

**Școala doctorală în domeniul Științe medicale**

Cu titlu de manuscris  
C.Z.U.: 616.5-002.525.2-031.81-02-092-08

**GARABAJIU Maria**

**CARACTERISTICA CLINICĂ ȘI SEROLOGICĂ A LUPUSULUI ERITEMATOS  
SISTEMIC PRECOCE**

**321.04 - REUMATOLOGIE**

**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2019**

Teza a fost elaborată în Departamentul Medicină Internă, Disciplina medicină internă-semiologie, Disciplina cardiologie, la baza clinică a IMSP Institutul de Cardiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

**Conducător**

Mazur-Nicorici Lucia  
dr. hab. șt. med., conf.univ.

**Membrii comisiei de îndrumare:**

Mazur Minodora  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Revenco Ninel  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Sadovici-Bobeică Victoria  
dr. șt. med., asist. univ.

Susținerea va avea loc pe 19.03.2020, ora 14.00, în incinta USMF ”Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 04.02.2020, proces-verbal nr. 5.

**Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:**

***Președinte:***

Groppa Liliana  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

***Membrii:***

Revenco Ninel  
dr. hab. șt. med., prof. univ.  
Moșneaga Marigula  
dr. șt. med., conf. univ.  
Ghindă Sergiu  
dr. hab. șt. med., prof. cercet.  
Cobeț Valeriu  
dr. hab. șt. med., prof. univ.  
Popa Sergiu  
dr. șt. med., conf. univ.

Autor  
Garabajiu Maria

**Introducere.** Cunoașterea particularităților lupusului eritematos sistemic (LES) precoce este o problemă prioritară în evoluția bolii. Evidențierea simptomelor la debutul maladiei, precum și dinamica și consecutivitatea apariției lor sunt fundamentale pentru diagnosticul precoce și pronosticul favorabil. În literatura de specialitate au fost prezentate date care elucidează semnele și simptomele caracteristice pentru perioada precoce a LES, anume primii 2 ani de la stabilirea diagnosticului, dar în studii mici, cu rezultate contradictorii, pe etnii mai cu seamă din America de Sud. În literatura de specialitate analizată am constatat că criteriile imunologice pot fi depistate la pacienți cu 5 ani înaintea stabilirii diagnosticului. Rezultatele publicate în literatura disponibilă nu relevă etapizarea simptomatologiei conform consecutivității apariției ei în faza timpurie a maladiei până la stabilirea diagnosticului și în primii ani de boală.

**Datele panoramei în domeniul de cercetare a problemei.** Rezultatele investigațiilor recente în domeniu sugerează o incidență și prevalență globală a LES variată, estimată în America de Nord la 23,2/100 000 de persoane-ani și respectiv 241/100 000 de persoane, în timp ce datele cele mai reduse ale incidenței au fost raportate în Africa și Ucraina (0,3/100 000 de persoane-ani), iar cea mai mică prevalență a fost în Australia de Nord (0 cazuri într-un eșantion de 847 de persoane) [5]. Raportul de incidență femei-bărbați variază odată cu vârsta și reprezintă, conform ultimelor date, 7-15:1 la adulți și 3-5:1 la copii [1]. Îmbunătățirea criteriilor de diagnostic al maladiei pe parcursul ultimelor decenii prin revizuirea criteriilor ACR în 1997 și a introducerii criteriilor SLICC 2012 a rezultat în identificarea mai eficientă a pacienților cu lupus [8]. Totodată, vectorul cercetărilor din ultimii ani a fost îndreptat spre studierea manifestărilor clinice și imunologice de debut ale LES, dar și în primii ani ai bolii cu scopul îmbunătățirii criteriilor de clasificare a maladiei, odată cu creșterea sensibilității, dar și specificității lor, pentru a reduce timpul de stabilire a diagnosticului. Astfel, timpul de stabilire a diagnosticului s-a redus în ultimele decenii de la 50 de luni, pentru anii 2000, până la 12-20 de luni pentru ultimul deceniu [3,6]. Perioada cea mai scurtă declarată în literatură pe parcursul ultimilor ani într-o cohortă italiană a constituit 9 luni [2]. Cu scopul stabilirii diagnosticului cât mai timpuriu și ulterior pentru alegerea tacticii de tratament necesar la etapa actuală și pentru managementul corect al maladiei, în cercetările din ultimii ani există o tendință de apreciere a caracteristicilor maladiei precoce și manifestărilor de debut al lupusului. Cele enunțate mai sus au servit drept reper pentru inițierea unei cercetări complexe asupra manifestărilor maladiei precoce la pacienții cu LES și baza de realizare a unui studiu descriptiv, care ar permite particularizarea manifestărilor clinice și imunologice inițiale la pacienții cu LES din Republica Moldova pentru îmbunătățirea și reducerea timpului de diagnostic al maladiei și intervenția prin tratamente optime cu scopul de a favoriza pronosticul la acești pacienți.

**Scopul** cercetării a fost evaluarea manifestărilor clinice și imunologice ale lupusului precoce în raport cu lupusul constituit pentru elaborarea conduitei optime a pacienților.

Pentru realizarea scopului ne-am trasat următoarele **obiective**:

1. Estimarea simptomelor care au precedat LES.
2. Evidențierea consecutivității apariției semnelor clinice în LES precoce.
3. Aprecierea activității bolii, lezării organice și calității vieții la pacienții cu LES precoce vs LES instalat.
4. Determinarea gradului de aderență la tratament și factorii predictorii care o diminuează.
5. Elaborarea conduitei pacienților cu LES precoce.

**Noutatea și originalitatea științifică.** În cadrul studiului pentru prima dată au fost evaluate semnele clinice precoce ale lupusului eritematos sistemic și consecutivitatea apariției acestora, pentru decelarea relevanței lor cu favorizarea diagnosticului și prevenirea lezării organice ireversibile. Au fost analizate atitudinea pacienților față de medicația indicată conform chestionarului autoadministrat MMAS-8, precum și calitatea vieții la pacienții cu LES precoce și constituit.

**Problema științifică soluționată în teză.** A fost efectuată argumentarea necesității identificării spectrului manifestărilor precoce ale LES, precum și utilitatea evaluării caracteristicilor maladiei precoce prin instrumentele clinice moderne pentru un management adecvat în evoluția bolii.

**Semnificația teoretică a lucrării.** În urma cercetării au fost descrise în ansamblu tipurile manifestărilor clinice și serologice la pacienții cu LES precoce în corelație cu timpul apariției semnelor, cu gradul de activitate a bolii, leziunile organice, comorbiditățile, dar și calitatea vieții pacienților și aderența la tratament în confruntarea lor cu maladia cu o durată de peste 2 ani.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Rezultatele studiului au argumentat implementarea în practică a managementului pacienților pentru diagnosticul precoce al LES, care va conduce la inițierea tratamentului în timp oportun, prevenirea exacerbărilor, ameliorarea pronosticului bolii și menținerea capacității de muncă. Consecvent am susținut informativitatea și utilitatea instrumentelor clinice de evaluare a maladiei la etapa precoce.

**Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:**

- ~ Determinarea manifestărilor clinice și imunologice care au precedat LES.
- ~ Aprecierea consecutivității apariției semnelor clinice și paraclinice în LES precoce.
- ~ Argumentarea utilității instrumentelor clinice de evaluare a activității bolii, lezării organice și calității vieții la pacienții cu LES precoce vs LES instalat.
- ~ Valorificarea utilității gradului de aderență la tratament și estimarea factorilor predictorii care o diminuează.
- ~ Elaborarea unui prototip de conduită a pacienților cu LES precoce.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele studiului au fost valorificate în procesul didactic al Departamentului Medicină Internă și au fost utilizate în elaborarea Protocolului Clinic Național „Lupus eritematos sistemic la adult” și derularea ședințelor „Școlii pacientului cu lupus”.

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Rezultatele cercetării au fost raportate la 17 forumuri naționale și internaționale: Congrese internaționale: The 9th European Lupus Meeting, Atena, 2014; „MedEspera”, Chișinău, 2016; EULAR, Madrid, 2016; Balkan Medical Week, București, 2016; Balkan Medical Week, Sofia, 2017; LUPUS& ACA 2017, Melbourne, 2017; EULAR, Londra, 2017; The IMS Congress of Bucharest, București, 2017; „MedEspera”, Chișinău, 2018; Balkan Medical Week, Atena, 2018; ERS International Congress, Paris, 2018; PANLAR, 2018; EULAR, Amsterdam, 2018; EULAR, Madrid, 2019; forumuri naționale: Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală a Colaboratorilor și Studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2017, 2018, 2019.

**Publicații la tema tezei.** Materialele studiului au fost reflectate în 35 de publicații, inclusiv 8 articole în reviste recenzate, 2 publicații de autor, 5 cazuri clinice în culegere științifică, casete din protocolul clinic național pe probleme de LES la adult; 18 participări la forumuri științifice naționale

și internaționale prin prezentări și comunicări rezumative. **Cuvinte-cheie:** lupus eritematos sistemic, precoce, calitatea vieții, comorbidități, aderența la tratament. **Sumarul tezei.** Teza este expusă pe 118 pagini de text electronic, care constă din introducere, 4 capitole, 2 cazuri clinice, concluzii și recomandări, referințe bibliografice (126 de titluri). Lucrarea este ilustrată cu 25 de figuri, 16 tabele și 10 anexe. Elaborarea studiului a obținut avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării (Nr. 66 din 16.06.2016) al IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Subiecții cercetați au semnat acordul informat voluntar, în prealabil participării în studiu.

## CONȚINUTUL TEZEI

### INTRODUCERE

Compartimentul *Introducere* abordează aspectele teoretice ale componentelor analizate în cadrul cercetării, actualitatea temei abordate, scopul și obiectivele studiului, noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute, semnificația teoretică și aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor și sumarul tezei.

### 1. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE ALE LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC PRECOCE

(*Revista literaturii*)

Capitolul 1 prezintă o sinteză a datelor din literatura de specialitate referitoare la manifestările precoce ale lupusului eritematos sistemic și caracteristicile maladiei la această etapă. Am prezentat informația contemporană referitoare la epidemiologie și ipotezele etiopatogenetice în lupus, dezvoltarea criteriilor de diagnostic utilizate în practica reumatologică. Am abordat subiectul manifestărilor clinice care precedă boala și la momentul diagnosticului, precum și timpul necesar pentru stabilirea acestuia prin compararea datelor din literatura prezentată.

### 2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

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

În conformitate cu scopul studiului și obiectivele investigaționale trasate, a fost cercetat un lot de 205 pacienți cu diagnosticul de LES, stabilit conform criteriilor de clasificare SLICC, 2012.

*Criteriile de includere:*

1. Lupusul eritematos sistemic, confirmat prin prezența a 4 sau mai multor criterii de clasificare SLICC, 2012
2. Vârsta peste 18 ani.
3. Obținerea acordului informat al pacientului.
4. Pacientul asigurat medical.

*Criteriile de excludere:*

1. Refuzul pacientului.
2. Alte maladii autoimune.

Astfel, în urma aplicării criteriilor de includere și excludere, lotul final de cercetare a fost format din 202 pacienți cu LES, care au fost evaluați multidimensional. Caracteristica parametrilor clinico-staturali ai maladiei la pacienții din lotul de studiu denotă că vârsta pacienților la debutul bolii a fost inclusă în intervalele variaționale largi: 13 și 67 de ani, vârsta medie fiind de 34,52 ani, durata maladiei a variat de la debut recent – 0,5 luni până la durata mare a bolii – 432 de luni.

#### 2.2. Metode de examinare clinică și paraclinică a pacienților

Pacienții incluși în cercetare au fost examinați conform designului studiului prin metode generale și speciale conform fișei elaborate de noi. Evaluarea ulterioară a pacienților incluși în cercetare a presupus divizarea lor în două grupe, conform duratei maladiei. Planul examinărilor pacienților de la încadrarea în studiu și ulterior, după divizarea în loturi, este prezentat în figura 1.

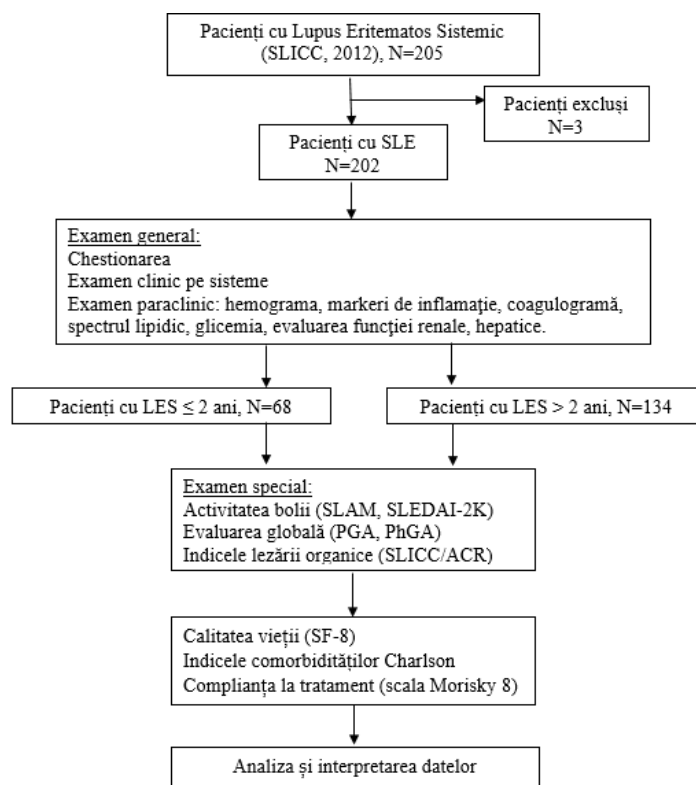


Figura 1. Designul studiului.

Conform recomandărilor Treat-to-Target (T2T), în scopul conduitei corecte a pacienților este necesară evaluarea bazată pe piloni de management, precum activitatea maladiei, lezarea ireversibilă a organelor, calitatea vieții pacienților și comorbiditățile maladiei. În scopul evaluării acestor parametri au fost utilizate instrumente clinice validate, care și-au demonstrat eficacitatea și specificitatea. Activitatea bolii a fost apreciată conform instrumentelor clinice specifice: *Indicele SLEDAI-2K (SLE Disease Activity Index 2000)* – standardul de aur în practica clinică internațională și *Indicele SLAM (Systemic Lupus Activity Measure)*, utilizat preponderent în studii clinice. *Evaluarea globală a maladiei* a fost apreciată prin indicii *Evaluarea Globală de către Fizician (PhGA)* și *Evaluarea Globală a Pacientului Patient Global Assessment (PGA)* prin intermediul scalei *Visual Analog Scale (VAS)* (0-100 mm). *Indexul lezării organelor (SLICC/ACR Damage Index)*, reprezintă instrumentul dezvoltat de grupul SLICC/ACR pentru a aprecia lezarea organică ireversibilă și include evaluarea a 12 sisteme de organe determinate în cel puțin 6 luni de boală. Estimarea comorbidităților la pacienții din studiu a fost efectuată prin intermediul *Indicelui Charlson*, varianta ajustată la vârstă, ce reprezintă un scor pentru evaluarea patologiilor concomitente, determinând impactul lor prin calcularea riscului de supraviețuire ajustat pe următorii 10 ani. *Calitatea vieții* a fost apreciată prin intermediul chestionarului autoadministrat Short Form-8 (SF-8), versiunea scurtă a celui mai utilizat chestionar SF-36. SF-8 reprezintă un instrument cu 8 itemi, care apreciază aspectul general al calității vieții legate de sănătate (*Health Related Quality of Life*).

Am găsit oportună aprecierea suplimentară a aderenței la tratamentul indicat pacienților din studiu prin utilizarea scalei *Morisky (MMAS-8, Morisky Medication Adherence Scale)*, considerată cea mai frecvent utilizată metodă de autoraportare pentru determinarea aderenței la tratament.

### **2.3. Metode de prelucrare statistică a datelor acumulate**

Datele acumulate în urma cercetărilor generale și speciale au fost prelucrate computerizat prin efectuarea unui calcul variațional și corelațional cu ajutorul programelor statistice *MedCalc statistical software* (versiunea 12.7.0.0.) și *Microsoft Excel*. Structura și dinamica fenomenelor cercetate au fost examinate prin utilizarea metodelor statistice cu aprecierea mediilor aritmetice (M), devierilor standard (SD) și intervalului de încredere (ÎÎ). Gradul de asociere corelativă dintre parametrii evaluați a fost estimat prin aplicarea coeficientului de corelație  $r$  (Pearson). Concludența diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați a fost estimată folosind criteriul *t-Student*. Reprezentarea grafică a distribuției valorilor maxime și minime, a mediei aritmetice și a deviației standard a fost posibilă prin intermediul analizei Box-Plot.

## **3. SPECTRUL MANIFESTĂRILOR LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC LA PACIENTII DIN LOTUL DE STUDIU**

### **3.1. Caracteristica clinico-statutară a lotului de cercetare**

În urma studiului descriptiv transversal, s-a efectuat autodivizarea eșantionului examinat în două loturi: cu durata bolii până la 2 ani, denumit lupus precoce, ce a inclus subiecții la care diagnosticul a fost stabilit în ultimele 24 de luni, și lupus instalat sau constituit, ce a inclus subiecții la care boala a avut o durată de 2 și mai mulți ani. Am început analiza loturilor de studiu prin compararea aspectului demografic al pacienților din studiu. Astfel, am relatat predominarea femeilor în ambele loturi și mediul de reședință rural 52,94% și 50,75%, respectiv printre pacienți din lotul I și II de studiu. Referitor la statutul matrimonial, am constatat că în ambele loturi au predominat persoanele căsătorite, care au constituit 52,94% și respectiv 65,67%. Totodată, în lotul pacienților cu lupus precoce și lupus instalat persoane divorțate, văduvi sau celibatari sumar au fost 47,06% și respectiv 34,33%. Am continuat prin evaluarea vârstei la momentul cercetării, ce a fost inclusă în intervale variaționale largi, de la 18 până la 73 de ani, cu vârsta medie în Lotul I 39,60 de ani versus 45,50 de ani în Lotul II. Totodată, vârsta la debut pentru ambele loturi a fost încadrată într-un diapazon larg de 20-67 de ani și respectiv 13-60 de ani. Referitor la durata bolii, în primul lot a fost previzibil semnificativ mai mică (media – 12,42 luni) comparativ cu lotul II (media – 146,41 luni). Prin prisma dificultății de diferențiere a semnelor timpurii, am estimat cu acuratețe timpul de la primele simptome până la stabilirea diagnosticului de LES și am constatat că a fost similar în loturi: 1-47 luni în lupus precoce și 1-48 luni în lotul cu lupus instalat.

Ulterior am estimat timpul de la apariția primelor simptome atribuite lupusului până la confirmarea diagnosticului în baza criteriilor de clasificare SLICC, 2012. Din datele obținute am concluzionat că la pacienții cu lupus precoce diagnosticul a fost stabilit în termene mai mici – 7,08 luni comparativ cu 10,74 luni la pacienții din lotul pacienților cu boala instalată. În continuare am segregat timpul de la debutul primelor simptome până la adresarea la asistența medicală și ulterior până la stabilirea diagnosticului de LES. De altfel, pacienții s-au adresat la medic în medie în 4,81 luni pentru consultație referitor la o manifestare sau mai multe manifestări care pot fi conferite LES. Adresarea promptă a fost în cazul febrei, edemelor și serozitelor manifeste. Întârzierea adresabilității s-a semnalat în cazul debutului cu dureri articulare, rash malar și fotosensibilitate. Ulterior adresării la medic diagnosticul maladiei a fost stabilit în medie în 2,27 luni, fiind prelungit în baza probelor paraclinice și imunologice necesare. De altfel, putem constata că perioada de diagnostic al maladiei

În ultimii ani s-a îmbunătățit pe seama adresabilității înalte a pacienților în primele 3 luni de la manifestarea bolii, dar și datorită îmbunătățirii explorărilor paraclinice în reumatologie.

### 3.2. Expresia manifestărilor lupusului eritematos sistemic precoce

Conform sarcinilor trasate, am intenționat să identificăm semnele precoce ale bolii care merită atenție deosebită în diagnosticul timpuriu al bolii. Prin urmare, tabloul clinic, de la debutul bolii până la adresarea la asistența medicală, conform criteriilor de clasificare, a fost determinat de implicarea articulară în 64,70% cazuri, implicarea tegumentară manifestată prin fotosensibilitate și rash malar în 58,82% și respectiv 32,35% cazuri, urmate de ulcere bucale și/sau nazale și alopecie difuză non-cicatriceală în câte 26,47% cazuri. Semne precum rash-ul maculopapular și discoid au fost manifestări cutanate rare în perioada timpurie ce s-au constatat la 5,88% și 2,94% pacienți. Am identificat astfel de semne la debut cum ar fi implicarea seroaselor de tip pleurezie și pericardită (8,82% și respectiv 2,94%), afectarea renală (5,88%), implicarea sistemului nervos reprezentată de polineuropatie (5,88%), precum și anemia hemolitică (1,47%).

Cu deosebită atenție am analizat și identificat semnele ce pot fi atribuite lupusului eritematos sistemic la etapele inițiale ale bolii preterate din criteriile de clasificare SLICC, 2012. A fost notată o serie de manifestări constituționale precum fatigabilitatea la 42,64% pacienți, febra și scăderea ponderală în 29,41% și respectiv 14,70% cazuri. De menționat că durerea articulară fără sinovită sau redoare matinală a fost semnalată de mai mulți pacienți, astfel constituind 80,88% cazuri, mialgiile, la rândul lor, au fost decelate la 20,58% pacienți. Referitor la limfadenopatie în absența procesului infecțios sau malign, aceasta a fost înregistrată în 13,23% cazuri. Din manifestări neurologice preterate prevalente printre criterii s-au dovedit a fi depresia și cefaleea în 14,70% și respectiv 11,76% subiecți. Implicarea vaselor periferice la debut, manifestată prin Sindromul Raynaud și/sau livedo reticular, a fost constatată la 20,58% și respectiv 14,70% pacienți, precum tromboze venoase s-au determinat mai rar – în 2,94% cazuri. Sindromul Sjogren a fost prezent la 11,76% pacienți. O manifestare importantă la debutul bolii pentru pacientele tinere este avortul spontan, care în lotul nostru de studiu a survenit la 3 paciente din 65 (4,62%).

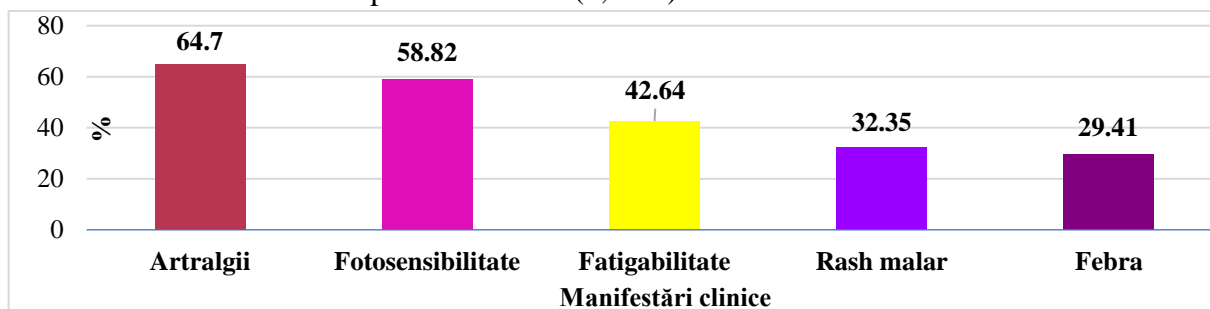


Figura 2. Top manifestări precoce ale LES.

În continuarea ideii semnelor precoce am fost motivați să segregăm topul celor mai frecvente manifestări ale lupusului eritematos sistemic. De altfel, top 3 manifestări precoce la pacienții din studiu au fost artralgiile, fotosensibilitatea și fatigabilitatea, completate prin afectarea cutanată și febră. Ulterior am îndreptat vectorul cercetării spre semnele clinice premergătoare diagnosticului de LES și le-am stratificat cronologic. Cele mai timpurii manifestări clinice care pot fi atribuite lupusului au fost înregistrate cu 5 ani înainte de stabilirea diagnosticului bolii. În această ordine de idei, semnele predecesoare diagnosticului cu 5 și 4 ani au fost artralgiile pasagere, fotosensibilitatea sezonieră și febra episodică, totodată, cu 2-3 ani înainte s-au manifestat rash-ul



malar, scăderea ponderală și leucopenia, constatate în actele medicale. Anul premergător diagnosticului s-a caracterizat prin suplimentarea tabloului clinic cu fatigabilitate, febră, trombocitopenie și proteinurie.

### **3.3. Fresca clinică a lupusului în loturile de cercetare**

În materialul ce urmează am analizat rezultatele studiului prin prisma a 2 loturi de investigare – lotul cu lupus precoce – 68 de pacienți și lupus constituit – 134 de pacienți. Am inițiat analiza prin compararea criteriilor de clasificare a maladiei, conform criteriilor SLICC, 2012 și am determinat o diferență semnificativă între loturile de cercetare a frecvenței rash-ului malar ( $p=0,03$ ) și fotosensibilității ( $p=0,0001$ ), aceste manifestări fiind determinate în 44,11% și respectiv 61,76% cazuri în lotul I versus 56,71% și 32,84% cazuri în lotul II. Alte manifestări cutanate, precum erupțiile maculo-papuloase și lupusul cutanat cronic s-au notat în 8,82% și 5,88% cazuri în lotul pacienților cu lupus precoce și 6,71% și 3,73% cazuri cu lupus instalat. Totodată, ulcerările orale și nazale au fost determinate la circa o treime din pacienții cu maladia precoce, dar mai frecvent la pacienții cu durata mai mare a bolii (41,79%). Referitor la alopecie, aceasta a fost întâlnită mai rar ( $p<0,0001$ ) la pacienții cu boală precoce – 22,06% și 54,47% cazuri la pacienții cu lupus instalat.

Implicarea articulară s-a dovedit a fi mai frecventă ( $p<0,0001$ ) în maladia de durată, constituind 64,70% și respectiv 88,05% cazuri în lotul I și lotul II. Frecvența efuziei pleurale și pericardiale în primii ani de boală a fost mai mică, 14,70% și 8,82% pacienți cu maladia precoce comparativ cu 29,10% și respectiv 21,64% în lupus instalat. Date similare au fost notate în nefrita lupică și au constituit 11,76% și respectiv 23,14 pacienți. Frecvența convulsiilor și psihozelor a fost joasă în ambele loturi de studiu, în timp ce o diferență semnificativ mai mare a polineuropatiilor a fost determinată la pacienții cu durata bolii mai mare de 2 ani ( $p=0,003$ ).

În cadrul examinării pacienților din studiu am evaluat și alte manifestări caracteristice maladiei, care nu sunt incluse în criteriile de clasificare. Astfel, am determinat frecvența sporită ( $p<0,0001$ ) a febrei la pacienții cu maladia precoce (51,47%) comparativ cu cea de durată (6,72%). Totodată, s-au notat scăderea ponderală, fatigabilitatea și fibromialgia, dar fără o diferență semnificativă între loturi. Analiza manifestărilor musculo-scheletale a determinat că mialgiile au fost sesizate în ambele grupuri de pacienți, iar necroza avasculară în lotul de pacienți după 2 ani de boală (3,73%). Prezentarea cutanată s-a exteriorizat prin livedo reticularis și sindromul Raynaud în ambele loturi. Afectările oculare s-au manifestat prin episclerită, xerofthalmie și cataractă, mai frecvent instalate la pacienții cu boala constituită; de notat că frecvența cataractei a fost semnificativ mai mare în acest lot ( $p=0,05$ ).

Fresca pulmonară s-a prezentat în lotul cu boala instalată, cea mai frecventă fiind pneumonita lupică (8,96%). Sistemul cardiovascular s-a implicat în cadrul LES prin HTA, manifestată doar la pacienții cu lupus instalat ( $p=0,001$ ) în 16,42% cazuri, trombozele vasculare s-au determinat în ambele loturi de studiu. Afectarea renală prin insuficiența renală acută s-a determinat numai în lotul pacienților cu peste 2 ani de boală (1,49%); de notat că insuficiența renală cronică a fost stabilită la 1,47% pacienți din lotul I versus 11,19% cazuri în lotul II ( $p=0,01$ ). Sistemul nervos central s-a implicat în procesul lupic în ambele loturi, manifestat prin cefalee lupică și depresie, precum și AVC. Aparatul gastrointestinal a fost afectat prin xerostomie, serozită peritoneală și cel mai frecvent prin ulcer gastroduodenal ( $p=0,04$ ) la pacienții cu boala de peste 2 ani. La pacientele din studiu s-au constatat 15 sarcini, dintre care în LI 4,61% și în LII 3,87% paciente au avut avorturi sau sarcini

stagnate. Amenoreea a fost stabilită doar la paciente cu maladia de durată ( $p=0,005$ ). Referitor la limfadenopatie, a fost o manifestare mai frecventă în cazul pacienților cu maladia precoce.

În baza celor expuse mai sus putem concluziona că în studiul nostru maladia precoce a fost caracterizată de prezența nu numai a semnelor specifice, care sunt incluse în criteriile de diagnostic al maladiei, ci și a celor omise, dar nu mai puțin importante pentru stabilirea diagnosticului. Astfel, suspjecția LES poate avea la bază complexitatea maladiei.

Investigația a fost continuată prin examinarea criteriilor de laborator de clasificare a maladiei. În urma cercetării parametrilor hematologici am stabilit leucopenia și limfopenia la 29,41% și respectiv 16,18% pacienți în LI și în câte 17,91% cazuri în lotul II, iar trombocitopenia s-a înregistrat în 19,12% și respectiv 8,96% cazuri. Criteriul indispensabil pentru stabilirea diagnosticului de LES este prezența markerilor imunologici, astfel, am apreciat că anticorpii antinucleari au avut o frecvență sporită ( $p=0,04$ ) la pacienții cu lupus precoce (92,65%) comparativ cu lupus instalat (83,59%). Anticorpii anti-ADN dublu catenar și titrurile scăzute ale fracțiilor complementului C3 și C4 au avut o frecvență mai mare în primul lot de studiu (91,17% și 58,82%) versus lotul II (88,81% și 49,26%) de cercetare. Prezența anticorpilor antifosfolipidici a fost caracterizată prin frecvența mai mare a anticoagulantului lupic în lotul I – 17,64%, urmat de anticorpii anti-CL și anticorpii anti  $\beta$ 2GP1, numai în 5,88% și respectiv 2,94%. Frecvența anticorpilor antifosfolipidici în lotul II a fost caracterizată prin predominarea anticorpilor anti-CL, dar și anticoagulantului lupic, în 29,85% și respectiv 23,88% cazuri, anticorpi anti- $\beta$ 2GP1 fiind determinați în 7,46% cazuri. Anticorpii anti-Sm la pacienții din studiu au fost prezenți într-o proporție semnificativ ( $p=0,002$ ) mai mare la pacienții din LI (11,76%) comparativ cu cei din LII (5,97%). Efectuarea testului Coombs în absența clinică a anemiei hemolitice autoimune a dovedit prezența testului pozitiv la 7,35% pacienți din lotul I și numai în 2,98% cazuri din lotul II.

În concluzie am constatat că din setul manifestărilor paraclinice, inclusiv imunologice, cele mai frecvente în perioada precoce a maladiei au fost ANA (92,65%), anti-ADNdc (91,17%), titrul scăzut al fracțiilor complementului (C3,C4) (58,82%), precum și leucopenia (29,41%).

#### **3.4. Evaluarea activității maladiei și lezării organice la pacienții din loturile de studiu**

Managementul LES este bazat pe recomandările T2T, care vizează orientarea spre diagnostic precoce, ceea ce contribuie la inițierea promptă a terapiei, diminuarea activității bolii sau obținerea remisiunii și favorizarea pronosticului maladiei [4]. În această ordine de idei, cu scopul analizei activității bolii la pacienții din studiu la momentul cercetării am utilizat indicii internaționali de apreciere a activității maladiei (SLEDAI-2K și SLAM) și am constatat că activitatea maladiei conform SLEDAI-2K a avut limite mai largi în lotul pacienților precoce (i.v. 1-24 p.) în comparație cu lotul pacienților cu boala instalată (i.v. 0-18 p.), cu un scor mediu  $\pm$  SD de  $7,85\pm 4,65$  și  $5,98\pm 4,21$ , respectiv în lotul bolii precoce și constituite, astfel determinând activitatea semnificativ mai înaltă a maladiei în lotul pacienților cu maladia precoce ( $p=0,003$ ). Repartizarea pacienților după gradul de activitate în loturile de cercetare s-a notat prin 0 puncte – remisie, 1-5 puncte – activitate joasă, 6-10 puncte – activitate moderată, 11 puncte și mai mult – activitate înaltă a bolii.

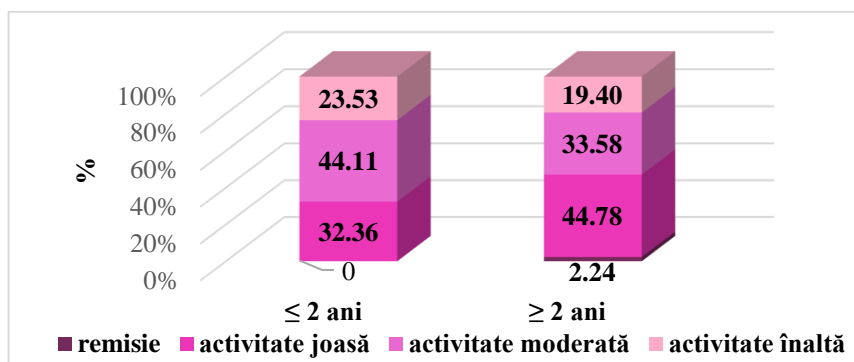


Figura 3. Valorificarea activității LES conform indicelui SLEDAI-2K în loturile de studiu (%).

Astfel, lotul pacienților cu boala precoce s-a caracterizat prin absența pacienților în faza de remisie în comparație cu lotul cu maladia constituită (0% vs 2,24% pacienți). Pacienții cu activitatea joasă a maladiei au fost în număr mai redus în lotul pacienților cu maladia precoce în comparație cu boala de durată mai mare (32,36% vs 44,78%, respectiv). Numărul pacienților cu activitatea moderată a maladiei a prevalat la pacienții cu lupus precoce – 44,11% cazuri comparativ cu 33,58% pacienți cu lupus tardiv. Referitor la activitatea înaltă a bolii, am constatat predominarea cazurilor în lotul I comparativ cu lotul II, apreciată la 23,53% și respectiv 19,40% pacienți.

Analiza indicelui activității SLAM a relevat un scor mediu  $\pm$ SD de  $7,76 \pm 4,64$  și  $7,34 \pm 4,08$  în lotul pacienților cu lupus precoce și tardiv, respectiv, fără diferența statistic semnificativă între loturi  $p=0,41$ , atunci când intervalul variațional a variat semnificativ – i.v. 0-26 p. în LI comparativ cu i.v. 0-19 p. în LII. În următoarea etapă a studiului nostru am considerat oportună evaluarea activității maladiei la diferite etape ale evoluției acesteia și am comparat rezultatele indicilor SLAM și SLEDAI-2K în grupele de 0-24 luni, 25-60, 61-121 și peste 121 de luni (puncte).

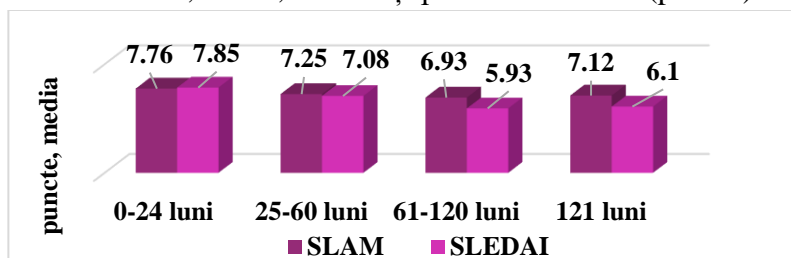


Figura 4. Activitatea maladiei în dependență de durata lupusului eritematos sistemic.

Din figură desprindem că activitatea maladiei are tendința spre scădere cu timpul, cea mai înaltă activitate a bolii fiind în anul 1 și 2 de boală, conform SLEDAI-2K, iar indicele SLAM nu a demonstrat diferențe semnificative. Putem explica această diferență prin analiza globală a indicelui SLAM, care conține puncte obiective, dar și subiective (cefalee, disfuncții corticale, fatigabilitate, durere abdominală) în evaluarea activității bolii, fiind influențată de bunăstarea psihică a pacientului la momentul examinării.

În această ordine de idei, ne-am propus să evaluăm relația dintre indicii de apreciere a activității maladiei în două loturi de studiu, pentru configurarea unei imagini complexe asupra activității bolii în dependență de durata LES și am constatat că PGA și PhGA au o corelație puternică, statistic semnificativă în ambele loturi de studiu ( $L_1: r=0,735, p<0,0001, L_2: r=0,874, p<0,0001$ ). Am stabilit legătura strânsă, semnificativă sub aspect statistic, dintre indicii activității

maladiei SLAM și SLEDAI în ambele loturi de studiu (L1:  $r=0,628$ ,  $p<0,0001$ , L2:  $r=0,728$ ,  $p<0,0001$ ). Compararea indicilor PGA și PhGA cu indicii activității maladiei a evidențiat corelarea moderată a SLAM cu PGA (L1:  $r=0,462$ ,  $p=0,005$ , L2:  $r=0,506$ ,  $p<0,0001$ ). De notat că corelarea cu PhGA a avut o semnificație moderată în L1:  $r=0,449$ ,  $p=0,007$  și puternică în L2:  $r=0,707$ ,  $p<0,0001$ , semnificativă sub aspect statistic în ambele loturi.

De menționat că SLEDAI în primul lot de studiu a corelat numai cu PhGA  $r=0,352$ ,  $p=0,04$ , corelație moderată din punct de vedere statistic, iar în lotul pacienților cu maladia tardivă SLEDAI a corelat cu ambii indici. Astfel, s-a constatat o corelație moderată cu PGA ( $r=0,363$ ,  $p<0,0001$ ) și o corelație puternică cu PhGA ( $r=0,612$ ,  $p<0,0001$ ), semnificativă sub aspect statistic în ambele cazuri. Aceste date pot fi explicate prin subaprecierea sau aprecierea incorectă a stării de sănătate la pacienții cu maladia de durată mică, pe când pe parcursul anilor trăiți cu maladia ei încep să înțeleagă și să perceapă corect manifestările bolii, astfel apreciindu-le mai obiectiv.

În urma celor expuse putem concluziona că maladia precoce a fost caracterizată prin activitate înaltă conform SLEDAI-2K și SLAM, cu scăderea ulterioară a activității pe fundal de tratament administrat în lotul pacienților cu boala constituită. Pacienții cu durata mică a bolii au tendința spre subaprecierea stării lor globale de sănătate, din cauza cunostințelor insuficiente în domeniu și frustrărilor produse din cauza debutului maladiei. Evaluarea mai obiectivă a caracteristicilor de activitate a bolii s-a efectuat cu ajutorul indicilor SLEDAI-2K și PhGA, care au la bază manifestările și semnele obiective ale maladiei la orice etapă. Cu toate acestea, imaginea mai complexă a bolii am determinat-o prin aplicarea instrumentelor SLAM și PGA, care conțin și factori subiectivi în evaluarea lor.

#### **4. CONTURAREA PILONILOR DE MANAGEMENT AL MALADIEI ÎN DEPENDENȚĂ DE DURATA BOLII**

##### **4.1. Determinarea lezării organice, comorbidităților și dizabilității la pacienții cu lupus în concordanță cu durata bolii**

Managementul maladiei este bazat pe aprecierea indicilor de activitate a bolii, lezării ireversibile a organelor, comorbidităților și calității vieții, instrumentul unic de apreciere a lezării organice până la momentul actual fiind indicele lezării organice SLICC/ACR DI [7]. În continuarea ideii, am fost interesați să apreciem lezarea organică ireversibilă la pacienții din loturile de studiu și am determinat că în lotul pacienților precoce aceasta a constituit în medie  $0,23\pm 0,43$  puncte, scorul maxim fiind 1 punct, apreciat la 8 (23,52%) pacienți. La rândul său, lotul pacienților cu durata mare a maladiei a fost caracterizat prin depistarea mai frecventă a sechelelor maladiei, în medie  $1,08\pm 1,29$  puncte, cu scor maxim de 5 puncte. Astfel, analiza SLICC/ACR IL a evidențiat apariția leziunilor organice ireversibile semnificativ mai multe ( $p=0,0003$ ) la pacienții cu durata mare a maladiei. Pentru o înțelegere mai clară a afectării organice în dependență de durata maladiei, am analizat sistemele de organe afectate în concordanță cu indicele SLICC/ACR IL.

Conform datelor din figură 5, maladia precoce a fost caracterizată prin afectarea oculară, prezentă la 1 pacient prin dezvoltarea cataractei. Implicarea neurologică s-a caracterizat prin producerea accidentului vascular cerebral (AVC) și prin dereglarea cognitivă, la 4 pacienți au survenit modificări renale precum scăderea pronunțată a filtrării glomerulare și proteinurie  $\geq 3,5$  g/24 ore. Fibrozarea pleurei a fost depistată la un pacient, în 2 cazuri au fost notate afecțiuni cardiace prin pericardita recurentă și angor pectoral, iar în 3 cazuri s-au produs tromboze vasculare. Referitor la

afectarea musculoscheletală notăm că la 2 pacienți au fost determinate atrofia musculară și deformarea articulară.

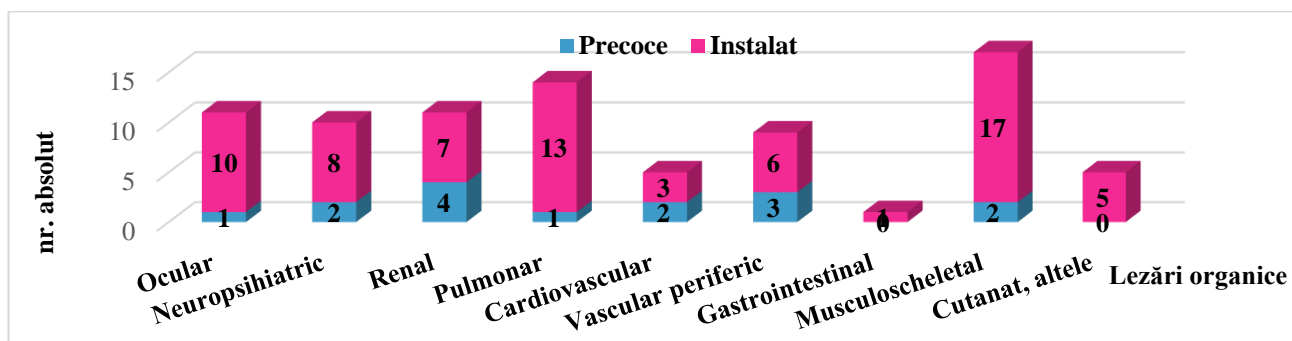


Figura 5. Paleta de afectare prin SLICC/ACR IL la pacienții din lotul de studiu.

Lotul pacienților cu maladia constituită a fost caracterizat prin progresarea leziunilor organice și dezvoltarea afectării ireversibile din partea mai multor sisteme de organe. Astfel, leziuni oculare reprezentate de cataractă au fost depistate la 10 pacienți. Afectarea neuropsihiatrică ireversibilă s-a manifestat prin AVC (4 pacienți), dintre care un pacient cu accident vascular repetat (2 puncte SLICC/ACR), tulburări cognitive (1 pacient) și neuropatii periferice (2 pacienți). Lezarea renală ireversibilă a fost justificată prin prezența filtrației glomerulare diminuate (<40%), proteinurie  $\geq 3,5$  g/24 ore sau boala renală terminală la 7 pacienți. Leziunile sistemului respirator au fost determinate la 13 pacienți, caracterizate prin hipertensiune pulmonară la 6 pacienți, fibroză pulmonară – 4 și semne de microinfarct pulmonar în 3 cazuri. Leziuni ireversibile ale sistemului cardiovascular au fost reprezentate de două cazuri de angină pectorală și un caz de pericardită persistentă. Incidența leziunilor vasculare periferice a fost influențată de tromboze venoase cu tumefieri sau ulceratii în 6 cazuri. Afectarea sistemului gastrointestinal a fost constatată doar la un pacient cu infarct mezenteric. O incidență sporită a afectărilor ireversibile din partea sistemului musculoscheletal a fost determinată de artrite erozive sau deformante în 3 cazuri, osteoporoză complicată cu fracturi – 9 cazuri și necroză avasculară la nivelul umărului sau capului femural în 5 cazuri. Leziunile cronice tegumentare au fost prezente la 2 pacienți cu alopecie cronică cicatriceală. Alte leziuni ireversibile la pacienții din acest lot au fost reprezentate de insuficiența gonadală prematură, determinată de menopauza precoce (până la 40 de ani), care a fost regăsită în 2 cazuri, și malignități – formațiune malignă a glandei mamare la o pacientă.

Un alt obiectiv trasat pentru evaluarea pacientului, inclusiv la etapa precoce, a fost aprecierea comorbidităților și analiza comparativă a rezultatelor obținute în urma aplicării instrumentului de evaluare a comorbidităților – indicele Charlson. Astfel, am obținut o medie  $\pm$ SD de  $1,0 \pm 1,39$  puncte (i.v. 0-5) în lotul precoce și  $1,46 \pm 1,71$  puncte (i.v. 0-8) la pacienții cu lupus instalat fără semnificație statistică ( $p=0,14$ ).

Am continuat cercetarea prin evaluarea tipurilor de maladii concomitente la momentul examinării pacienților din ambele loturi de studiu, rezultatele fiind prezentate în figura 6. În urma analizei datelor evaluării maladiilor concomitente conform indicelui Charlson am stabilit prezența mai multor patologii la pacienții din ambele loturi de studiu. Cele mai frecvente comorbidități prezente la pacienții cu maladia precoce au fost patologia hepatică și boala vasculară periferică, înregistrate în 5,88% și respectiv 4,42% cazuri. Aceste patologii au fost urmate de boala ulcerosă,

bronhopatia cronică obstructivă (BPOC) și diabetul zaharat în 2,94% cazuri, precum AVC și boala cronică renală (BCR) la 1,47% pacienți.

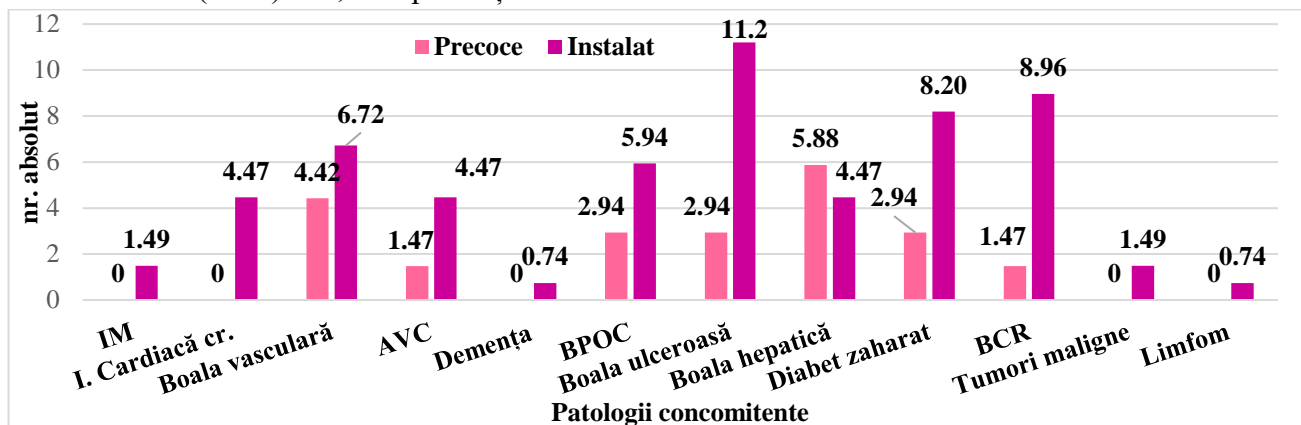


Figura 6. Variabilele ICC din loturile de studiu.

În lotul pacienților cu lupus instalat s-au înregistrat mai frecvent ulcer gastric și duodenal în 11,20% cazuri, boala cronică renală – în 8,96% cazuri și diabetul zaharat tip 2 la 8,20% pacienți. Maladiile concomitente cu frecvența mai joasă au fost boala vasculară periferică în 6,72% cazuri, BPOC la 5,94% pacienți. Insuficiența cardiacă cronică, AVC și boala hepatică au fost apreciate egal în 4,47% cazuri. Asemenea maladii concomitente cum sunt infarctul miocardic și tumorile maligne au fost diagnosticate la 1,49% pacienți. Mai rar, în 0,74% cazuri, au fost determinate demența sau limfomul la pacienții cu maladia având o durată mai mare de 2 ani. Astfel, restul patologiilor incluse în ICC, precum sindromul imunodeficienței și leucemia nu au fost determinate la pacienții din ambele loturi de studiu.

Am fost tentați să analizăm dependența reciprocă dintre durata maladiei și ICC, suspectând apariția mai multor patologii concomitente cu creșterea duratei bolii (figura 7).

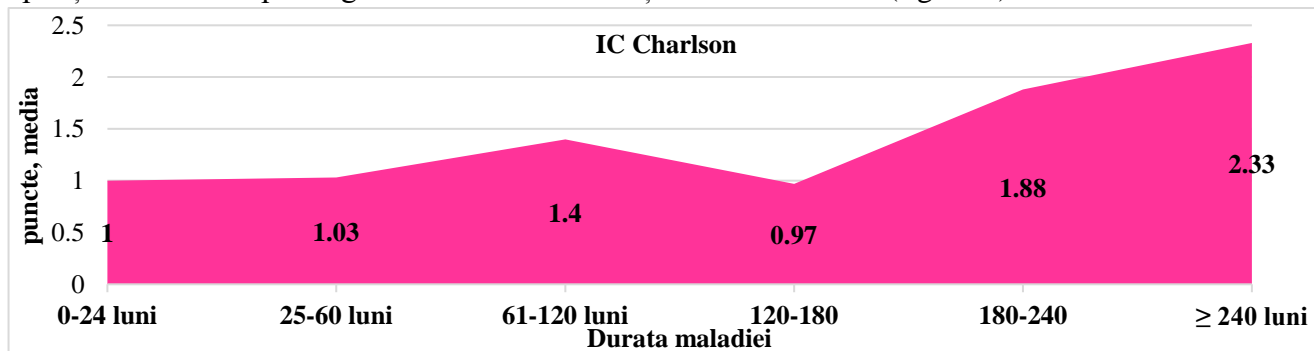


Figura 7. Indicele Charlson în dependență de durata maladiei

Analizând datele din figură, observăm tendința spre majorare a indicelui Charlson cu durata maladiei. Astfel, la etapa precoce a bolii se notează o medie de 1 punct, care în următorii ani este în creștere și constituie în medie 1,03 puncte de la 2 la 5 ani, ulterior 1,4 în perioada de 5-10 ani. De notat că perioada între 10 și 15 ani se caracterizează printr-o scădere bruscă a indicelui Charlson și constituie 0,97 puncte. Este evident că următoarea perioadă, după 15 ani este distinctivă pentru creșterea semnificativă a indicelui Charlson, posibil, pe seama vârstei acestor pacienți, dar și datorită impactului negativ al bolii de lungă durată.

Am continuat analiza prin corelarea indicilor activității și lezării organice cu indicele Charlson și evidențierea interdependenței acestora în loturi de studiu.

Tabelul 1. **Analiza corelativă a indicelui comorbidităților Charlson în loturile de studiu**

Indici	ICC LI, n=68	ICC LII, n=134
PGA	r = 0,348, p = 0,043	r = 0,305, p = 0,0003
PhGA	r = 0,445, p = 0,008	r = 0,370, p <0,0001
SLICC/ACR IL	r = 0,354, p = 0,04	r = 0,490, p <0,0001

Datele ilustrate în tabel relevă corelarea moderată a indicelui Charlson cu indicii evaluării globale de către pacient și medic, precum și indicele lezării organice în ambele loturi de studiu. De notat că semnificația statistică mai importantă a acestor corelări este în lotul pacienților cu maladia având o durată mai mare de 2 ani, fapt ce poate fi explicat prin înțelegerea mai corectă și expunerea stării globale de către pacient și ulterior evaluarea corectă de către medic, ce se reflectă asupra acestor indici. Indicele lezării organice, la rândul său, este una din determinantele patologiilor comorbide în decursul maladii, încât odată cu creșterea duratei bolii se acumulează lezarea organică reprezentată și prin creșterea frecvenței maladiilor concomitente.

Totodată, ne-am propus să analizăm frecvența dizabilității la pacienții din studiu, având în vedere că lupusul este o patologie cronică, ce afectează capacitatea funcțională a pacienților din cauza diverselor manifestări și complicații. În urma cercetării am determinat prezența dizabilității la pacienții cu lupus precoce numai la 23,52% pacienți. În același timp, o rată invers proporțională, de 74,63%, a fost determinată în rândul pacienților cu lupus constituit. În continuarea cercetării am determinat prezența dizabilității la pacienții din studiu în dependență de durata maladii, divizată în limitele mai înguste de timp. Astfel, se remarcă o rată mai mică a dizabilității în primul an al maladii, numai în 7,1% cazuri, cu creșterea ulterioară a acesteia în următorii ani. Incidența cumulativă a dizabilității crește după 5 ani de boală, fiind de circa 80%, cu o diferență nesemnificativă între perioadele de 10, 20 sau mai mulți ani. În concluzia putem constata că lezarea organică și comorbiditățile influențează negativ capacitatea fizică și mentală, ce se reflectă asupra capacității sale de muncă și a productivității, care scade cu durata maladii.

#### 4.2. **Aprecierea calității vieții pacienților cu maladie precoce și instalată**

Morbiditatea în LES rămâne înaltă, cu potențial semnificativ de a afecta viața pacienților de zi cu zi, astfel aprecierea calității vieții pacienților este importantă pentru determinarea globală a impactului maladii, inclusiv în perioada precoce. Astfel, în urma analizei calității vieții la pacienții din studiu am înregistrat valori inferioare mediei în ambele loturi, media fiind sub 50 de puncte, ce reprezintă o suferință fizică și mentală semnificativă la pacienții cu LES (figura 8).

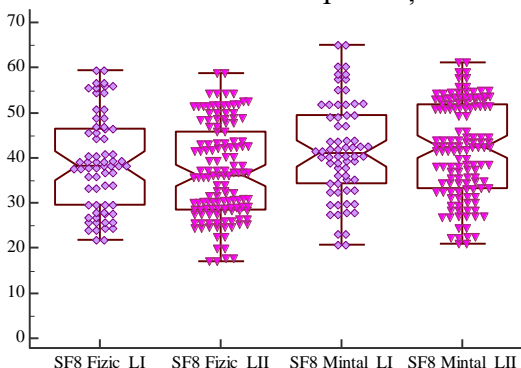


Figura 8. **Analiza comparativă boxplot a compartimentelor calității vieții pacienților cu LES precoce și tardiv.**

Concomitent, am identificat valorile medii ale componentei fizice, fiind ne semnificativ mai înaltă la pacienții cu boala precoce ( $38,79 \pm 10,60$ ) comparativ cu maladia de durată ( $36,76 \pm 10,29$ ) și a componentei mentale cu valori similare la pacienții din ambele loturi de studiu ( $41,80 \pm 10,83$  vs  $41,97 \pm 10,43$ , LI și LII, respectiv).

În continuarea ideii am efectuat analiza corelativă a indicilor activității maladii, lezării organice și comorbidităților asupra calității vieții pacienților în dependență de durata bolii. Astfel, în lotul pacienților cu maladia precoce am determinat o corelație moderată, semnificativă statistic, a compartimentului mental numai cu PGA ( $r = -0,311$ ,  $p = 0,009$ ) și PhGA ( $r = -0,355$ ,  $p = 0,003$ ), însă compartimentul fizic a avut o legătură strânsă, semnificativă statistic, cu mai mulți indici, precum PGA ( $r = -0,670$ ,  $p < 0,0001$ ), PhGA ( $r = -0,581$ ,  $p = 0,0003$ ), SLAM ( $r = -0,468$ ,  $p = 0,005$ ) și IC Charlson ( $r = -0,577$ ,  $p = 0,0004$ ). În lotul pacienților cu durata mai mare a bolii am determinat prezența corelației importante între compartimentul mental al CV și PGA ( $r = -0,500$ ,  $p < 0,0001$ ), PhGA ( $r = -0,495$ ,  $p < 0,0001$ ), SLAM ( $r = -0,291$ ,  $p = 0,0007$ ), IL ( $r = -0,292$ ,  $p = 0,0006$ ) și comorbidități ( $r = -0,233$ ,  $p = 0,006$ ). Compartimentul fizic, la rândul său, a fost caracterizat printr-o corelație ușoară sau moderată, semnificativă statistic, cu toți parametrii maladii: PGA ( $r = -0,569$ ,  $p < 0,0001$ ), PhGA ( $r = -0,523$ ,  $p < 0,0001$ ), SLAM ( $r = -0,380$ ,  $p < 0,0001$ ), SLEDAI ( $r = -0,326$ ,  $p = 0,0001$ ), IL ( $r = -0,223$ ,  $p = 0,0095$ ) și comorbidități ( $r = -0,397$ ,  $p < 0,0001$ ). Totodată, corelarea compartimentelor mental și fizic în loturi a relevat prezența legăturii semnificative statistic numai la pacienții cu durata mai mare a maladii (LI  $r = 0,154$ ,  $p = 0,3845$ , LII  $r = 0,246$ ,  $p = 0,004$ ).

#### **4.3. Valorificarea aderenței la tratament în managementul LES**

Tratamentul actual al LES vizează multiple obiective, care includ controlul activității maladii, prevenirea acutizărilor și minimizarea complicațiilor bolii sau tratamentului. Așadar, în continuarea cercetării am analizat regimul terapeutic la momentul examinării pacienților incluși în studiu, dar și medicamentele utilizate în ultimul an înaintea vizitei de selecție.

Analiza regimului terapeutic la pacienții din loturile de studiu relevă că toți pacienții (100%) din lotul precoce au administrat GCS în doze diferite, inclusiv în pulsterapie, precum în lotul cu lupus instalat - 97,01% din pacienți. Metilprednisolon în doză mai mică de 6 mg pe zi au administrat semnificativ mai puțini pacienți ( $p = 0,0002$ ) cu durata mică a bolii versus durata mare a maladii (14,71% vs 40,29%). Doza medie (7,5-30 mg/zi) a fost cea mai frecvent utilizată în ambele loturi de studiu (52,94% și 54,47%), în timp ce administrarea dozelor de prednisolon mai mari de 30 mg pe zi s-a notat la pacienții cu maladia precoce ( $p < 0,0001$ ). O altă consemnare importantă este administrarea GCS în pulsterapie  $\geq 250$  mg/zi (i/v) cel puțin o dată pe parcursul ultimelor 12 luni, deopotrivă a dozelor mari de GCS în primul lot de studiu ( $p < 0,0001$ ). Rezultatele cercetării nu vizează o diferență statistică importantă în administrarea tratamentului imunosupresiv cu ciclofosamidă, azatioprină, micofenolat mofetil sau metotrexat între loturi, totodată, diferența în administrarea terapiei cu hidroxiclorochină a fost evident mai mare la pacienții cu durata mai mică a bolii ( $p = 0,001$ ). Referitor la terapia de prevenție a tromboemboliilor, am notat administrarea similară a antiagregantelor în loturi, în timp ce terapia anticoagulantă a fost mai frecventă în lotul pacienților cu LES precoce ( $p = 0,002$ ).

Conform sarcinilor trasate, am analizat aderența la tratament a pacienților din studiu și am determinat o medie  $\pm$ SD de  $1,88 \pm 1,47$  puncte (i.v. 0-6) în lotul precoce și  $2,50 \pm 1,39$  puncte (i.v. 0-6) la pacienții cu lupus instalat, cu o diferență semnificativă sub aspect statistic între loturi ( $p = 0,02$ ),



care presupune aderența mai slabă la tratament la pacienții cu durată mai mare a bolii în comparație cu pacienții cu lupus precoce. Am fost tentați să analizăm numărul pacienților din ambele loturi de studiu conform fragmentării indicelui Morisky în aderența înaltă, medie și joasă și am concluzionat că predominarea aderenței înalte a fost caracteristică pentru pacienții cu boala instalată – 55,88% comparativ cu 31,34% pacienți cu boala instalată. Lotul pacienților cu boala instalată mai mare de 2 ani a fost caracterizat de predominarea aderenței medii la tratament în 41,05% versus 36,76% în lotul precoce. Aderența joasă a fost determinată la numai 7,35% pacienți cu LES precoce și 27,61% pacienți cu LES instalat. Reiterăm că pacienții cu LES au tendința de scădere a complianței la tratament cu probabilitatea neglijării tratamentului complex prescris sau modificarea regimului terapeutic, dozele indicate și ciclurile de administrare a anticoagulantelor, indicate de specialist.

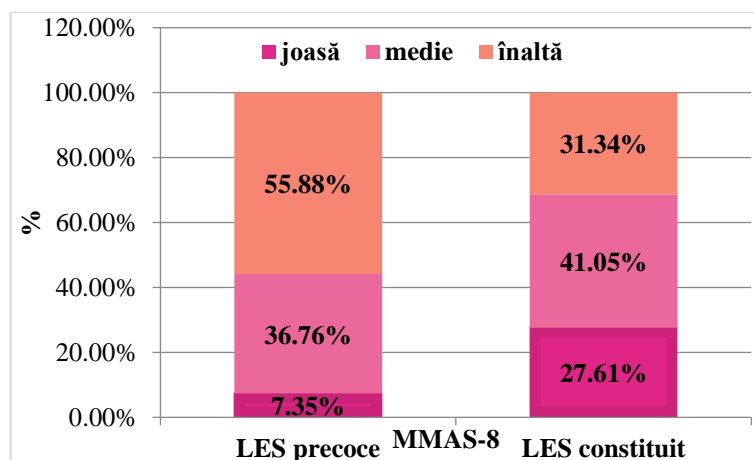


Figura 9. Aderența la tratament la pacienții cu lupus precoce și instalat.

Analiza corelativă a indicelui Morisky a determinat dependența complianței la tratament de nivelul de studii al pacienților cu LES precoce, cu scăderea acesteia la pacienți cu un nivel de studii mai înalt ( $r=-0,210$ ,  $p=0,04$ , LI vs  $r=0,07$ ,  $p=0,86$ , LII). Totodată, starea mentală a pacienților influențează negativ complianța la tratament în lotul precoce ( $r=-0,431$ ,  $p=0,0002$ , LI vs  $r=-0,15$ ,  $p=0,08$ , LII).

Analizând cele expuse mai sus, putem concluziona că tratamentul pacienților în faza precoce a bolii pe seama activității înalte în această perioadă vizează administrarea terapiei cu doze majorate a glucocorticosteroizilor, dar și administrarea terapiei de bază conform recomandărilor T2T. Cu toate acestea, pacientul în perioada precoce a bolii prezintă o complianță mai înaltă la tratamentul administrat de către specialist. Totodată, am demonstrat că aderența la tratament anume în această perioadă este mai mult influențată negativ de starea mintală și de nivelul de studii al pacienților.

#### 4.4. Conduita de management a pacienților cu LES precoce

Conform sarcinilor trasate am conturat o schema de conduită a pacienților cu LES precoce (figura 10). În baza datelor literaturii de specialitate referitor la manifestările specifice și nespecifice ale bolii, criteriile de clasificare a bolii din 1972, 1987, 1992 și 2012, dar și rezultatele cercetării prezente am stabilit următoarele principii de management:

1. Se desemnează pacienții care se prezintă la medicul de familie cu una sau două manifestări specifice ale bolii cu frecvența majorată, precum dureri la nivelul articulațiilor mici sau mari

și/sau manifestări cutanate specifice: fotosensibilitate și rash malar. Totodată se iau în considerare așa simptome mai puțin frecvente ca și ulcere bucale/nazale și alopecie. Recomandăm ca acești pacienți să fie investigați minuțios pentru prezența manifestărilor nespecifice ale maladiei, dar cu o frecvență excedentă, la care se referă fatigabilitatea, febra, mialgiile sau sindromul Raynaud. La acesata etapa, sugerăm efectuarea probelor generale de sânge, pentru evidențierea procesului inflamator (viteza de sedimentare a eritrocitelor - VSH și proteina C-reactivă - PCR) și excluderea modificărilor hematologice (anemia, leucopenia, limfopenia, trombocitopenia) rezultatele vor ghida evaluarea clinică și paraclinică în dinamică a pacientului anual, pentru următorii 5 ani.

2. Prezența asocierii una sau două manifestări specifice ale maladiei cu manifestări nespecifice, precum și asocierea modificărilor hematologice va necesita consultația medicului reumatolog, cu indicația efectuării ANA. Titrul acestor anticorpi va presupune tactica ulterioară de conduită: titrul <1:80, va sugera absența diagnosticului de LES sau LES probabil, ce înseamnă că acești pacienți trebuie să fie aflați la evidența anuală a medicului de familie cel puțin 5 ani, prin evaluarea anuală titrului ANA.

3. Toți pacienții cu prezența la 3 semne și simptome specifice sau nespecifice LES, precum și cele hematologice, și titrul ANA >1:80, trebuie să fie investigați ulterior pentru prezența altor criterii imunologice. Diagnosticul se bazează pe prezența a 4 criterii de clasificare SLICC, 2012, dar și rațiune clinică a medicului reumatolog.

4. Managementul maladiei la etapa precoce după stabilirea diagnosticului se bazează pe aprecierea activității maladiei și administrarea promptă a tratamentului necesar pentru favorizarea pronosticului.

5. Evaluarea multidimensională a pacienților în primii ani de boală se bazează în dinamică, trimestrial, pe activitatea maladiei, lezarea organică, aprecierea comorbidităților și calității vieții pacienților, cu determinarea factorilor care influențează negativ acești parametri și eradicarea lor pentru favorizarea pronosticului bolii pe termen lung.

6. Concomitent, este necesară instruirea pacienților și rudelor acestora în vederea autoaprecierii stării de sănătate și educarea lor pentru creșterea complianței la tratamentul administrat. Se recomandă formarea grupurilor de pacienți pentru a crea o relație bazată pe încredere cu scopul identificării necesităților și a fortificării educației terapeutice a pacienților cu LES.

## **CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI**

### **CONCLUZII GENERALE**

1. Studiul a evidențiat că manifestările de debut ale lupusului eritematos sistemic au fost repartizate conform frecvenței lor: durerile articulare cu tumefieri (64,70%), urmate de fotosensibilitate (58,82%), fatigabilitate (42,64%), rash malar (32,35%) și febra (29,41%), astfel definind topul semnelor precoce ale maladiei.

2. În urma analizei manifestărilor predecesoare a maladiei am stabilit cu 4 și 5 ani înainte de adresare la medic, pacienții au prezentat fotosensibilitate, artralgiile și subfebrilitate, cu 2 și 3 ani înainte suplimentate cu rash malar, scădere ponderală și leucopenie. Anul premergător diagnosticului s-a caracterizat prin completarea tabloului clinic cu fatigabilitate, febră, trombocitopenie și proteinurie.

3. Conform rezultatelor cercetării activitatea LES conform SLEDAI-2K și SLAM a fost înaltă în lotul I, pe când lezările organice ireversibile s-au notat nesemnificative în același lot de studiu comparativ cu pacienții cu boală constituită. Analiza loturilor a evidențiat calitatea vieții diminuată prin componentele fizic ( $38,79 \pm 10,60$  și  $36,76 \pm 10,29$  p., LI și LII) și mental ( $41,80 \pm 10,83$  și  $41,97 \pm 10,43$  p., LI și LII) cu scădere mai importantă a componentului fizic în lotul constituit.

4. În rezultatul analizei aderenței la tratament am decelat că la pacienții cu LES precoce complianța este mai înaltă comparativ cu lotul constituit ( $p=0,02$ ). Statut educațional înalt a pacienților precum și starea lor mentală deprimată influențează negativ aderența la tratament.

5. În rezultatul cercetării prezente a fost elaborată o schemă de management personalizat a pacienților cu manifestările specifice și nespecifice ale LES. Tratament prompt în perioada precoce în dependența de activitatea maladiei și implicarea organică este oportun pentru favorizarea pronosticului.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

Se Recomandă:

1. Orientarea și ghidarea conduitei pacienților cu manifestările care pot fi atribuite LES, la nivelul asistenței medicale primare, pentru evidențierea precoce a pacienților cu boala suspectă și îndreptarea către asistența medicală specializată, reumatologică, pentru stabilirea diagnosticului și managementul corect al maladiei.

2. Conduita pacienților cu LES precoce în concordanță cu activitatea bolii, indicele lezării organice și comorbidităților cu scopul administrării tratamentului eficient în perioada precoce a maladiei și prevenția complicațiilor de durată.

3. Atenționarea asupra conduitei pacienților ca factor important în asigurarea calității vieții pacienților cu lupus precoce și posibilelor factori medicali care o diminuează, cu scopul îmbunătățirii stării lor globale.

4. Optimizarea controlului maladiei prin aplicarea unui prototip de management al pacientului cu LES precoce, elaborat în cadrul studiului.

## Bibliografie

1. Cattalini M, Soliani M, Caparello MC, Cimaz R. Sex differences in pediatric rheumatology. Clin Rev Allergy Immunol 2017 Aug 28. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8642-3>. (14)
2. Doria A, Zen M, Canova M. SLE diagnosis and treatment: when early is early. Autoimmun Rev. 2010 Nov;10 (1):55-60. (25)

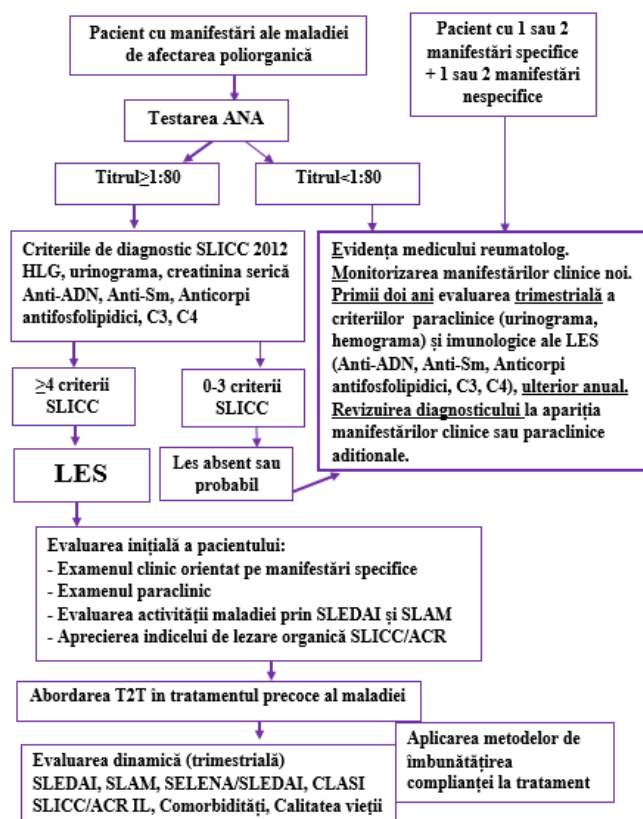


Figura 10. Conduita de diagnostic și management al bolii la pacienții cu LES.

3. Heinlen LD, McClain MT, Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Athritus & Rheumatism* Vol. 56, No. 7, July 2007, pp 2344–2351 (36)
4. Morand EF, Mosca M. Treat to target, remission and low disease activity in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017 Jun;31(3):342-350. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.009. Epub 2017 Oct 13. (94)
5. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1945-61. (68)
6. Rees F, Doherty M. Early Clinical Features in Systemic Lupus Erythematosus: Can They Be Used to Achieve Earlier Diagnosis? A Risk Prediction Model. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Jun;69(6):833-841 (69)
7. Taraborelli M, Cavazzana I, Martinazzi N et.al. Organ damage accrual and distribution in systemic lupus erythematosus patients followed-up for more than 10 years. *Lupus.* 2017 Oct;26(11):1197-1204. doi: 10.1177/0961203317693096 (106)
8. Ungprasert P, Sagar V. Incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based cohort using revised 1997 American College of Rheumatology and the 2012 Systemic Lupus International collaborating Clinics classification criteria. In: *Lupus* (2016) 0, 1–8 (80)

**Lista publicațiilor și manifestărilor științifice  
LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE**

• **Articole în reviste științifice peste hotare:**

✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale**

1. Mazur-Nicorici L., Sadovici-Bobeică V., Loghin-Oprea N., **Garabajiu M.** et al. Disability in systemic lupus erythematosus. *Archives of the Balcan Medical Union.* 2018, vol 53, nr. 1, p. 35-40. ISSN 1584-9244.(IF: 1.12)
2. Mazur-Nicorici L., Sadovici-Bobeică V., **Garabajiu, M.**, Mazur, M. Therapeutic adherence in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Rom J Internal Medicine.* 2018, vol. 56 (2), nr. 1, p. 109-115. ISSN: 2501-062X

• **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

✓ **articole în reviste de categoria B**

3. Mazur-Nicorici L., **Garabajiu M.**, Sadovici-Bobeică V. et al. Evaluarea activității lupusului eritematos sistemic. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2017, vol. 73, p. 149-150. ISSN 1729-8687.
4. **Garabajiu M.**, Mazur M., Sadovici-Bobeică V. et al. Sindromul Evans – manifestare inițială nespecifică a lupusului eritematos sistemic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2017, vol. 2 (54), p. 166-169. ISSN 1857-0011.
5. Sadovici-Bobeică V., **Garabajiu M.**, Loghin-Oprea N. et al. Paniculita – element de diagnostic diferențial dificil al patologiilor sistemice. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2017, vol. 2 (54), p. 162-165. ISSN 1857-0011.
6. **Pașali M.**, Mazur-Nicorici L., Sadovici-Bobeică V., Mazur M. Manifestările gastrointestinale în lupusul eritematos sistemic timpuriu. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2016, vol. 68, p. 22-25. ISSN 1729-8687.

✓ **articole în reviste de categoria C**

7. Sadovici-Bobeică V., Mazur-Nicorici L., **Garabajiu M.** et al. Efectul hidroxiclороchinei asupra implicării cutanate la pacienții cu lupus eritematos sistemic: studiul prospectiv, randomizat. *Revista de științe ale sănătății din Moldova*. 2016, vol. 9, p. 9-22. ISSN 2345-1467.

8. **Garabajiu M.** Particularitățile clinico-evolutive ale lupusului eritematos sistemic precoce. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2018, vol. 2-3(59-60) p. 137-140. ISSN 1857-0011.

• **Articole în culegeri științifice naționale:**

9. Mazur-Nicorici L., Sadovici-Bobeică V., **Garabajiu M.** et al. Statura lupusului eritematos sistemic – “Fluturii zboară la diferite înălțimi”. *Vicisitudini de la anamneștic la diagnostic*. Chișinău: „Impressum”, 2019. p. 39-43. ISBN 978-9975-3308-5-5

10. Sadovici-Bobeică V., Mazur-Nicorici L., Șalaru V., **Garabajiu M.** et al. Expresia cutanată sugerează boala sistemică? *Vicisitudini de la anamneștic la diagnostic*. Chișinău: „Impressum”, 2019. p. 59-63. ISBN 978-9975-3308-5-5

11. Mazur-Nicorici L., **Garabajiu M.**, Revenco N., Mazur M. Efectul diagnosticului arierat în lupus. *Vicisitudini de la anamneștic la diagnostic*. Chișinău: „Impressum”, 2019. p. 64-67. ISBN 978-9975-3308-5-5

12. Sadovici-Bobeică V., Mazur-Nicorici L., Șalaru V., **Garabajiu M.** et al. A very rare clinical presentation of a common disease. *Vicisitudini de la anamneștic la diagnostic*. Chișinău: „Impressum”, 2019. p. 68-71. ISBN 978-9975-3308-5-5

13. Mazur-Nicorici L., **Garabajiu M.**, Sadovici-Bobeică V., Mazur M. Explozia de simptome în lupus facilitează diagnosticul? *Vicisitudini de la anamneștic la diagnostic*. Chișinău: „Impressum”, 2019, p. 72-77. ISBN 978-9975-3308-5-5

• **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

14. Sadovici-Bobeică V., **Garabajiu M.**, Mazur-Nicorici L. et al. Disease pattern in early and non-early Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Madrid, Spain, 2019, vol. 78, suppl. 2, p. 1745. AB0567. ISSN1468-2060.

15. Sadovici-Bobeică V., **Garabajiu M.**, Mazur-Nicorici L. et al. The association between hydroxychloroquin use and frequency and severity of SLE flares in MoLuStudy: results from a prospective, observational study. *Archives of the Balkan Medical Union*. Atena, Grecia, 2018. vol. 53, suppl. 1. ISSN 1584-9244. (Flash presentation)

16. **Garabajiu M.** Clinical and immunological characteristics of systemic lupus erythematosus patients from the Republic of Moldova. *MedEspera* 2018. Abstract book, 2018, p. 92-93. ISBN978-9975-57-030-5.

17. Cebanu M., Sadovici-Bobeică V., Șalaru V., **Garabajiu M.**, Ciobanu G. Borg dyspnea scale and 6 minute Walk Test could be useful tools for assessing respiratory involvement in systemic lupus erythematosus. *ERS International Congress*. Abstract book, Paris France, 2018, p. 3906. ISSN 1399-3003. [https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl\\_62/PA2484?rss=1](https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/PA2484?rss=1)

18. **Garabajiu M.**, Sadovici-Bobeică V., Mazur-Nicorici L. et al. Relationship between disease activity index scores and physician global assessment in early and non-early Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. The EULAR Journal. 2018, vol. 77 suppl. 2, p. 399. THU0364. ISSN1468-2060.

19. Mazur-Nicorici L., **Garabajiu M.**, Sadovici-Bobeică V. et al. Constituting a family is a challenging for systemic lupus erythematosus patients from the Republic of Moldova. *JCR*. 2018, vol 24. Nr S3, p. 668.
20. **Garabajiu M.**, Sadovici-Bobeică V., Mazur M., Mazur-Nicorici L. The rate and reason for hospitalizations in systemic lupus erythematosus patients. *Archives of the Balkan Medical Union*, Sofia, Bulgaria, 2017, vol. 52, suppl. 1. ISSN 1584-9244.
21. **Garabajiu M.**, Sadovici-Bobeică V., Rotaru T. et al. Correlation between activity of disease, adherence to treatment and comorbidities in systemic lupus erythematosus patients. *The International medical students Congress of Bucharest*. Abstract book, Bucharest, Romania, 2017, suppl 1, S51. ISSN 2601-1743.
22. Mazur-Nicorici L., **Garabajiu M.**, Sadovici-Bobeică V., Mazur M. Pacientul cu lupus tinde spre activitate joasă sau remisiune? *Rom Journal of Rheum*, București, Romania, 2017, vol. 26, suppl. 1, p. 59. ISSN 1843-0791, (e-poster).
23. Cebanu M., Șalaru V., Sadovici-Bobeică V., **Pașali M.** et al. Are the pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus associated with higher prevalence of comorbidities? *Ann Rheum Dis*, Madrid, Spain, 2017, vol. 76, suppl. 2, p. 309, THU0279. ISSN1468-2060.
24. **Garabajiu M.**, Sadovici-Bobeică V., Mazur-Nicorici L. et al. Relationship between disease activity index scores and subjective assessments in early systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, Madrid, Spain, 2017, vol. 76, suppl. 2, p. 884, SAT0296. ISSN1468-2060.
25. Mazur-Nicorici L., Sadovici-Bobeică V., **Garabajiu M.** et al. Assessment of the risk of flares in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*, Melbourne, Australia, 2017, suppl. 1. A83-A84. doi: [10.1136/lupus-2017-000215.178](https://doi.org/10.1136/lupus-2017-000215.178)
26. **Pașali M.**, Sadovici-Bobeică V. Oral ulcers as early manifestation of systemic lupus erythematosus. *MedEspera* 2016. Abstract book, 2016, p. 100-101. ISBN 978-9975-57-030-5.
27. Cebanu M., Șalaru V., Mazur-Nicorici L., Sadovici V., **Pașali M.** et al. Work disability in patients with systemic lupus erythematosus in Moldavian lupus study group. *Ann Rheum Dis*. Londra, Marea Britanie, 2016, vol. 75, suppl. 2; SAT0312. ISSN1468-2060.
28. **Pașali M.**, Sadovici-Bobeică V., Cebanu M. et al. The comparability of patient and physician global assessment in early and non-early systemic lupus erythematosus patients. *Ann Rheum Dis*. Londra, Marea Britanie, 2016, vol. 75, suppl. 2; SAT0311. ISSN 1468-2060.
29. Sadovici-Bobeică V., Cebanu M., Mazur-Nicorici L., Șalaru V., **Pașali M.**, Mazur M. Quality of life in patients with SLE and cutaneous involvement. *Ann Rheum Dis*. Londra, Marea Britanie, 2016, vol. 75, suppl. 2; AB0521. ISSN1468-2060.
30. Sadovici-Bobeică V., Șalaru V., Mazur-Nicorici L., Cebanu M., **Pașali M.**, Mazur M. The burden of systemic lupus erythematosus on patient's occupational activities. *Ann Rheum Dis*. Londra, Marea Britanie, 2016, vol. 75, suppl. 2; AB1054. ISSN1468-2060.
31. Cebanu M., Ciobanu G., Sadovici-Bobeică V., **Pașali M.** et al. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic lupus erythematosus through minimally invasive methods. *Archives de l'Union Médicale Balkanique*, Livre des résumés. București, România, 2016, suppl. 1. A85. ISSN 0041-6940
32. Mazur-Nicorici L., Sadovici-Bobeică V., Baerwald Ch., Vetrilă S., Șalaru V., Rotaru T., Loghin-Oprea N., **Pașali M.**, Mazur M. La charge socio-economique des maladies rhumatologiques

LES plus importantes. *Archives de l'Union Médicale Balkanique*, Livre des résumés. București, România, 2016, suppl. 1. A61. ISSN 0041-6940

33. Sadovici V., Baerwald Ch., Cebanu M., **Pașali M.** et al. Is the quality of life influenced by the disease activity in patients with systemic lupus erythematosus? *Lupus 2014, 9th European Lupus Meeting*, A050, 467 - 468. doi:10.1177/0961203314527038, <http://lup.sagepub.com/Lupus><http://lup.sagepub.com/content/23/5/449>

34. Cebanu M., Mazur M., Mazur-Nicorici L., Sadovici V., **Pașali M.**, Bartos D. Pulmonary arterial hypertension in patients with systemic lupus erythematosus in Moldova lupus study. *Lupus 2014, 9th European Lupus Meeting*, A070, 47. doi:10.1177/0961203314527038, <http://lup.sagepub.com/Lupus><http://lup.sagepub.com/content/23/5/449>

### LUCRĂRI ȘTIINȚIFICO-METODICE ȘI DIDACTICE

- **Protocoale clinice naționale**

35. Mazur M., Mazur-Nicorici L., Vetrilă S., Sadovici- Bobeica V., Cebanu M., Șalaru V., **Garabajiu (Pașali) M.** et al. Protocol clinic național „Lupus eritematos sistemic la adult”. Aprobabil prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 381 din 07.03.2018

### PARTICIPĂRI LA FORURI ȘTIINȚIFICE

- **Participări cu comunicări la foruri științifice**

- ✓ **Internaționale**

1. Sadovici-Bobeică V., **Garabajiu M.**, Mazur-Nicorici L. et al. The association between hydroxychloroquin use and frequency and severity of SLE flares in MoLuStudy: results from a prospective, observational study. *35 Balkan Medical Week*. 25-27 septembrie 2018, Atena, Grecia.

- ✓ **Naționale**

2. **Garabajiu M.** Aderența la tratamentul lupusului eritematos sistemic. *Conferința Științifică Anuală Consacrată Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, 17 octombrie 2019, Chișinău, Republica Moldova

3. **Garabajiu M.** Patternul lupusului eritematos sistemic precoce. *Conferința Științifică Anuală Consacrată Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, 19 octombrie 2018, Chișinău, Republica Moldova

4. **Garabajiu M.**, Sadovici-Bobeică V., Mazur M. et al. Particularitățile monitorizării lupusului eritematos sistemic la diverse etape de evoluție a bolii. *Conferința Științifică Anuală Consacrată Aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medical și Savant Nicolae Testemițanu*, 16-20 octombrie 2017, Chișinău, Republica Moldova

5. Sadovici V., Cebanu M., **Pașali M.**, Mazur-Nicorici L. Calitatea vieții pacienților cu lupus eritematos sistemic este influențată sau nu de activitatea bolii. *Conferința Științifică Anuală Consacrată Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, 15-17 octombrie 2014, Chișinău, Republica Moldova

6. Cebanu M., **Pașali M.**, Mazur-Nicorici L. et al. Hipertensiunea pulmonară la pacienții cu lupus eritematos sistemic. *Conferința Științifică Anuală Științifică Consacrată Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, 15-17 octombrie 2014, Chișinău, Republica Moldova

- **Participări cu postere la foruri științifice:**

✓ **Internaționale**

7. **Garabajiu M.** Clinical and immunological characteristics of systemic lupus erythematosus patients from the republic of moldova. *Medespera 2018*, 3-5 mai 2018, Chișinău, Republica Moldova
8. Cebanu M., Sadovici-Bobeică V., Salaru V., **Garabajiu M.**, Ciobanu G. Borg dyspnea scale and 6 minute Walk Test could be useful tools for assessing respiratory involvement in systemic lupus erythematosus. *ERS International Congress*, 15-19 septembrie 2018, Paris, Franța.
9. **Garabajiu M.**, Sadovici-Bobeică V., Mazur-Nicorici L. et al. Relationship between disease activity index scores and physician global assessment in early and non-early Systemic Lupus Erythematosus. *EULAR*, 13-16 iunie 2018, Amsterdam, Olanda.
10. Cebanu M., Salaru V., Sadovici-Bobeică V., **Pașali M.** et al. Are the pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus associated with higher prevalence of comorbidities? *EULAR*, 14-17 iunie, 2017, Madrid, Spania.
11. **Garabajiu M.**, Sadovici-Bobeică V., Mazur-Nicorici L. et al. Relationship between disease activity index scores and subjective assessments in early systemic lupus erythematosus. *EULAR*, 14-17 iunie, 2017, Madrid, Spania.
12. Mazur-Nicorici L., Sadovici-Bobeică V., **Garabajiu M.** et al. Assessment of the risk of flares in systemic lupus erythematosus. *Lupus 2017 & ACA 2017*. 26-29 martie, 2017, Melbourne, Australia.
13. **Pașali M.**, Sadovici-Bobeică V. Oral ulcers as early manifestation of systemic lupus erythematosus. *MedEspera 2016*, 12-14 mai, 2016, Chișinău, Republica Moldova
14. Cebanu M., Salaru V., Mazur-Nicorici L., Sadovici V., **Pașali M.**, Loghin-Oprea N., Mazur M. Work disability in patients with systemic lupus erythematosus in Moldavian lupus study group. *EULAR*, 8-11 iulie, 2016, Londra, Marea Britanie.
15. **Pașali M.**, Sadovici-Bobeică V., Cebanu M. et al. The comparability of patient and physician global assessment in early and non-early systemic lupus erythematosus patients. *EULAR*, 8-11 iulie, 2016, Londra, Marea Britanie.
16. Sadovici V., Baerwald Ch., Cebanu M., **Pașali M.** et al. Is the quality of life influenced by the disease activity in patients with systemic lupus erythematosus? *9<sup>th</sup> European Lupus Meeting*, 23-26 aprilie 2014, Atena, Grecia.
17. Cebanu M., Mazur M., Mazur-Nicorici L., Sadovici V., **Pașali M.**, Bartos D. Pulmonary arterial hypertension in patients with systemic lupus erythematosus in Moldova lupus study. *9<sup>th</sup> European Lupus Meeting*, 23-26 aprilie 2014, Atena, Grecia.

✓ **Naționale**

18. Sadovici-Bobeică V., **Garabajiu M.**, Loghin-Oprea N. et al. Paniculita – element de diagnostic diferențial dificil al patologieilor sistemice. *Conferința Științifică Anuală Consacrată Zilelor Universității de Stat de Medicina și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, 16-20 octombrie 2017, Chișinău, Republica Moldova



## LISTA ABREVIERILOR

<b>Ac anti ADNdc</b>	Anticorpi anti-ADN dublu catenar
<b>Ac anti CL</b>	Anticorpi anti cardiolipinici
<b>Ac anti Sm</b>	Anticorpi anti Smith
<b>Ac anti-<math>\beta</math>2GP1</b>	Anticorpi anti Beta2 Glicoproteinal
<b>ANA</b>	Anticorpi antinucleari ( <i>Antinuclear Antibody</i> )
<b>AVC</b>	Accident vascular cerebral
<b>BCR</b>	Boala cronică renală
<b>BPOC</b>	Pronhopneumopatie cronică obstructivă
<b>C3, C4</b>	Fracțiunile complementului C3, C4
<b>GCS</b>	Glucocorticosteroizi
<b>HTA</b>	Hipertensiune arterială
<b>ICC</b>	Indicele Comorbidităților Charlson
<b>IM</b>	Infarct Miocardic
<b>MMAS-8</b>	Scala de aderență la tratament Morisky ( <i>Morisky Medication Adherence Scale</i> )
<b>PCR</b>	Proteina C reactivă
<b>PGA</b>	Evaluarea globală a pacientului ( <i>Patient Global Assessment</i> )
<b>PhGA</b>	Evaluarea globală a pacientului de către medic ( <i>Physician Global Assessment</i> )
<b>SLAM</b>	Măsurarea activității lupusului sistemic ( <i>Systemic Lupus Erythematosus Measure</i> )
<b>SLEDAI-2K</b>	Indicele activității LES ( <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i> )
<b>SLICC</b>	Clinicile Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic ( <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i> )
<b>SLICC/ACR</b>	Indicele de Lezare a Clinicilor Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului
<b>DI</b>	Sistemic ( <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index</i> )
<b>VAS</b>	Scala Vizuală Analogică ( <i>Visual Analog Scale</i> )