei precoce ani
48.	Sarcina și sechelele sarcinii: naștere normală 1- da, 2 - nu
49.	avort spontan, 1 - da, 2 - nu
50.	sarcină stagnată 1 - da, 2 - nu
51.	copil mic 1 - da, 2 - nu
52.	altele 1 - da, 2 - nu
53.	Comorbidități: Osteoporoză (densitometrie) 1 - da, vârsta stabilirii 2 - nu
54.	Diabet zaharat 1 - da, vârsta stabilirii 2 - nu
55.	Afectarea glandei tiroide 1 - da, vârsta stabilirii 2 - nu
56.	HTA 1 - da, vârsta stabilirii 2 - nu
57.	Sjogren 1-da, virsta stabilirii 2 - nu
58.	Raynaud 1-da, virsta stabilirii 2 - nu
59.	Sindrom antifosfolipidic secundar 1 - da, vârsta stabilirii 2 - nu
60.	Anemia 1 - da a) bolii cronice b) Fe, c) hemolitică 2 - nu
61.	Doza GCS administrată la momentul adresării (mg):
62.	Puls terapie cu GCS: 1 - da, de câte ori , când doza 2 - nu
63.	Doza cumulativă GCS (mg)
64.	Tratament administrat:
65.	Cyclofosfamidă: 1 - da, prezent/ trecut/ la debut, durata doza 2 - nu
66.	Heparine 1 - da, prezent/ trecut/ la debut, durata 2 - nu
67.	Aspirina 1 - da, prezent/ trecut/ la debut, durata 2 - nu
68.	RAINS 1 - da, prezent/ trecut/ la debut, durata 2 - nu
69.	Ca Vit D3 1 - da, prezent/ trecut/ la debut, durata 2 - nu
70.	Plaquenil 1 - da, prezent/ trecut/ la debut, durata doza, 2 - nu
71.	Micofenolat de mofetil Biologice Altele
72.	Parametri de laborator la momentul vizitei:
73.	Hb - Luecocyte - Trombocyte - VSH - Creatinina - Clearance-ul creatininei -
74.	C3 - C4 -
75.	PCR Colesterol 1 - norma < 5 ; 2 - > 5
76.	LDL 1 $< 2,6$ norma 2 $> 2,6$ Trigliceride 1 $> 2,0$; 2 $< 2,0$

77.	HDL 1 >1,0 norma 2 <1,0 Glucoza serică 1 - norma < 5.0 2 > 5.0	
78.	Anti ADNds - ANA IgG -	
79.	Simptomatic 1 - da (specifică punctul următor)	2 - nu
80.	Sistemul respirator Tuse neproductivă de durată (săpt./luni) 1 - da, de când ori/an -	2 - nu
81.	Durere acută la inspir profund 1 - da,	2 - nu
82.	Dispnee/tahipnee inexplicabilă 1 - da,	2 - nu
83.	Hemoptizie 1 - da, când- de câte ori -	2 - nu
84.	Inspecție (căile aeriene superioare): Voce răgușită 1 - da,	2 - nu
85.	Faringită 1 - da, 2 - nu	
86.	Tonzilită 1 - da, 2 - nu	
87.	Percuția: Sindrom de condensare pulmonară 1 - da, 2 - nu	
88.	Ridicarea limitei inferioare a plămânilor 1 - da, 2 - nu	
89.	Auscultație: Crepitații nesonore la sfârșitul inspirației 1 - da,	2 - nu
90.	Frotație plurală 1 - da, 2 - nu	
91.	Radiografia cutiei toracice: Pneumonită lupică acută 1 - da, 2 - nu	
92.	Pleurezie exudativă uni/bilateral (de subliniat) 1 - da, când - de câte ori -	2 - nu
93.	Vasculită pulmonară 1 - da,	2 - nu
94.	Fibroză pulmonară 1 - da,	2 - nu
95.	Hipertensiune pulmonară 1 - da	2 - nu
96.	Trombembolie pulmonară 1 - da, când - de câte ori -	2 - nu
97.	Spirografia: Disfuncție restrictivă 1 - da,	2 - nu
98.	Disfuncție obstructivă 1 - da,	2 - nu
99.	Disfuncție mixtă 1 - da	2 - nu
100.	Factorul de transfer al gazelor (DLCO) 1 - normală, 2 - scăzută	
101.	Puls-oximetria (SaO2) 1 - normală (98%) 2 - scăzută	
102.	CT: Infiltrete tip "sticlă mată" 1 - da,	2 - nu
103.	Fibroză interstițială 1 - da	2 - nu
104.	EcoCG: HTP 1-da, mmHg-	2 - nu
105.	SLICC, 2012 anexa	
106.	SLICC DI (de la debut până în prezent)	
107.	SLAM (în ultima lună)	
108.	SLEDAI a) precedent b) prezent	
109.	SELENA exacerbare 1 - da a) ușoară/moderată (sub 3 p) b) severă (peste 12 p)	2 - nu
110.	PSQ III Satisf. gen	
111.	Calitatea tehnică	
112.	Aspecte interpersonale	
113.	Comunicare	
114.	Aspecte financiare	
115.	Timp petrecut cu medicul	
116.	Acces/disponibilitate/confort	
117.	GWB indicele anexa	
118.	a) 0 - 60 sufer. severă b) 61-72 stres moder. c) 73-110 extrem de bine	
119.	VAS fatigabilitate -	
120.	MGA -	
121.	SGRQ: Sy - Act - Imp - Tot -	
122.	Borg dispnee	
123.	6MWT	

Indicele de activitate a bolii SLEDAI

Manifestări	Definiție	Puncte
Convulsii	Recent instalate, excludere cauze metabolice, infecțioase și medicamentoase	8
Psihoze	Dereglarea capacității de a efectua acțiuni în regim normal, a înțelege realitatea, halucinații, scăderea capacității de asociere, gândire stranie, comportament dezorganizat, de exclus uremia	8
Sindrom cerebral organic	Schimbarea logicii, orientării în spațiu, memoriei și capacității intelectuale, incapacitatea de concentrare, vorbă fără legătură, insomnie/ somnolență de zi, creșterea activității psihomotorii	8
Afectare oculară	Exudat seros, sau hemoragie, nevrita n. optic, de exclus HTA	8
Neuropatii craniene	Neuropatie craniană senzitivă/motorie recent instalată	8
Cefalee	Pronunțată, persistentă, poate fi migrenoasă, ce nu răspunde la analgezice opioide	8
Dereglarea circulației creierului	AVC recent, în condițiile excluderii cauzelor aterosclerotice	8
Vasculite	Ulcere, gangrenă, noduli dureroși falangieni, infarcte periunghiale	8
Artrite	> de 2 articulații cu semne de inflamație, tumefiere	4
Miozite	Dureri musculare proximale, slăbiciune asociată cu creșterea creatinfosfochinazei sau date ale electromiografiei/biopsiei	4
Cilindrurie	Cilindri granuloși sau eritrocitari	4
Hematurie	> 5 eritrocite c/v excluzând infecțiile și alte cauze	4
Proteinurie	> 0,5 g/l în 24h	4
Piurie	> 5 leucocite în c/v cu excluderea infecțiilor	4
Erupții cutanate	Erupții cu caracter inflamator	2
Alopecie	Creșterea focarelor sau căderea difuză a părului	2
Ulcere a mucoaselor	Orale și/sau nazale	2
Pleurită	Durere pleurală în cutia toracică, îngroșarea pleurei	2
Pericardită	Depistată auscultativ, ECG, EcoCG	2
Hipocomplementemie	↓C3,C4,CH50 sub limita inferioară de referință a laboratorului	2
Anti-ADNs	Peste valoarea de referință laboratorului	2
Febră	> 38 C, excluderea infecțiilor	1
Trombocitopenie	< 100.000 mmc, excluderea cauzelor medicamentoase	1
Leucopenie	<3000 leucocite mmc, excluderea cauzelor medicamentoase	1

Notă: Se calculează punctajul total. Vor fi evaluate modificările apărute în ultimele 10 zile. Scorul maxim este 105, rareori evaluările depășesc 40 puncte.

Indicele de măsurare a activității bolii SLAM

Parametrii evaluați	Modificări	Puncte
Scădere ponderală	Nu este	0
	Ușoară spre moderată (1-10%)	1
	Severă (> 10%)	3
Fatigabilitate	Nu este	0
	Ușoară spre moderată (nu limitează activitatea)	1
	Severă (limitează activitatea)	3
Febră	Nu este	0
	37.5 - 38.5°C	1
	> 38.5°C	3
Ulcere orale/nazale, eritem periunghial, rash malar, fotosensibilitate, infarcte periunghiale	Absente	0
	Prezente	1
Alopecie	Nu este	0
	Cicatricială	1
	Spontană	2
Rash eritematos, maculopapular sau DLE, sau lupus profundus sau bulos	Absent	0
	< 20% BSA	1
	20-50% BSA	2
	> 50%	3
Vasculită (leucocitoclastică, urticarie, purpură palpabilă, livedo reticularis, ulcere sau paniculită)	Nu este	0
	< 20% BSA	1
	20-50% BSA	2
	> 50%	3
Corpusculi citoizi	Absenți	0
	Prezenți dar moderat	1
	Acuitatea vizuală < 20/200	3
Hemoragii (retiniene sau coroidale) sau episclerită	Absente	0
	Prezentă dar ușoară	1
	Acuitatea vizuală < 20/200	3
Papillitis sau pseudotumor cerebr.	Absent	0
	Prezent dar ușoară	1
	Acuitatea vizuală < 20/200	3
Limfadenopatii	Nu este	0
	Palpabili	1
	> 1 x 1.5 cm	2
Hepatomegalie sau splenomegalie	Nu este	0
	Palpabilă la inspirație	1
	Palpabilă fără inspirație	2

Efuzie și/sau pleurită	Absentă	0
	Dispnee sau durere doar la provocare, examen normal	1
	Dispnee sau durere la efort, diminuarea sunetelor respiratorii, matitate în lobii inferiori	2
	Dispnee în repaus, diminuarea sunetelor respiratorii, matitate în lobii medii și inferiori	3
Pneumonită	Nu este	0
	Doar la Rx	1
	Dispnee la efort	2
	Dispnee în repaus	3
Sindrom Raynaud	Absent	0
	Prezent	1
Hipertensiune	Absentă	0
	diastolic 90-104 mm Hg	1
	diastolic 105-115 mm Hg	2
	diastolic > 115 mm Hg	3
Cardită	Absentă	0
	la ECG, frotăție sau EcoCG; simptome abs.	1
	Dureri în piept sau aritmie	2
	Miocardită și hemodinamică compromisă sau aritmie	3
Dureri abdominale (serozită, ischemie intestinală, pancreatită)	Nu este	0
	ușoare (acuze)	1
	moderate (limitare)	2
	severe (semne, ascită)	3
Semne de AVC	Absente	0
	Unic AVC ischemic tranzitor	1
	Multiple AVC sau mononeuritis multiplex, coree, neuropatie cranială	2
	AVC /mielită, ocluzie vasculară retinală	3
Convulsii	Nu este	0
	1-2 luni	1
	> 2 luni	2
	status epilepticus	3
Disfuncție corticală	Nu este	0
	Depresie ușoară, dereglări de personalitate sau disfuncții cognitive	1
	Depresie severă, disfuncții cognitive limitante	2
	Psihoză, demență, coma	3
Cefalee (inclusiv migrenă)	Nu este	0
	Simptome ușoare sau semne neurologice tranzitorii	1
	Interferează cu activitatea normală	2
	Incapacitantă, meningită aseptică	3
Mialgie și/sau miozită	Absentă	0

	Ușoară	1
	Limitează unele activități	2
	Incapacitantă	3
Artralгии din sinovite sau tenosinovite	Absente	0
	Artralгии	1
	Inflamație obiectiv	2
	Limitarea funcției	3
Hematocritul	> 35%	0
	30-35%	1
	25-29.9%	2
	< 25%	3
Leucocite	> 3,500 per L	0
	2,000 - 3,500 per L	1
	1,000 - 2,000 per L	2
	< 1,000 per L	3
Limfocite	1,500 - 4,000 per L	0
	1,000 - 1,499 per L	1
	500 - 999 per L	2
	< 500 per L	3
Trombocite	> 150,000 per L	0
	100,000 - 150,000 per L	1
	50,000 - 99,999 per L	2
	< 50,000 per L	3
VSH (metoda Westergren)	< 25 mm/h	0
	25-50 mm/h	1
	51-75 mm/h	2
	> 75 mm/h	3
Creatinina serică sau clearance-ul creatininei	0.5 - 1.3 mg/dL; 80-100% clearance-ul creatininei normal	0
	1.4 - 2.0 mg/dL; 60-79% clearance-ul creatininei normal	1
	2.1 - 4.0 mg/dL; 30-60% clearance-ul creatininei normal	2
	> 4 mg/dL; < 30% clearance-ul creatininei normal	3
Sediment urinar	Normal	0
	6-10 Er sau Le în c/v; sau 1-3 cilindri granulari în c/v; sau 1-2 + proteinurie; sau < 0.5 g/L proteine în urina de 24 h	1
	11-25 Er sau Le în c/v; sau > 3 cilindri granulari în c/v; sau 3-4 + proteinurie; sau 0.5-3.5 g/L proteine în urina de 24 h	2
	>25 Er sau Le în c/v; sau > 4 + proteinurie; sau > 3.5 g/L proteine în urina de 24 h	3

Indicele de lezare a organelor SLICC/ACR Damage Index

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

Notă: Sunt evaluate modificări apărute în ultimele 6 luni la nivelul a 12 organe și sisteme, scorul maxim este 47, rareori însă depășește 12 puncte. Creșterea lui în timp se corelează cu prognosticul și mortalitatea pacienților.

Indexul de Comorbiditate Charlson

Vârsta
☐ <50 ☐ 50-59 ☐ 60-69 ☐ 70-79 ☐ 80-89 ☐ 90-99
1- SIDA (Nu doar HIV pozitiv)
☐ DA ☐ NU
2 - Infarct miocardic (istoric, nu doar ECG modificări)
☐ DA ☐ NU
3 - Insuficiență cardiacă congestivă
☐ DA ☐ NU
4 - Boală vasculară periferică (inclusiv anevrism de aortă ≥ 6 cm)
☐ DA ☐ NU
5 - Demență
☐ DA ☐ NU
6 - Boală pulmonară cronică
☐ DA ☐ NU
7 - Boala țesutului conjunctiv
☐ DA ☐ NU
8 - Boala ulceroasă
☐ DA ☐ NU
9 - Boală renală moderată sau severă
☐ DA ☐ NU
10 - Leucemie (acută sau cronică)
☐ DA ☐ NU
11 - Limfom malign
☐ DA ☐ NU
12 - Tumori maligne solide
☐ Cu metastaze ☐ Fără metastaze (Exclude dacă > 5 ani de la diagnostic, excepție neoplasm malign al pielii) ☐ NU
13 - Boală cerebrovasculară
☐ Hemiplegie ☐ Fără hemiplegie ☐ NU
14 - Boală hepatică
☐ Moderată sau severă ☐ Ușoară (Inclusiv hepatita cronică) ☐ NU
15 - Diabet
☐ Cu afectare de organe țintă (Retinopatie, neuropatie, nefropatie)
☐ Fără afectare de organe țintă (Exclude diabetul controlat doar prin dietă) ☐ NU

Nota: evaluarea impactului comorbidităților sau dacă pacientul va trăi suficient de mult pentru a beneficia de o anumită măsură de screening sau intervenție medicală. Pentru vârsta cuprinsă între 50-59 ani se adaugă la scorul total un punct, pentru 60-69 ani - 2 puncte, 70-79 ani - 3 puncte, iar pentru vârsta între 80 și 89 ani - 4 puncte

Formularul de efectuare a testului de mers timp de 6 minute (6MWT)

Numele pacientului: _____

Data: _____

Numărul de cercuri: _____

Gender: M F Vârsta: _____ Rasa: _____ Înălțimea: _____ metri

Greutatea: _____ kg Tensiunea arterială: _____ / _____

Medicația primită înainte de test (doza și timpul): _____

Necesitate de oxigen în timpul testului: Nu Da, flux _____ L/min,

	Început	Sfârșitul testului
Timp	____:____	____:____
FCC b/min	_____	_____
Dispnee	_____	_____ (scala Borg)
Fatigabilitate	_____	_____ (scala Borg)
SpO ₂	_____ %	_____ %

Stopat sau pauză înainte de 6 minute? Nu Da, motivul: _____

Alte simptome la sfârșitul exercițiului: angină, vertije, dureri de sold, picior sau călcâi

Numărul de cercuri: _____ (×60 meters) + cercul final parțial: _____ metri =

Distanța totală parcursă în 6 minute: _____ metri

Distanța prezisă: _____ metri Procentul prezis: _____ %

Comentarii:

Interpretare:

Scala de dispnee Borg

0	Fără dispnee	
0.5	Foarte, foarte ușoară (abia perceptibilă)	
1	Foarte ușoară	
2	Ușoară	
3	Moderată	<u>Nivelul exercițiului fizic</u>
4	Oarecum severă	
5	Severă	
6		
7	Foarte severă	
8		
9	Foarte, foarte severă (aproape maximă)	
10	Maximală	

Indicele Bunăstării Generale (GWB)

1. Cum v-ați simțit în general în decursul ultimei luni?

Excelent.....	☐ 5
Foarte bine.....	☐ 4
Bine.....	☐ 3
Și bine, și rău.....	☐ 2
Rău.....	☐ 1
Foarte rău.....	☐ 0
2. Cât de frecvent ați fost deranjat de vreo boală sau durere în decursul lunii trecute?

În fiecare zi	☐ 0
Aproape în fiecare zi.....	☐ 1
Aproximativ jumătate de timp.....	☐ 2
Acum și mai devreme, dar mai puțin de jumătate de timp.....	☐ 3
Rar.....	☐ 4
Deloc.....	☐ 5
3. V-ați simțit deprimat în ultima lună?

Da – până la punctul că simt că vreau să-mi curm viața.....	☐ 0
Da – până la punctul că nu-mi mai pasă de nimic.....	☐ 1
Da – foarte deprimat aproape în fiecare zi.....	☐ 2
Da – destul de deprimat majoritatea timpului.....	☐ 3
Da – puțin deprimat.....	☐ 4
Nu – niciodată nu sunt deprimat.....	☐ 5
4. Ați avut control deplin asupra comportamentului Dvs., gândurilor, emoțiilor sau sentimentelor pe parcursul ultimei luni?

Da, cu siguranță a fost așa.....	☐ 5
Da, în majoritatea timpului.....	☐ 4
În general așa.....	☐ 3
Nu prea bine	☐ 2
Nu, eu sunt oarecum tulburat	☐ 1
Nu, eu sunt foarte tulburat	☐ 0
5. Ați fost deranjat de nervozitate sau de „nervi” în ultima lună?

Extrem – până la punctul în care nu am putut lucra	☐ 0
Foarte mult.....	☐ 1
Un pic	☐ 2
Suficient pentru a mă deranja.....	☐ 3
Puțin de tot	☐ 4
Deloc.....	☐ 5
6. Cât de multă energie sau vitalitate ați avut sau ați simțit în ultima lună?

Foarte plin de energie.....	☐ 5
Energie de cele mai multe ori.....	☐ 4
Nivelul vitalității a variat puțin.....	☐ 3
În general, nivel redus de energie.....	☐ 2
Nivel scăzut de energie în majoritatea timpului.....	☐ 1
Fără energie, mă simt măcinat	☐ 0
7. V-ați simțit descurajat pe parcursul lunii trecute?

Niciodată în acest timp.....	☐ 5
Puțin în această perioadă.....	☐ 4
Uneori în acest timp.....	☐ 3

- O parte bună din timp..... ☐ 2
Majoritatea timpului..... ☐ 1
Tot timpul..... ☐ 0
8. Ați fost, în general, tensionat în timpul ultimei luni?
Da, extrem de tensionat în majoritatea timpului..... ☐ 0
Da – foarte tensionat..... ☐ 1
Nu sunt tensionat, dar simt o anumită tensiune în majoritatea timpului..... ☐ 2
Am simțit un pic de tensiune de câteva ori..... ☐ 3
Nivelul meu de tensiune a fost scăzut..... ☐ 4
N-am simțit nici un fel de tensiune..... ☐ 5
9. Cât de fericit, satisfăcut ați fost în viața personală pe parcursul ultimei luni?
Foarte fericit – nu s-ar putea să fiu mai fericit sau mulțumit..... ☐ 5
Foarte fericit de cele mai multe ori..... ☐ 4
În general satisfăcut și mulțumit..... ☐ 3
Uneori fericit, alteori nefericit..... ☐ 2
În general, nesatisfăcut și nefericit..... ☐ 1
Foarte nefericit în majoritatea timpului..... ☐ 0
10. V-ați simțit destul de sănătos pentru a realiza lucruri pe care le-ați dori să le faceți sau ați avut de a face în cursul ultimei luni?
Da, cu siguranță..... ☐ 5
Majoritatea timpului..... ☐ 4
Problemele de sănătate m-au limitat la câteva lucruri importante..... ☐ 3
Am fost doar destul de sănătos pentru a avea grijă de mine..... ☐ 2
Am nevoie de ajutor pentru a-mi purta de grijă..... ☐ 1
Am nevoie de cineva să mă ajute cu cele mai multe sau toate lucrurile pe care le-am avut de a face..... ☐ 0
11. V-ați simțit atât de trist, descurajat, fără speranță sau au avut loc atât de multe probleme că v-ați întrebat dacă a fost ceva util în timpul ultimei luni?
Extrem de mult la punctele menționate mai sus..... ☐ 0
Foarte mult..... ☐ 1
Destul de puțin..... ☐ 2
Uneori suficient pentru a mă deranja..... ☐ 3
Puțin..... ☐ 4
Deloc..... ☐ 5
12. V-ați simțit revigorat și odihnit pe parcursul lunii trecute?
Niciodată..... ☐ 0
Puțin timp..... ☐ 1
O parte din timp..... ☐ 2
O mare parte de timp..... ☐ 3
Majoritatea timpului..... ☐ 4
Tot timpul, permanent..... ☐ 5
13. Ați fost îngrijorat sau ați avut orice temeri cu privire la sănătatea Dvs. în decursul ultimei luni?
Deosebit de mult..... ☐ 0
Foarte mult..... ☐ 1
Destul de puțin..... ☐ 2
Uneori, dar nu des..... ☐ 3
Practic niciodată..... ☐ 4
Deloc..... ☐ 5
14. Ați avut vreun motiv să vă întrebați dacă v-ați pierdut mintea sau să pierdeți controlul

asupra modului în care acționați, vorbiți, gândiți, simțiți sau ați avut probleme de memorie pe parcursul ultimei luni?

- Deloc ☐ 5
- Doar puțin..... ☐ 4
- Uneori, dar nu într-atât cât să mă îngrijorez..... ☐ 3
- Uneori și am fost puțin îngrijorat..... ☐ 2
- Uneori și sunt destul de îngrijorat..... ☐ 1
- Da, foarte mult și sunt foarte îngrijorat..... ☐ 0
15. Viața mea de zi cu zi în ultima lună a fost plină de lucruri interesante pentru mine ?
- Niciodată ☐ 0
- Puțin timp..... ☐ 1
- Uneori ☐ 2
- O mare parte din timp..... ☐ 3
- Majoritatea timpului..... ☐ 4
- Totdeauna ☐ 5
16. V-ați simțit activ și viguros sau plictisit și lent în ultima lună?
- Foarte activ și viguros în fiecare zi ☐ 5
- În majoritatea timpului activ și viguros, niciodată plictisit și lent..... ☐ 4
- Destul de activ, energic – rareori plictisit, lent..... ☐ 3
- Destul de plictisit, lent – rareori activ, energic ☐ 2
- Cel mai des plictisit, lent – niciodată cu adevărat activ, energic..... ☐ 1
- Foarte plictisit, lent în fiecare zi..... ☐ 0
17. Ați fost neliniștit, îngrijorat sau supărat în decursul ultimei luni?
- Extrem de mult – până la punctul de a fi bolnav sau aproape bolnav..... ☐ 0
- Foarte mult ☐ 1
- Destul de puțin..... ☐ 2
- Uneori – suficient pentru a mă deranja..... ☐ 3
- Puțin ☐ 4
- Deloc ☐ 5
18. Ați fost emoțional stabil și sigur pe sine pe parcursul lunii trecute?
- Niciodată ☐ 0
- Puțin timp..... ☐ 1
- Uneori ☐ 2
- O mare parte din timp..... ☐ 3
- Majoritatea timpului..... ☐ 4
- Tot timpul..... ☐ 5
19. V-ați simțit relaxat, ușor sau încordat, constrâns sau blocat în decursul ultimei luni?
- M-am simțit relaxat și cu ușurință întreaga lună ☐ 5
- M-am simțit relaxat și cu ușurință majoritatea timpului..... ☐ 4
- În general, m-am simțit relaxat, dar uneori foarte încordat..... ☐ 3
- În general, m-am simțit încordat, uneori relaxat..... ☐ 2
- M-am simțit încordat, constrâns blocat majoritatea timpului..... ☐ 1
- M-am simțit încordat tot timpul..... ☐ 0
20. V-ați simțit vesel, cu inima ușoară pe parcursul lunii trecute?
- Niciodată..... ☐ 0
- Puțin timp..... ☐ 1
- Uneori ☐ 2
- O mare parte din timp..... ☐ 3
- Majoritatea timpului..... ☐ 4
- Tot timpul..... ☐ 5

21. V-ați simțit obosit, măcinat sau epuizat în cursul lunii trecute?
- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| Niciodată | ☐ 5 |
| Puțin timp | ☐ 4 |
| Uneori | ☐ 3 |
| O mare parte din timp | ☐ 2 |
| Majoritatea timpului | ☐ 1 |
| Tot timpul | ☐ 0 |
22. Ați fost sau v-ați simțit sub orice tip de presiune, stres pe parcursul ultimei luni?
- | | |
|---|----------------------------|
| Da, aproape mai mult decât puteam suporta sau de a sta..... | ☐ 0 |
| Da, puțin mai multă presiune..... | ☐ 1 |
| Da, uneori mai mult decât de obicei..... | ☐ 2 |
| Da, uneori, dar ceva obișnuit..... | ☐ 3 |
| Da, puțin..... | ☐ 4 |
| Deloc | ☐ 5 |

Scala include atât întrebări pozitive, cât și negative, acestea acoperind șase dimensiuni: anxietate, depresie, starea generală de sănătate, bunăstare, autocontrol și vitalitate. Interpretarea rezultatelor se face în baza unui scor general de la 0 la 110 de puncte sau secționat în 3 niveluri de stres: 0-60 – puncte, suferință/stres sever/ă; 61-72– suferință/stres moderat/ă și 73-110 de puncte – stare de bine.

Chestionar Respirator Sf. George**ST. GEORGE'S RESPIRATORY QUESTIONNAIRE (SGRQ)**

Acest chestionar este conceput pentru a ne ajuta să înțelegem mai bine modul în care dispneea vă deranjează și cum vă afectează viața. Noi îl folosim pentru a afla care aspecte ale bolii dumneavoastră vă provocă cele mai multe probleme.

Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să puneți întrebări, dacă nu înțelegeți ceva. Nu pierdeți prea mult timp pentru a decide cu privire la răspunsurile dumneavoastră.

Înainte de completarea chestionarului:

Vă rugăm să bifați casuța, care descrie sanatatea dumneavoastră curentă:

foarte bună bună nu prea bună rea foarte rea

☐☐☐☐☐

Copyright reserved
P.W. Jones, PhD FRCP
Professor of Respiratory Medicine,
St. George's University of London,
Jenner Wing,
Cranmer Terrace,
London SW17 ORE, UK.

Tel. +44 (0) 20 8725 5371
Fax +44 (0) 20 8725 5955

St. George's Respiratory Questionnaire

PARTEA 1

Întrebări despre cât de multe probleme respiratorii ați avut în ultimele 3 luni.

Vă rugăm să bifați (x) una din căsuțe, pentru fiecare răspuns:

	Majoritate a zilelor din săptămână	Câteva zilele din săptămână	Câteva zilele pe lună	Numai la infecții respiratorii	Nu am avut probleme respiratorii
1. Pe parcursul ultimelor 3 luni, am tușit:	☐	☐	☐	☐	☐
2. Pe parcursul ultimelor 3 luni, a crescut expectorația (sputa):	☐	☐	☐	☐	☐
3. Pe parcursul ultimelor 3 luni, am avut dificultăți de respirație:	☐	☐	☐	☐	☐
4. Pe parcursul ultimelor 3 luni, am avut accese de dispnee:	☐	☐	☐	☐	☐
5. Pe parcursul ultimelor 3 luni, câte accese severe sau foarte neplăcute de dispnee ați avut?					

Bifați un singur răspuns:

- Mai mult de 3 accese ☐
- 3 accese ☐
- 2 accese ☐
- 1 acces ☐
- 0 accese ☐

6. Cât timp a durat ultimul, cel mai sever, acces de dispnee?
(Treceți la întrebarea 7 dacă nu ați avut accese severe)

Bifați un singur răspuns:

- O săptămână sau mai mult ☐
- 3 sau mai multe zile ☐
- 1 sau 2 zile ☐
- Mai puțin de 1 zi ☐

7. Pe parcursul ultimelor 3 luni, într-o săptămână obișnuită, câte zile bune (cu probleme toracice mici) ați avut?

Bifați un singur răspuns:

- Fără zile bune ☐
- 1 sau 2 zile bune ☐
- 3 sau 4 zile bune ☐
- aproape fiecare zi a fost bună ☐
- fiecare zi a fost bună ☐

8. Dacă aveți o respirație șuierătoare, este mai gravă dimineața?

Bifați un singur răspuns:

- Nu ☐
- Da ☐

PARTEA 2

Secțiunea 1

Cum ați descrie problema dumneavoastră respiratorie?

Bifați un singur răspuns:

Problema cea mai importantă pe care o am ☐

Îmi provoacă destul de multe probleme ☐

Îmi provoacă uneori probleme ☐

Nu-mi cauzează nici o problemă ☐

Ați fost vreodată angajat la biroul ocupării forței de muncă?

Bifați un singur răspuns:

Problemele mele respiratorii m-au făcut să renunț definitiv la serviciu ☐

Problemele mele respiratorii interferează cu munca mea sau m-au făcut să-mi schimb serviciul ☐

Problemele mele respiratorii nu-mi afectează munca ☐

Secțiunea 2

Întrebări despre ce activități, de obicei, vă fac să aveți dificultăți de respirație în aceste zile.

Bifați fiecare căsuță care se referă la starea dvs. din ultimele zile:

Adevărat/ Fals

Ședere pe scaun sau culcat ☐

Îmbrăcare sau spălare ☐

Mers pe jos în apropierea case ☐

Mers pe jos pe loc drept ☐

Urcatul scărilor ☐

Mers pe jos la deal ☐

În timpul sportului sau exercițiilor ☐

Secțiunea 3

Întrebări referitoare la tusea și dispneea dvs. din ultimele zile.

Bifați fiecare căsuță care se referă la dvs. în ultimele zile:

Adevărat /Fals

Tuse mea îmi provoacă durere ☐

Tuse mea mă obosește ☐

Nu-mi ajunge aer când vorbesc ☐

Nu-mi ajunge aer când mă aplec ☐

Tuse sau dispneea imi dereglează somnul ☐

Mă epuizez ușor ☐

Secțiunea 4

Întrebări despre ce alte probleme respiratorii v-au mai putut deranja în aceste zile.

Bifați fiecare căsuță care se referă la dvs. în ultimele zile:

Adevărat / Fals

Tusea sau dispneea mea mă face să mă simt jenat în public ☐

Problemele mele respiratorii, cauzează disconfort pentru familia mea, prieteni sau vecini ☐

Îmi este frică sau intru în panică, când nu pot respira ☐

Simt că nu-mi pot controla problemele mele de respirație ☐

Nu mă aștept ca problemele mele de respirație să se amelioreze câtuși de puțin ☐

Am devenit slab sau invalid din cauza dificultății de respirație ☐

Exercițiul este periculos pentru mine ☐

Totul mi se pare un efort prea mare pentru mine ☐

Secțiunea 5

Întrebări despre tratament, dacă nu vi se administrează nici un medicament, mergeți direct la secțiunea 6.

Bifați fiecare căsuță care se referă la dvs. în ultimele zile:

Adevărat / Fals

- Medicamentul meu nu mă ajută foarte mult ☐ ☐
- Mă jenez să folosesc medicamentul meu în public ☐ ☐
- Am efecte secundare neplăcute de la medicamentul meu ☐ ☐
- Medicamentul meu interferează mult cu viața mea ☐ ☐

Secțiunea 6

Acestea sunt întrebări despre modul în care activitățile dvs. ar putea fi afectate de respirație.

Bifați fiecare căsuță care se referă la dvs. din cauza dispneei:

Adevărat / Fals

- Spălatul sau îmbrăcatul îmi iau mult timp ☐ ☐
- Eu nu pot face baie sau duș, sau îmi ia prea mult timp ☐ ☐
- Merg mai lent decât alte persoane sau mă opresc pentru a mă odihni ☐ ☐
- Așa lucru cum ar fi activitățile de gospodărie îmi iau mult timp, sau trebuie să mă opresc pentru pauze ☐ ☐
- Dacă urc un nivel de scări, trebuie să merg mai încet sau să mă opresc ☐ ☐
- Dacă mă grăbesc sau merg rapid, trebuie să mă opresc sau să încetinesc ☐ ☐
- Respirația mea mă împiedică a face lucruri, cum ar fi mersul pe jos la deal, ducerea unei genți în mână la urcatul scărilor, grădinaritul – de ex., plivitul, dansul ☐ ☐
- Respirația mea face dificilă transportarea sarcinilor grele, săpatul în grădină, mersul rapid sau mersul pe jos cu viteza de 5 km pe oră, nu pot juca tenis sau să înot ☐ ☐
- Respirația mea face dificile unele activități, cum ar fi munca manuală foarte grea, alergatul, mersul cu bicicleta, înotul sau competițiile sportive ☐ ☐

Secțiunea 7

Ne-am dori să știm cum dificultățile dvs. respiratorii vă afectează de obicei viața de zi cu zi.

Bifați fiecare căsuță care se referă la dvs. din cauza dificultăților respiratorii:

Adevărat / Fals

- Eu nu pot face sport sau juca jocuri ☐ ☐
 - Eu nu pot merge afară pentru divertisment sau recreere ☐ ☐
 - Eu nu pot ieși din casă pentru a face cumpărături ☐ ☐
 - Eu nu pot face treburile casnice ☐ ☐
 - Eu nu mă pot mișca departe de patul meu sau scaun ☐ ☐
- Vă rugăm să scrieți orice alte activități importante pe care problemele dvs. respiratorii vă pot opri să le faceți:

Acum bifați în caseta (doar una), care credeți că descrie cel mai bine modul în care vă afectează dispneea:

- Nu mă oprește să fac tot ce aș dori să fac ☐
- Mă oprește să fac unul sau două lucruri din cele ce mi-ar plăcea să fac ☐
- Mă oprește să fac majoritatea lucrurilor pe care le-aș dori să le fac ☐
- Nu pot să fac nimic din cele ce aș dori să fac ☐

Vă mulțumim pentru completarea acestui chestionar.

Înainte de a încheia, vă rugăm să verificați pentru a vedea dacă ați răspuns la toate întrebările.

Forma lungă a chestionarului de apreciere a satisfacției pacientului PSQIII

Următoarele întrebări sunt despre ceea ce simțiți în legătură cu îngrijirea medicală pe care o primiți. Citiți cu atenție fiecare întrebare, păstrând în minte îngrijirile pe care le primiți acum. Dacă nu ați primit recent o îngrijire medicală, gândiți-vă la ceea ce v-ar aștepta, dacă ați avea nevoie de îngrijire medicală astăzi. Noi suntem interesați de doleanțele dvs., cât de ferm sunteți de acord sau nu cu fiecare dintre următoarele situații, bifați o singură variantă de răspuns.

Situații		Total de acord	De acord	Nesigur	Dezacord	Dezacord total
	Dacă am nevoie de spitalizare, o pot obține fără nici o problemă	5	4	3	2	1
2.	Doctorii trebuie să fie mai obiectivi în tratarea și examinarea mea	1	2	3	4	5
3.	Sunt foarte satisfăcut de îngrijirile medicale pe care le primesc	5	4	3	2	1
4.	Uneori sunt îngrijorat în privința achitării facturilor medicale	1	2	3	4	5
5.	Este ușor pentru mine să primesc ajutor de la serviciul de urgență	5	4	3	2	1
6.	Medicii explică bine necesitatea efectuării unor anumite teste	5	4	3	2	1
7.	De obicei, aștept mult timp când sunt la cabinetul medicului	1	2	3	4	5
8.	Cred că cabinetul medicului meu îmi oferă toate serviciile pentru un tratament complet	5	4	3	2	1
9.	Medicii care mă tratează trebuie să fie mai respectuoși	1	2	3	4	5
10.	Uneori este dificil să-mi acopăr toate cheltuielile pentru îngrijiri medicale	1	2	3	4	5
11.	Îngrijirile medicale primite sunt aproape perfecte	5	4	3	2	1
12.	Uneori mă îngrijorează corectitudinea diagnosticului stabilit	1	2	3	4	5
13.	În timpul vizitei la medic întotdeauna îmi este permis să spun ceea ce cred că este important	5	4	3	2	1
14.	Sunt sigur că pot obține îngrijirile medicale necesare fără să rămân falit	5	4	3	2	1
15.	Când merg la un control medical, ei verifică amănunțit totul când mă tratează sau examinează	5	4	3	2	1
16.	Este dificil pentru mine să obțin îngrijiri medicale pe loc, imediat	1	2	3	4	5
17.	Medicii care mă tratează au un veritabil interes pentru persoana mea	5	4	3	2	1
18.	Uneori medicii folosesc termeni medicali pe care nu-i explică	1	2	3	4	5
19.	Uneori eu plec fără îngrijiri medicale, deoarece ele sunt prea scumpe	1	2	3	4	5
20.	Orarul de lucru al cabinetului medical îmi convine	5	4	3	2	1
21.	Sunt unele lucruri în sistemul medical care trebuie îmbunătățite	1	2	3	4	5
22.	Cabinetul medical trebuie să lucreze mai multe ore	1	2	3	4	5

23.	Echipa medicală care mă tratează este la curent cu ultimele inovații	5	4	3	2	1
24.	Trebuie să plătesc pentru îngrijiri medicale mai mult decât îmi pot permite	1	2	3	4	5
25.	Am acces ușor la medicii specialiști de care am nevoie	5	4	3	2	1
26.	Unii medici mă fac să mă simt prost	1	2	3	4	5
27.	Ținând cont de problemele de sănătate actuale și de viitor, mă simt protejat financiar	5	4	3	2	1
28.	Unde eu primesc îngrijiri medicale, este nevoie să aștepti mult tratamentul de urgență	1	2	3	4	5
29.	Actul medical este ca o afacere și prea impersonal față de mine	1	2	3	4	5
30.	Sistemul de sănătate din RM este în criză	1	2	3	4	5
31.	Doctorii nu mă expun niciodată riscului inutil	5	4	3	2	1
32.	Marea majoritate a plăților și asigurării medicale de care am nevoie sunt rezonabile	5	4	3	2	1
33.	În îngrijirile medicale care le primesc sunt unele lucruri care trebuie îmbunătățite	1	2	3	4	5
34.	Medicul meu mă tratează respectuos și amabil	5	4	3	2	1
35.	Uneori personalul medical este prea grăbit atunci când mă tratează	1	2	3	4	5
36.	Unii medici au lipsă de experiență în problemele mele medicale	1	2	3	4	5
37.	Locul unde îmi primesc îngrijirile medicale este comod amplasat	5	4	3	2	1
38.	Uneori medicii ignoră ceea ce le spun	1	2	3	4	5
39.	Atunci când primesc îngrijiri medicale, trebuie să fie acordată mai multă atenție confidențialității	1	2	3	4	5
40.	Dacă am o problemă medicală, pot ajunge la doctor fără probleme	5	4	3	2	1
41.	Doctorii îmi dau rar sfaturi despre modul sănătos de viață	1	2	3	4	5
42.	Ținând cont de toate lucrurile, îngrijirile medicale primite sunt excelente	5	4	3	2	1
43.	Medicii ascultă atent tot ce eu vorbesc	5	4	3	2	1
44.	Mă simt sigur și protejat financiar față de problemele medicale posibile	5	4	3	2	1
45.	Am unele dubii față de abilitatea doctorilor care mă tratează	1	2	3	4	5
46.	Doctorii de obicei petrec mult timp cu mine	5	4	3	2	1
47.	Medicii fac mereu ce-i mai bine ca să-mi păstreze liniștea	5	4	3	2	1
48.	Mi se pare greu de obținut o programare pentru asistența medicală imediată	1	2	3	4	5
49.	Sunt nesatisfăcut de unele lucruri privitor la îngrijirile medicale pe care le-am avut	1	2	3	4	5
50.	Medicii mei sunt competenți și mă tratează bine	5	4	3	2	1
51.	Pot obține îngrijiri medicale oricând am nevoie	5	4	3	2	1

APROBAT:
 Prorector pentru activitatea științifică
 USMF „Nicolae Testemițanu”
 Dr. habilitat, profesor universitar
 Gh. Rojnovanu

ACTUL nr. 20
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
 (în procesul științifico-didactic)

- 1. Denumirea ofertei pentru imlementare:** Metodă de evaluare a impactului dispneei asupra stării generale de sănătate la pacienții cu afecțiuni cronice ale căilor aeriene (SGRQ).
- 2. Autorii:** Cebanu Mariana, Mazur Minodora, Mazur-Nicorici Lucia
- 3. Numărul inovației:** 5303
- 4. Sursa de informație:** Varianta tradusă și validată a chestionarului SGRQ, elaborat de către Jones P.W., Quirk F., Baveystock C., 1991, Marea Britanie.
- 5. Unde și când a fost implementat:** În procesul didactic și activitatea științifică în IMSP Institutul de Cardiologie, secția IV – Vicii cardiace dobândite.
- 6. Eficacitatea implementării:** Se aplică efectiv în procesul didactic (cursuri și lecții practice) și cercetările științifice. Datele prezentate sunt noi și importante, ele largesc cunoștințele curente referitor la impactul patologiei pulmonare la pacienții cu lupus eritematos sistemic.
- 7. Obiecții și propuneri:** nu au fost înaintate.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, cu numărul CERTIFICATULUI de INOVATOR 5303

Șef secție

Semnătura

Știrbul Ana

Șef. Secției Inovare, marketing
și transfer tehnologic

Semnătura

Eugenia Groza

APROBAT:

Prorector pentru activitatea științifică
USMF „Nicolae Testemițanu”

Dr. habilitat, profesor universitar
Gh. Rojnovanu



ACTUE

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: Metodă de apreciere a satisfacției pacienților cu lupus eritematos sistemic și implicări pulmonare prin chestionarul PSQIII.

2. Autorii: Cebanu Mariana

3. Numărul inovației: 5304

4. Sursa de informație: Varianta modificată a chestionarului PSQ III, elaborat de Ware S și colegii săi, în anul 1976.

5. Unde și când a fost implementat: În procesul didactic la Clinica Medicală Nr.7, Departamentul Medicina Internă Nr. 3, a USMF “N. Testemițanu” din ianuarie 2013.

6. Eficacitatea implementării: Se aplică efectiv în procesul didactic (cursuri și lecții practice) și cercetările științifice la Catedrei Medicină Internă Nr. 3. Datele prezentate sunt noi și importante, ele largesc cunoștințele curente referitor la starea psihologică a pacienților cu atingeri pulmonare din cadrul lupusului eritematos sistemic.

7. Obiecții și propuneri: nu au fost înaintate.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, cu numărul CERTIFICATULUI de INOVATOR 5304

Șef catedră, profesor universitar

Semnătura

Țibîrnă Ion

/Șef Secție Inovare, marketing
și transfer tehnologic

Semnătura

Groza Eugenia

APROBAT:
Prorector pentru activitatea științifică
USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. habilitat, profesor universitar
Gh. Rojnovanu



ACTUL

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-didactic)

- 1. Denumirea ofertei pentru imlementare:** Metodă de apreciere a indicelui bunăstării psihologice generale (GWB).
- 2. Autorii:** Cebanu Mariana, Mazur-Nicorici Lucia
- 3. Numărul inovației:** 5305
- 4. Sursa de informație:** varianta modificată a chestionarului GWB elaborat în 1970 de Harold Dupuy.
- 5. Unde și când a fost implementat:** În procesul didactic la Clinica Medicală Nr. 7, Departamentul Medicină Internă Nr. 3 a USMF „Nicolae Testemițanu”, 2013.
- 6. Eficacitatea implementării:** Se aplică efectiv în procesul didactic (cursuri și lecții practice) și cercetările științifice. Datele prezentate sunt noi și importante, ele largesc cunoștințele curente referitor la starea psihologică a pacienților cu atingeri pulmonare din cadrul lupusului eritematos sistemic.
- 7. Obiecții și propuneri:** nu au fost înaintate.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, cu numărul CERTIFICATULUI de INOVATOR 5305

Șef secție, prof. universitar

Semnătura

Țibîrnă Ion

Șef. Secției Inovare, marketing
și transfer tehnologic

Semnătura

Eugenia Groza

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Numele, prenumele

Cebanu Mariana

Semnătura

Data

CURRICULUM VITAE

Nume / Prenume – Cebanu Mariana

Data și locul nașterii – 19.09.1984, r-nul Călărași, s. Sipoteni, RM

Cetățenia – Republica Moldova

Educație și formare:

2012–2015 – Studii de doctorat, specialitatea Reumatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, RM.

2009–2012 – Studii în rezidențiat, specialitatea Medicină internă, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, RM.

2003–2009 – Studii universitare, facultatea Medicină generală

Activitate profesională:

2011–2012 Medic internist de gardă, IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău.

Participări la conferințe științifice naționale și internaționale:

- Conferința Științifică Anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților. Chișinău, Republica Moldova, 2013, 2014.
- Sesiunea a XIX-a a Zilelor Medicale Balcanice și al 2-lea Congres al Medicinii de Urgență din Republica Moldova. Chișinău, Republica Moldova, 2013.
- Al 5-lea International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”, Chișinău, 2014.
- Al 9-lea European Lupus Meeting. Athens, Greece, 2014.
- European Respiratory Society Annual Congress. Barcelona, Spain, 2013.
- Al XXI-lea Congres Național de Reumatologie, București, România, 2014.

Lucrări științifice: Au fost publicate 30 de lucrări științifice la tema tezei (inclusiv 5 articole, 2 – fără coautori). Au fost autorizate 3 certificate de inovație.

Burse:

Bursa de excelență a Guvernului Republicii Moldova, 2015;

Bursa de cercetare doctorală „Eugen Ionescu” în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România, 2014.

Membru – European Respiratory Society din 2013

Limbi cunoscute: româna – C2, rusa – C2, franceza – B1, engleza – B1

Date de contact: Republica Moldova, MD 2072, Chișinău, USMF „Nicolae Testemițanu”, Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165. Telefon de serviciu: (+373) 22 256 153, GSM (+373) 69534554.

E-mail: cebanu.marianna@gmail.com

