

**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**

**Teză de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2020**

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:**

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

Mazur Minodora  
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.

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

***Președinte:***

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

***Membri:***

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

Moșneaga Marigula  
dr. șt. med., conf. univ.

Cobeț Valeriu  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Popa Sergiu  
dr. șt. med., conf. univ.

Autor  
Garabajiu Maria

## CUPRINS

<b>LISTA ABREVIERILOR.....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>7</b>
<b>1. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE ALE LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC PRECOCE .....</b>	<b>13</b>
1.1. Definiția, epidemiologia și etiopatogenia lupusului eritematos sistemic .....	13
1.2. Dezvoltarea criteriilor de clasificare ale lupusului eritematos sistemic .....	17
1.3. Manifestările și diagnosticul precoce ale lupusului eritematos sistemic.....	20
<b>2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE .....</b>	<b>35</b>
2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu.....	35
2.2. Metodele de examinare clinică și paraclinică a pacienților .....	36
2.3. Metodele de prelucrare statistică a datelor acumulate.....	42
<b>3. SPECTRUL MANIFESTĂRILOR LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC LA PACIENȚII DIN LOTUL DE STUDIU .....</b>	<b>44</b>
3.1. Caracteristica clinico-statutară a lotului de cercetare .....	44
3.2. Expresia manifestărilor lupusului eritematos sistemic precoce.....	51
3.3. Fresca clinică a lupusului în loturile de cercetare.....	55
3.4. Evaluarea activității maladiei și lezării organice la pacienții din loturile de studii.....	65
<b>4. CONTURAREA PILONILOR DE MANAGEMENT AL MALADIEI ÎN DEPENDENȚĂ DE DURATA BOLII .....</b>	<b>72</b>
4.1. Determinarea lezării organice, comorbidităților și dizabilității la pacienții cu lupus în concordanță cu durata bolii.....	72
4.2. Aprecierea calității vieții pacienților cu maladia precoce și instalată .....	80
4.3. Valorificarea aderenței la tratament în managementul LES.....	82
4.4. Conduita de management a pacienților cu LES precoce .....	87
<b>CONCLUZII GENERALE.....</b>	<b>89</b>
<b>RECOMANDĂRI PRACTICE .....</b>	<b>89</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>91</b>
<b>ANEXE .....</b>	<b>101</b>
Anexa 1. Fișa pacientului cu LES .....	101
Anexa 2. Criteriile de clasificare pentru LES (SLICC 2012).....	104
Anexa 3. SLICC/ACR IL .....	105
Anexa 4. Evaluarea globală durerii de către pacient – VAS .....	106
Anexa 5. Indice de măsurare a activității maladiei SLAM.....	107

Anexa 6. Indicele de activitate a bolii SLEDAI-2K.....	110
Anexa 7. PGA, PhGA.....	111
Anexa 8. Chestionarul de autoapreciere a calității vietii SF-8 .....	112
Anexa 9. Indexul de Comorbiditate Charlson .....	113
Anexa 10. Chestionar de aderență la tratament MORISKY-8 .....	114
<b>Declarația privind asumarea răspunderii .....</b>	<b>115</b>

## LISTA ABREVIERILOR

<b>Ac aFL</b>	Anticorpi antifosfolipidici
<b>Ac anti ADNdc</b>	Anticorpi anti-ADN dublu catenar
<b>Ac anti Sm</b>	Anticorpi anti Smith
<b>Ac anti-<math>\beta</math>2GP1</b>	Anticorpi anti Beta2 Glicoproteina I
<b>ACR</b>	Colegiul American de Reumatologie ( <i>American College of Rheumatology</i> )
<b>AINS</b>	Antiinflamatoare nesteroidiene
<b>ALAT</b>	Alaninaminotransferaza
<b>ANA</b>	Anticorpi antinucleari ( <i>Antinuclear Antibody</i> )
<b>ASAT</b>	Aspartataminotransferaza
<b>ASAT</b>	Aspartataminotransferaza
<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>CK</b>	Creatinkinaza
<b>CV</b>	Calitatea vieții
<b>CYC</b>	Ciclofosamidă
<b>EULAR</b>	Liga Europeană împotriva Reumatismului ( <i>European League Against Rheumatism</i> )
<b>GCS</b>	Glucocorticosteroizi
<b>GLADEL</b>	Grupul Latino-American de Studiu al Lupusului ( <i>Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus</i> )
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HCQ</b>	Hidroxiclorochină
<b>HDL</b>	Lipoproteina cu densitate înaltă ( <i>high density lipoprotein</i> )
<b>HTA</b>	Hipertensiune arterială
<b>HTP</b>	Hipertensiune pulmonară
<b>ICC</b>	Indicele Comorbidităților Charlson
<b>IM</b>	Infarct Miocardic
<b>IMC</b>	Indicele masei corporale
<b>LDL</b>	Lipoproteina cu densitate joasă ( <i>low density lipoprotein</i> )
<b>LES</b>	Lupus eritematos sistemic
<b>MFM</b>	Micofenolat mofetil

<b>MMAS-8</b>	Scala de aderență la tratament Morisky ( <i>Morisky Medication Adherence Scale</i> )
<b>OMS</b>	Organizația Mondială a Sănătății
<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> )

## INTRODUCERE

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfecte, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor [9].

LES este o patologie care afectează oamenii de diferită vârstă, rasă, origine, sex, preponderent sunt afectate femeile de vârstă fertilă, în 83-97% cazuri. Conform datelor epidemiologice oferite de C. Bartels (2007), incidența LES variază între 1,8 și 7,6 cazuri la 100 mii de persoane pe an, iar prevalența este estimată între 12 și 50 la 100 mii de persoane. Conform datelor Biroului Național de Statistică, în Republica Moldova incidența LES a fost de 94 de cazuri pentru anul 2013, iar prevalența a reprezentat 21,2 cazuri la 100 mii de locuitori.

În decursul ultimelor decenii LES își schimbă expresia, ceea ce se reflectă prin revizuirea criteriilor de clasificare a bolii. Primele criterii de clasificare a LES au fost elaborate de către Colegiul American de Reumatologie în 1971, de grupul de lucru condus de Cohen A.S., ulterior acestea au fost revizuite în 1982 (Eng M. Tan et al.). În lumina descoperirilor noi – prezența și asocierea anticorpilor antifosfolipidici la pacienții cu LES, criteriile din 1982 au fost revizuite și au fost aprobate criterii noi în 1997 (Hochberg M.C.). Ultimele criterii din 2012 SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinic*) s-au extins pe seama manifestărilor cutanate și fortificării indicilor imunologici prin titrul complementului C3, C4 [96].

Lupusul eritematos sistemic, totuși, rămâne o boală în curs de cercetare. În ultimul deceniu LES și-a schimbat fața datorită îmbunătățirii criteriilor de clasificare și, nu în ultimul rând, datorită utilizării și administrării precoce a tratamentului agresiv [32]. Fresca clinică de debut depinde de mai mulți factori de risc, printre care sunt sexul, vârsta, etnia, aria geografică etc. Evenimentele clinice specifice și nespecifice, care apar în timpul instalării și evoluției LES, au o variabilitate înaltă. Astfel, vectorul cercetărilor din domeniu în ultima perioadă a fost îndreptat spre studierea manifestărilor clinice și imunologice de debut ale LES, dar și din primii ani de boală. Această tendință poate fi explicată prin încercarea cercetătorilor de a îmbunătăți în continuare criteriile de clasificare a maladii, cu creșterea sensibilității, dar și specificității acestor criterii, pentru a reduce timpul de diagnostic al maladii de la debutul primului simptom atribuit lupusului până la stabilirea diagnosticului clinic.

Evoluția LES este marcată complexitatea și incertitudinea în diagnosticarea LES definitiv, care poate duce la întârzieri considerabile între manifestările inițiale ale bolii, stabilirea unui diagnostic și inițierea tratamentului medical adecvat. Întârzierea tratamentului sau lipsa acestuia poate crește probabilitatea de lezare organică ca urmare a activității înalte a maladii. Astfel, în

cazul pacienților la care diagnosticul se stabilește mai devreme de la debutul bolii, boala inflamatorie poate fi tratată mai precoce și lezarea organică ar putea fi redusă la minimum [89].

Astfel, timpul necesar de diagnostic al maladiei exprimă primul pilon în managementul adecvat al bolii, iar reducerea perioadei de diagnostic relevă intervenția terapeutică timpurie necesară. Pentru pacienții diagnosticați cu LES înainte de 1980, timpul mediu între debut și diagnosticul stabilit a fost de 59 de luni, care ulterior a scăzut la 28 de luni pentru pacienții diagnosticați între 1980 și 1989 și la 20 de luni pentru pacienții diagnosticați între 1990 și 2010 [63,70]. Unii autori sugerează că timpul mediu de diagnostic al maladiei după anii 2000 s-a redus chiar până la 9 luni [50]. Diferențele de întârziere în diagnosticul înainte de 1980 și după 1980 au fost creditate de testarea ANA. Mai mulți autori menționează că timpul între debutul simptomelor și stabilirea diagnosticului în ultimii ani s-a redus [21,70], și totuși sugerează că nu este suficient de scurt și ar trebui depuse mai multe eforturi pentru stabilirea și mai rapidă a diagnosticului de LES [24]. Examinând literatura de specialitate din ultimul deceniu, am constatat că timpul de stabilire a diagnosticului variază în dependență de cohorta realizată, de țările implicate în cercetare și de metodele de selectare a pacienților. Totodată, rezultatele cercetărilor din domeniu nu prezintă date similare referitoare la timpul de diagnostic al maladiei, astfel, actualitatea determinării factorilor de diagnosticare precoce a maladiei rămâne în vigoare [103,105,106].

Pornind de la cele expuse, am orientat vectorul cercetării spre determinarea manifestărilor de debut al LES, care reprezintă factorul cel mai important în stabilirea promptă a diagnosticului maladiei. Am fost interesați să analizăm simptomele clinice la etapa prediagnostică. În literatură am descoperit consecutivitatea apariției simptomelor înainte de stabilirea diagnosticului de LES și dinamica apariției acestora în perioada inițială a maladiei, care a fost publicată de Latisha et al., 2007, pe un lot de 150 de pacienți. Caracteristicile clinice apărute inițial au fost simptome precum erupțiile cutanate și convulsiile, care s-au dezvoltat în medie pe parcursul a 1,74 și respectiv 1,70 ani înaintea stabilirii diagnosticului de LES [63]. Literatura în domeniu nu relatează date referitoare la apariția manifestărilor maladiei la etapa de prediagnostic, cu excepția acestui studiu. Astfel, cercetarea manifestărilor la etapa de prediagnostic a fost unul din obiectivele noastre.

Analiza cercetărilor efectuate pe tema lupusului precoce a oferit informația despre frecvența manifestărilor maladiei la momentul diagnosticului. Astfel, am analizat datele oferite de Pons-Estel GJ et al. în 2010 – LUMINA, care a inclus pacienți cu durata maladiei de până la 5 ani. Mai mult de jumătate (55,4%) dintre pacienți au avut doar 1 criteriu ACR ca manifestare inițială a LES, 20,0% din ei – 2 criterii; 9,3% – 3 criterii, iar 15,3% au avut 4 sau mai multe



criterii la debut. Artrita și fotosensibilitatea au fost manifestările inițiale cel mai frecvent experimentate (32,9%), urmate de ANA pozitivitate (30,7%), rash malar (22,6%) și ulcere ale mucoaselor (16,1%). Asocierea inițială a 2 criterii ACR a evidențiat cea mai frecventă combinație artrită și ANA pozitivitate (20,2%), urmată de lupus cutanat subacut și fotosensibilitate (16,0%) [21].

De altfel, există și o serie de studii realizate la acest subiect, care au vizat un număr redus de pacienți, ale căror evidențe nu sunt concludente, iar datele prezentate nu se pot extrapola asupra pacienților din Republica Moldova. Datele privind efectul intervenției timpurii în LES sunt limitate; totuși, unele cercetări sugerează că diagnosticul precoce poate fi asociat cu rate mai mici de exacerbari, utilizarea mai eficientă a resurselor de asistență medicală, precum și costuri mai mici [21,23]. Monitorizarea și tratamentul instituite precoce ar putea duce potențialmente la rezultate mai bune de sănătate și calitate a vieții pacienților cu lupus. Astfel, datorită detectării precoce a bolii și introducerii timpurii a unui tratament adecvat putem obține rezultate mai bune în controlul activității maladiei și preveni lezarea organică [48].

Recomandările actuale ale tratamentului LES depind de tipul și severitatea simptomelor. Manifestările organice trebuie să fie evaluate la fiecare prezentare, deoarece există o posibilitate înaltă de modificare a semnelor și simptomelor pe parcursul etapelor de debut ale bolii. Tratamentul precoce ar trebui să prevină creșterea lezării organice, care nu este severă în faza inițială a bolii. Rezultatele prezentate de Maria Jose' Pereira ș.a. au evidențiat că lezarea organică la pacienții cu durată a maladiei de 2-3 ani este prezentă în 33% cazuri, iar sistemele de organe cel mai frecvent implicate au fost pielea (11%), rinichii (9%) și plămâni (7,4%) [119].

Cunoașterea particularităților LES precoce este o problemă prioritară în evoluția bolii în general. Evidențierea simptomelor la debutul maladiei, precum dinamica și consecutivitatea apariției lor sunt fundamentale pentru diagnosticul precoce și pronosticul favorabil. Din considerente că nu sunt suficiente studiile complexe, care ar elucida toate semnele și simptomele caracteristice pentru faza precoce a LES, anume 2 ani după stabilirea diagnosticului ar particulariza simptomatologia după consecutivitatea apariției ei în faza timpurie a maladiei până la stabilirea diagnosticului și după, am realizat un studiu descriptiv cu direcție retrospectivă, care a permis particularizarea manifestărilor clinice și imunologice inițiale la pacienții cu LES în Republica Moldova pentru îmbunătățirea și reducerea timpului de diagnostic al maladiei și intervenția specializată de management pentru favorizarea pronosticului la pacienții cu lupus.

Având în vedere cele expuse, 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 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 argumentată necesitatea de a cunoaște spectrul manifestărilor precoce ale LES și consecutivitatea apariției lor, precum și utilitatea evaluării caracteristicilor maladiei precoce cu ajutorul instrumentelor clinice moderne pentru un management adecvat la această etapă.

**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, gradului de activitate a bolii, leziunile organice, comorbiditățile, dar și calitatea vieții pacienților și aderența la tratament în confruntarea lor cu maladia constituită, cu o durată mai mare de 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; The 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”, Chișinău, 2016; Annual European Congress of Rheumatology – EULAR, Madrid, 2016; The 35th Balkan Medical Week, București, 2016; The 36th Balkan Medical Week, Sofia, 2017; The 12th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus (LUPUS 2017) & the 7th Asian Congress on Autoimmunity (ACA 2017), Melbourne, 2017; Annual European Congress of Rheumatology – EULAR, Londra, 2017; The International Medical Student’s Congress of Bucharest, București, 2017; The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”, Chișinău, 2018; The 37th Balkan Medical Week, Atena, 2018; European Respiratory Society International Congress, Paris, 2018; Pan American League of Associations for Rheumatology – PANLAR, 2018; Annual European Congress of Rheumatology – EULAR, Amsterdam, 2018; Annual European Congress of Rheumatology – EULAR, Madrid, 2019; forumuri naționale: Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală a Colaboratorilor și Studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2014, 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 „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 compartimentelor tezei: teza este expusă pe 115 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.

În **Capitolul 1** am efectuat o analiză a datelor din literatura de specialitate referitoare la manifestările precoce în lupusul eritematos sistemic și caracteristicile maladiei la această etapă. Am relatat informația contemporană referitoare la epidemiologie și ipotezele etiopatogenetice în lupus. Am descris informația despre dezvoltarea criteriilor de diagnostic utilizate în practica

reumatologică cu accentul asupra criteriilor de diagnostic. Am marcat subiectul manifestărilor clinice care precedă boala și la momentul diagnosticului, precum și timpul necesar pentru stabilirea diagnosticului maladiei; de asemenea, am efectuat comparația datelor din literatură referitoare la manifestările precoce ale LES.

În **Capitolul 2** am expus designul studiului, criteriile de eligibilitate, metodele de investigare a pacienților, programele și metodele de examinare și procesare statistică a datelor. Am prezentat caracteristica clinico-staturală a lotului general de cercetare.

**Capitolul 3.** În urma analizei rezultatelor cercetării transversale efectuate asupra unui lot de 202 pacienți cu LES am prezentat datele obținute, în figuri și tabele, cu descrierea și comentarea acestora. Au fost determinate caracterele clinico-evolutive ale LES la pacienții cu maladia precoce. Am expus rezultatele obținute în urma aplicării și evaluării pacienților la diferite etape ale bolii prin instrumente clinice.

În **Capitolul 4** am determinat diferența în nivelul calității vieții, comorbidităților, precum și aderenței la tratament între pacienții cu lupus precoce și instalat. Totodată am prezentat schema de management al pacienților cu LES precoce.

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

## 1.1. Definiția, epidemiologia și etiopatogenia lupusului eritematos sistemic

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună prototipică, caracterizată prin afectarea multisistemică eterogenă și producerea unui spectru larg de autoanticorpi [122].

Conform datelor epidemiologice, incidența și prevalența maladiei pot varia în dependență de populația studiată, dezvoltarea maladiei fiind influențată de vârstă, sex, rasă sau grupul etnic al populației și aria geografică, ca urmare a interacțiunii factorilor genetici și de mediu. Mai mult ca atât, trebuie menționat faptul că povara bolii poate fi influențată nu numai de diferențele dintre țări sau rase, dar și de diferențele de studii, cum ar fi anii de studii, perioada de înrolare raportată și metodologia cercetării, cum ar fi designul studiului, utilizarea diferitor criterii de clasificare ale maladiei ca metodă de constatare a cazurilor, care, de asemenea, contribuie la variabilitatea ratelor raportate [69].

Datele prezentate de literatura de specialitate referitoare la incidența și prevalența lupusului eritematos sistemic sugerează creșterea numărului acestora în ultimele decenii, probabil atât datorită optimizării diagnosticării maladiei, cât și ca urmare a creșterii ratei de supraviețuire a pacienților. Îmbunătățirea criteriilor de diagnostic al maladiei pe parcursul ultimelor decenii prin revizuirea criteriilor ACR în 1997 și introducerea criteriilor SLICC 2012 a rezultat în identificarea mai simplă a pacienților cu lupus, dar și diagnosticarea formelor mai ușoare ale maladiei [115]. Majoritatea studiilor complexe care vizează incidența și prevalența LES au fost conduse de cercetători din Europa de Vest sau din Statele Unite ale Americii (SUA) [66]. Astfel, un studiu recent publicat de către cercetătorii americani, condus de Maria Dall'Era, a raportat incidența maladiei de 5,1 la 100 mii de persoane pe an, prevalența fiind estimată la 96,0 la 100 mii de persoane [45]. Revista literaturii sistematice e asupra incidenței globale a LES a relatat că cele mai mari estimări ale incidenței și prevalenței maladiei au fost în America de Nord (23,2/100 000 de persoane-ani și respectiv 241/100 000 de persoane). Incidența cea mai mică a lupusului a fost raportată 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) [102].

Rasa/etnia și diferențele socio-economice au fost mult timp recunoscute ca factori determinanți importanți ai sănătății, care pot afecta frecvența și progresia bolilor cronice, cum ar fi lupusul. Studiile numeroase au raportat o frecvență crescută a LES în rasa non-albă [45,102]. Ilustrativ, studiul populațional efectuat în SUA pe baza populației americane native indiene și din Alasca a sugerat prevalența și incidența maladiei de 178 la 100.000, respectiv de 7,4 la 100.000 de persoane-ani [52]. În mod similar, originea arabă a fost asociată cu o creștere dublă a

incidenței maladii comparativ cu originea non-arabă printre albi americani din sud-estul Michigan-ului [58]. De notat că pacienții cu LES din anumite grupuri etnice, cum ar fi hispanicii și asiaticii, au prevalența mai înaltă a maladii, dar și tind să sufere din cauza maladii și leziunii organice mai severe [77]. Posibilele explicații pentru aceste diferențe includ variațiile riscului genetic și ale reactivității autoanticorilor, diferențele în ceea ce privește statutul socio-economic, dar și accesul sau aderența la terapie [55].

Am fost interesați să analizăm rezultatele studiului epidemiologic efectuat pe o cohortă de pacienți de etnie caucaziană a trei orașe dintr-o anumită regiune a Comunității Statelor Independente (CSI) cu o posibilă extrapolare a rezultatelor studiului dat asupra datelor epidemiologice referitoare la populația țării noastre. Rezultatele studiului au relatat prevalența maladii în orașele Semey (Kazahstan) și Vinnitsa (Ucraina) de 20,6 și 14,9 la 100 mii de persoane, incidența cumulativă fiind de 1,6 și respectiv 0,3 la 100 mii de persoane pe an [56].

Datele Biroului Național de Statistică din Republica Moldova în ultimii ani nu prezintă informația despre incidența și prevalența LES, aceasta fiind clasificată ca maladie a țesutului conjunctiv. De altfel, conform datelor anului 2013, incidența LES a fost de 94 cazuri pe an, iar prevalența a reprezentat 21,2 cazuri la 100 mii de locuitori.

O constatare consecventă a studiilor epidemiologice în LES din ultima perioadă este că frecvența bolii la femei este mult mai mare decât la bărbați. Raportul de incidență femei-bărbați variază odată cu vârsta, fiind de 1:1 în primul deceniu al vieții, urmată de o creștere accentuată de 9:1 în decursul deceniului al treilea (20-29 ani) din cauza sensibilității sporite a femeilor de vârstă reproductivă și apoi de un declin în următorii ani, înainte de o creștere din nou la persoanele mai în vârstă de 79 de ani [82]. În ansamblu, raportul femei-bărbați este de 7-15:1 la adulți și de 3-5:1 la copii [39]. De asemenea, raportul diferă în funcție de regiunea geografică, variind de la 9-10:1 în zonele centrale până la rate de 4:1 raportate în Germania [33,36]. Deși cauzele acestor diferențe rămân evazive, studiile susțin că predominanța feminină în LES poate rezulta dintr-o interacțiune complexă între hormoni sexuali, genetică, epigenetică și microbiota intestinului [72]. De remarcat că debutul bolii, manifestările clinice, lezările organice și cursul general al bolii diferă considerabil între bărbații și femeile cu lupus. Manifestările maladii la bărbați tind spre severitate mai mare, cum ar fi afectarea renală și a seroaselor [56], deși aceste constatări nu sunt coerente în toate studiile. În plus, peak-ul activității maladii la bărbați se asociază cu deceniul al cincilea până în al șaptelea, comparativ cu femeile (deceniul al treilea-al cincilea) [102]. Lupusul cu debut tardiv, adică după vârsta de 50 de ani, se manifestă, de obicei, printr-o mai mică activitate a bolii, incluzând mai puțină nefrită și mai puține manifestări

pulmonare [107]. Cu toate acestea, impactul global al maladiei este mai sever la acești pacienți, probabil, din cauza comorbidităților asociate mai frecvent.

Complexitatea LES rezultă în asocierea multiplilor factori etiologici, dar și varietății mecanismelor patogenetice în dezvoltarea maladiei. Numeroase cercetări din ultimele decenii au vizat studierea acestor factori și mecanisme. Patogenia lupusului este caracterizată prin interacțiunea complexă a predispoziției genetice și factorilor de risc, toleranța imună compromisă, dar și activizarea imună.

Este important de remarcat că perioada de susceptibilitate la numeroși factori de risc în declanșarea maladiei bazată de predispoziție genetică autoimună precede declanșarea proceselor autoimune cauzative. Se cunoaște că susceptibilitatea genetică este asociată cu patogenia lupusului, cel puțin 50 de gene fiind asociate cu dezvoltarea maladiei. Într-un studiu populațional ce vizează familia din Taiwan, riscul relativ pentru LES a fost estimat la 315,9 pentru gemenii pacienților cu lupus, 23,7 pentru frați, 11,4 pentru părinți, 14,42 pentru descendenți [74]. În mod similar, un studiu de cohortă la nivel național din Danemarca, efectuat în 1977-2013, a arătat că riscul relativ al LES a fost ridicat în rândul rudelor de gradul I (HR 10.3) și de gradul II sau III ale pacienților cu lupus (HR 3,6)[114]. Împreună, aceste constatări întăresc cunoștințele anterioare că rudele de gradul întâi cuprind un grup de indivizi care sunt expuși riscului de lupus.

Cu referire la triggerii non-genetici ai maladiei, putem constata că factorii hormonal și de mediu, cum ar fi razele ultraviolete, fumatul, silicea, alimentația, dar și microbiomul intestinal au un impact major în dezvoltarea maladiei. Evidențele privind influența hormonilor sexuali asupra LES includ modificările activității bolii în timpul sarcinii și în perioadele specifice ale ciclului menstrual. S-a sugerat că estrogenii pot spori răspunsul imun, în timp ce androgenii și progesteronul îl pot suprima [104]. Studiile de specialitate au arătat că polimorfismul receptorului estrogen  $\alpha$  este asociat cu vârsta menarhei și menopauzei și cu o sensibilitate mai mare la influența estrogenului, dar și prezintă determinism genetic, astfel genele responsabile de dezvoltarea lupusului pot fi influențate de estrogeni endogeni și exogeni, fiind observate diferite fenotipuri ale maladiei [62].

Este cunoscut că razele ultraviolete au impact nu numai asupra dezvoltării lupusului, dar și asupra activității lui, fiind un factor de exacerbare a maladiei. Studiile experimentale sugerează că radiația UV-B are ca rezultat inducerea stresului oxidativ, conducând la deteriorarea ADN [120], producerea de noi forme de autoantigeni și celule T autoreactive [25] și poate avea efecte imunomodulatoare asupra celulelor T și citokinelor [28], toate potențial implicate în patogeneza LES. Doar câteva studii de caz-control [30,42,54] au putut examina expunerea la radiații

ultraviolete (RUV) și riscul maladiei, dar acestea au fost limitate de posibila inexactitate a evaluării expunerii.

Expunerea la componentele toxice din fum de țigară poate induce stresul oxidativ și ulterior deteriorarea directă a proteinelor endogene și ADN, conducând la mutații genetice și activarea genelor, care ar putea fi implicate în dezvoltarea LES [29]. Metaanaliza studiilor epidemiologice recente a demonstrat că fumătorii au risc moderat crescut al LES (OR 1,5, 95% CI 1,09–2,08) comparativ cu nefumătorii [43]. Datele epidemiologice robuste au oferit dovezi multiple privind rolul silicei în dezvoltarea lupusului, cu descrierea asociațiilor de doză, intensitate, durată și numărul de tipuri diferite de surse de expunere [93]. Cu toate acestea, rămâne o întrebare importantă referitoare la mecanismul fiziopatogenetic existent.

Au fost propuse diferite mecanisme de acțiune a factorilor alimentari în patogeneza lupusului începând cu producerea schimbărilor epigenetice (de exemplu, afectarea metilării ADN) până la interacțiunea cu microbiomul intestinal [87]. De altfel, insuficiența unor substanțe alimentare, cum ar fi vitaminele A, D, acizii grași polinesaturați, omega-3, care au efect antiinflamator, protector, poate duce la progresarea procesului autoimun în lupus [87,124]. Referitor la microbiota intestinală, care se studiază amplu în ultimii ani, au fost propuse multiple mecanisme de interacțiune a acesteia cu procesul autoimun în lupus. Datele publicate de Hevia și colaboratorii [64] au arătat niveluri mai scăzute ale raportului speciilor Firmicutes Bacteroidetes în LES decât în cazul persoanelor sănătoase. Este important faptul că disbioza intestinală a fost legată de un echilibru perturbat între celulele T reglatoare și patogene (Th17) în LES [79]. Modelele experimentale de boală pe murine prezintă, de asemenea, un microbiom modificat, care este influențat și de gender [22]. Datele mai recente susțin ipoteza sindromului “leaky gut” – epiteliului intestinal permeabil în LES, care conduce la translocarea patobiomului intestinal (*Enterococcus gallinarum*) în ficat și ganglionii limfatici, mărinde astfel extinderea celulelor T autoreactive [81]. În plus, studiile pe model experimental murin au sugerat un mecanism prin care creșterea aportului de sare poate accelera autoimunitatea în lupus prin promovarea creșterii volumului și funcției celulelor T helper foliculare. Totodată, datele umane privind rolul nutrienților asupra debutului și/sau progresiei LES sunt contestabile [26]. Un alt factor interdependent de alimentație este obezitatea, care, conform unor studii recente NHS și NHS II ce au inclus un total de peste 5.600.000 de persoane-ani de urmărire, este asociată cu un risc crescut de incidență a LES (HR 1,85) [110].

Patogeneza LES implică o multitudine a proceselor celulare și moleculare, cauzate de prezența și influența factorilor triggeri în legătură cu toleranța imună compromisă și care provoacă dereglarea apoptozei și activizarea imună prin producerea autoanticorpilor cu celule T



și B hiperreactive [59]. Așadar, se activează răspunsul imun înăscut și dobândit împotriva antigenelor nucleare endogene. Răspunsul imun înăscut este caracterizat prin dereglarea proceselor de fagocitoză (apoptoză redusă), activizarea celulelor dendritice mieloide și plasmocitoide cu eliberarea IFN $\alpha$ , conducând la autoreactivitate. Răspunsul imun dobândit se caracterizează prin dereglarea toleranței imune prin celule B și T limfocite la diferite etape de maturizare a acestora. Toate aceste mecanisme duc la hiperproducerea complexelor imune circulante, citokinelor și autoanticorpilor precipitanți pe membrana celulară organică și rezultă în inflamație tisulară, alterarea organică și manifestarea maladiei [31,94]. Diversitatea proceselor autoimune în patogeneza LES conduce la apariția varietății manifestărilor bolii, deseori comune pentru alte patologii autoimune, ce complică stabilirea certă și timpurie a diagnosticului maladiei [1,2].

## **1.2. Dezvoltarea criteriilor de clasificare ale lupusului eritematos sistemic**

O caracteristică importantă a lupusului eritematos sistemic este variabilitatea lui: în manifestări clinice, de la febră până la convulsii; în implicarea diferitor organe, de la piele până la afectarea renală și în patternul maladiei, de la faza remisiei până la activitatea înaltă cu lezarea ireversibilă a organelor [60]. Astfel, stabilirea diagnosticului maladiei a fost și rămâne o provocare pentru medici, de aceea cu scopul facilitării lui a fost formulat și validat primul set al criteriilor de clasificare ale maladiei de către Asociația Americană de Reumatologie (ARA) (actualmente, Colegiul American de Reumatologie, ACR) în 1971. Criteriile preliminare, emise de grupul de lucru condus de Cohen A.S., au inclus 14 criterii clinice și de laborator și au avut o importanță majoră în standardizarea clasificării pacienților cu lupus eritematos sistemic și alte boli ale țesutului conjunctiv [53].

Ulterior, în 1982, criteriile preliminare pentru clasificarea lupusului eritematos sistemic au fost revizuite și actualizate, pentru a încorpora noi cunoștințe imunologice și pentru a îmbunătăți clasificarea maladiei [108]. Mai multe date științifice în acea perioadă au marcat importanța anticorpilor în lupus, unele dintre care au și fost introduse în aceste criterii. Așadar, criteriile revizuite din 1982 au inclus anticorpii antinucleari fluorescenți, anti-ADN nativ și anti-Sm. Unele criterii care implică aceleași sisteme de organe au fost agregate în criterii unice. Alopecia și fenomenul Raynaud nu au fost incluse în criteriile revizuite în 1982 din cauza sensibilității și a specificității scăzute a acestora. Astfel, noile criterii au fost 11 la număr și au avut sensibilitate și specificitate de 96% la testarea aplicabilității lor în cazul pacienților cu lupus și cazuri-control, datele acumulate fiind din 18 clinici participante. În comparație cu criteriile din 1971, criteriile revizuite în 1982 au arătat o creștere a sensibilității și a specificității [108].

În lumina descoperirilor noi efectuate de mai mulți cercetători în ultimele 2 decenii, printre care Graham Huges și Donato Alarcon-Segovia, care au descris prezența și asocierea anticorpilor antifosfolipidici la pacienții cu LES, precum și dezvoltarea sindromului antifosfolipidic primar, au fost revizuite criteriile de clasificare ale maladiei [65]. La sugestia Dr. Eng Tan, în 1997 Comitetul pe criteriile de diagnostic și tratament al ACR a propus revizuirea criteriilor din 1982 și a recomandat schimbarea criteriului celule lupice pe anticorpi antifosfolipidici, reprezentați de Ac anticardiolipinici IgM sau IgG, Anticoagulant lupic sau testul fals-pozitiv pentru sifilis [97]. Acest set de criterii a fost elaborat pentru studiile clinice. El presupune clasificarea pacienților cu maladia de durată lungă și poate exclude pacienții cu boala precoce sau maladia limitată la câteva organe. Prin urmare, în ciuda sensibilității (>85%) și a specificității (>95%) excelente pentru clasificarea pacienților cu lupus, sensibilitatea la pacienții cu boala precoce poate fi semnificativ mai mică [32].

În ciuda utilizării acestor criterii la nivel mondial, mulți clinicieni au fost preocupați de includerea în acest set a diverselor manifestări cutanate în calitate de criterii, patru la număr, paralel cu preterarea unor manifestări neurologice importante sau a fracțiilor scăzute ale complementului. O altă problemă clinică care a fost luată în considerare este recunoașterea importanței manifestărilor subacute și sensibilitatea înaltă a acestora în LES [111]. De asemenea, a fost discutată imposibilitatea de a clasifica pacienții cu LES pe baza unor manifestări specifice, cum ar fi manifestările renale izolate cu biopsie renală, indicatoare a nefritei lupice (LN). De altfel, criteriile ACR-97 nu au fost validate pe baza unei cohorte independente o perioadă lungă de timp [95]. Prin urmare, Clinicile Internaționale de Colaborare în Lupus Sistemic (*Systemic Lupus International Collaborating Clinic, SLICC*), care se axează pe cercetarea LES, au încercat să îmbunătățească criteriile ACR din 1997.

În această ordine de idei, în 2012, SLICC a prezentat un nou set de criterii de clasificare pe baza evaluării a 702 scenarii expertizate de boală (SLICC, 2012), efectuând validarea și a criteriilor ACR-97, și a noului set de criterii [96]. În comparație cu ACR-97, SLICC-12 a determinat mai puține misclasificări și a avut o sensibilitate mai mare cu specificitate egală în setul derivațional de cazuri. Cu toate acestea, setul de validare SLICC-12 în comparație cu ACR-97 a avut o sensibilitate mai înaltă (97% vs 83%,  $p < 0,0001$ ), dar o specificitate mai joasă (84% vs 96%,  $p < 0,0001$ ) [115]. Din aceste motive, mai mulți clinicieni au ridicat întrebarea dacă criteriile SLICC ar putea oferi într-adevăr un avantaj în clasificarea LES și dacă ar putea substitui criteriile ACR-97 [96].

Într-un studiu observațional transversal recent, condus de Ines L. [68], autorii au comparat sensibilitatea criteriilor de clasificare ACR din 1997 și SLICC 2012 pentru LES într-un scenariu

real (tabelul 1). A fost efectuată cercetarea pe o cohortă multicentrică cu includerea a 2055 de pacienți, inclusiv cu maladia precoce. Autorii au confirmat că criteriile SLICC au fost mai sensibile decât criteriile de clasificare ACR 1997, în special în identificarea pacienților cu o durată mai mică a bolii (sensibilitate 89,3% vs 76,0%, respectiv, la pacienții cu durata maladiei de până la 5 ani). S-a constatat că doar un mic procent din subiecți a fost misclasificat cu lupus în baza utilizării noilor criterii SLICC. Această constatare poate fi explicată printr-un calcul dublu al fotosensibilității și rash-ului malar incluse în ACR-97, care sunt unite într-un singur element în noile criterii SLICC, similar cu alte manifestări mucocutanate care au fost grupate în definiția de lupus cutanat cronic [125]. În schimb, pacienții cu maladia sistemică și manifestări mucocutanate predominante au fost cel mai probabil clasificați mai târziu pe baza criteriilor SLICC versus ACR [20], sugerând că pierderea exactității criteriilor nu întotdeauna duce la creșterea sensibilității.

Tabelul 1. **Sensibilitatea criteriilor SLICC, 2012 versus ACR, 1997** [68]

<b>SLICC, 2012:</b>	<b>Sensibilitate, %</b>	<b>ACR, 1997:</b>	<b>Sensibilitate, %</b>
Lupus cutanat acut, subacut	67,4	Rash malar	44,2
Lupus cutanat cronic	12,9	Rash discoid	10,3
Ulcere bucale sau nazale	35,4	Ulcere bucale sau nazale	35,4
Alopecia non-cicatriceală	28,8	Fotosensibilitate	50,0
Sinovită	72,5	Artrită	72,5
Serozite	23,0	Serozite	23,0
Afectarea renală	29,4	Afectarea renală	29,4
Afectarea neurologică	8,6	Afectarea neurologică	6,1
Anemia hemolitică	11,1	Tulburări hematologice:	67,0
Leucopenia sau limfopenia	47,1	Anemia hemolitică	11,1
Trombocitopenia	19,2	Leucopenia	41,8
ANA	98,9	Limfopenia	47,7
Anti-ADNdc	74,3	Trombocitopenia	19,2
Anti-Sm	15,2	Tulburări imunologice:	82,1
Ac antifosfolipidici	35,2	Anti-ADNdc	74,3
Fracțiile scăzute ale complementului	71,0	Anti-Sm	15,2
Testul Coombs direct	13,9	Ac antifosfolipidici	31,3
		ANA	98,9

În continuarea ideii, am analizat un alt studiu condus de Ungprasert P., care a constatat că criteriile SLICC au permis clasificarea maladiei cu o durată mai scurtă de la apariția primelor simptome până la satisfacerea criteriilor [115]. Aceste date s-au regăsit în datele altor 2 studii mai vechi, dar pe cohorte mai mari ale pacienților – LUMINA (*Lupus in Minorities, Nature versus Nurture*) și GLADEL (*Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus*), doar că în LUMINA comparativ cu GLADEL s-a regăsit un procent mai mic de clasificări mai precoce ale maladiei (12,5% vs 18,2%) pe baza criteriilor SLICC [68,100], fapt ce poate fi explicat prin

satisfacerea criteriilor ACR, 1997, ca și criteriul de includere a pacienților în studiul LUMINA [21].

Așadar, criteriile SLICC, 2012, care în total au formulat un set de 11 criterii clinice și 6 imunologice, au lărgit spectrul de cazuri cu lupus, pentru clasificarea cărora este necesară prezența a 4 criterii, dintre care cel puțin unul este clinic și unul imunologic, cu excepția nefritei lupice, confirmate prin biopsie, care în comun cu un criteriu imunologic clasifică lupusul.

Din cele expuse putem desprinde că criteriile SLICC au fost apreciate deoarece iau în considerare o reprezentare mai echilibrată și mai reală a fiecărui organ și a sistemului implicat în LES, de ex., prin includerea manifestărilor neurologice altele decât psihoza sau convulsiile și prin evidențierea valorii nefritei lupice confirmate prin biopsie sau prin gruparea mai logică a criteriilor cutanate [96]. De remarcat faptul că criteriile SLICC au fost considerate a fi mai eficiente în clasificarea precoce a maladiei, chiar în conformitate cu decizia medicului [68,90,96,100]. În final, aceste criterii au fost primele care au inclus pacienții non-americani, cuprinzând atât cohorte europene, cât și asiatice în validarea lor [96].

### **1.3. Manifestările și diagnosticul precoce ale lupusului eritematos sistemic**

Vectorul cercetărilor din ultimii ani a fost îndreptat spre studierea manifestărilor clinice și imunologice de debut ale LES, dar și în primii ani ale bolii. Această tendință poate fi explicată prin încercarea cercetătorilor de a îmbunătăți în continuare criteriile de clasificare a maladiei, cu creșterea sensibilității, dar și specificității lor, pentru a reduce timpul de diagnostic al maladiei de la debutul primului simptom atribuit lupusului până la stabilirea diagnosticului clinic. Cu toate acestea, manifestările maladiei pot fi unele nespecifice, caracteristice pentru mai multe condiții medicale, ceea ce poate duce la întârzierea diagnosticului [4,5,11,12,17].

Conform datelor oferite de literatura de specialitate, durata de la debutul simptomelor până la stabilirea diagnosticului poate fi influențată de mai mulți factori și poate constitui până la 5 ani [103]. Datele studiilor complexe efectuate în perioada 1990-2000 relevă întârzierea diagnosticului de la debutul primelor simptome referite lupusului cu circa 2 ani, totodată, în deceniile precedente diagnosticul fiind întârziat de 2 ori mai mult. Datele publicate de Wallas DJ și coautorii în 1981 relevă că intervalul dintre primele manifestări ale maladiei până la stabilirea diagnosticului între anii 1950 și 1980 a constituit în medie 4,1 ani [120]. Mai târziu, tot același grup de autori a raportat intervalul de diagnostic de 2.1 ani în anii 1980-1989 [98].

Un studiu relevant pentru anii 2000 este cercetarea pe lotul multinațional de pacienți din 3 grupuri etnice din Statele Unite – LUMINA, care a apreciat această perioadă de diagnostic al maladiei la pacienții din studiu ca fiind în medie de 39,9 luni la populația caucaziană, media pe studiu fiind de 29,4 luni. Perioada cea mai scurtă de stabilire a diagnosticului s-a constatat la

populația hispanică din Texas, care a constituit 18,4 luni [22]. Studiile pe cohorte mari de pacienți cu lupus, așa ca Euro-Lupus proiect 1993, efectuat în centre multiple europene pe o cohortă de 1000 de pacienți, dar și GLADEL 2004, cu 1214 pacienți de etnie diferită din America de Sud și de Nord, au apreciat perioada medie de stabilire a diagnosticului ca fiind de 2 ani [39,99].

Într-un alt studiu, ale cărui rezultate au fost prezentate în 2003, Ozbek și colaboratorii au raportat o întârziere medie de la primul simptom până la diagnosticul maladiei de  $21,8 \pm 30,3$  luni, artralgia fiind cel mai frecvent simptom inițial (60%), dar care e caracterizat prin întârzierea diagnosticului cu 23,8 luni. De altfel, rash-ul malar ca prezentare inițială (12%) a fost asociat cu cel mai scurt timp de diagnostic – 6,56 luni [92]. O perioadă puțin mai scurtă – 20 de luni, a fost declarată ca timpul important necesar pentru diagnosticul maladiei de către alți cercetători în acel deceniu [63,70].

Studiile mai noi, efectuate în ultimul deceniu, prezintă date diferite referitoare la timpul de stabilire a diagnosticului, acesta fiind dependent de mai mulți factori. Studiul internațional european, care a inclus 10 țări, 1999-2009, condus de J. Nossent, a fost efectuat pe o cohortă de 200 de pacienți precoce. Unul din rezultatele studiului efectuat este durata de diagnosticare a maladiei la pacienții din această cohortă, care a fost mare și a constituit 28 de luni [88]. Datele respective sunt incomparabile cu datele unui alt studiu din acest deceniu, care denotă îmbunătățirea timpului de diagnostic al maladiei, comparativ cu studiile precedente. Astfel, în studiul efectuat de Rees F. și colaboratorii, 1999-2012, din Marea Britanie, cercetătorii au comparat 1739 de cazuri de LES incidente cu 6956 de subiecți din grupul de control din baza de date națională Clinical Practice Research Datalink. Timpul mediu de la debutul manifestărilor clinice până la diagnosticul maladiei a fost mai mare de un an pentru toate semnele maladiei, cu excepția sindromului nefrotic și a trombocitopeniei, care au determinat admiterea acută în spital sau diagnosticarea rapidă a lupusului [103].

Un studiu italian recent, început în 2012, care a inclus pacienți cu maladia precoce, a prezentat rezultatele prealabile în 2016 și a afirmat o durată de stabilire a diagnosticului identică cu datele anilor 2000, fiind de 2 ani. De notat că studiul a fost efectuat pe un lot mic de 122 de pacienți [105].

Astfel, rezultatele cercetărilor din domeniu nu oferă date similare referitoare la timpul de diagnostic al maladiei, acesta fiind în mare parte dependent de populația și țara în care este efectuată cercetarea.

De altfel, întrebarea privind întârzierea diagnosticului maladiei este actuală până în prezent. Motivele care duc la întârzierea diagnosticului sunt diverse, începând de la factori

dependenți de debutul manifestărilor, precum variabilitatea manifestărilor sau debutul cu manifestări puține, non-severe, și recunoașterea lor de către pacient, cum ar fi durerile articulare ușoare sau fotosensibilitatea, cu adresabilitate scăzută pentru asistență medicală. Șirul factorilor provocatori ai întârzierii diagnosticului poate continua cu capacitatea asistenței medicale de a suspecta și diferenția maladia, de exemplu, apariția manifestărilor maladiei consecutive într-o perioadă mai mare de timp, care pot să nu aibă o legătură reciprocă, sau timpul acordat pacientului de către medicul de familie (10-15 minute), care nu este suficient pentru acumularea informației și tragerea concluziilor necesare. Încheiem această succesiune cu structura organizațională medicală a țării, care poate avea mici particularități, precum accesibilitatea redusă a surselor de efectuare a probelor imunologice necesare stabilirii diagnosticului sau care necesită mai mult timp pentru efectuarea lor. Acești factori sunt multipli și aprecierea lor trebuie făcută pe baza studiilor deja efectuate în domeniu. Importanța studiilor realizate în acest domeniu este fundamentală, pentru că ne ajută în înțelegerea cauzelor diagnosticului maladiei stabilit într-o perioadă îndelungată, iar aplicarea unor schimbări direcționate spre aceste cauze va amplifica situația în domeniu. Este reală reducerea întârzierii diagnosticului, succedată de diagnosticarea și tratamentul într-o etapă precoce, înainte să intervină afectarea ireversibilă a organelor, astfel îmbunătățind calitatea vieții pacienților și reducând costurile asistenței medicale în cazul acestor pacienți.

O altă direcție de cercetare a LES precoce a fost ghidată de constatarea că este insuficientă studierea doar a semnelor de debut ale bolii, pentru a stabili diagnosticul în timp oportun, fiind necesară și depistarea semnelor cumulative pe parcursul fazei precoce a maladiei, pentru a îmbunătăți monitorizarea maladiei în primii ani de boală. Studiul Euro-Lupus Project publicat de R. Cervera și coautorii, început din 1991 pe o durată de 10 ani, a comparat faza precoce a maladiei (primii 5 ani) cu următorii 5 ani ai bolii. Cohorta Euro-Lupus a fost compusă din 1.000 de pacienți cu LES, care au fost urmăriți prospectiv de atunci. Acești pacienți au fost adunați de un consorțiu denumit „Grupul de lucru european pentru LES”, creat pentru a promova cercetarea pe scară largă în Europa cu privire la diferitele probleme legate de această boală. Prima analiză a fost efectuată după introducerea datelor (1993) și, printre alte aspecte, a demonstrat că vârsta la debutul bolii, genul și modelul de autoanticorpi modifică expresia bolii și definesc anumite subseturi specifice ale maladiei. Studiul a arătat că frecvența simptomelor cumulative în faza precoce a fost: artrita/artralgiiile, rash-ul malar, febra și fotosensibilitatea, constituind 69,0%, 40,0%, 36,0% și respectiv 29,0% cazuri. Manifestările imunologice care necesită o atenție deosebită sunt anticorpii antinucleari și anti-ADN, în 96,0% și respectiv 78,0% cazuri. Rezultatele studiului confirmă că manifestările de debut al maladiei sunt diverse, începând cu

cele caracteristice, cum ar fi rash-ul malar, și terminând cu unele nespecifice, cum sunt artralgiile și febra, dar aceste manifestări sunt destul de frecvente la debutul maladiei. Această variabilitate a simptomelor la debut poate determina întârzierea diagnosticului de LES. O altă concluzie a studiului a constituit necesitatea managementului manifestărilor maladiei la etapa precoce, stabilită în această cohortă ca fiind de 5 ani, pentru prevenirea afectării organice ireversibile [40]. Mai mult, studiul „Euro-Lupus Cohorta” oferă informații actualizate cu privire la morbiditatea și mortalitatea LES timp de zece ani, precum și definește o serie de factori de prognostic clinici și imunologici [38,39].

Stabilirea diagnosticului maladiei este o provocare și la momentul actual din cauza varietății manifestărilor maladiei și caracterului apariției lor de la acut până la insidios. Apariția treptată a manifestărilor mai puțin caracteristice ale maladiei îi poate induce în eroare pe medici în ceea ce privește diagnosticul diferențiat, astfel determinând întârzierea diagnosticului. De altfel, cunoașterea manifestărilor de debut, a celor frecvente, dar și celor mai puțin caracteristice pentru maladie, ar putea amplifica stabilirea diagnosticului [10,16].

Studiul longitudinal important în recunoașterea manifestărilor de debut al maladiei, condus de Pons-Estel GJ et al. în 2004 – Lupus in minorities: nature versus nurture (LUMINA), a vizat determinarea contribuției relative a factorilor socio-economici, demografici, clinici, genetici și psihosociali în evoluția LES în SUA. Acest studiu a inclus 229 de pacienți cu durata maladiei de până la 5 ani, divizați în trei grupuri etnice: hispanici, afro-americani și caucazieni. În urma studiului a fost apreciată prevalența manifestărilor clinice și imunologice ale maladiei conform criteriilor ACR, 1997. Astfel, mai mult de jumătate (55,4%) din lotul pacienților au avut doar 1 criteriu ACR ca manifestare inițială a LES; 20,0% din ei – 2 criterii; 9,3% – 3, iar 15,3% au avut 4 sau mai multe criterii la debut. Populația caucaziană, în număr de 137, a fost caracterizată de apariția unui criteriu la debut în 60,6% cazuri, două criterii în 22,6%, în mai puține cazuri, trei criterii concomitent – 5,1% și în 11,7% cazuri au fost prezente 4 și mai multe criterii simultan. Artrita și fotosensibilitatea au fost manifestările inițiale cele mai frecvent experimentate (32,9%), urmate de ANA pozitivitate (30,7%), rash-ul malar (22,6%) și ulcerele mucoaselor (16,1%). Asocierea inițială a 2 criterii ACR a evidențiat cea mai frecventă combinație artrită și ANA pozitivitate (20,2%), urmată de lupus cutanat subacut și fotosensibilitate (16,0%). Datele acestea sunt de o importanță majoră pentru recunoașterea manifestărilor precoce ale maladiei, însă utilizarea în studiu numai a manifestărilor care fac parte din criteriile ACR, 1997, îngustează limitele aplicabilității datelor la momentul actual. Prezența criteriilor mai noi, SCIC, 2012, dar și importanța altor manifestări, neincluse în criterii în prezent, scad însemnătatea actuală a acestor date [22].

Datele publicate de Pons Estel B.A. și coautorii (2004) în urma analizei rezultatelor cercetării Grupului Latino-American de Studiu al Lupusului GLADEL, efectuate pe o cohortă impunătoare de 1214 pacienți cu LES, au evidențiat manifestările la debutul maladiei în grupele de cercetare, reprezentate de europoizi, negroizi și latino-americani. Este important de notat că studiul a fost efectuat pe cohorta pacienților precoce, apreciată ca durata maladiei de 2 ani de la stabilirea diagnosticului. Cercetătorii au comparat cu alte studii efectuate frecvența manifestărilor, nu numai a celor incluse în criteriile de clasificare ACR sau SLICC, dar au introdus și un șir de manifestări mai puțin caracteristice pentru maladie, acestea fiind grupate pe sisteme de organe afectate. De notat că în acest studiu a fost apreciată frecvența manifestărilor cumulative la momentul încadrării în studiu între grupe (europoidă, negroidă și latino-americană), iar manifestările de debut ale maladiei au fost prezentate pe lotul total al pacienților. Astfel, conform rezultatelor studiului, a fost prezentat topul manifestărilor de debut la lotul total de pacienți prin implicare articulară – în 67,3% cazuri, febră – 28,6%, fotosensibilitate – 24,5%, rash malar – în 23,6% și alopecie – în 20,3% cazuri, manifestările cutanate în total fiind reprezentate de 46,3% cazuri. De menționat că manifestările top 5 sunt urmate de scădere ponderală, ulceratii nazale/orale, sindrom Raynaud și manifestari hematologice, care au fost prezente în mai mult de 10% cazuri. Am fost interesați să comparăm frecvența manifestărilor de debut cu cele cumulative în lotul pacienților de rasă europoidă. Prin urmare, am apreciat creșterea frecvenței tuturor manifestărilor maladiei, cele mai frecvente fiind artralgiile și/sau artritele – 93,5%, manifestările cutanate – 89,5%, manifestările hematologice – 68,2% și febra – 60,2%. De notat că manifestările tegumentare, conform criteriilor de clasificare, au ocupat un loc important la acești pacienți: rash-ul malar a fost mai frecvent – 63,3%, urmat de fotosensibilitate – 59,8%, alopecie – 55,0% și ulcere bucale și/sau nazale la 40,6% pacienți. Afectarea renală a fost depistată în 43,6% cazuri. Aprecierea anomaliilor imunologice nu a fost efectuată în acest studiu [99].

În anul 2000 Clinicile Internaționale de Colaborare în Lupus Sistemic au început recrutarea pacienților în cohorta internațională SLICC inception cohort, condusă de Murray B. Urowits. În studiul dat au fost introduși pacienții cu maladia precoce, durata prestabilită de 15 luni de la diagnostic fiind criteriul de includere în cercetare. Trei sute nouă pacienți din totalul de 768 au avut o durată a bolii  $\geq 6$  luni la momentul înrolării în studiu și durata medie a bolii a fost de  $5,4 \pm 4,1$  luni. Lotul de pacienți a fost analizat retrospectiv și prospectiv pe durata a 5 ani, manifestările maladiei fiind analizate conform criteriilor ACR la debutul maladiei și cumulativ pe parcursul anilor. Criteriile clinice cele mai frecvente la înrolarea în studiu au fost artrita în 75,9% cazuri, ulcerele bucale – în 38,3% cazuri și rash-ul malar cu fotosensibilitatea – câte



35,9% fiecare. De notat că numai 30,7% pacienți au satisfăcut criteriul de afectare renală, în timp ce numai 6,1% au satisfăcut criteriul tulburării neurologice (convulsii sau psihoze). Criteriile de laborator au fost mai răspândite, anticorpi antinucleari fiind detectați în 95,6% cazuri, tulburările imunologice (anticorpi anti-dsDNA, anticorpi anti-Smith, anticorpi anticardioplinici sau anticoagulant lupic pozitiv) în 79,4% cazuri și tulburările hematologice (anemie hemolitică, leucopenie, limfopenie sau trombocitopenie) în 66,8% cazuri. Totodată, analiza prospectivă a pacienților din studiu a relevat că în primii 5 ani de la diagnostic, există acumularea fiecărui criteriu de diagnostic, care variază de la 2,1% pentru anticorpi antinucleari la 12,5% pentru rash malar, 12,8% – pentru afectarea renală și 15,2% pentru tulburările hematologice. Acest lucru trebuie luat în considerare de către clinicieni, pentru monitorizarea eficientă a manifestărilor maladiei în primii 5 ani [117].

Un alt studiu mai mic a fost efectuat în aceeași perioadă pe o cohortă multinațională din 200 de pacienți cu maladia precoce, în care pacienții au fost monitorizați timp de până la 5 ani pentru a descrie cursul actual al etapei timpurii a bolii. Pacienții au fost înrolați pe baza criteriilor ACR, a căror frecvență a fost apreciată în studiu, însă cercetătorii au apreciat și ocurența altor manifestări, mai rare, în lotul de studiu. Conform criteriilor ACR, la momentul înrolării în studiu cea mai frecventă manifestare au fost artritele – 69,0%, urmate de leucopenie – 54,0%, rash-ul malar – 53,0% și fotosensibilitate – 51,0% pacienți. Din lista manifestărilor neincluse în criteriile ACR cea mai frecventă a fost artralgia – 65,5%, anemia non-hemolitică – 35,5%, sindromul Raynaud – 30,5%, nefrita lupică, confirmată prin biopsie – 26,1% și alopecie – 25,0%. Referitor la probele imunologice incluse în criteriile de clasificare, cele mai caracteristice au fost anticorpii antinucleari – 97,0%, anti-ADN – 78,0% și anti-Smith – 54,0%. De notat că anti-SSA și anti-SSB au avut o prevalență mai mare în comparație cu anticorpii antifosfolipidici (49,2% și respectiv 26,8% vs 22,0%), fracțiile complementului nu au fost titrate. Cu toate acestea, pentru medici, manifestările neincluse în criteriile ACR sunt importante în ceea ce privește diagnosticul precoce, povara și managementul bolii. Spectrul de boală întâlnit la diagnosticare este mult mai amplu decât setul de criterii ACR, ce trebuie luat în considerare la suspecția unei patologii autoimune, mai cu seamă LES [88].

Evoluția studiilor clinice în domeniul evaluării manifestărilor clinice și imunologice ale LES a condus la apariția criteriilor noi de clasificare a maladiei – SLICC, 2012, ulterior validate și introduse în practica cercetărilor în domeniu, dar totuși criteriile ACR rămân standardul de referință până acum. Nu există date contemporane bazate pe cercetări, care au utilizat criteriile SLICC, 2012, posibil că acestea la momentul actual sunt în derulare. Spre exemplu, studiul recent efectuat în centre multiple în Italia a început înrolarea pacienților în 2012, cu toate

acestea, în calitate de criteriu de includere a utilizat criteriile ACR 1997, posibil pentru comparabilitate mai ușoară cu studiile efectuate anterior. Acest studiu, condus de Gian D. Sebastiani, a fost efectuat pe o cohortă de 122 de pacienți cu maladia precoce, cu durata prestabilită până la un an de la diagnosticul maladiei, cu scopul evaluării profilului clinic și serologic al pacienților LES la începutul maladiei. Astfel, durata medie a maladiei la pacienții din studiu a constituit 2,9 luni. Manifestările cele mai frecvente în lotul de studiu au fost ANA – 97,5%, devierile imunologice s-au înregistrat în 85,2% cazuri, artritele – în 61,8% cazuri și devierile hematologice – în 55,7% cazuri, cu toate că rash-ul malar și fotosensibilitatea au fost apreciate în 31,1% și 29,5% cazuri, toate manifestările muco-cutanate au avut o frecvență sporită – 77,8%, aceste manifestări fiind cele specifice maladiei. Dimpotrivă, majoritatea pacienților au prezentat simptome nespecifice, cum ar fi artrita și simptomele constituționale, de exemplu, febră (aproximativ 50%). Acest lucru ar face dificilă diagnosticarea timpurie a maladiei. Pe de altă parte, proporția relativ mare de manifestări musculo-scheletice la debutul LES sugerează că o trimitere promptă a unor astfel de pacienți la reumatolog ar putea reduce semnificativ întârzierea diagnosticului [105,106].

Studiile recente se axează pe aprecierea maladiei precoce cu scopul stabilirii diagnosticului cât mai timpuriu. Astfel recent, în 2018, au fost publicate rezultatele unui studiu pe tema lupusului precoce, condus de M. Mosca, în care cercetătorii au evaluat manifestările maladiei la momentul diagnosticului și au comparat manifestările cu cele ale maladiilor ce mimează lupusul (sindromul Sjogren, sindromul antifosfolipidic primar, maladia mixtă a țesutului conjunctiv, scleroza sistemică, artrita reumatoidă, tiroidita și hepatita autoimună). LES precoce a fost diagnosticat de către reumatologi experimentați, pe baza experienței și judecății clinice, iar pacienții nu neapărat satisfăceau criteriile de clasificare existente. De notat că absența criteriului de includere referitor la îndeplinirea criteriilor de clasificare a rezultat în includerea pacienților cu durata mai mică a maladiei. Astfel, manifestările clinice cele mai frecvente, conform aprecierii cercetătorilor vizați, au fost artrita apreciată în 57,6% cazuri, rash-ul malar în 49,6%, febra – 34,5%, fotosensibilitatea – 31,6% și alopecia – la 30,6% pacienți. Astfel, evidențiem că una din manifestările cele mai frecvente este febra, neinclusă în criteriile contemporane de clasificare a maladiei. Din alte manifestări frecvente, neîncadrate în criteriile de clasificare ale LES, s-au evidențiat fatigabilitatea – 28,3% cazuri, artralgiile – 20,3% și sindromul Raynaud la 22,1% pacienți. Studiarea prevalenței manifestărilor de laborator, a celor hematologice și imunologice a evidențiat frecvența foarte înaltă a ANA – 99,5% cazuri, urmată de fracțiile scăzute ale complementului (incluse în criteriile SLICC 2012) – 73,4% și anti-ADN – 71,7% cazuri. Manifestările hematologice nu au fost frecvente, cu excepția leucopeniei apreciate

la 16,2% pacienți. Astfel, cercetătorii au apreciat manifestările importante pentru facilitarea diagnosticului maladiei în stadiile precoce. Acest studiu este un element în faza generării itemilor a tendinței internaționale în curs de desfășurare pentru a elabora noi criterii de clasificare LES, cu accent pe boala precoce [86].

**Tabelul 2. Comparația manifestărilor precoce între cercetările din domeniu**

<b>Manifestările LES precoce</b>	<b>Euro-Lupus 1993 [40]</b>	<b>LUMINA 2004 [21]</b>	<b>GLADEL 2004 [99]</b>	<b>SLICC inception 2014 [117]</b>	<b>Early SLE 2018 [103]</b>	<b>Europe Inception 2010 [106]</b>
Rash malar	40	22,6	23,6	35,9	49,6	53
Fotosensibilitate	29	32,9	24,5	35,9	31,6	51
Lupus cutanat subacut	3	-	0,7	-	2,3	-
Lupus cutanat cronic	6	2,2	5,3	10,8	9,3	12
Ulcere bucale/nazale	11	16,1	10,5	38,3	21,6	15
Alopecie	-	-	20,3	-	30,6	25,5
Artrite/artralгии	69/-	32,9/-	67,3/-	75,9/-	57,6/20,3	69/60,5
Serozite:	17	11,7		28,3		
Pleurita			3,6		22,4	25
Pericardita			2,7		18,8	17
Nefrita lupică	16	2,9	5,3	30,7	13,1	39
Implicarea SN:	12	3,7		6,1		
Convulsii	-		1,6		2,8	4
Polineuropatie	-		0,3		-	6,5
Psihoze	-		0,5		1,0	3
Cefalee/migrenă			0,2		2,6	
Fatigabilitate	-	-	-	-	28,3	-
Scădere corp.	-		13,0	-	13,1	-
Febăa	36		28,6	-	34,5	-
Limfadenopatie	7		4,5	-	-	18,5
Sdr. Raynaud	18	-	10,2	-	22,1	30,5
Livedo reticular	5	-		-	3,1	15,5
Xeroftalmia	-	-	0,9	-	3,6	
Sindrom Sicca	-	-	1,5	-	3,9	13,5
Hematologice:		7,3	12,5	66,8		
Trombocitopenia	9	-	5,2		6,6	21
Leucopenie	-	-	5,1		16,2	54
Limfopenie	-	-	5,9			45
Anemia hemol.	4	-	2,4		4,6	13
ANA	96	30,7	-	95,6	99,5	97
Imunologice:		8,8	-	79,4		
Anti-ANDdc	78				71,7	78
Ac aFL	24				18,1	22
Ac anti-Smith	10				30,2	54
C3, C4 scăzute	-	-	-	-	73,4	

În continuare am fost interesați să comparăm datele studiilor complexe cu impact major asupra cunoștințelor în domeniu, dar și ale unor studii mai mici, însă cu informații din ultimul deceniu (tabelul 2). Astfel, am studiat manifestările precoce în dependență de cercetarea implicată în evaluare. Conform tabelului de mai jos, cohorta Euro-Lupus este cea mai veche, datele referitoare la manifestările maladii fiind publicate la 3 ani de la începutul cercetării, informația referitoare la manifestările maladii la 5 ani de boală fiind prezentate mai târziu. Pentru corectitudinea datelor, am considerat informația referitoare la semnele de debut al bolii ca având mai multă atribuție la perioada precoce a maladii. Studiile LUMINA și GLADEL au fost efectuate în perioada similară, rezultatele cercetărilor fiind prezentate chiar în același an, însă loturile pacienților studiați au fost diverse în baza criteriului etnic. Următorul deceniu a fost caracterizat prin desfășurarea altor două cercetări incluse în analiză: SLICC și cohorta multinațională din 14 centre; ambele au fost efectuate în Europa, Cohorta SLICC fiind de circa de 4 ori mai mare. Perioada recentă este caracterizată de cohorta Early multicentrică, pacienții fiind din Europa, Asia, America de Nord și America de Sud. Toate studiile au avut diagnosticul de LES stabilit conform satisfacerii criteriilor ACR 1997, conform cărora a și fost efectuată descrierea semnelor și simptomelor maladii. Unele studii în prezentarea datelor nu s-au bazat pe criteriile ACR, ci au prezentat manifestările maladii incluse în criteriile de clasificare, dar și cele neincluse. În această revistă a literaturii am comparat toate manifestările repetate între studii, cu referire la populația de rasă albă sau etnia caucaziană, dacă astfel de date au fost disponibile.

Datele din tabelul 2 denotă frecvența înaltă a manifestărilor cutanate la debutul maladii. Rash-ul malar și fotosensibilitatea sunt manifestările precoce cele mai frecvente, variind de la 22,6% pentru rash malar și 24,5% pentru fotosensibilitate până la 53,0 și respectiv 51,0% cazuri. Conform datelor Cohortelor Euro-Lupus (1993) și Early SLE (2018), frecvența rash-ului malar este semnificativ mai mare decât a fotosensibilității, însuși studiul LUMINA prezintă date diferite, cu predominarea fotosensibilității.

Lupusul cutanat subacut, reprezentat de leziuni papuloscuamoase sau anulare, a fost descris numai de 3 cohorte, în alte studii fiind prezentate date strict conform criteriilor de clasificare ACR, din care aceste leziuni nu fac parte. Astfel, frecvența leziunilor subacute a variat de la 0,7% în cohorta Latino-americană până la 3,0% în Euro-lupus, studiul Early SLE având date apropiate – 2,5% cazuri. Leziunile discoide ca manifestare a lupusului cutanat cronic, incluse în criteriile ACR, au fost revizuite de către toți autori, frecvența acestor leziuni a fost scăzută, variind între 2,2% și 12%. De notat că studiile mai noi au prezentat prevalența mai înaltă a acestei manifestări în comparație cu cercetările de altădată.

O altă manifestare cutanată importantă în stabilirea precoce a diagnosticului maladiei o constituie ulcerările la nivelul mucoasei nazale și bucale. Importanța acestor manifestări este cunoscută, ele fiind incluse și în criteriile ACR, dar și SLICC, 2012. Astfel, frecvența ulcerelor bucale și/sau nazale a variat de la 10,5% până la 38,3% pacienți, având prevalență mai mică în rezultatele studiilor precedente. Manifestările cutanate au o varietate sporită în exteriorizarea lupusului, dar una din cele mai frecvente manifestări, alopecia, a fost exclusă din criteriile ACR 1982 și 1997 și reintrodusă abia în 2012. Datele referitoare la frecvența acestei manifestări la debutul maladiei variază, crescând odată cu durata maladiei. Prin urmare, analizând rezultatele cercetărilor, am identificat numai 3 studii care au notat frecvența alopeciei la debutul maladiei. Astfel, am identificat că de la circa o pătrime până la o treime din pacienți pot avea alopecie ca manifestare inițială a maladiei. În urma celor expuse putem constata că expresia cutanată a maladiei la debutul ei este una extrem de importantă, manifestările fiind nu numai frecvente, dar și caracteristice anume pentru LES.

În această ordine de idei, analiza rezultatelor cercetărilor propuse a relevat o altă manifestare, care se consideră cea mai frecventă în rândul suferințelor cauzate de maladie. Durerile articulare, caracterizate prin poliartralgii și deseori cu asocierea artritei și sinovitei, afectează mai mult de 90% din pacienți în evoluția maladiei. Datele studiilor revizuite desemnează frecvența artritei în calitate de criteriu de clasificare a maladiei, la debutul maladiei fiind înaltă, de circa 60% cazuri, cu maxima între studii de 75,9% pacienți. De menționat că numai în studiul LUMINA a fost notată o frecvență mai mică a artritelor – 32,9% la populația de etnie caucaziană, în alte etnii această manifestare fiind mai răspândită (până la 54,4% cazuri la populația din Puerto-Rico). Artralgiiile, în absența semnelor de artrită, care nu este criteriul de clasificare a maladiei, au fost evaluate numai în cercetări recente, prezentând date controversate despre prevalența lor – 20,3% versus 60,5% pacienți. Astfel, durerile articulare, chiar și fără semne de artrită, au o importanță sporită ca manifestare inițială a maladiei și necesită atenție deosebită în diagnosticul precoce.

Afectarea seroaselor în lupus este o manifestare bine cunoscută, reprezentată de inflamația membranelor seroase, precum pleura, pericardul și peritoneumul, care rezultă în durere, acumularea lichidului, formarea aderențelor, dar și a fibrozei. Frecvența serozitelor variază în dependență de criteriile de includere a cohortelor de cercetare, în cele mai dese cazuri fiind studiate pleuritele și pericarditele, peritonita fiind o manifestare mai puțin frecventă. Afectarea pleurei și pericardului în lupus face parte din criteriile de clasificare ale maladiei, datele referitoare la frecvența acestor manifestări variind în decursul bolii de la 9% la 54% pentru pericardită și de la 41% la 56% pentru pleurită. Frecvența acestor manifestări la debutul maladiei

este mult mai scăzută, majoritatea studiilor examinate fiind axate pe aprecierea frecvenței totale a serozitelor în calitate de criteriu de clasificare al LES. Astfel, conform rezultatelor analizei, am observat frecvența totală a serozitelor în perioada precoce a maladiei, constituind până la 28,3% în cohorta SLICC. Jumătate din studiile examinate au diferențiat aprecierea prevalenței fiecărei manifestări aparte din acest criteriu. Ca urmare, frecvența pleuritei, dar și a pericarditei a variat între studii și a constituit de la 3,6% și 2,7% în studiul GLADEL până la 25% pentru pleurită în Europe Inception cohorta și 18% pentru pericardită în studiul Early SLE. De altfel, datele referitoare la prevalența pleuritei și pericarditei diferă, manifestând frecvență mai sporită a acestor semne cumulativ în evoluția bolii, în primii ani fiind exprimată până la o pătrime dintre pacienți.

Nefrita lupică este o afecțiune inflamatorie a rinichilor, care cuprinde diferite tipuri de patologii renale, incluzând cea glomerulară și tubulointerstițială. Incidența variază în funcție de populația studiată. Incidența cumulativă a nefritei lupice este mai mare la persoanele de origine asiatică (55%), africană (51%) și hispanică (43%) în comparație cu populația caucaziană (14%). Importanța afectării renale la pacienții cu LES este indiscutabilă; aceasta reprezintă un predictor major al pronosticului nefavorabil, mai ales fiind o manifestare precoce a lupusului [67]. Astfel, afectarea renală a fost inclusă în criteriile de clasificare a maladiei de la prima formulare a lor în 1971. Importanța criteriilor este majoră în perioada actuală, lucru exprimat prin definitivarea diagnosticului de lupus, conform criteriilor SLICC 2012 în prezența nefritei lupice, confirmate prin biopsie renală, fiind un criteriu clinic aparte, asociat cu unul imunologic ANA sau anti-ADNdc. Cercetările examinate privind manifestările precoce ale maladiei au arătat o variabilitate înaltă a nefritei lupice. Frecvența cea mai scăzută a manifestărilor renale a fost apreciată de către cercetătorii studiului LUMINA 2004 – 2,9% pacienți, cea mai sporită fiind în cohorta Europe inception 2010 – 39%. Necesitatea de evaluare a afectării renale de la debutul maladiei și în decursul ei, îndeosebi în perioade de acutizare, este explicată prin posibilitatea înaltă de a dezvolta afectarea renală în lupus și impactul nefavorabil al acestor schimbări asupra evoluției maladiei și pronosticului.

Afectarea neuropsihiatrică (*neuropsychiatric systemic lupus erythematosus* – NPSLE) este una din cele mai complexe manifestări ale LES, care implică patologia sistemului nervos central și periferic. Datele oferite de literatură sugerează prevalența NPSLE în cursul maladiei mai mult de 50% [80]. Cea mai acceptată clasificare a manifestărilor neurologice până în prezent este realizată de către experții Colegiului American de Reumatologie (ACR), în 1999 [112]. Acest comitet a identificat 19 condiții neuropsihiatrice la pacienții cu NPSLE, denumite „definiții de caz”, și au inclus 12 patologii ale sistemului nervos central și 7 ale sistemului nervos

periferic. Frecvența acestor manifestări variază în dependență de tipul afectării la pacienții cu LES. Însă criteriile de clasificare ale maladiei utilizate în cercetările din ultimele decenii (ACR, 1997) conțin numai două manifestări cele mai caracteristice ale maladiei – convulsiile și psihozele. Având în vedere faptul că polineuropatia și cefaleea sunt determinate destul de frecvent la pacienții cu lupus, unele studii au analizat frecvența și a acestor manifestări. Revista literaturii a relevat că trei din 6 cercetări au analizat manifestările neurologice precoce strict conform criteriilor de diagnostic, fără delimitarea fiecăruia în parte. Astfel, convulsiile și psihozele au avut o frecvență diversă, care a variat de la 3,7% în studiul LUMINA până la 12% în Euro-lupus cohorta, al treilea studiu – SLICC a prezentat frecvența acestor manifestări de 6,1% cazuri. În celelalte trei studii manifestările neurologice examinate au fost lărgite și analizate fiecare în parte, astfel încât frecvența convulsiilor a variat între 1,6% și 4,0%, polineuropatiile între 0,3% și 6,5% și psihozele între 0,5% și 3,0% în studiul GLADEL și, respectiv, Europe inception cohorta. Cefaleea sau migrena a fost apreciată de către cercetătorii studiului GLADEL în 0,2% cazuri și în cohorta Early SLE la 2,6% pacienți. Astfel, putem constata că manifestările neurologice la debutul maladiei și în perioada precoce nu sunt frecvente, dar pot fi destul de variate, cu creșterea importantă a frecvenței acestor manifestări odată cu durata maladiei.

Manifestările constituționale, precum scăderea ponderală, febra, fatigabilitatea, limfadenopatia sunt cele mai comune manifestări de debut ale LES. Aceste manifestări au o frecvență înaltă, dar specificitate scăzută pentru lupus, de altfel, necesitatea diferențierii acestor manifestări cu alte patologii asociate cu aceste simptome necesită multă atenție și timp, astfel prezența numai a semnelor constituționale fără manifestări specifice lupusului poate conduce la interpretarea eronată a diagnosticului. Apariția manifestărilor constituționale în maladia de durată poate sugera acutizarea maladiei, infecție, malignitate sau altă condiție supraadăugată. Datele literaturii analizate raportează frecvența manifestărilor constituționale în variații diferite. Din cauza absenței semnelor constituționale în criteriile de clasificare a maladiei, acestea nu au fost studiate în toate cohortele, astfel datele referitoare la fatigabilitate nu intră în comparație cu alte cercetări incluse în analiză, constituind 28,3% în studiul Early SLE. Datele referitoare la scăderea ponderală sunt prezentate de 2 cohorte și relevă frecvența similară a acestei manifestări în maladia precoce: 13,0% și 13,1% cazuri în studiile GLADEL și respectiv Early SLE. Datele studiilor analizate referitoare la febră de origine necunoscută relevă frecvența înaltă a acestei manifestări în maladia precoce cu dezvoltarea ei în circa o treime dintre cazuri. Cea mai înaltă prevalență a febrei în perioada timpurie a fost raportată în Euro-Lupus cohorta. O altă manifestare constituțională revizuită este limfadenopatia, caracterizată de modificări în numărul,

caracteristica și dimensiunile ganglionilor limfatici. Frecvența limfadenopatiei în LES precoce a variat între 4,5% și 18,5% pacienți în studiul GLADEL și respectiv Euro inception cohorta. Astfel, putem concluziona că febra este o manifestare constituțională frecventă la debutul maladiei și în primii ani ai acesteia. Scăderea ponderală, dar și limfadenopatia nu au prevalență crescută, dar necesită o atenție deosebită în diferențierea cauzelor apariției lor. Datele referitoare la fatigabilitate nu sunt suficiente, având în vedere că datele literaturii sugerează frecvența înaltă a acestei manifestări în decursul maladiei.

Semnele vasculare, uneori apreciate ca manifestări cutanate în cadrul lupusului, sunt livedoul reticular și sindromul Raynaud. Sindromul Raynaud se manifestă prin apariția zonelor de cianoză și hiperemie reactivă pe mâini și tălpi, care rezultă din vasoconstricția arterelor digitale și arteriolelor precapilare, declanșată de condiții reci sau de stres emoțional. Acest fenomen este specific pentru pacienții cu LES în cursul maladiei, dar și studierea datelor oferite de literatură referitoare la frecvența acestui semn în maladia precoce a relevat variații largi. Astfel, în studiul GLADEL această manifestare s-a depistat în 10,2% cazuri, iar Europe Inception cohorta a consemnat acest fenomen la 30,5% pacienți. Livedo reticularis prezintă o erupție cutanată roșietică purpurie în formă de rețea, preponderent pe extremitățile inferioare și trunchi și se manifestă de obicei la pacienții cu vasculită severă sau cu sindrom antifosfolipidic. În baza literaturii studiate am depistat o frecvență care a variat de la 3,1% în studiul Early SLE până la 15,5% cazuri declarate de Europe Inception cohorta. Referitor la manifestările care pot fi incluse în sindromul Sjogren secundar – sindromul Sicca și xeroftalmie, putem constata prezența acestora în mai puține cazuri la pacienții cu maladie precoce. La pacienții din studiile analizate xeroftalmia ca manifestare aparte s-a apreciat în 0,9% și respectiv 3,6% în cercetările GLADEL și Early SLE. Tot aceste studii au analizat frecvența sindromului Sicca, care include xeroftalmia și xerostomia, și relevă frecvența lui joasă, în 1,5% și 3,9% cazuri, în timp ce studiul Europe Inception notează prezența acestui sindrom la 13,5% pacienți.

Importanța manifestărilor hematologice în cadrul LES este indiscutabilă, ca și frecvența acestor manifestări la debutul maladiei și în perioada precoce. O parte din devierile hematologice au o specificitate și sensibilitate crescută pentru lupus și de aceea fac parte și din criteriile de clasificare a maladiei. Unele studii analizate de noi au cercetat manifestările LES conform criteriilor de diagnostic ACR 1992, care presupun orice deviere hematologică ca fiind un criteriu de clasificare a maladiei, și astfel frecvența acestora a fost comună pentru criteriul hematologic. Am menționat că totuși frecvența în aceste studii a fost diferită și a constituit 7,3% pacienți în studiul LUMINA și 12,5% în GLADEL, în timp ce în cohorta SLICC manifestările hematologice s-au notat în 66,8% cazuri. Determinarea semnelor hematologice divizate în itemi



caracteristici maladii a fost efectuată în mai multe studii din cele analizate în tabel. Frecvența cea mai sporită în perioada precoce a fost caracteristică pentru leucopenie, care a variat între 5,1% în studiul GLADEL și 54% în Europe Inception cohorta, dar și pentru limfopenie, notată în aceste studii în 5,9% și respectiv 45% cazuri. Referitor la trombocitopenie, am constatat prezența acesteia în 5,2% cazuri până la 21% cazuri în studiile GLADEL și respectiv Europe Inception. Anemia hemolitică, la rândul său, în aceste cohorte a fost determinată la 2,4% și respectiv 13% pacienți. Astfel, putem constata că frecvența modificărilor hematologice în perioada precoce a lupusului este variată, dar necesită o atenție deosebită prezența leucopeniei și limfopeniei.

Investigarea serologică este un criteriu indispensabil pentru diagnosticul LES, astfel determinarea probelor imunologice este efectuată în momentul în care se suspectează maladia, dar și în perioada precoce, nu numai pentru stabilirea diagnosticului, dar și pentru evaluarea în dinamică a activității maladii pe fundal de tratament administrat. Astfel, am evaluat și frecvența markerilor imunologici în studiile efectuate pe pacienții cu lupus precoce. Determinarea ANA a fost regăsită în 5 din 6 studii analizate și am notat frecvența înaltă a acestui marker, care a variat între 95.6% în SLICC cohorta și 99,5% în Early SLE. De notat că în studiul LUMINA numai o treime din pacienți au avut ANA pozitiv. Referitor la criteriile imunologice reprezentate în calitate de criteriu de diagnostic din ACR 1992, unele studii au analizat în set și au prezentat o frecvență diferită – de 8,8% și 79,4% în studiile LUMINA și respectiv SLICC Inception . Examinarea în parte a fiecărui marker imunologic a relevat prezența Anti-ADN în 71,7% cazuri în studiul Early SLE și 78% cazuri în Euro-Lupus și Europe Inception cohorte. Frecvența Ac aFL nu a variat semnificativ și s-a constatat la 18,1% și 24% pacienți în Early SLE și Euro-Lupus cohorta. Un alt markr imunologic, care face parte din criteriile ACR 1992, Ac anti- Smith, a fost determinat în 10% cazuri în Euro-Lupus cohorta, astfel, o frecvență mai sporită s-a notat în studiile Early SLE și Europe Inception, 30,2% și respectiv 54%. Analiza complementului în calitate de criteriu imunologic de diagnostic al maladii a fost introdusă abia în 2012, în criteriile noi, determinarea lor în studiile mai vechi nefiind efectuată. Doar studiul Early SLE a determinat frecvența acestui marker la pacienții cu lupus precoce și a stabilit prezența lui în 73,4% cazuri.

Astfel, putem concluziona că frecvența manifestărilor clinice și paraclinice în perioada precoce a maladii are variații largi în dependență de studiul efectuat, de criteriile de includere și de metodele de realizare a studiului respectiv. Manifestările specifice maladii, precum artritele/artralgiile, rash-ul malar și fotosensibilitatea, nefrita lupică, precum și cele nespecifice – fenomenul Raynaud, dar și modificările hematologice și cele imunologice au o frecvență sporită în perioada precoce a maladii la pacienții cu lupus eritematos sistemic și necesită o evaluare mai detaliată.

Managementul LES în ultimele decenii și-a schimbat considerabil aspectul, rezultând într-o creștere accentuată a supraviețuirii pacienților cu lupus. Cu toate acestea, morbiditatea și mortalitatea maladiei rămân extrem de mari. În special, studiile recente de cea mai înaltă calitate indică faptul că, în ciuda tratamentului și îngrijirii specializate, lupusul rămâne asociat cu multiple lezări organice atât din cauza bolii, cât și a terapiei și afectează în mod negativ calitatea sănătății pacienților (HRQoL) (în special datorită prezenței durerii, fatigabilității, fibromialgiei sau depresiei) [49,85]. Modificările în managementul pacientului sunt necesare în scopul îmbunătățirii pronosticului pacientului. O schimbare a managementului pacienților urmărește îmbunătățirea calității îngrijirii printr-o abordare T2T. Această abordare presupune utilizarea pilonilor de management al pacientului, precum activitatea maladiei, lezarea organică, calitatea vieții pacienților și comorbiditățile maladiei survenite pe parcursul anilor [8,18].

Pornind de la cele expuse mai sus, putem concluziona că lupusul eritematos sistemic este o maladie autoimună caracterizată printr-o etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul multiplelor procese patologice de imunoreglare, determinate genetic și cu asocierea hiperproducerii autoanticorpilor. Conform datelor epidemiologice din Republica Moldova pentru anul 2013, incidența LES a fost de 94 cazuri pe an, iar prevalența a reprezentat 21,2 cazuri la 100 mii locuitori.

Identificarea cazurilor de maladie necesită abordarea complexă bazată pe aplicarea unui set de criterii de clasificare (SLICC, 2012), dar conturat prin judecata clinică a reumatologului. Este de menționat că cele mai recente criterii de clasificare a maladiei sunt caracterizate prin specificitatea cea mai înaltă pentru maladia precoce, dar totuși insuficient de specifice și sensibile pentru diagnosticul prompt al LES.

Problema diagnosticului precoce al maladiei este discutată mai mult în ultimi ani, din cauza absenței criteriilor clare de diagnostic al maladiei, ceea ce duce la întârzierea lui. Studiile recente, care au vizat pacienții în faza precoce a maladiei, confirmă actualitatea problemei date și necesitatea formării unui set diagnostic specific lupusului, fapt ce este complicat de realizat din cauza simptomatologiei vaste a bolii.

Evaluarea complexă a pacienților cu LES în faza precoce a maladiei prevede aplicarea instrumentelor clinice validate pentru aprecierea activității maladiei, dar și a altor parametri importanți în scopul intervenției terapeutice timpurii și prevenției leziunii ireversibile a organelor nu numai în faza precoce a maladiei, dar și în evoluția ei ulterioară.

## 2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

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

În conformitate cu scopul studiului de tip transversal și obiectivele investigaționale trasate, a fost supus cercetării un lot de 202 pacienți cu diagnosticul de lupus eritematos sistemic (LES). Diagnosticul a fost stabilit conform criteriilor de clasificare elaborate de Clinicile Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics - SLICC*) și validate în 2012. Criteriile de diagnostic SLICC 2012 sunt constituite din 11 puncte, care formează două compartimente: clinic și imunologic, stabilirea diagnosticului fiind posibilă prin întrunirea a minim patru criterii, dintre care unul clinic și unul imunologic, cu excepția afectării renale confirmate prin biopsia renală asociată cu un criteriu imunologic [96].

Reprezentativitatea datelor a fost asigurată prin aplicarea formulei de calcul a eșantionului pentru studiile transversale și stabilirea numărului minim necesar de pacienți pentru realizarea studiului:  $n = P / (1 - P) / (Z\alpha/d)^2$ , unde:  $d=0,001$ ,  $Z\alpha=1,96$

$$P = 2,6 \text{ la } 100 \text{ mii} = 0,000026, n = 0,000026 \times 0,999974 (1,96/0,001)^2 = 100$$

Corectarea eșantionului pentru design efect:  $100 \times 1,5 = 150$

Rata de non-răspuns de 10,0%, atunci  $n=167$

Cercetarea s-a desfășurat în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina Medicină Internă-Semiologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (rector, academician, profesor universitar Ion Ababii), la baza Institutului de Cardiologie (director, dr. ș. m., conf. universitar Vitalie Moscalu), secția IV – Malformații cardiace dobândite (șef de secție, dr. Ana Știrbul) în perioada decembrie 2015 – mai 2019.

Desfășurarea studiului a obținut avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării (Nr. 66 din 16.06.2016) a IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Participanții studiului au semnat acordul informat voluntar înaintea intrării în studiu.

Pentru asigurarea uniformității cercetării am elaborat criteriile de includere și excludere pentru studiu.

#### *Criteriile de includere:*

1. Lupusului 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.

În urma aplicării criteriilor de includere s-a format lotul inițial de cercetare constituit din 205 pacienți. Ulterior din acest lot de studiu au fost excluși 3 pacienți prin prezența criteriilor de excludere: 1 pacient cu lupus cutanat cronic, 1 pacient cu maladia mixtă a țesutului conjunctiv și 1 pacient care nu a semnat acordul informat pentru participare în studiu. Astfel, în concordanță cu criteriile de includere și excludere, lotul final de cercetare a fost format din 202 pacienți cu lupus eritematos sistemic, care au fost supuși evaluării ulterioare.

Am considerat oportun de a prezenta la etapa actuală parametrii clinico-staturali ai întregului lot de studiu desfășurat de noi (tabelul 3).

**Tabelul 3. Parametrii clinico-staturali ai lotului general de cercetare**

Parametrii evaluați	Lotul de cercetare (Nr. 202)	
	Valoarea medie±SD	V min.: V max.
Vârsta la debutul maladiei, ani	35±13,6	13-67
Vârsta la momentul cercetării, ani	43,5±13,3	18-73
Durata medie a maladiei, luni	101,3±92,1	0,5-432
Timpul de la debutul simptomelor până la confirmarea diagnosticului de LES, luni	9,3±9,3	1-48
Numărul cumulativ de criterii SLICC	6,9±1,9	4-13

Din tabel rezidă că vârsta pacienților la debutul bolii a fost inclusă în intervalele variaționale largi: 13 și 67 de ani, cu vârsta medie de 34,52 ani, în studiu fiind incluși și pacienții cu debutul maladiei în copilărie. La momentul cercetării vârsta pacienților a variat între 18 și 73 de ani, vârsta medie fiind de 43,52 ani. De notat că durata maladiei, în concordanță cu obiectivele studiului, a variat între debutată recent – 0,5 luni și durata mare a bolii – 432 de luni (36 de ani). Am fost interesați să apreciem timpul mediu de stabilire a diagnosticului la pacienții din studiu. Acesta a constituit 9,31 luni și a variat între 1 lună și 4 ani (48 de luni). Numărul cumulativ de criterii SLICC de clasificare a maladiei la momentul cercetării a reprezentat intervalul variațional de la 4, necesar pentru stabilirea diagnosticului, până la 13, la pacienții cu afectări poliorganice.

## **2.2. Metodele de examinare clinică și paraclinică a pacienților**

În scopul abordării multidimensionale a pacienților, am efectuat examinarea clinică și paraclinică generală și specială a pacienților din studiu conform fișei speciale elaborate de noi. Evaluarea ulterioară a pacienților incluși în cercetare și examinați prin investigații clinice și paraclinice a presupus autodivizarea lor în două grupe, conform duratei maladiei. Planul examinărilor pacienților de la încadrarea în studiu și ulterior, după divizarea în loturi, este desfășurat în figura 1.

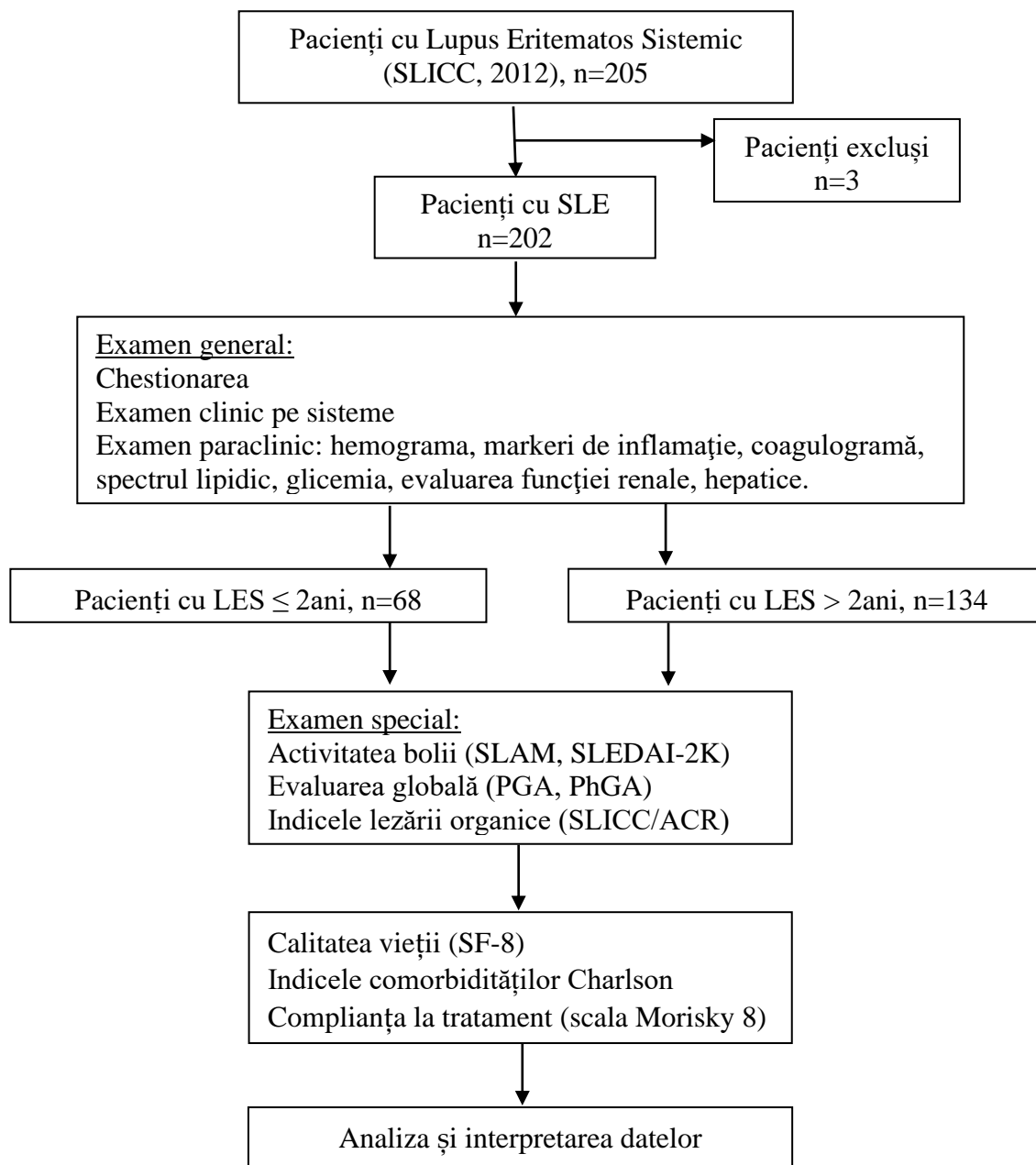


Figura 1. **Designul studiului.**

*Metodele generale* de examinare au presupus anchetarea subiecților, examenul clinic pe sisteme cu efectuarea antropometriei și aprecierea IMC, precum și evaluarea indicilor paraclinici generali (hemogramă, markeri de inflamație, coagulogramă, spectrul lipidic, glicemia, funcția renală și hepatică).

Anchetarea generală a fost efectuată conform unui chestionar special elaborat de noi, care a inclus datele socio-demografice, nivelul de educație, predispoziția eredo-colaterală sau prezența altor factori de risc (expunerea la raze violete, suprarăceală, tabagism etc.), date despre starea generală a pacientului și manifestările maladiei, tratamentul administrat și prezența comorbidităților.

Anchetarea specială a fost efectuată în cazul pacienților cu durata maladiei de până la 2 ani cu scopul evidențierii minuțioase a simptomelor și semnelor cu care a debutat maladia și pe baza cărora a fost stabilit diagnosticul. Modelul conturat de noi în urma analizei datelor de literatură, pe parcurs, a fost prezentat în calitate de semne precoce ale lupusului.

Antropometria a presupus aprecierea taliei (h) și masei corporale (m) și, prin urmare, determinarea indicelui masei corporale (IMC) conform formulei Quetelet ( $IMC = kg/m^2$ ). Astfel, a fost posibilă determinarea gradului de obezitate:  $IMC 30-34,9 kg/m^2$  – obezitate gradul I,  $IMC 35-39,9 kg/m^2$  – obezitate gradul II,  $IMC \geq 40 kg/m^2$  – obezitate gradul III.

Examenul clinic a inclus evaluarea generală a organelor și sistemelor pacientului. În cazul suspjecțiilor afectării neurologice la subiecții studiului, aceștia au fost examinați de către medicul neurolog pentru excluderea sau identificarea și precizarea afectării neurologice.

Examenul paraclinic a inclus investigațiile generale care au fost efectuate în IMSP Institutul de Cardiologie și speciale – imunologice, precum ANA, anti ADNdc, C3, C3, anticorpi antofosfolipidici și tesul Coombs au fost efectuate în Laboratorul Synevo.

Hemoleucograma și numărul de trombocite au fost verificate prin metoda automat – analizator hematologic Abacus Junior. Această investigație se efectuează cu scopul aprecierii prezenței unora din criteriile de diagnostic și activitate a maladiei (leucopenie, limfopenie, trombocitopenie), anemiei și inflamației. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a fost apreciată prin metoda Westergren și prezintă o rată de sedimentare a hematiilor dintr-o probă de sânge cu anticoagulant, măsurată în timp de o oră.

Glicemia matinală a jeun a fost apreciată cu scopul excluderii diagnosticului de diabet zaharat (diagnosticul se stabilește când glicemia a jeun  $\geq 7,0 mmol/l$ ) și s-a efectuat prin metoda de glucozooxidare.

Funcția renală a fost apreciată prin evaluarea următorilor parametri: nivelul seric de uree și creatinină, filtrația glomerulară, clearance-ul creatininei, prin metoda enzimatică colorimetrică. Totodată, au fost efectuate analiza generală a urinei și proteinuria-24 ore, apreciate prin metoda turbidimetrică.

Spectrul lipidic a fost evaluat cu scopul aprecierii dislipidemiei prin determinarea nivelului colesterolului total (metoda enzimatică fotometrică); lipoproteinelor de densitate joasă LDL (calculat după formula Friedewald); lipoproteinelor de densitate înaltă HDL și nivelului trigliceridelor (metoda enzimatică fotometrică).

Indicele Protrombinic a fost apreciat prin metoda coagulometrică și măsurat în procente. Raportul protrombinic a fost convertit în INR (*International Normalized Ratio*) conform formulei:  $INR = (PT_{pacient}/PT_{plasma normală})^{ISI}$ .

Proteina C reactivă și Factorul reumatoid au fost determinate prin testul latex. Valorile PCR au fost considerate patologice la nivelul PCR mai mare de 6 mg/l.

Funcția hepatică a fost evaluată prin aprecierea enzimelor hepatice ALAT, ASAT, GGTP, prin analiza spectrofotometrică.

Investigațiile de laborator au inclus și determinarea markerilor imunologici, incluși în criteriile SLICC 2012.

Autoanticorpul ANA sunt prezenți la peste 95% de pacienți cu LES și reprezintă imunoglobuline, de obicei IgG, care sunt legate de antigen exprimat în nucleul celulei. ANA sunt caracterizați de o sensibilitate de 95% și specificitate de 50% pentru lupus eritematos sistemic. Dozarea anticorpilor ANA a fost efectuată prin metoda de imunofluorescență indirectă, pe substrat de celule hepatice sau renale ale șoarecilor, sau a liniei epiteliale umane (celule HEP-2). Valorile anormale au fost considerate la un titru de diluție mai mare decât 1:100.

Anticorpul anti-ADNdc au fost determinați prin metoda imuno-enzimatică ELISA. Am apreciat ca rezultat negativ prezența unei valori de <10 UI/mL, valoarea de 10-15 UI/mL a fost considerată echivocă și rezultatul >15 UI/mL a fost considerat pozitiv. Pentru SLE anticorpul anti-ADNdc au sensibilitatea de 55% și specificitatea de aproximativ 95%. Concentrațiile mărite ale acestor anticorpi pot indica activitatea înaltă a maladiei, creșterea concentrației serice poate fi un predictor al acutizării, deci sunt utile pentru monitorizarea activității maladiei.

Sistemul complementului este implicat atât în stadiile precoce, cât și în cele târzii ale dezvoltării bolii și lezării organelor. Cuantificarea nivelului fracțiilor C3 și C4 ale complementului a fost importantă pentru aprecierea activității maladiei, activitatea înaltă a maladiei fiind asociată cu scăderea complementului. Importanța fracțiilor complementului a fost dovedită și ca rezultat aceștia au fost introduși în criteriile noi de clasificare SLICC 2012 a lupusului eritematos sistemic, cu sensibilitatea de 59% și specificitatea de 92,6% pentru maladie. Determinarea fracțiilor complementului C3 și C4 a fost efectuată prin metoda imunoenzimatică, valorile normale ale C3 fiind de 800-1200 mcg/ml, iar C4 – 100-400 mcg/ml.

Anticorpul antifosfolipidici pot fi deseori asociați cu LES și sugerează predispoziție potențială pentru tromboze sau morbiditatea maternă în sarcină, având sensibilitate 53,6 și specificitate 86% pentru lupus. Anticorpul Anticardiolipinici IgG și IgM, dar și Anti-β2GP1 în cele 3 izotipuri (IgA, IgG, IgM) au fost apreciați prin metoda ELISA. Pot fi detectați în lupusul cu sindromul antifosfolipidic, predictor al evenimentelor trombotice, precum și al infecțiilor. Anticoagulantul lupic a fost detectat prin metoda testului cu venin de viperă Russel diluat = dRVVT și reprezintă un predictor puternic al evenimentelor trombotice și morbidității sarcinii în LES.

Anticorpii Anti-Sm sunt markeri specifici pentru lupus, cu specificitatea 98,7 și sensibilitatea 26,1, titrul lor este corelat cu gravitatea afecțiunii, semnalizând prezența vasculopatiei, leziunilor renale și afectării neuropsihiatrice. Acești anticorpi au fost apreciați prin metoda imunoenzimatică cu detecție prin fluorescență (FEIA).

Testul Coombs indirect a fost efectuat pentru detectarea anticorpilor circulanți antieritrocitari, deci pentru aprecierea prezenței sau absenței anemiei hemolitice.

În conformitate cu designul studiului, următoarea etapă a cercetării a constituit divizarea lotului de studiu în două grupe, în funcție de durata maladiei: lotul I (precoce) – pacienții cu durata maladiei de până la 2 ani de la stabilirea diagnosticului și lotul II (constituit) – pacienții cu durata bolii de peste 2 ani. Următoarele etape ale cercetării au avut loc în ambele loturi de studiu cu scopul comparării lor.

*Examenul special* a presupus aprecierea maladiei conform celor trei piloni de bază ai strategiei de management al lupusului eritematos sistemic: activitatea bolii, indicele lezării organice, calitatea vieții pacienților și comorbiditățile maladiei. Am găsit oportună aprecierea suplimentară aderenței la tratamentul indicat acestor pacienți.

Activitatea bolii a fost apreciată conform instrumentelor clinice specifice.

Indicele SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*) a fost elaborat de ACR cu scopul evaluării activității bolii și cuprinde 24 de parametri clinici și 7 parametri de laborator. Clinic se evaluează următoarele manifestări: constituționale, cutanate, oculare, ale țesutului reticulo-endotelial, respiratorii, cardiovasculare, gastrointestinale, neuromusculare și articulare. Evaluarea de laborator include următorii parametri: hematocritul, formula leucocitară, VSH, creatinina serică sau clearance-ul creatininei, sedimentul urinar. Aprecierea se face prin prezență sau absență cu oferirea în cazul prezenței a 3 grade de activitate: 1 – activitate ușoară, 2 – moderată, 3 – severă. Scorul SLAM total este egal cu suma punctelor pentru fiecare parametru, scorul minim fiind de 0 puncte, scorul maxim = 85 puncte. Cu cât este mai mare scorul, cu atât este mai severă și mai extinsă boala. Acest instrument clinic ne va ajuta să evaluăm un spectru mai larg de semne clinice atât obiective, cât și subiective, ceea ce este semnificativ pentru evaluarea pacienților pe durata maladiei [83].

*Indicele SLEDAI-2K (SLE Disease Activity Index 2000)* este un indice cantitativ de apreciere a activității maladiei. Versiunea originală (SLEDAI) a fost introdusă în 1985, ulterior modificată în 2002. Indicele include 24 de parametri și reflectă starea a 9 sisteme și organe. Ponderarea fiecărui parametru clinic se apreciază pe parcursul ultimelor 10 zile și se marchează de la 1 la 8 puncte. Scorul total se obține prin sumarea punctelor și oferă interpretarea ulterioară



a activității maladii: scorul 0 puncte – fără activitate, 1-5 puncte – activitate ușoară, 6-10 – activitate moderată, 11-19 – activitate înaltă și >20 – activitate foarte înaltă [123].

*Evaluarea globală a maladii* a fost apreciată prin indicii *Evaluarea Globală de către Medic* (PhGA) și *Evaluarea Globală a Pacientului* (PGA). Evaluarea a fost efectuată prin intermediul scalei VAS [75]

*Indicele lezării organelor (SLICC/ACR Damage Index)*, instrument dezvoltat de grupul SLICC / ACR, oferă o oportunitate pentru clinicieni și cercetători de a evalua lezarea organică acumulată la pacienții cu LES cu durata mai mare de 6 luni. Acest instrument include evaluarea a 12 sisteme de organe: ocular, renal, pulmonar, nervos, cardiovascular, gastrointestinal, locomotor, muscular, vascular periferic, cutanat, genital și endocrin. Înregistrează leziuni survenite la pacienții cu lupus, indiferent de cauza lor. Leziunea poate fi rezultatul activității anterioare a maladii, care duce la insuficiență organică (de exemplu, insuficiență renală sau patologie neurocognitivă) sau a medicamentelor (de exemplu, necroză avasculară sau diabet). Poate fi, de asemenea, rezultatul unei patologii concomitente, cum ar fi intervenția chirurgicală sau cancerul. Pentru a evita confuzia între manifestarea activității maladii, comorbiditate și lezarea organică, elementul apreciat în indice trebuie să fie prezent timp de cel puțin 6 luni. Aprecierea se face pe sisteme, marcând fiecare cu 1-7 puncte, în dependență de numărul parametrilor studiați, scorul maximal fiind 47 de puncte [58].

Prin comorbidități au fost definite patologii organice debutate până la stabilirea diagnosticului de LES sau în primele 6 luni de boală. Evaluarea comorbidităților la pacienții din studiu a fost efectuată prin intermediul *Indicelui Charlson*, varianta ajustată la vârstă, care reprezintă un scor pentru evaluarea patologiilor concomitente, determinând impactul lor prin calcularea riscului de mortalitate ajustat pe următorii 10 ani. Acest indice conține 17 categorii de comorbidități (infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă, boală vasculară periferică, boală cerebrovasculară, demență, maladia pulmonară cronică, maladii reumatologice, boală ulceroasă peptică, patologia hepatică ușoară, moderată sau severă, diabet zaharat, fără sau cu complicații cronice, boli renale, malignități (inclusiv leucemie și limfom), tumori solide metastatice și infecție cu HIV). Fiecare condiție patologică asociată se punctează cu 1, 2, 3 sau 6 puncte, în funcție de riscul de deces asociat acesteia, iar suma tuturor valorilor are ca rezultat un singur scor de comorbiditate pentru un pacient.

*Calitatea vieții* a fost estimată prin intermediul chestionarului autoadministrat Short Form-8 (SF-8), versiunea scurtă a celui mai utilizat chestionar bazat pe pacienți 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*) [121]. Fiecare administrare a SF-8 generează profilurile a opt

dimensiuni, inclusiv sănătatea generală, funcția fizică, rolul fizic (limitări de rol din cauza sănătății fizice), durerea corporală, vitalitate, funcția socială, sănătate mintală și rolul emoțional (limitări de rol din cauza problemelor emoționale).

*Scala Morisky (MMAS-8 – Morisky medication adherence scale)* este actualizarea chestionarului MMAS-4, publicat în 1986, cu o sensibilitate mai înaltă, considerată cea mai frecvent utilizată metodă de autoraportare pentru determinarea aderenței la tratament. Chestionarul conține opt întrebări cu răspunsuri *da* sau *nu*, concepute pentru a preveni părăsirea răspunsurilor pozitive de la pacienți la întrebări adresate de cadrele medicale. Ultima întrebare are ca răspuns cinci opțiuni: niciodată, aproape niciodată, uneori, adesea și întotdeauna. Gradul de aderență a fost determinat în funcție de scorul total și se divizează în trei tipuri: înaltă – 0 puncte, medie – 1-2 puncte și joasă – 3-8 puncte [91].

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

Datele acumulate în urma cercetărilor generale și speciale au fost prelucrate computerizat prin efectuarea unui calcul variațional, corelațional și discriminatoriu. Analiza datelor a fost efectuată 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 ( $I\hat{I}$ ). Compararea statistică a datelor și determinarea testului de semnificație au permis aprecierea diferențelor dintre valorile medii și procentuale.

Gradul de asociere corelativă dintre parametrii evaluați a fost estimat prin aplicarea coeficientului de corelație  $r$  (Pearson), care demonstrează intensitatea și direcția legăturii liniare dintre două variabile. Valorile coeficientului de corelație  $r$  sunt cuprinse între  $-1$  și  $+1$ . Dacă  $r$  are semnul  $+$ , corelația este pozitivă; dacă  $r$  are semnul  $-$ , corelația este negativă. Cu cât coeficientul de corelație are valoarea mai apropiată de  $+1$  sau  $-1$ , cu atât corelația este mai puternică. Dimpotrivă, dacă  $r$  este apropiat de zero, se consideră că între variabile există o corelație slabă. Coeficientul Pearson cu valori între  $-0,25$  și  $0,25$  reprezintă o corelație foarte slabă sau nulă, între  $0,25$  și  $0,50$  (sau  $-0,25$  și  $-0,50$ ) demonstrează o corelație slabă,  $0,50-0,75$  ( $-0,50$  la  $-0,75$ ) – o corelație moderată, iar  $r$  peste  $0,75$  sau mai mic de  $-0,75$  – o relație corelativă puternică. În paralel cu coeficientul de corelație a fost interpretată valoarea  $p$ , care reprezintă probabilitatea statistică de a obține rezultatele prezente, dacă această probabilitate este mai mare de 5% ( $p < 0,05$ ). Astfel, interpretarea valorilor  $p$  se efectuează în modul următor: când  $p < 0,05$ , legătura statistică este semnificativă (S, încredere 95%), când  $p < 0,01$ , legătura statistică este semnificativă (S, încredere 99%), când  $p < 0,001$ , legătura statistică este înalt semnificativă (HS, încredere 99,9%) și atunci când  $p > 0,05$ , legătura statistică este nesemnificativă.

Concludența diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați a fost estimată folosind criteriul *t-Student*. Este probabilitatea să obținem întâmplător o valoare statistică egală sau mai mare decât valoarea  $t$  calculată, în condițiile în care ipoteza nulă  $H_0$  este adevărată. În cazul în care probabilitatea  $p$  calculată este  $\leq 0,05$ , se respinge ipoteza  $H_0$ . Dacă probabilitatea  $p$  are o valoare mai mică sau egală cu  $0,5$ , atunci se respinge ipoteza nulă  $H_0$  și se acceptă ipoteza alternativă  $H_1$ , prin urmare există o diferență semnificativă între mediile caracteristicii în cele două populații. Dacă probabilitatea  $p$  are o valoare mai mare decât  $0,5$ , atunci se acceptă ipoteza nulă  $H_0$ , prin urmare nu există o diferență semnificativă între mediile caracteristicii în cele două populații.

Reprezentarea grafică a distribuției valorilor maxime și minime, a mediei aritmetice și a deviației standard a fost posibilă prin intermediul analizei Box-Plot.

Riscul adițional (odds ratio – OR) a fost apreciat pentru determinarea rolului factorilor predictivi ai unor variabile și s-a bazat pe analiza corelațională între variabile cu semnificație predictivă pentru boală.

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

În materialul ce urmează, expus în capitolul 3, în contextul manifestărilor clinice, a fost prezentată analiza rezultatelor cercetării efectuate asupra unui lot de 202 pacienți cu lupus eritematos sistemic. Fișa de colectare și înregistrare a datelor a inclus examenul clinic, cercetarea imunologică, evaluarea prin instrumente clinice utilizate în reumatologie, precum și manifestările clinice în perioada de prediagnostic. În urma studiului descriptiv transversal, am divizat eșantionul examinat în două loturi: primul cu durata bolii de până la 2 ani, denumit lupus precoce, ce a inclus subiecții la care diagnosticul a fost stabilit în ultimele 24 de luni, și cel de al doilea denumit lupus instalat sau tardiv, ce a inclus subiecții la care boala a avut o durată de 2 și mai mulți ani.

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

În cercetarea realizată datele demografice ale loturilor de studiu sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4. Indicii demografici în eșantionul cercetat (n=202)

Parametrii evaluați	Lotul I (Durata ≤ 2 ani), n = 68	Lotul II (Durata > 2 ani), n = 134	p	95% ÎÎ
	Numărul absolut, (%)			
Sex: Feminin	65 (95,58)	129 (96,27)	>0,05	-0,06-0,05
Masculin	3 (4,41)	5 (3,73)	>0,05	-0,05-0,06
Mediul de reședință:	36 (52,94)	68 (50,75)	>0,05	-0,12-0,16
Rural	32 (47,06)	66 (49,25)	>0,05	-0,16-0,12
Urban				
Statut marital: Căsătorit	36 (52,94)	88 (65,67)	>0,05	-0,2-0,01
Divorțat	14 (20,59)	22 (16,42)	>0,05	-0,07-0,15
Văduv	4 (5,88)	14 (10,45)	>0,05	-0,12-0,03
Celibatar	14 (20,59)	10 (7,46)	0,006	0,03-0,22

Datele din tabel relevă predominarea femeilor în ambele loturi și mediul de reședință rural 52,94% și respectiv 50,75% în rândul pacienților din loturile I și II de studiu. Din observațiile noastre referitoare 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 cercetarea prin prisma obiectivelor trasate, evaluând caracteristicile de vârstă la momentul cercetării și la debutul maladiei la pacienții din studiu, precum și durata medie a maladiei și timpul de la primele simptome până la stabilirea diagnosticului.

Tabelul 5. Caracteristica variabilelor în loturile de cercetare

Parametrii evaluați	Durata ≤ 2 ani (n=68)		Durata > 2 ani (n=134)		95% Îî; p
	Valoarea medie±SD	V min.: V max.	Valoarea medie±SD	V min.: V max.	
Vârsta la momentul cercetării, ani	39,6±15,0	18-73	45,50±11,94	24-68	-9,72-(-2,08); 0,02
Vârsta la debutul maladiei, ani	38,47±14,88	20-67	33,23±13,22	13-60	1,19-9,29; 0,01
Durata medie a maladiei, luni	12,42±8,70	0.5-24	146,41±81,64	26-432	-153-(-114); <0,001
Timpul de la debutul simptomelor până la confirmarea diagnosticului de LES, luni	7,08±8,22	1-47	10,74±10,77	1-48	-6,59-(-0,73); 0,01
Numărul cumulativ de criterii SLICC	Nr.abs. 7.32±2.06	4-12	Nr.abs. 6.50±1.51	4-9	0,28-1,36; 0,02

Examinând fiecare item în parte din tabel, am constatat că vârsta la momentul cercetării a fost inclusă în intervale variaționale largi în ambele grupuri, de la 18 până la 73 de ani; vârsta medie în lotul I a fost mai joasă, constituind în medie 39,6 ani în comparație cu lotul II, în care vârsta a fost de 45,5 ani. Analiza eșantionului de pacienți investigați în două loturi a evidențiat un diapazon larg de vârstă la debut pentru ambele loturi, de 20-67 de ani și respectiv 13-60 de ani. De menționat că în lotul II sunt incluși și pacienții cu debutul maladiei în copilărie, care la momentul cercetării au depășit vârsta de 18 ani. Referitor la durata bolii, în primul lot aceasta a fost previzibil semnificativ mai mică (medie – 12,42 luni) comparativ lotul II (medie – 146,41 luni). Cu acuratețe, prin prisma dificultății de diferențiere a semnelor timpurii, am estimat timpul de la primele simptome până la stabilirea diagnosticului de lupus eritematos sistemic și am constatat că acesta a fost similar în în ambele loturi: 1-47 de luni în lotul cu lupus precoce și 1-48 de luni în lotul cu lupus instalat.

În continuarea realizării sarcinilor preconizate am estimat retrospectiv timpul de la apariția primelor simptome atribuite lupusului până la confirmarea diagnosticului în baza criteriilor de clasificare SLICC 2012. Din datele obținute am constatat că în cazul pacienților cu lupus precoce timpul de stabilire a diagnosticului a variat între o lună și 47 de luni. De notat că la acești pacienți diagnosticul a fost stabilit în termene mai mici – 7,08 luni comparativ cu 10,74 luni la pacienții în lotul II. Putem explica aceste rezultate prin îmbunătățirea diagnosticului, prin utilizarea mai largă a criteriilor imunologice care sunt mai extinse și accesibile pentru efectuare, conjugat cu gradul mai înalt de calificare a medicilor și cu diseminarea informației prin rapoarte prezentate la conferințe și grupuri de lucru multidisciplinare și educație medicală continuă.

Comparativ cu datele din literatură [50], care sugerează că durata medie de stabilire a diagnosticului este de circa 9 luni, datele noastre sunt incluse în intervalul de 7,08 și 10,74 luni, respectiv lotul I și lotul II.

În vederea analizei și descrierii lotului de studiu am segregat timpul de la debutul primelor simptome până la adresarea la medic și până la stabilirea diagnosticului de lupus eritematos sistemic (tabelul 6).

Tabelul 6. **Cuantificarea termenului de diagnostic al maladiiei**

Parametrii evaluați	Pacienții cu durata maladiiei ≤ 2 ani (n=68)	
	Valoarea medie±SD	V min.: V max.
Timpul de la debutul maladiiei până la adresare la asistența medicală (luni)	4,81±6,57	0,25-37
Timpul de la adresare la asistența medicală până la stabilirea diagnosticului (luni)	2,27±2,1	0,75-10

Din tabel rezidă că pacienții s-au adresat la medic în medie la 4,81 luni pentru consultație în ceea ce privește un simptom sau mai multe manifestări care pot fi conferite ulterior lupusului eritematos sistemic. Cel mai redus timp a fost o săptămână, manifestările fiind febra și edemele. Timp de o lună de la primul simptom s-au adresat la medic pacienții cu semne clinice precum rash-ul malar, artritele și serozitele. Pe lângă aceste manifestări, mulți pacienți chiar de la debutul maladiiei au avut fatigabilitate pronunțată, care nu a fost o cauză de adresare la medic. Pacienții care au solicitat consultație medicală de la 0,25 la 37 de luni au avut ca prime manifestări fotosensibilitatea, rash-ul malar sau durerile articulare. Astfel, referitor la timpul de stabilire a diagnosticului de la prima adresare la asistența medicală, putem constata că diagnosticul în medie a fost stabilit în 2,27 luni, cel mai redus termen fiind de 3 săptămâni, ce se explică prin probele paraclinice și imunologice care necesită timp pentru efectuare. De altfel, în baza materialului obținut, putem constata că perioada de diagnosticare a maladiiei în ultimii ani s-a îmbunătățit pe seama adresabilității înalte a pacienților în primele 3 luni de la manifestarea maladiiei, dar și datorită performanței mai înalte a explorărilor paraclinice în reumatologie.

#### **Prezentarea cazului Nr. 1 [10].**

Pacienta V., 31 de ani, a fost internată în secția de reumatologie a Institutului de Cardiologie în ianuarie 2019. La internare a prezentat acuze de dispnee pronunțată, ortopnee, edeme periferice (la nivelul membrelor inferioare și superioare), tuse semiproductivă cu expectorații seroase, dureri periodice retrosternale de tip junghi toracic cu durata de 5 min.,

artralгии în articulațiile mici ale mâinilor, fatigabilitate, ulcerări mici pe palatul moale al cavității bucale.

Anamnestical bolii: se consideră bolnavă din octombrie 2018. Inițial au apărut dureri în articulațiile mici ale mâinilor, cu redoare matinală cu durată de 1,5 ore. După consultul medicului a fost presupus diagnosticul de artrită reumatoidă, au fost recomandate investigațiile imunologice pentru stabilirea diagnosticului presupus și inițiat tratamentul cu AINS. Pe fondul tratamentului cu AINS starea pacientei s-a agravat prin apariția dispneei la efort fizic mic și în repaus, acompaniată de tuse cu expectorații mucoase, subpirexie; radiografia cutiei toracice a evidențiat pleurezie și pneumonie bilaterală confirmată prin probele de laborator. În baza diagnosticului stabilit s-a inițiat tratamentul antibacterian și mucolitic, însă cu efect minimal. În aceeași perioadă au apărut ulcere pe mucoasa bucală cu caracter pruriginos și erupții cutanate pe mâini bilaterale. În ianuarie 2019, pacienta a dezvoltat o criză hipertensivă și a fost internată în IMSP Institutul de Cardiologie pentru examinarea detaliată, stabilirea diagnosticului și tratament.



**Figura 2. Erupțiile cutanate la pacienta V.**

Anamnestical vieții: din datele prezentate, am constatat că pacienta locuiește în mediul rural, periodic este expusă la raze ultraviolete, are 2 copii, de 5 și 7 ani, alte antecedente personale nu prezintă.

Examenul obiectiv: starea generală de gravitate medie, atitudine activă, constituție normostenică, IMC – 24,82 kg/m<sup>2</sup>. Semnele vitale: temperatura în fosa axilară 37,2°C, FCC 98 b./min., TA – 195/110 mmHg. Tegumente roz-pale, curate. Ulcerații pe mucoasa bucală – valul palatin cu dimensiuni de circa 0,5x0,5 cm. Alopecia difuză non-cicatriceală. Ganglionii limfatici nu sunt măriți. Edeme periferice, inclusiv pe coapse, mâini și față.



**Figura 3. Edeme periferice în afectare renală.**

Auscultativ în plămâni respirație diminuată bazal bilateral, respirație înăsprită difuz, raluri umede de calibru mic bilateral bazal și interscapular. Zgomotele cardiace ritmice, sonore. Micțiunile libere, indolore, semn de tapotament pozitiv pe stânga. Sistemul musculoscheletal: NAT-3, NAD-5, mialgii difuze. Examenul sistemului digestiv, endocrin, SNC nu a decelat modificări patologice.

Examenul paraclinic efectuat în secție a identificat prezența sindromului inflamator biologic (VSH 54 mm/h, PCR 24 mg/dl). Analiza generală a sângelui a decelat prezența sindromului anemic: Hb – 89 g/l, hematocrit scăzut Ht – 0,27%, hipocromie. Analiza biochimică a sângelui a determinat valorile majorate ale creatininei – 154,97 mcmol/l, creatininei – 14,3 mmol/l și dislipidemie: colesterol total – 9,39 mmol/l, LDL – 6,12 mmol/l, trigliceride – 3,05 mmol/l. Analiza generală a urinei a înregistrat următoarele caracteristici: turbure, epitelii în cantități mari, leucocite peste 100 c/v, proteină – 4,44 g/l, mucozități +++++, urați +++++. Probele funcționale renale au detectat funcția renală scăzută sever: filtrația glomerulară – 43,4 ml/min, resorbția tubulară – 95,6%, uree în urină – 440 mmol/zi, filtrația glomerulară a ureei – 23,4 ml/min. și creatinină în urină – 9,7 mmol/24 ore. Examenul electrocardiografic a evidențiat ritm sinusal, axa electrică a cordului este intermediară, frecvența cardiacă – 89 b./min. La radiografia cutiei toracice a fost vizualizat desenul pulmonar accentuat în segmentele bazale, diafragma neclar, ascensionat, opacitate în sinusurile, determinată lamă fină de lichid în pericard (5 mm) – efuzie pericardică în cantități mici, aparat valvular intact, alte modificări importante nu au fost înregistrate. Ultrasonografia organelor interne a înregistrat deformarea și fibrozarea sistemului caliceobazinetal al ambilor rinichi.

Astfel, prezența afectării sistemelor de organe, precum articular, cutanat, pulmonar, cardiac și renal a condus la diagnosticul diferențial dintre două patologii autoimune: lupusul eritematos sistemic și maladia mixtă a țesutului conjunctiv. Determinarea markerilor imunologici a relevat: Anticorpi antinucleari ANA pozitivi >5120 (norma <1:80), anti-ADNdc majorați –



180,3 UI/ml (norma <15 UI/ml), scăderea fracțiilor complementului C3-0,41 g/l (norma 0,9-1,8 g/l), C4 – 0,06 g/l (norma 0,1-0,4 g/l). Astfel, a fost stabilit diagnosticul de lupus eritematos sistemic, conform criteriilor SLICC 2012, ca urmare a prezenței unui număr de 8 criterii de clasificare: 5 clinice și 3 imunologice.

Evaluarea inițială a activității maladiei este esențială, pentru că reprezintă temelia tacticii terapeutice. Astfel aceasta a fost apreciată conform indicelui SLEDAI-2K, care a constituit 32 de puncte, pe seama afectării articulare, renale (cilindrurie, hematurie, proteinurie, piurie), cutanate (alopecie, ulcere bucale), a seroaselor (pericardită, pleurită), abnormalități imunologice (scăderea complementului, anti-ADNdc pozitiv). Evaluarea globală a stării generale de către pacientă – PGA a fost de 46 mm, iar evaluarea PhGA, făcută de către medic, a fost de 84 mm, ceea ce denotă că pacienta și-a subapreciat starea sa globală. Lezarea organelor conform indicelui SLICC/ACR IL a fost prezentă pe seama scăderii filtrației glomerulare <50 ml/min. și a constituit 1 punct.

În baza celor expuse s-a conturat diagnosticul final al maladiei: lupus eritematos sistemic, evoluție subacută, activitate SLEDAI-2K – 32 de puncte, cu afectarea articulară (artrite, artralgi), cutanată (alopecie, ulceratii bucale), pulmonară (pleurezie, pneumonită lupică), cardiacă (pericardită), renală (glomerulonefrită difuză secundară, BCR st III KDOQI) și imunologică (anti-ADNdc, ANA, C3, C4). Indicele lezării organice SLICC/ACR – 1 punct. Hipertensiune arterială gr. III, evoluție în salturi, risc adițional moderat.

Managementul maladiei a fost direcționat spre reducerea afectării poliorganice și protejarea funcției renale prin inițierea tratamentului agresiv: Ciclofosamidă 0,6 g. i.v perfuzie, pulsterapie cu Metilprednisolon 250 mg i/v perfuzie și Metilprednisolon 48 mg zilnic pe o perioadă de 6 săptămâni. În urma tratamentului inițiat și apoi corijat conform rezultatelor probelor de laborator repetate s-a evidențiat o dinamică pozitivă a stării generale a pacientei.

### **Discuții.**

Diagnosticul, dar și managementul LES este complicat din cauza manifestărilor variabile ale maladiei și a implicării multor sisteme de organe în procesul patogenetic. Prezentarea inițială a maladiei este un factor crucial în stabilirea diagnosticului precoce și inițierea tratamentului adecvat. Am fost interesați de cazul pacientei cu debut fulminant al simptomelor multiple ale maladiei, urmat de diagnosticul și intervenția medicamentoasă precoce. Timpul mediu între debut și diagnosticul stabilit în cazul prezentat a constituit o lună, fiind cu mult mai redus decât timpul mediu de diagnosticare a maladiei, care variază de la 9 luni până la 2 ani, în dependență de cercetările efectuate [50, 86, 105]. Mai mulți autori menționează că timpul de la debutul

simptomelor și până la stabilirea diagnosticului în ultimii ani s-a redus, dar totodată aceștia sugerează că perioada de 9 luni nu este suficient de scurtă [50].

Cazul raportat este remarcabil prin prezentarea clinică inițială a șirului de manifestări caracteristice clasice ale maladiei, dar și celor mai puțin comune, dar severe, care se caracterizează prin intervenirea foarte rapidă a complicațiilor și mortalitatea înaltă a pacienților.

Frecvența artritelor ca manifestare inițială, dar și pe parcursul maladiei este cunoscută, prevalența lor fiind de până la 75% cazuri la debutul bolii și crescând până la 90% cumulativ în decursul bolii [99,117]. Fiind însă o manifestare caracteristică pentru mai multe patologii osteo-articulare, artritele se caracterizează prin excluderea diagnosticului de lupus, dacă sunt unica prezentare de debut sau sunt asociate de alte manifestări nespecifice, precum febra și fatigabilitatea. Afectarea cutanată, ca și ulcerele bucale și alopecia, ne pot sugera date despre debutul lupusului eritematos sistemic în mai puține cazuri – 10,5-38,3% pentru ulcerele mucoasei bucale și/sau nazale și 20,3-30,6% pentru alopecie [99,86], frecvența acestor manifestări ulterior în evoluția bolii fiind în creștere. O altă manifestare extrem de importantă prin pronosticul său nefavorabil este afectarea renală, care are o sensibilitate crescută față de lupus, frecvența acestei manifestări variind într-un interval larg de la 2,9% până la 39% la debutul maladiei [21,88]. Nefrita este o leziune comună în LES și poate avea o prezentare clinică foarte polimorfă, de la proteinurie izolată, sindrom nefrotic la insuficiență renală progresivă rapidă. Detectarea precoce a implicării renale pe parcursul maladiei asigură prevenirea complicațiilor ireversibile, pe când debutul maladiei cu manifestări renale poate fi destul de sever, cu intervenirea sindromului nefrotic pronunțat. Astfel, diagnosticarea maladiei și implicarea tratamentului agresiv pot prezerva evoluția negativă a afectării renale și spori supraviețuirea pacienților. Este important de menționat că o altă manifestare din cazul raportat, și anume afectarea pulmonară, are o prevalență scăzută la debut, sugerată de literatură de la 0,5 la 17% cazuri [71,99]. Manifestările pulmonare pot fi diverse, pleureziile fiind cele mai frecvente, iar pneumonita lupică este prezentă destul de rar. Pneumonita lupică este una din cele mai importante, severe manifestări, care reduce supraviețuirea pacienților, astfel indicând necesitatea diferențierii timpurii a pneumonitei lupice de pneumonia bacteriană, cu intervenirea precoce a tratamentului imunosupresiv.

În urma analizei cazului relatat, presupunem că prezentarea simultană a mai multor manifestări caracteristice maladiei cu debut fulminant a condus la diagnosticul precoce. Stabilirea timpurie a diagnosticului de LES debutat cu manifestări variate de afectare poliorganică severă, precum cea renală și pulmonară, este importantă, având în vedere pronosticul deseori rezervat. Astfel, datorită detectării precoce a maladiei și introducerii timpurii

a tratamentului adecvat se obțin rezultate mai bune în controlul activității maladiei și în prevenția lezării organice ireversibile cu sporirea supraviețuirii pacienților [48].

### **Concluzii la cazul prezentat.**

Afectarea poliorganică este caracteristică pentru lupusul eritematos sistemic, iar apariția simultană a manifestărilor multiple accelerează diagnosticul maladiei. Totuși, managementul bolii în aceste cazuri este complicat și necesită administrarea tratamentului precoce agresiv și supravegherea vigilentă a pacientului.

### **3.2. Expresia manifestărilor lupusului eritematos sistemic precoce**

Complexitatea procesului autoimun și dificultatea în diagnosticul LES precoce, din cauza insuficienței criteriilor de diagnostic, poate conduce la întâzieri considerabile între manifestările inițiale ale bolii și timpul stabilirii diagnosticului. De altfel, la pacienții din lotul de studiu la debut s-au înregistrat manifestări caracteristice lupusului, notate în criteriile de clasificare a maladiei, dar și modificări patologice omise din criteriile de clasificare, dar toate laolaltă merită o atenție deosebită în cazul diagnosticului timpuriu al maladiei. În cele ce urmează am intenționat să identificăm semnele precoce ale maladiei (tabelul 7).

Din materialul redat panoramic în tabelul 7, am determinat semnele precoce care pot fi atribuite lupusului. Prin urmare, tabloul clinic de la debutul maladiei până la adresarea la medic a fost determinat de implicarea articulară (conform criteriilor de clasificare), caracterizată prin artrite cu tumefiere și efuzie articulară sau durere în 2 și mai multe articulații, asociată cu redoare matinală cel puțin 30 de minute, aceste semne fiind relevate în 64,70% cazuri. De menționat că durerea articulară fără sinovită sau redoarea matinală a fost raportată de mai mulți pacienți, astfel constituind 80,88% pacienți.

De asemenea, am decelat 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 maculo-papular și discoidal au fost manifestări cutanate rare în perioada timpurie și au fost sesizate 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%). Referitor la afectarea renală, aceasta s-a manifestat prin sindromul nefrotic sau nefritic și a fost prezentă în 5,88% cazuri. Implicarea sistemului nervos, care face parte din criteriile de clasificare a maladiei, a fost reprezentată de polineuropatie, în 5,88% cazuri. Anemia hemolitică în calitate de manifestare precoce a lupusului a fost raportată rar, numai la un pacient – 1,74% cazuri.

Tabelul 7. Semnele clinice ale pacienților până la adresarea la asistența medicală primară

Manifestările LES	Pacienții precoce N=68		
	N	%	95% Î
Rash malar	22	32,35	0,22-0,44
Fotosensibilitate	40	58,82	0,46-0,69
Rash maculo-papular	4	5,88	0,02-0,14
Rash discoid	2	2,94	0,008-0,01
Ulcere bucale/nazale	18	26,47	0,17-0,38
Alopecie difuză (fără cicatrizare)	18	26,47	0,17-0,38
Artrite/artralgii	44	64,70	0,52-0,75
Serozite: Pleurezie	6	8,82	0,04-0,17
Pericardită	2	2,94	0,008-0,01
Nefrita lupică (sindrom nefrotic sau nefritic)	4	5,88	0,02-0,14
Implicarea sistemului nervos: Polineuropatie	4	5,88	0,02-0,14
Cefalee lupică	8	11,76	0,06-0,21
Depresie	10	14,70	0,008-0,25
Anemie hemolitică	1	1,47	0,02-0,07
Febră	20	29,41	0,19-0,41
Fatigabilitate	29	42,64	0,31-0,54
Scădere ponderală	10	14,70	0,08-0,25
Limfadenopatie	9	13,23	0,7-0,23
Mialgii	14	20,58	0,12-0,31
Livedo reticular	10	14,70	0,08-0,25
Sindrom Sjogren	8	11,76	0,06-0,21
Sindrom Raynaud	14	20,58	0,12-0,31
Tromboze vasculare	2	2,94	0,008-0,1
Avort spontan, n-65	3	4,62	0,001-0,12

Cu deosebită atenție am analizat și identificat semne ce pot fi atribuite lupusului eritematos sistemic la etapele inițiale ale bolii, neincluse în criteriile de clasificare SLICC 2012. Fatigabilitatea a fost sesizată ca scădere anormal de rapidă a forței musculare, senzație de oboseală, epuizare sau lipsă de energie, declarată de 29 (42,64%) de pacienți. Un alt semn constituțional la pacienții din studiu a fost febra în absența infecției, apreciată în 20 (29,41)% cazuri. Scăderea ponderală cu peste 5-10% a greutatei corporale în ultimele 6 luni sau o scădere cu peste 5 kg în ultima lună, în absența altor cauze, ca manifestare timpurie a bolii, a fost raportată în 14,70% cazuri. Un alt simptom precoce au fost mialgiile, sesizate ca durere sau slăbiciune musculară în absența cauzelor evidente la 14 (20,58%) pacienți. Am atras atenția la prezența limfadenopatiei – creșterea în dimensiune mai mare de 5 cm a ganglionilor limfatici în zonele cervicală, axilară sau inghinală, în absența procesului infecțios sau malign, detectată în 9 (13,23%) cazuri. Manifestările neurologice, care nu sunt criterii de clasificare predecesoare ale

diagnosticului, au fost depresia sesizată ca stare mentală de tristețe persistentă și cefaleea, care au fost semnalate la 10 (14,70%) și respectiv 8 (11,76%) subiecți. Implicarea vaselor periferice la debut, manifestată prin Sindrom Raynaud și/sau livedo reticular, a fost constatată la 14 – 20,58% și respectiv 10 – 14,70% dintre pacienți. Trombozele venoase au fost o manifestare precoce a maladiei în 2,94% cazuri. Sindromul Sjogren, unul din semnele de debut al maladiei, a fost prezent la 8 (11,76%) pacienți ca primul simptom al bolii. O manifestare importantă la debutul maladiei pentru pacientele tinere este avortul spontan, care în lotul nostru de studiu a survenit la 3 paciente din 65 (4,62%).

În cele ce urmează am considerat oportun de a analiza și compara datele obținute de noi cu datele studiului „Euro-lupus project”, publicat în 2009, efectuat pe un lot de 1000 de pacienți cu lupus eritematos sistemic din Europa. Astfel, am descoperit că în ambele studii s-au regăsit date similare referitoare la frecvența sporită a artritelor (64,70% vs 69%), rash-ului malar (32,35% vs 40%), totodată, fotosensibilitatea fiind un simptom mai pronunțat în rezultatele noastre versus cele din cohorta „Euro-lupus” – 58,82% vs 29% dintre subiecți. Manifestările mai frecvente, identificate de noi comparativ cu rezultatele din cohorta de referință, au fost ulcerile bucale – 26,47% vs 11%. De notat că anumite manifestări de debut au avut frecvență mai joasă în lotul nostru de studiu comparativ cu cohorta europeană: implicarea neurologică (5,88% vs 12%), nefropatia (5,88% vs 16%), leziunile discoide (2,94% vs 6%) și anemia hemolitică (1,47% vs 4%). Comparând manifestările predecesoare diagnosticului, neincluse în criteriile SLICC 2012, putem delimita manifestările cu frecvență mai înaltă în rezultatele noastre versus studiul „Euro-lupus” – febră (29,41% vs 36%), limfadenopatie (13,23% vs 7%), livedo reticular și respectiv sindromul Sjogren (14,70% și 11,76% vs 5%). Frecvența sindromului Raynaud a fost similară în ambele studii, constituind 20,58% vs 18% cazuri.

În continuarea ideii semnelor precoce am fost motivați să segregăm topul celor mai frecvente manifestări ale lupusului eritematos sistemic (figura 4).

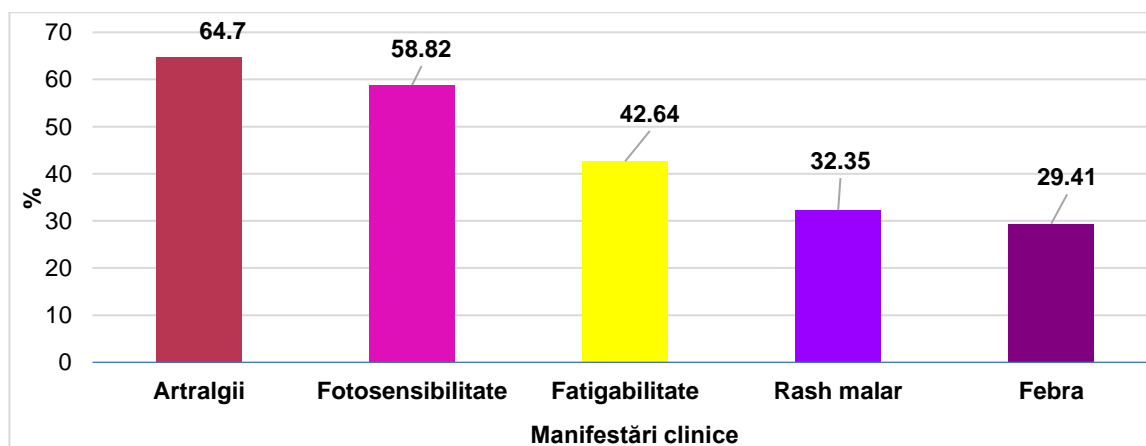


Figura 4. Topul manifestărilor precoce ale LES.

Primele semne atribuite lupusului, la momentul adresării la medic, au fost manifestările care se includ în criteriile de clasificare SLICC 2012, dar și cele constituționale, ce nu au fost stipulate în aceste criterii. De altfel, datele din figură relatează că topul celor 3 manifestări precoce la pacienții din studiul nostru a inclus artralgiile, fotosensibilitatea și fatigabilitatea, în timp ce topul celor 5 variabile a fost completat prin afectare cutanată și febră, care au constituit următoarele manifestări timpurii la pacienții din studiu.

Am fost interesați să comparăm rezultatele noastre cu cele din literatură privind studiile europene cu referire la semnele precoce ale LES (figura 5).

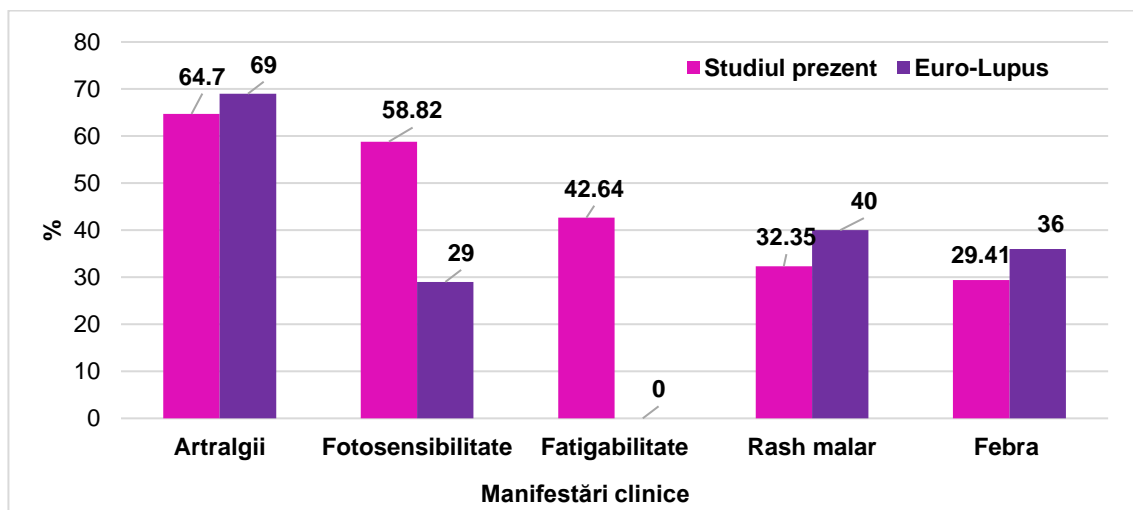


Figura 5. Top 5 manifestări precoce la pacienții cu lupus în studiul prezent și Euro-lupus.

La confruntarea datelor obținute din lotul nostru și cele din cohorta Euro-lupus am constatat diferențe semnificative sub aspect statistic în top 3 manifestări precoce referitoare la fatigabilitate: 42,64% versus 0%, respectiv. Totodată, am sesizat că fotosensibilitatea a fost mai frecventă în lotul din cercetarea noastră: 58,82% vs 29,0% comparativ cu lotul european. Am continuat analiza următorilor indici din loturile comparate și am constatat că rash-ul malar și febra au fost prezente la debutul lupusului în ambele loturi examinate ( $p > 0,05$ ). Astfel, artralgiile, fotosensibilitatea, fatigabilitatea, rash-ul malar și febra au constituit top 5 manifestări, care clinic sugerează implicarea sistemică, considerată punct de reper pentru a profila itinerarul de diagnostic spre lupusul eritematos sistemic.

Ipotetic am orientat vectorul cercetării spre semnele clinice premergătoare diagnosticului de LES și le-am stratificat cronologic (figura 6).

Cele mai timpurii manifestări clinice care pot fi atribuite lupusului au fost înregistrate cu 1-3 și chiar 4-5 ani înainte de stabilirea diagnosticului maladiei. De la anul I până la diagnostic 68 pts au avut 188 de criterii, fiecărui pacient atribuindu-i-se câte 2,64 semne clinice, cu 2 ani în urmă pacienții au avut 104 (1,52), cu 3 ani – 88 (1,29) de semne și cu 4-5 ani înainte de stabilirea diagnosticului au fost înregistrate 39 (0,57) de criterii pentru pacienții cu LES precoce. Anul

premergător stabilirii diagnosticului a fost caracterizat prin constatarea a cel puțin 3-4 semne ale lupusului la același pacient, ceea ce a condus la motivarea cercetării imunologice a acestora. În această ordine de idei, semnele predecesoare diagnosticului cu 4-5 ani au fost artralgiile pasagere, fotosensibilitatea sezonieră și febra episodică; totodată, cu 3 ani înainte s-au manifestat rash-ul malar, scăderea ponderală și leucopenia până la  $4,0 \times 10^9$ . Cu doi ani înaintea diagnosticului semnele pacienților au fost caracterizate prin instalarea serozitelor, apariția ulcerelor bucale și trombocitopeniei, VSH majorat, anemie și MRS fals pozitivă. Anul premergător diagnosticului s-a caracterizat prin instalarea mai multor semne, inclusiv cele de laborator.

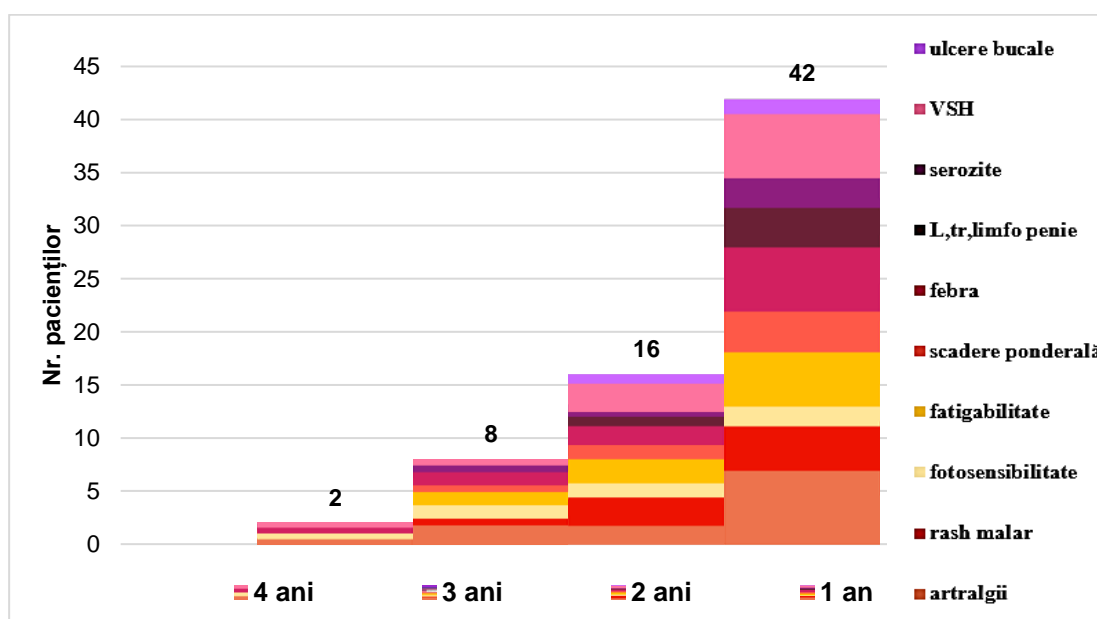


Figura 6. Manifestările prediagnostic ale maladei.

De altfel, suplimentarea variabilelor clinice cu cercetările de laborator ar fi putut accelera stabilirea diagnosticului de lupus, ce putea fi stabilit cu cel puțin 2 ani înainte, în baza fleor-ului clinic și cu respectarea a 4 criterii de diagnostic.

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

În materialul ce urmează am analizat rezultatele cercetării prin prisma a 2 loturi de investigare: lotul cu lupus precoce – 68 de pacienți și cel cu lupus constituit – 134 de pacienți cu diagnosticul stabilit cu cel puțin 2 ani înainte de inițierea studiului nostru.

Având în vedere că criteriile de clasificare a lupusului din 2012 au pus la dispoziția medicilor posibilitatea de a devansa stabilirea diagnosticului, am considerat oportună utilizarea acestor criterii și în cercetarea noastră. Este vorba de prezența a 4 criterii, dintre care mandatar cel puțin un indice imunologic pozitiv. De altfel, am continuat cercetarea prin analiza criteriilor de diagnostic în loturile de studiu (figura 7).



**Figura 7. Criteriile de clasificare a maladiei în LES precoce și constituit la pacienții din loturile de studiu.**

Din figură se desprinde numărul criteriilor la momentul includerii în cercetare la pacienții examinați din lotul I, cu lupus precoce – 7,3 versus 6,5 criterii în lotul II, cu lupus instalat. Astfel, pacienții s-au prezentat la reumatolog cu afectări ale organelor, asociate cu modificări imunologice în ambele loturi, cu frecvența mai mare la pacienții cu maladia având o durată până la 2 ani ( $p=0,05$ ).

În continuare, am îndreptat vectorul cercetării spre confruntarea itemilor clinici și a celor imunologici la pacienții incluși în studiu. De notat că semnele au fost evaluate conform criteriilor noi de clasificare, emise de Petri în 2012 în baza consensului Clinicile Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic (tabelul 9).

La examinarea datelor din tabel desprindem că în lotul general de studiu au fost incluși 202 pacienți cu lupus eritematos sistemic. Prin analiza datelor obținute am constatat că 68 (lotul I) de pacienți (33,67%) au fost bolnavi cu durata bolii până la 24 de luni (2 ani) și alți 134 (lotul II) la momentul cercetării aveau diagnosticul stabilit deja de 2 ani. În conformitate cu criteriile de clasificare, comparând loturile, am determinat că rash-ul malar a fost regăsit în ambele loturi în 44 și 56% cazuri ( $p<0,05$ ). Un simptom căruia i-am acordat atenție a fost fotosensibilitatea, care s-a dovedit a avea caracter sezonier, manifestându-se mai cu seamă primăvara devreme și a afectat 2/3 din pacienții cu lupus precoce și 1/3 cu boală constituită. Referitor la erupțiile maculo-papuloase, care de regulă sunt localizate pe partea superioară a corpului, am evidențiat mai puține în lotul pacienților cu lupus precoce (8,82%), dar și în cel cu lupus instalat (6,71%). De remarcat că lupusul cutanat cronic a fost reprezentat de paniculită și leziuni discoide în lotul pacienților cu maladia precoce la 2 pacienți (5,88%). În lotul pacienților cu lupus instalat, leziunile cutanate cronice au fost semnalate la 5 (3,73%) pacienți. Totodată, alte manifestări



cutanate, care nu-și pierd din valoare, sunt ulcerările orale și nazofaringiene, localizate de obicei pe mucoasa bucală, a palatului dur, pe limbă, dar și pe palatul moale. Pacienții au acuzat apariția zonelor mici roșietice până la ulcere extinse dureroase. Această manifestare s-a evidențiat la circa o treime din pacienți cu maladie precoce, fiind mai frecventă la pacienții cu o durată mai mare a bolii. Referitor la alopecie, manifestată la pacienții din studiu prin subțierea și căderea în focar sau difuză a părului până la căderea în smocuri, aceasta a fost întâlnită semnificativ mai rar la pacienții cu boală precoce – 22,06% cazuri și mai mult de jumătate – 54,47% cazuri la pacienții cu lupus instalat.

Tabelul 9. Manifestările clinice ale LES la momentul cercetării

Manifestările LES	Durata ≤ 2 ani Lotul I (N=68)		Durata > 2 ani Lotul II (N=134)		p	95% ÎI,
	Nr.	%	Nr.	%		
Lupus cutanat acut/subacut						
Rash malar	30	44,11	76	56,71	0,03	-0,01-0,26
Fotosensibilitate	42	61,76	44	32,84	0,0001	-0,41-(-0,14)
Rash maculo-papular	6	8,82	9	6,71	0,52	-0,11-0,05
Lupus cutanat cronic	4	5,88	5	3,73	0,41	-0,1-0,03
Ulcerare bucale/nazale	20	29,41	56	41,79	0,08	-0,01-0,25
Alopecie difuză (fără cicatrizare)	15	22,06	73	54,47	<0,0001	0,18-0,44
Artrite/artralgi	44	64,70	118	88,05	<0,001	0,11-0,36
Pleurezie/efuzie pleurală	10	14,70	39	29,10	0,02	0,01-0,24
Pericardită/efuzie pericardială	6	8,82	29	21,64	0,02	0,01-0,21
Nefrita lupică (sindrom nefrotic sau nefritic)	8	11,76	31	23,14	0,05	-0,002-0,21
Implicarea sistemului nervos: Convulsii	2	2,94	3	2,23	0,71	-0,08-0,03
Polineuropatie	6	8,82	35	26,12	0,003	0,05-0,26
Psihoze	1	1,47	7	5,22	0,13	-0,03-0,09

Implicarea articulară în calitate de criteriu de clasificare a maladiei a fost caracterizată prin durere poliarticulară, simetrică, episodică și migratorie, cu semne de sinovită sau cu redoare matinală de peste 30 de minute. Acest semn s-a dovedit a fi unul comun pentru lupus atât în boala timpurie, cât și pe durata ei, constituind 64,70% și respectiv 88,05% cazuri. Efuzia pleurală sau pericardică a fost diagnosticată în prezența următoarelor semne: durerea tipică toracică, auscultativ frecătura pleurală/pericardică și evidența radiologică sau ecocardiografică. Frecvența efuziei pleurale și pericardiale la debutul maladiei și în primii ani de boală a fost mai mică la pacienții din studiu, respectiv 14,70% și 8,82% pacienți cu maladia precoce comparativ cu 29,10% și respectiv 21,64% pacienți cu lupus instalat.

Un semn important pentru diagnosticul maladiei conform criteriilor utilizate, dar și pentru pronostic prezintă afectarea renală la pacienții cu lupus. Nefrita lupică a fost diagnosticată la pacienții din studiu în prezența sindromului nefrotic sau nefritic și a constituit 11,76% și respectiv 23,14 pacienți. Am insistat asupra variantelor de implicare a sistemului nervos, care presupun convulsii, psihoze și polineuropatii, examinând fiecare element în parte. Astfel, 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 ( $p < 0,05$ ).

La analiza prezentărilor maladiei incluse în criteriile SLICC 2012 am intenționat să evaluăm și alte manifestări care s-au decelat pe durata examinării pacienților, caracteristice maladiei, dar care nu au fost incluse în criteriile de clasificare. Pentru explorarea corectă a lor am segregat manifestările în itemi, în concordanță cu sistemul implicat în cele două loturi de studiu (tabelul 10).

Din materialul prezentat în tabel deducem că pacienții ambelor grupuri au prezentat semne constituționale precum febra, care a avut valori de la 37,3 la 39,6, constatându-se în ambele grupe, semnificativ ( $p < 0,0001$ ) mai frecvent în lotul cu boala precoce, în 51,47% cazuri. De asemenea, s-a constatat pierderea în greutate de 2-10 kg pe durata ultimei luni în ambele grupuri. Fatigabilitatea, un semn general care s-a întâlnit preponderent la pacienții cu durata bolii sub 2 ani (44,12%), a constituit, conform scalei VAS, 30-90 mm. În acest grup am inclus și fibromialgia, o stare ce acompaniază LES printe pacienții noștri mai frecvent cu boala constatată. Separat am analizat prezentările musculo-scheletale preterate din criteriile de clasificare și am determinat că mialgiile se sesizau 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 reticular mai frecvent în lotul II și sindromul Raynaud. Afectările oculare s-au reflectat prin episclerită, xeroftalmie și cataractă, care mai frecvent s-au instalat la pacienții cu boala constituită. De notat că frecvența cataractei, la 8,21% pacienți, 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 hipertensiune arterială, manifestată doar la pacienții cu lupus instalat ( $p = 0,001$ ) în 16,42% cazuri, în timp ce trombozele vasculare s-au determinat în ambele loturi. Afectarea renală prin insuficiența renală acută s-a înregistrat 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 din lotul II ( $p = 0,01$ ). Sistemul nervos central s-a implicat în procesul lupic în ambele loturi, cea mai expresivă manifestare a fost depresia preponderent în LES precoce.

Tabelul 10. Manifestările clinice ale LES preterate din criteriile de clasificare SLICC, 2012.

Manifestările LES	Durata ≤ 2 ani Lot I (n=68) (Nr, %)		Durata > 2 ani Lot II (n=134) (Nr, %)		p	95% Î
Constituționale: Febră	35	51,47	9	6,72	<0,0001	-0,56-(-0,31)
Scădere în greutate	18	26,47	30	22,39	0,53	-0,17-0,07
Fatigabilitate	30	44,12	35	26,12	0,09	-0,31-(-0,04)
Fibromialgie	10	14,71	34	25,37	0,08	-0,01-0,2
Musculoscheletale:	16	23,53	31	23,13	0,91	-0,13-0,11
Mialgii	0	0	5	3,73	0,10	-0,02-0,08
Necroză avasculară						
Cutanate: Livedo reticular	10	14,71	31	23,13	0,16	-0,03-0,18
Sindrom Raynaud	16	23,53	25	18,66	0,41	-0,17-0,06
Oculare:	0	0	5	3,73	0,10	-0,02-0,08
Uveită/episclerită	5	7,35	11	8,21	0,83	-0,08-0,08
Xeroftalmia	1	1,47	11	8,21	0,05	-0,005-0,12
Cataractă						
Pulmonare: Pneumonită lupică	1 0	1,47 0	12 1	8,96 0,75	0,04 0,47	0,001-0,13 -0,04-0,04
Hemoragie pulmonară	0	0	3	2,24	0,21	-0,03-0,06
Embolie pulmonară	0	0	6	4,48	0,07	-0,01-0,09
Hipertensiune pulmonară						
Cardiovasculare						
Hipertensiune arterială	0	0	22	16,42	0,001	0,08-0,23
Endocardită	0	0	1	0,75	0,32	-0,04-0,04
Tromboze vasculare	3	4,41	9	6,72	0,67	-0,06-0,08
Renale						
Insuficiență renală acută	0	0	2	1,49	0,31	-0,03-0,05
Insuficiență renală cronică	1	1,47	15	11,19	0,01	0,02-0,16
Neurologice						
Accident vascular cerebral	1 10	1,47 14,71	6 23	4,48 17,16	0,84 0,65	-0,03-0,08 -0,09-0,12
Cefalee lupică	12	17,65	15	11,19	0,07	-0,17-0,03
Depresie						
Digestive: Ulcer gastric/duodenal	1 2	1,47 2,94	12 6	8,96 4,48	0,04 0,59	0,001-0,03 -0,06-0,06
Xerostomie	1	1,47	3	2,24	0,71	-0,05-0,05
Serozită peritoneală						
Obstetrico-ginecologice n=65/129	3	4,61	5	3,87	0,81	-0,09-0,05
Avort spontan/sarcină stagnată	0	0	14	10,85	0,005	0,03-0,17
Amenoree						
Limfadenopatie	12	17,65	9	6,72	0,07	-0,22-(-0,01)

Aparatul gastro-intestinal s-a prezentat prin xerostomie, serozită peritoneală și cel mai frecvent prin ulcer gastro-duodenal – 8,96% cazuri la pacienții cu boala de peste 2 ani. La pacientele incluse în studiu s-au constatat 15 sarcini, dintre care în LI 4,61% și în LII 3,87%

paciente au avut avorturi sau sarcini stagnante. Amenoreea a fost stabilită doar la (10,85%) paciente cu maladia de durată ( $p=0,005$ ). Referitor la limfadenopatie, acesta a fost o manifestare frecventă în cazul pacienților cu maladia precoce notată la 17,65% pacienți comparativ cu 6,72% cazuri în boala instalată.

În baza celor expuse putem concluziona că expresia maladiei la debutul său are o varietate sporită și frecvența manifestărilor depinde de mai mulți factori. În studiul nostru maladia precoce a fost caracterizată de prezența nu numai a semnelor specifice, care sunt incluse în criteriile de diagnostic al maladiei, dar și a celor omise, însă nu mai puțin importante pentru stabilirea diagnosticului. Astfel, suspjecția lupusului eritematos sistemic poate apărea pe baza complexității maladiei.

În cele ce urmează am continuat investigația prin examinarea indicilor de laborator. Astfel, am analizat parametrii hematologici la momentul cercetării în contextul criteriilor de clasificare a maladiei (tabelul 11).

Tabelul 11. Parametrii hematologici la momentul examinării pacienților

Parametrii hematologici	Durata $\leq 2$ ani (n=68)		Durata $> 2$ ani (n=134)	
	Valori normale n (%)	Valori patologice n (%)	Valori normale n (%)	Valori patologice n (%)
Hemoglobină, g/l <120 g/l	54 (79,41)	14 (20,59)	88 (65,67)	46 (34,32)
Eritrocite < $3,9 \times 10^{12}/l$	60 (88,24)	8 (11,76)	105 (78,36)	29 (21,64)
Leucocite, $\times 10^9/l$ < $4,0 \times 10^9$ > $9,0 \times 10^9$	22 (32,35)	20 (29,41) 4 (5,88)	107 (79,85)	24 (17,91) 3 (2,24)
Limfocite, $mm^3$ < 1000 >3000	51 (75,0)	11 (16,18) 6 (8,82)	100 (74,63)	24 (17,91) 10 (7,46)
Trombocite, $\times 10^9/l$ < $180,0 \times 10^9/l$	55 (80,88)	13 (19,12)	122 (91,04)	12 (8,96)
VSH $\geq 15$ mm/oră	6 (8,82)	62 (91,18)	32 (23,88)	102 (76,12)

Din tabel desprindem că anemia a fost cea mai frecventă manifestare hematologică de laborator la momentul cercetării pacienților din lotul II, apreciată în 34,32% cazuri, pe când în lotul I, pacienți cu lupus precoce, anemia s-a depistat numai în 20,59% cazuri. Cele mai frecvente tipuri de anemii apreciate clinic și paraclinic la pacienții din loturile de studiu au fost anemia fierodeficitară și anemia bolii cronice. Totodată, anemia hemolitică autoimună a fost

diagnosticată mai rar. Prezența anemiei a fost preponderentă la pacienții din studiu cu activitate mai înaltă a maladiei și a corelat cu activitatea maladiei conform SLAM ( $p=0,03$   $r=0,32$ ), nu s-a găsit o interrelație importantă cu SLEDAI-2K a acestor parametri ( $p>0,05$ ). Leucopenia și limfopenia au fost apreciate la 29,41% și respectiv 16,18% pacienți în LI. În lotul II aceste modificări au fost prezente în câte 17,91% cazuri. Trombocitopenia a fost înregistrată doar la 19,12% dintre pacienți cu boala precoce și 8,96% cazuri dintre pacienți cu durata mai mare a maladiei, însă corelarea parametrilor hematologici, precum leucocitele și trombocitele, a fost determinată cu SLAM ( $p<0,04$   $r=0,25$ ,  $p<0,03$   $r=0,18$ , respectiv), fără o legătură semnificativă sub aspect statistic cu valorile indicelui de activitate SLEDAI-2K.

Datele din literatură sugerează importanța markerilor nespecifici ai inflamației cum sunt VSH și PCR, aceștia fiind detectați la pacienții cu LES cu 5 ani înainte de diagnosticul maladiei. Valorile majorate ale acestor indici au o concordanță cu activitatea lupusului, pe când PCR poate sugera și asocierea infecției în lupus [44,47,78]. Astfel, am fost interesați să apreciem nivelul markerilor nespecifici ai inflamației pentru determinarea activității maladiei. Valorile medii ale vitezei de sedimentare a eritrocitelor au fost semnificativ mai mari în lotul pacienților cu lupus precoce și au constituit:  $27,58\pm 12,39$  mm/oră (i-v. 3-58) în lotul I și  $23,02\pm 11,35$  mm/oră (i-v. 6-56) în lotul II ( $p=0,009$ ). Proteina C-reactivă în medie a fost de  $12,56\pm 13,62$  mg/dl (i-v. 6-192) pentru LI și  $27,76\pm 44,96$  mg/dl (i-v. 6-192) pentru LII, cu predominarea semnificativă la pacienții cu boala precoce ( $p=0,0004$ ). Am relatat o corelare pozitivă puternică, semnificativă sub aspect statistic între acești doi indici ( $p<0,0001$ ,  $r=0,76$ ). În continuarea ideii am corelat parametrii paraclinici ai activității maladiei cu instrumentele clinice de apreciere a ei – SLEDAI-2K și SLAM. Astfel, VSH a corelat semnificativ sub aspect statistic cu ambele instrumente ( $p=0,003$   $r=0,53$ , respectiv  $p=0,0001$   $r=0,77$ ), în timp ce cu SLAM corelația a fost mai puternică, posibil datorită prezenței parametrului VSH în setul indicatorilor acestui instrument. PCR a corelat cu indicii SLAM și SLEDAI-2K ( $p=0,01$   $r=0,42$ , respectiv  $p=0,03$   $r=0,34$ ).

Un criteriu indispensabil pentru stabilirea diagnosticului de LES este prezența markerilor imunologici, fiind cel puțin unul din cele 4 criterii mandatorii pentru stabilirea diagnosticului de LES [27]. Conform recomandărilor Treat-to-Target (2017), dar și protocolului clinic național în LES la adult, acești indici sunt necesari atât în stabilirea diagnosticului, cât și în monitorizarea activității bolii pe durată, mai cu seamă anti-ANDdc, fracțiile C3 și C4 ale complementului, după cum am menționat mai sus, incluși în indicele de activitate a maladiei SLEDAI-2K [8,85]. Markerii imunologici au fost cercetați la pacienții incluși în studiu la momentul încadrării lor (tabelul 12).

Tabelul 12. Criteriile imunologice ale maladei în lotul de studiu

Criteriile imunologice LES	Durata ≤ 2 ani (N=68)		Durata > 2 ani (N=134)		p	95% Î
	N	%	N	%		
Anticorpi antinucleari	63	92,65	112	83,59	0,04	-0,17-0,01
Anti-ANDdc	62	91,17	119	88,81	0,06	-0,1-0,07
Ac anti-Sm	16	23,53	8	5,97	0,002	-0,29-(-0,07)
Anticorpi antifosfolipidici						
Anticoagulant Lupic	6	17,64	23	17,17	0,11	-0,02-0,17
Ac anticardiolipinici	16	23,53	26	19,41	0,49	-0,16-0,07
Ac anti-β2GP1 n=82	17	25,00	27	20,15	0,52	-0,17-0,06
Titrul scăzut al fracțiilor complementului (C3, C4)	40	58,82	66	49,26	0,13	-0,23-0,04
Testul Coombs direct pozitiv	5	7,35	4	2,98	0,64	-0,13-0,01

Din tabelul 12 putem observa că cel mai frecvent criteriu imunologic determinat au fost anticorpii antinucleari, preponderent la pacienții cu lupus precoce (92,65% cazuri). Referitor la anti-ADN dublu catenar, aceștia s-au determinat atât în lotul pacienților cu durata maladei până la 2 ani, cât și la pacienții cu durata mai mare a bolii, 91,17% și respectiv 88,81%. Un alt criteriu imunologic cu incidență sporită la pacienții din ambele loturi de cercetare l-au constituit titrurile scăzute ale fracțiilor complementului C3 și C4, identificate în 58,82% și 49,26%, respectiv în lotul I și II de investigație. 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- β2GP1, 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%, anticorpii anti-β2GP1 fiind determinați în 7,46% cazuri. Am fost motivați să cercetăm anticorpi anti-Sm la pacienții din studiu și au fost prezenți în proporție mai mare la pacienții din LI (11,76%) comparativ cu LII (5,97%). Efectuarea testului Coombs în absența clinică a anemiei hemolitice autoimune a dovedit prezența testului pozitiv la 14,70% 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 maladei au fost anti-ADNdc (91,17%), ANA (79,41%), titrul scăzut al fracțiilor complementului (C3,C4) (58,82%), precum și leucopenia (29,41%). Lotul cu durata bolii de peste 2 ani a fost caracterizat prin frecvența mai scăzută a criteriilor imunologice caracteristice, precum ANA, anti-ADNdc, fracțiile scăzute ale complementului, posibil explicate prin activitatea maladei controlată medicamentos.

## Prezentare de caz Nr. 2 [12].

Pacienta V., de 45 de ani, internată în Institutul de Cardiologie cu suspiciunea de lupus eritematos sistemic. A prezentat următoarele acuze la internare: dureri în articulațiile mici ale mâinilor și genunchilor bilateral, cu tumefierea articulației metacarpofalangiene (MCF) II și III pe dreapta, erupții maculo-papuloase în regiunea șoldului drept, rash malar, mialgii și fatigabilitate pronunțată.

Intervievarea pacientei a decelat anamnesticul desfășurat al maladiei cu debutul simptomelor în septembrie 2016, manifestate prin scădere ponderală – circa 7 kg timp de o lună, fatigabilitate și hiperemie tegumentară locală în zona bărbiei la expunere la soare. Peste câteva luni, au apărut artralgiile periodice în articulațiile mici ale mâinilor. Planul investigațional efectuat de către medici a decelat prezența infecției active de citomegalovirus și administrarea tratamentului antiviral, cu dinamica ușor pozitivă a durerilor articulare, fatigabilității și oprirea scăderii în greutate. În august 2017 s-au manifestat erupțiile maculo-papuloase pe o arie de 6x8 cm pe șoldul stâng, asociate de căderea părului. Apariția febrei 38,5 grade C în noiembrie 2017 a condus la investigarea detaliată a pacientei. Ulterior ea a fost îndrumată către un medic reumatolog, care a detectat prezența aspectelor semnificative pentru LES, inclusiv modificări hematologice și renale.

Anamnesticul vieții a decelat că pacienta locuiește în mediul urban, fiind expusă periodic la raze ultraviolete, are 2 copii, de 14 și 20 de ani. Din maladiile concomitente reținem prezența hipertensiunii arteriale gr. II, cu evoluție în salturi, risc adițional moderat. Alte antecedente personale nu prezintă.

La examenul obiectiv în clinică au fost notate: starea generală de gravitate medie, atitudine activă, conștiință clară, constituție normostenică, obezitate gr. I (IMC – 31,68 kg/m<sup>2</sup>). Semnele vitale: temperatura în fosa axilară 38,2°C, frecvența cardiacă – 76 b./min., tensiune arterială – 145/90 mmHg. Sistemul musculoscheletal: NAT-3 (articulațiile MCF II, III pe dreapta și MCF III pe stânga), NAD-6 (articulațiile mici ale mâinilor, radiocarpene bilateral), mialgii difuze. Restul examenului clinic a fost normal, cu tegumente și mucoasă vizibil roz-pale, curate, stetacustica pulmonară și cardiacă normale, artere periferice pulsatile, abdomen suplu nedureros, tranzit intestinal prezent, micțiuni fiziologice.

Etapele paraclinice dezvăluie prezența sindromului inflamator biologic prin creșterea nivelului vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) de 58 mm/oră și proteina C reactivă serică (PCR) de 96 mg/dl. Hemoleucograma desfășurată a relevat prezența sindromului anemic: Hb – 81 g/l, eritrocite –  $2,9 \times 10^9$  /l, hematocrit scăzut Ht – 0,23%, prezența reticulocitelor în cantitate de 20%, dar și leucopenie –  $2,4 \times 10^9$  /l, limfopenie – 20% și trombocitopenie –  $121 \times 10^9$  /l. În

rest, nu au fost determinate modificări în examenul hematologic complet. Examenul sumar al urinei a indicat prezența proteinuriei – 2,04 g/l, leucocituriei – 2-4 c/v și hematuriei (eritrocitele acoperă c/v). Electrocardiograma de rutină este normală, nu a determinat dereglări de ritm sau de conducere asimptomatice, ritm sinusal cu frecvența 72 b./min., axa electrică a cordului – intermediară. Radiografia cutiei toracice nu a indicat modificări patologice pulmonare sau cardiace. Ultrasonografia organelor interne a relevat steatoză hepatică, hepatosplenomegalie, colecistită acalculoasă și schimbări difuze în parenchimul pancreasului. Evaluarea markerilor imunologici a relevat: Anticorpi antinucleari ANA pozitivi – 2000 U/ml (norma <40 U/mL), anti-ADNdc pozitiv, scăderea fracțiilor complementului C3-0,5 g/l (norma 0,9-1,8 g/l).



Figura 8. **Rash malar**

Prin coroborarea datelor clinice și paraclinice, s-a stabilit diagnosticul de lupus eritematos sistemic, satisfăcând 8 din cele 11 criterii SLICC de diagnostic. Evaluarea activității maladiei a fost apreciată conform indicelui SLEDAI-2K, care a constituit 17 puncte, pe seama afectării articulare (artrite), renale (hematurie, proteinurie), cutanate (erupții maculo-papuloase), modificărilor hematologice (leucopenie, trombocitopenie), imunologice (scăderea complementului C3, anti-ADNdc pozitivi) și febrei. Prin urmare, s-a profilat diagnosticul final de Lupus eritematos sistemic la debut, activitate înaltă SLEDAI-2K – 17 p., cu afectarea cutanată (fotosensibilitate, erupții maculo-papuloase), articulară (artrite), a mușchilor (mialgii), renală (nefrită lupică), modificări hematologice (anemie, leucopenie, limfopenie, trombocitopenie), imunologice (scăderea complementului C3, anti-ADNdc pozitivi) și manifestări constituționale (febră, scădere ponderală). Infecție cu citomagalovirus. Hipertensiune arterială esențială gr. II, evoluție în salturi, risc adițional moderat.

Tratamentul administrat a presupus reducerea activității maladiei prin inițierea promptă a terapiei imunosupresoare: pulsterapie cu Metilprednisolon 250 mg, Metilprednisolon 48 mg zilnic pe perioada de 6 săptămâni, cu scăderea ulterioară conform recomandărilor, și Azatioprină



100 mg zilnic. Evaluarea repetată a pacientei peste o lună după tratamentul indicat a relevat dinamica pozitivă a stării generale, cu tendința spre normalizare a indicilor de laborator.

### **Discuții.**

Lupusul eritematos sistemic este o maladie cu un spectru larg de manifestări clinice și paraclinice. Specificitatea manifestărilor lupusului eritematos sistemic este apreciată în dependență de criteriile de clasificare utilizate în cercetările din domeniu. Ultimele criterii validate, SLICC 2012 se caracterizează prin sensibilitatea și specificitatea cea mai înaltă a manifestărilor incluse la etapa de debut al maladii în comparație cu seturile precedente de criterii. Astfel, din manifestările nespecifice maladii în aceste criterii sunt incluse numai artritele, care, de altfel, au o sensibilitate sporită față de LES. Alte manifestări caracteristice lupusului, dar cu specificitate scăzută sunt febra, fatigabilitatea, scăderea ponderală, limfadenopatia și mialgiile. Particularitatea cazului prezentat este explicată prin apariția treptată a manifestărilor nespecifice ale maladiilor sistemice, care a necesitat mai mult timp pentru diagnosticul diferențial complet, ceea ce a condus la întârzierea diagnosticului de lupus eritematos sistemic.

### **Concluzie la cazul clinic discutat.**

Debutul maladiilor sistemice cu manifestări nespecifice, precum scăderea ponderală, fatigabilitatea, febra, durerile articulare, poate fi interpretat eronat, ceea ce ulterior duce la întârzierea diagnosticului, astfel, în aceste cazuri diagnosticul diferențial meticolos este necesar.

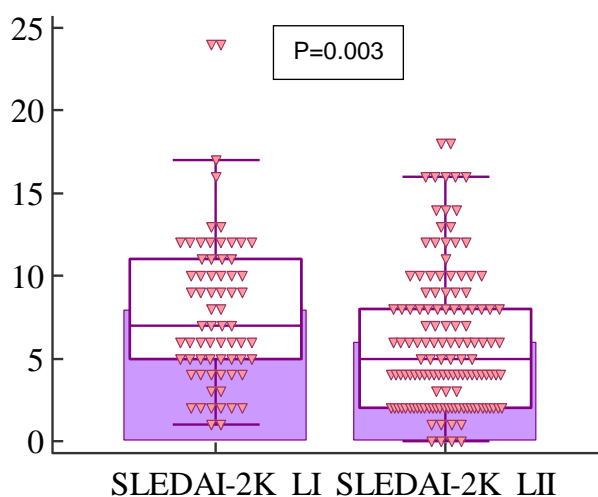
### **3.4. Evaluarea activității maladii și lezării organice la pacienții din loturile de studii**

Managementul lupusului eritematos sistemic este bazat pe recomandările internaționale, care vizează orientarea clinicienilor asupra strategiei de diagnostic precoce în baza criteriilor de diagnostic ce contribuie la îmbunătățirea managementului clinic și la pronosticul favorabil al bolii. Studiile recente au demonstrat că stabilirea timpurie a diagnosticului implică mai puține ogane în procesul patologic, ceea ce presupune un tratament mai puțin agresiv și rezultate favorabile ale bolii. Scopul final al tratamentului bolii cronice, inclusiv al lupusului este diminuarea activității bolii sau obținerea remisiunii, medicamentos controlată sau fără tratament evaluată în timpul monitorizării optimele a pacienților, cu rezultate bune [37,85,86,126].

În această ordine de idei, am orientat vectorul cercetării spre analiza activității maladii la pacienții din studiu la momentul cercetării [5,11]. Cu scopul realizării acestui obiectiv am utilizat indicii internaționali de apreciere a activității maladii: indicele de activitate a lupusului eritematos sistemic (*SLE Disease Activity Index – SLEDAI-2K*), care este standardul de aur, și măsurarea activității lupusului sistemic (*Systemic Lupus Activity Measure – SLAM*). În conformitate cu recomandările recente de măsurare a activității, am considerat oportună

aprecierea globală a stării generale de către pacient (*Patient Global Assessment – PGA*) și medic (*Physician Global Assessment – PhGA*).

În urma analizei datelor obținute constatăm 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 instalate, astfel, determinând o activitate semnificativ mai înaltă a maladiei în lotul pacienților cu maladia precoce ( $p=0,003$ ) (figura 9).



**Figura 9. Activitatea maladiei conform indicelui SLEDAI-2K în lotul pacienților cu LES precoce și tardiv.**

Pentru analiza aprofundată a datelor referitoare la activitatea maladiei conform indicelui SLEDAI-2K, am repartizat pacienții după gradul de activitate în loturile de cercetare: prin 0 puncte am constatat remisie, 1-5 puncte – activitate joasă, 6-10 puncte – activitate moderată, cu 11 puncte și mai mult am categorizat pacienții ca având activitate înaltă a bolii (figura 10). În urma analizei datelor din figură determinăm repartizarea neuniformă a categoriilor de activitate a maladiei între loturile de studiu. Astfel, lotul pacienților cu boala precoce este caracterizat prin absența pacienților în faza de remisie în comparație cu lotul cu maladia tardivă (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 lotul pacienților cu boală de durată mai mare (32,36% vs respectiv 44,78%). Activitatea moderată a maladiei a prevalat în grupul pacienților 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 19,54% pacienți.

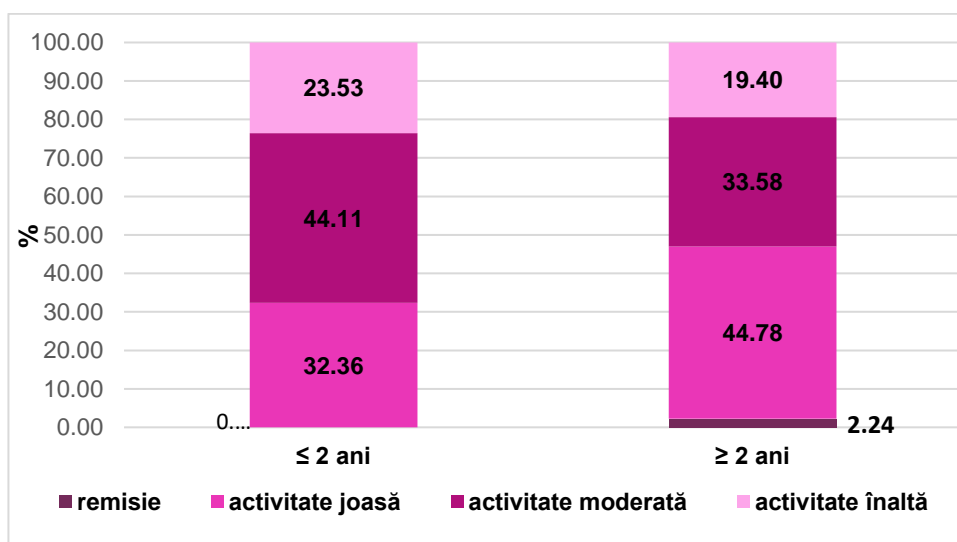


Figura 10. Valorificarea activității LES conform indicelui SLEDAI-2K în loturile de studiu (%).

În continuare, am efectuat analiza activității maladei prin aplicarea unui alt instrument de evaluare – indicele SLAM. Indicele SLAM este caracterizat prin aplicabilitatea înaltă în cazul cercetărilor științifice în cadrul LES și constă în determinarea a 24 de parametri clinici obiectivi și subiectivi și 7 parametri de laborator. La această etapă am efectuat determinarea valorilor medii și extreme prin analiza boxplot (figura 11).

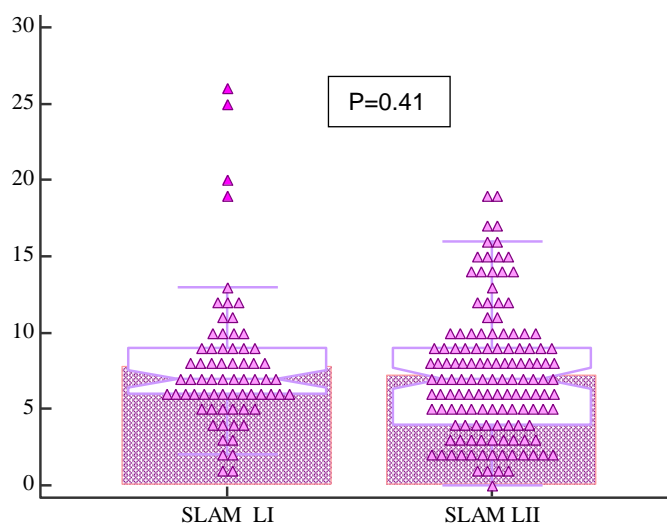


Figura 11. Analiza boxplot a activității LES conform indicelui SLAM în lotul pacienților cu LES precoce și tardiv.

Din figură desprindem un scor SLAM 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 o diferență semnificativă sub aspect statistic între loturi  $p=0,41$ . Limitele activității maladei au fost caracterizate printr-un scor mai mare în lotul pacienților cu boala de durată mică (i.v. 0-26 p.) comparativ cu lotul pacienților cu maladia

de peste 2 ani (i.v. 0-19 p.). Astfel, remarcăm că activitatea maladiei conform indicelui SLAM a avut limite de variație mai înalte în maladia precoce.

Indicele SLAM are mai mare diapazon de lucru în aprecierea manifestărilor maladiei și ne-a permis să identificăm mai mulți indici pentru evaluarea modificărilor organice și funcționale multiple. Evaluarea indicelui SLAM este mai complexă în comparație cu indicele SLEDAI-2K, datorită includerii mai multor compartimente obiective și subiective de evaluare, care prevăd manifestările specifice, dar și nespecifice ale maladiei. De altfel, aprecierea activității maladiei conform indicelui SLEDAI-2K este de bază în evaluarea unui pacient cu LES, iar împreună cu SLAM ne oferă o viziune mai clară asupra pacientului cercetat.

Astfel, în continuarea studiului nostru am considerat oportună evaluarea activității maladiei la diferite etape ale evoluției bolii 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 12).

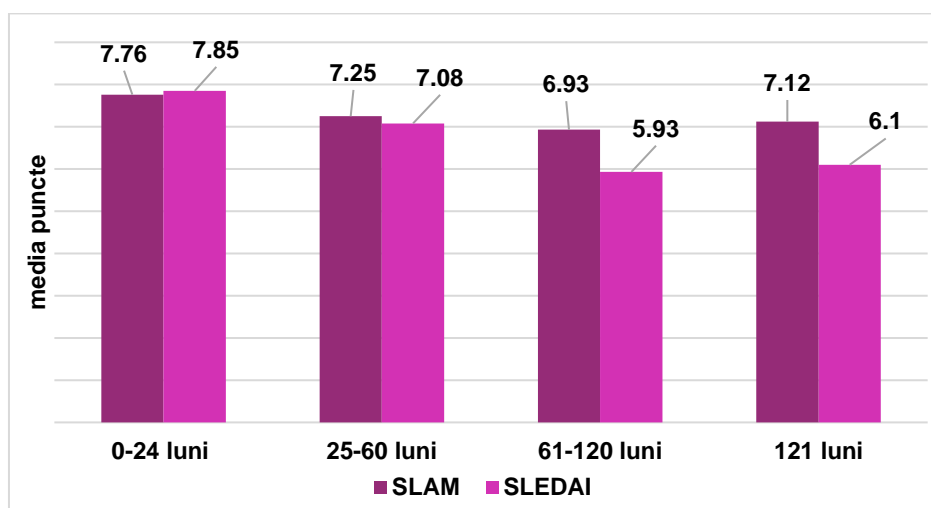


Figura 12. **Activitatea maladiei în dependență de durata lupusului eritematos sistemic.**

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, astfel fiind influențat de bunăstarea psihică a pacientului la momentul examinării.

În această ordine de idei, ne-am propus să comparăm datele indicilor de apreciere a activității maladiei în două loturi de studiu, pentru configurarea unei imagini complexe asupra activității bolii în dependență de durata lupusului eritematos sistemic. Astfel, am analizat indicii activității maladiei SLEDAI-2K și SLAM, precum și nivelul de evaluare globală de către pacient și medic la pacienții cu lupus precoce și lupus instalat.

Tabelul 13. Aspectul activității maladii în dependență de durata LES

Parametrii evaluați	L <sub>1</sub> (n=68)	L <sub>2</sub> (n=134)	p	95% Î
SLEDAI-2K (M±SD, puncte)	7,85±4,69	5,98±4,21	0,02	-3,15-0,59
SLAM (M±SD, puncte)	7,76±4,64	7,34±4,08	>0,05	-5,29-(-2,75)
PGA (M±SD, puncte)	46,97±19,39	49,11±22,81	>0,05	-4,25-8,51
PhGA (M±SD, puncte)	48,94±19,96	42,29±18,59	>0,05	-12,25-(-1,05)

Datele din tabel relevă că activitatea maladii apreciată prin SLEDAI-2K este mai mare în grupul pacienților cu boala precoce, atingând semnificația statistică ( $p=0,02$ ), indicele SLAM fiind nesemnificativ mai înalt în acest grup ( $p>0,05$ ). Datele diferite oferite de rezultatul aprecierii activității maladii cu ajutorul acestor doi indici pot fi explicate prin aprecierea mai obiectivă și mai exactă a activității în cazul SLEDAI-2K comparativ cu SLAM. Datele din tabel referitoare la aprecierea stării globale de către pacient ne permit constatarea nivelului PGA mediu  $46,97\pm 19,39$  și  $49,11\pm 22,81$  în LI și respectiv LII, limitele aprecierii globale fiind caracterizate prin scoruri mai mari în lotul pacienților precoce (i.v. 10-93 p. în LI și 5-90 p. în LII). Aprecierea globală de către medic a rezultat în  $48,94\pm 19,96$  (i.v. 10-83) și  $42,29\pm 18,59$  (i.v. 5-74) puncte în lotul I și respectiv lotul II, astfel fiind estimată o activitate mai înaltă a maladii precoce. Totodată, am fost interesați să apreciem interrelația indicilor activității maladii în loturile de cercetare (corelația interclasă), redată în tabelul 14.

Tabelul 14. Analiza corelativă a indicilor activității maladii în loturile de studiu

Indicii r, p.	PGA LII	PGA LI	PhGA LII	PhGA LI	SLAM LII	SLAM LI	SLEDAI LII	SLEDAI LI
PGA LII		-0,154 0,3834	<b>0,735</b> < <b>0,0001</b>	0085 0,6332	<b>0,506</b> < <b>0,0001</b>	0,168 0,3434	<b>0,363</b> < <b>0,0001</b>	0,161 0,3641
PGA LI	-0,154 0,3834		-0,231 0,1881	<b>0,874</b> < <b>0,0001</b>	-0,239 0,1728	<b>0,462</b> <b>0,0059</b>	-0,265 0,1306	0,319 0,0661
PhGA LII	0,735 <0,0001	-0,231 0,1881		-0,062 0,7284	<b>0,707</b> < <b>0,0001</b>	0,117 0,5085	<b>0,612</b> < <b>0,0001</b>	0,144 0,4162
PhGA LI	0,085 0,6332	0,874 <0,0001	-0,062 0,7284		-0,050 0,7800	<b>0,449</b> <b>0,0077</b>	-0,223 0,2047	<b>0,352</b> <b>0,0409</b>
SLAM LII	0,506 <0,0001	-0,239 0,1728	0,707 <0,0001	-0,050 0,7800		-0,061 0,7301	<b>0,728</b> < <b>0,0001</b>	-0,075 0,6739
SLAM LI	0,168 0,3434	0,462 0,0059	0,117 0,5085	0,449 0,0077	-0,061 0,7301		-0,175 0,3215	<b>0,628</b> <b>0,0001</b>
SLEDAI LII	0,363 <0,0001	-0,265 0,1306	0,612 <0,0001	-0,223 0,2047	0,728 <0,0001	-0,175 0,3215		-0,112 0,5296
SLEDAI LI	0,161 0,3641	0,319 0,0661	0,144 0,4162	0,352 0,0409	-0,075 0,6739	0,628 0,0001	-0,112 0,5296	

Din tabel putem constata că PGA și PhGA au o corelație puternică, semnificativă sub aspect statistic în ambele loturi de studiu ( $L_1$ :  $r=0,735$ ,  $p<0,0001$ ,  $L_2$ :  $r=0,874$ ,  $p<0,0001$ ). Am

stabilit o legătură strânsă, semnificativă sub aspect statistic, între indicele activității maladiei SLAM și SLEDAI-2K 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 au 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. Astfel am determinat că pacienții cu maladia instalată își cunosc starea lor generală și semnele maladiei și îi reflectă asupra aprecierii sale globale precum și exprimării semnelor și simptomelor maladiei medicului, constatând mai precis indicii activității maladiei, precum pacienții cu maladia precoce își apreciază starea lor generală cu mai puțină precizie.

De menționat că SLEDAI-2K în primul lot de studiu a corelat numai cu PhGA  $r=0,352$ ,  $p=0,04$ , corelație moderată, semnificativă sub aspect statistic, în timp ce în lotul pacienților cu maladia tardivă SLEDAI-2K a corelat cu ambii indici. Astfel, s-a apreciat 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 de către pacienții cu maladia de durată mică, însă pe parcursul anilor trăiți cu maladia pacienții încep să înțeleagă și să perceapă corect manifestările bolii, astfel apreciindu-le mai obiectiv.

În baza celor menționate, putem conchide următoarele:

1. Utilizarea instrumentelor de apreciere a activității maladiei în diferite etape ale acesteia este importantă în crearea unei imagini complexe a maladiei din punctul de vedere al evaluării obiective a activității maladiei, dar și al înțelegerii mai clare a stării generale fizice și psihice a pacientului. Toate acestea ne vor permite să aplicăm un management corect al maladiei la orice etapă de dezvoltare. De altfel, în urma studiului am apreciat frecvența manifestărilor maladiei conform criteriilor de clasificare SLICC 2012, dar și celor omise din criterii. Astfel, cele mai frecvente manifestări de debut la pacienții cu LES precoce au fost durerile articulare cu tumefieri (64,7%), urmate de fotosensibilitate (58,82%), fatigabilitate (44,11%), rash malar (35,29%) și febră (29,41%), astfel definind Top 5 manifestări precoce ale maladiei. Următoarele manifestări caracteristice lupusului au fost ulcerele bucale sau nazale, alopecia, mialgiile, sindromul Raynaud și limfadenopatia, determinând 10 manifestări de debut, care necesită o atenție deosebită în diferențierea diagnosticului.

2. Un alt obiectiv abordat a fost determinarea timpului de stabilire a diagnosticului de la apariția primelor manifestări care pot fi atribuite lupusului. Prin urmare, am determinat perioada de 1-47 de luni cu media de 7,08 luni necesară pentru diagnosticul maladiei în lotul pacienților

precoce. Această perioadă am divizat-o în 2 grupe, pentru înțelegerea mai clară a factorilor care întârzie diagnosticul și am apreciat timpul mediu de la debutul primelor simptome până la prima adresare la medic și de la această adresare până la stabilirea certă a diagnosticului, care a constituit 4,81 luni și respectiv 2,27 luni.

3. Conform rezultatelor cercetării, maladia precoce a fost caracterizată prin activitatea înaltă conform SLEDAI-2K și SLAM, cu scăderea ulterioară a activității maladiei pe fundal de tratament administrat în lotul pacienților cu boala tardivă. Pacienții cu durata mică a bolii au tendința spre subaprecierea stării lor globale de sănătate, din cauza cunostințelor insuficiente în domeniu și frustrărilor produse ca urmare a debutului maladiei. Evaluarea mai obiectivă a caracteristicilor de activitate a bolii s-a produs 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

În capitolul ce urmează sunt prezentate rezultatele aplicării instrumentelor clinice de evaluare a maladiei conform principiilor T2T în scopul conduitei corecte la diferite etape, care presupun utilizarea pilonilor de management al pacientului, precum activitatea maladiei, lezarea organică, calitatea vieții pacienților și comorbiditățile maladiei survenite pe parcursul anilor. Rezultatele aprecierii activității maladiei au fost prezentate în capitolul precedent.

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

Supraviețuirea pacienților cu lupus a crescut semnificativ în ultimele decenii datorită îmbunătățirii diagnosticului maladiei la etapele precoce, optimizării managementului bolii și apariției strategiilor terapeutice noi. Managementul maladiei bazat pe aprecierea indicilor de activitate a bolii, lezării ireversibile a organelor și calității vieții a fost acceptat de acordul denumit Măsuri de Apreciere a Consecințelor în Reumatologie – *Outcome Measurements in Rheumatology* OMERACT 4 din 1998, instrument unic de apreciere a lezării organice, până la momentul actual fiind indicele lezării organice SLICC/ACR DI [6,24,109]. În continuarea ideii am fost interesați să apreciem lezarea organică ireversibilă la pacienții din loturile de studiu, fie ca urmare a activității înalte a maladiei, fie ca o consecință a terapiei de bază.

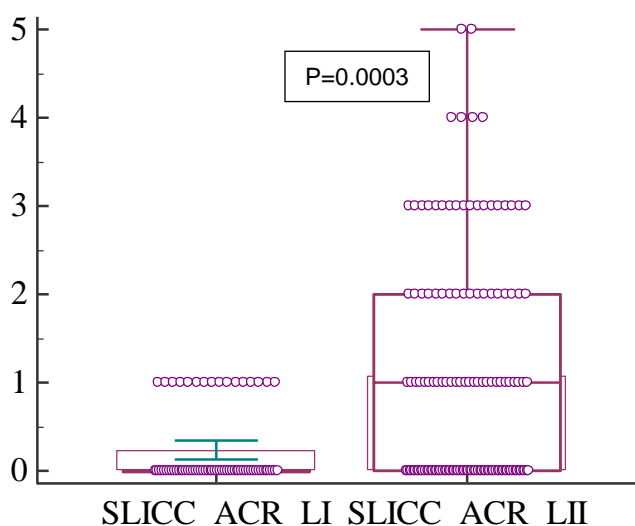


Figura 13. Analiza comparativă boxplot a indicelui lezării organice la pacienții cu LES precoce și constituit.

În urma analizei, redate în figura 13, am constatat că în lotul pacienților precoce indicele lezării organice 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 mai mare a maladiei a fost



caracterizat prin depistarea mai frecventă a sechelelor maladiei, în medie  $1,08 \pm 1,29$  puncte, cu un scor maxim de 5 puncte. Analiza valorilor indicelui SLICC/ACR în lotul II a evidențiat că la 64 (47,76%) de pacienți nu a fost determinată lezarea organică ireversibilă (0 puncte), 28 (20,89%) de pacienți au acumulat doar o singură afectare organică (1 punct), câte 18 (13,44%) pacienți au acumulat un scor de 2 și respective 3 puncte, un număr mai mic – 4 (2,98%) pacienți au însumat câte 4 puncte de SLICC/ACR IL și numai 2 (1,49%) pacienți au acumulat valorile maxime din lot – 5 puncte.

Pentru o înțelegere mai clară a afectării organice în dependență de durata maladiei, am orientat vectorul cercetării noastre spre determinarea sistemelor de organe afectate în lupus în concordanță cu indicele SLICC/ACR IL (figura 14).

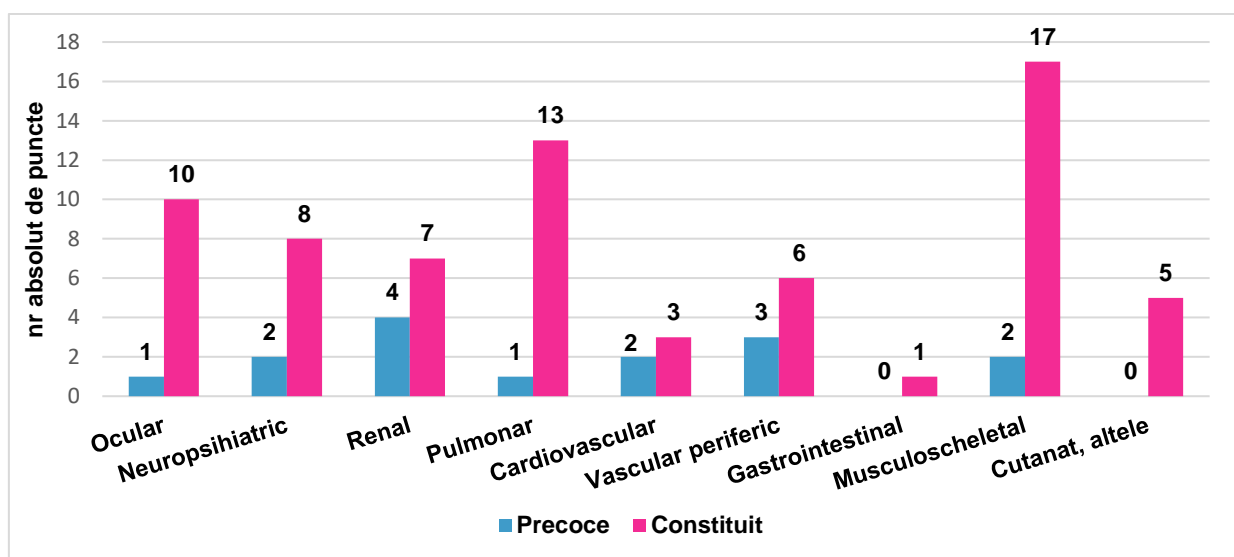


Figura 14. Paleta de afectare prin SLICC/ACR IL la pacienții din lotul de studiu (nr.).

În urma abordării integrate a pacienților s-a trasat un spectru de consecințe ireversibile ale maladiei, caracterizat prin apariția lor din primii ani de boală. Astfel, afectarea oculară a fost prezentă la 1 pacient prin dezvoltarea cataractei. Implicarea neurologică s-a caracterizat prin survenirea AVC și a dereglării cognitive, la 4 pacienți au survenit modificări renale precum scăderea pronunțată a filtrării glomerulare și proteinuria  $\geq 3,5$  g/24 ore. Fibrozarea pleurei a fost depistată la un pacient, în 2 cazuri au fost notate afecțiuni cardiace manifestate prin pericardită recurentă și angor pectoral și 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. Lotul pacienților cu maladia constituită a fost caracterizat prin progresarea leziunilor organice și afectarea ireversibilă a 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 și s-au caracterizat prin determinarea hipertensiunii pulmonare cu valori  $>30$  mm/Hg ale presiunii pulmonare sistolice la 6 pacienți, fibroză pulmonară la 4 pacienți și semne de microinfarct pulmonar în 3 cazuri. Un număr mic de pacienți au prezentat leziuni ireversibile ale sistemului cardiovascular 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 ulcerații în 6 cazuri. Afectarea sistemului gastrointestinal a fost regăsită doar la un pacient și manifestată prin infarct mezenteric cu rezecția porțiunii intestinului.

Printr-o incidență mai sporită a afectărilor ireversibile a fost caracterizat sistemul musculoskeletal, leziunile fiind reprezentate de artrite erozive sau deformante în 3 cazuri, osteoporoză complicată cu fracturi – în 9 cazuri și necroză avasculară la nivelul umărului sau capului femural – în 5 cazuri. Leziunile cronice tegumentare au fost prezente la 2 pacienți și manifestate prin 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 1 pacientă.

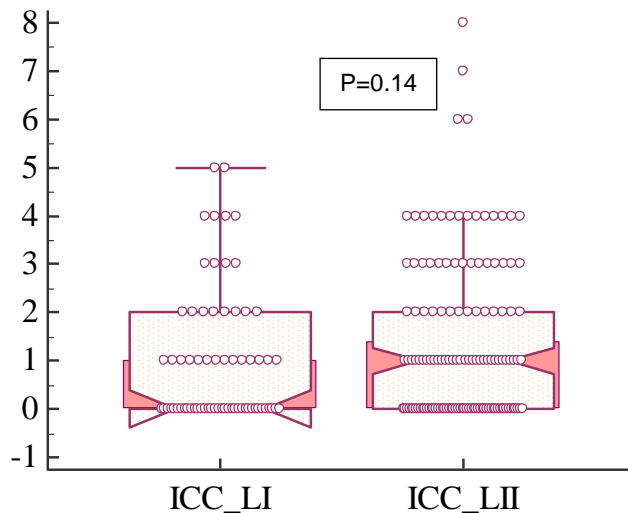
În continuarea cercetării am fost interesați să analizăm legătura dintre indicii activității maladiei și indicele lezării organice la pacienții cu durata diferită a maladiei. Astfel, am efectuat analiza corelativă a indicilor activității SLEDAI-2K și SLAM, analiza evaluării globale PGA și PhGA cu indicele lezării SLICC/ACR în loturile de studiu. Conform datelor analizei, am evidențiat prezența corelării moderate a IL SLICC/ACR doar cu indicele activității maladiei SLEDAI-2K ( $r=0,426$ ,  $p=0,012$ ) în lotul pacienților cu maladia precoce, în timp ce la pacienții cu maladia de durată lungă legătura corelativă s-a regăsit cu toți parametrii de activitate: PGA ( $r=0,239$ ,  $p=0,005$ ), PhGA ( $r=0,376$ ,  $p<0,0001$ ), SLAM ( $r=0,288$ ,  $p=0,0007$ ) și SLEDAI-2K ( $r=0,190$ ,  $p=0,028$ ). Aceste rezultate pot fi explicate prin activitatea înaltă a maladiei precoce apreciată de către medic prin intermediul indicelui SLEDAI-2K, care conține numai semne obiective de examinare clinică și paraclinică în evaluarea sa, în comparație cu alte instrumente, mai subiective, de evaluare. De altfel, maladia de durată mai lungă este caracterizată de aprecierea mai corectă a bolii de către pacient, cu redarea mai obiectivă a semnelor și simptomelor, care conduce la evaluarea exactă de către medic a maladiei, în special influențată de apariția lezării organice ireversibile.

În concluzie, analiza SLICC/ACR IL a evidențiat apariția leziunilor organice ireversibile semnificativ mai multe la pacienții cu durată mare a bolii. Prezența leziunilor organice la pacienții cu boală precoce a fost determinată de afectarea oculară, neurologică, renală și vasculară periferică. Modificările ireversibile cele mai frecvente în boala de durată lungă au fost la nivelul sistemului musculoscheletal, pulmonar și ocular.

Un alt obiectiv trasat pentru evaluarea pacientului, inclusiv la etapa precoce, conform recomandărilor curente EULAR de management, a fost aprecierea comorbidităților la pacienții din studiu. În cadrul LES atât afectările multiple ale organelor, cât și tratamentul bolii pot conduce la creșterea riscului de dezvoltare a comorbidităților [101]. Comorbiditățile, la rândul lor, au impact asupra calității vieții corelate cu sănătatea (HRQOL – *health related quality of life*), dar și contribuie la scăderea speranței de viață a pacienților cu LES [61]. Conform datelor oferite de literatură, unele comorbidități au o asocierie importantă cu lupusul, printre care hipertensiunea arterială, dislipidemia, diabetul zaharat, osteoporoza, necroza avasculară, malignitățile, fiind necesară o evaluare promptă a acestora [73]. Creșterea nivelului de mortalitate a pacienților cu lupus este influențată de mai mulți factori, printre care leziunile ireversibile ale organelor și comorbiditățile bolii. Astfel, am utilizat indicele Charlson în evaluarea comorbidităților la pacienții din studiu, dar și pentru aprecierea supraviețuirii estimate a pacienților pe un termen de 10 ani (în procente).

În continuarea ideii, am analizat comparativ rezultatele obținute în urma aplicării instrumentului de evaluare a comorbidităților – indicele Charlson (figura 15). De notat că LES nu a fost încadrat în compartimentul bolilor reumatologice. 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.

Din figura 15 observăm că lotul pacienților cu LES precoce a fost caracterizat prin absența comorbidităților la 18 (52,94%) pacienți, 7 (20,58%) pacienți au înregistrat 1 punct din ICC, 4 (11,77%) – 2 puncte, în câte 2 (5,88%) cazuri s-au notat 3 și respectiv 4 puncte și numai într-un caz (1,94%) s-au consemnat 5 puncte din ICC. În lotul pacienților cu LES instalat au fost notate mai multe comorbidități conform ICC, dar fără semnificație statistică ( $p=0,14$ ). Astfel, 54 (40,29%) de pacienți nu au înregistrat comorbidități – 0 puncte, la 32 (23,89%) de pacienți s-a stabilit câte o comorbiditate, în 13 (9,70%) cazuri s-au notat câte 2 puncte din ICC, urmate de 15 (11,20%) pacienți cu 3 comorbidități. Punctaj mai mare s-a observat la 15 (11,20%) pacienți cu 4 comorbidități, în 3 (2,24%) cazuri s-au înregistrat 6 puncte ICC și numai într-un caz (0,74%) s-au constatat 7 și respectiv 8 puncte ICC.



**Figura 15. Analiza comparativă boxplot a indicelui comorbidităților Charlson la pacienții cu LES precoce și tardiv.**

Interpretarea datelor a fost efectuată cu ajutorul sistemului online de calcul, care este bazat pe calculul numărului de comorbidități. De menționat că punctele acordate nu relevă numărul patologieilor asociate cu impactul lor asupra supraviețuirii pacienților. Vârsta subiecților se include în evaluare prin acordarea punctelor respective. Astfel, cu cât numărul comorbidităților și vârsta sunt mai mari, cu atât supraviețuirea pacienților este mai mică: 1 punct reflectă supraviețuirea estimată a pacientului în 96%, 2 puncte – 90%, 3 puncte – 77%, 4 puncte – 53%, 5 puncte – 21%, 6 puncte – 2% și mai mult de 7 puncte indică supraviețuirea estimată în 0% cazuri.

Am continuat cercetarea prin evaluarea tipurilor de maladii concomitente la momentul examinării pacienților din ambele loturi de studiu, rezultatele fiind prezentate în figura 16.

Cele mai frecvente comorbidități prezente la pacienții cu maladia precoce au fost boala vasculară periferică, manifestată prin tromboze vasculare, diabet zaharat și boala cronică renală moderată și severă, prezente la 8,82% pacienți. Aceste patologii au fost urmate de boala hepatică ușoară la 5,88% pacienți, precum și accidentul vascular cerebral fără pareză sau paralizie, bronhopatia cronică obstructivă și boala ulceroasă în 2,94% cazuri. Prezența altor maladii concomitente, enumerate în indicele Charlson la pacienții cu lupus de durată mică, nu a fost depistată, în comparație cu pacienții cu durată mai mare a maladii. Prin urmare, am depistat că ulcerul gastric și duodenal, precum și unul complicat cu hemoragie a fost manifestarea cea mai frecventă la pacienții cu durată mare a lupusului, fiind prezentă în 11,94% cazuri.

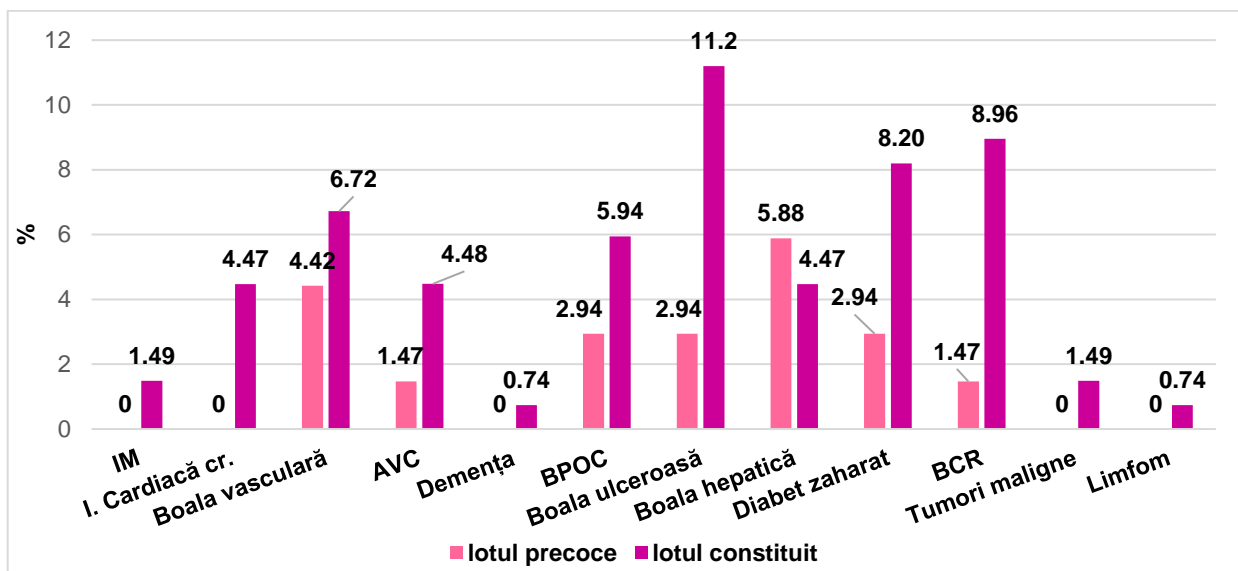


Figura 16. Variabilele ICC din loturile de studiu

Ca frecvență, boala cronică renală a fost următoarea comorbiditate, înregistrată la 10,44% pacienți cu LES instalat, și a variat de la valorile ureei și creatininei majorate până la dializă. Diabetul zaharat tip 2 complicat sau nu cu afectarea organică a fost diagnosticat la 8,20% pacienți cu lupus de durată. Maladiile concomitente cu frecvență mai joasă în acest grup de pacienți au fost BPOC, determinată la 5,94% pacienți și urmată de insuficiența cardiacă cronică, precum și boala hepatică ușoară și moderată, estimate egal în 4,47% cazuri. În mod similar, boala vasculară periferică, manifestată prin tromboze vasculare și claudicație intermitentă, s-a constatat la 4,47% pacienți. Accidente vasculare periferice ischemice sau tranzitorii s-au înregistrat la 2,98% pacienți, în toate cazurile fiind stabilite în cadrul maladiei. Maladii concomitente precum 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 de durată mai mare de 2 ani. Astfel, restul patologiilor incluse în ICC, precum SIDA și leucemia, nu au fost determinate la pacienții din ambele loturi de studiu.

Am fost tentați să analizăm interdependența dintre durata maladiei și indicele comorbidităților Charlson, suspectând apariția mai multor patologii concomitente cu creșterea duratei bolii (figura 17).

Analizând datele din figură, putem observa tendința spre majorare a indicelui Charlson în funcție de durata maladiei. Astfel, la etapa precoce a bolii se notează o medie de 1 punct, care în următorii ani este în creștere. La pacienții cu durata bolii de la 2 la 5 ani ICC constituie în medie 1,03 puncte, cu o creștere nesemnificativă comparativ cu primii ani. În următoarea perioadă de 5-10 ani se observă creșterea ulterioară a comorbidităților la pacienții cu lupus, fiind 1,4 puncte din ICC. 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 la acești pacienți, dar și datorită impactului negativ al bolii de durată.

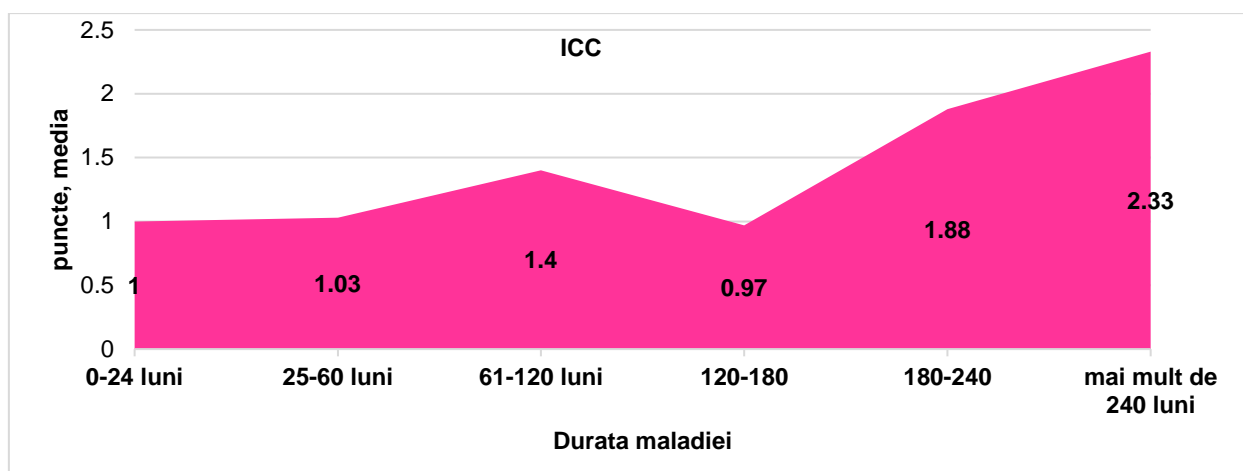


Figura 17. Indicele Charlson în dependență de durata maladiei.

Am continuat analiza prin corelarea indicilor activității și lezării organice cu indicele Charlson și evidențierea interdependenței acestora în loturile de studiu (tabelul 15).

Tabelul 15. Analiza corelativă a indicelui comorbidităților Charlson în loturile de studiu

Indici	ICC LI, Nr 68	ICC LII, Nr 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 mai mare de 2 ani, ceea ce poate fi explicat prin înțelegerea mai corectă de către pacient și expunerea stării sale globale și ulterior evaluarea mai corectă de către medic, ce se reflectă asupra acestor indici. Indicele lezării organice, la rândul său, este una din determinantele patologieilor comorbide în decursul maladiei, încât cu creșterea duratei bolii se acumulează lezarea organică, reprezentată și prin asocierea maladiilor concomitente. De menționat că indicii activității SLEDAI-2K și SLAM nu au avut o corelație semnificativă sub aspect statistic cu lezarea organică, astfel putem consemna că activitatea maladiei nu influențează acest indice.

În concluzie, am determinat că frecvența maladiilor concomitente la pacienții cu lupus crește odată cu durata bolii și spectrul acestor patologii este diferit, în dependență de durata maladiei, ceea ce se reflectă asupra evaluării globale a pacienților cu lupus și asupra indicelui lezării organice. Astfel, la pacienții cu LES precoce cele mai frecvente patologii sunt cele

vasculare periferice, renale și diabetul zaharat, în timp ce pentru lupusul instalat sunt caracteristice maladia ulceroasă, precum și boala renală și diabetul zaharat.

Totodată, ne-am propus să analizăm frecvența dizabilității la pacienții din studiu, având în vedere faptul că lupusul este o patologie cronică ce afectează capacitatea funcțională a pacienților ca urmare a diverselor manifestări și complicații [14]. Deseori această maladie este invalidizantă nu doar fizic, dar și mental și acești pacienți nu se încadrează în activități sociale, ceea ce generează pierderi economice. Pentru aprecierea dizabilității am intenționat să determinăm prezența gradului de dizabilitate la momentul examinării în loturile de studiu (figura 18).

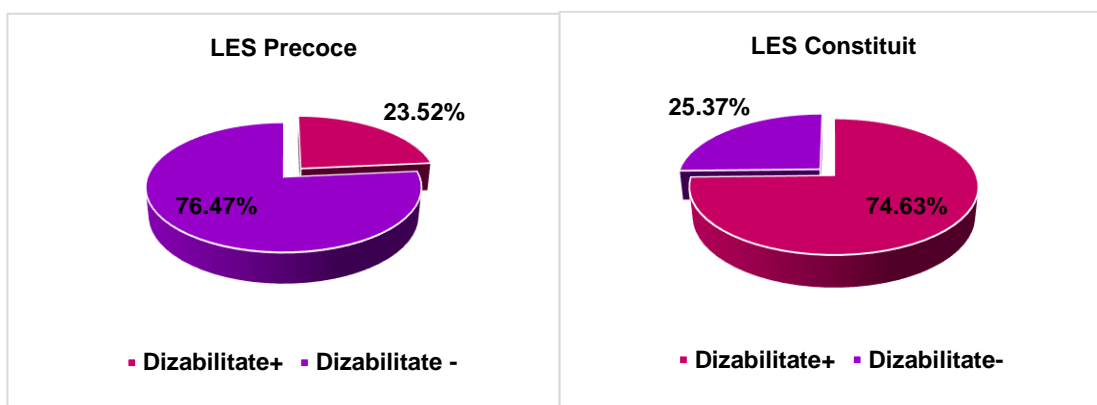


Figura 18. Rata dizabilității la pacienții cu lupus precoce și constituit.

Datele din figură relevă prezența dizabilității la pacienții cu lupus precoce numai la 23,52% pacienți, în timp ce în 76,47% cazuri nu a fost atribuit gradul de dizabilitate. Referitor la pacienții cu lupus tardiv, putem constata o rată invers proporțională, unui număr de 74,63% pacienți le-a fost atribuit grad de dizabilitate, iar la 25,37% acesta lipsește.

În continuarea cercetării am determinat prezența dizabilității la pacienții din studiu în dependență de durata maladei, divizată în limitele mai înguste de durată a maladei, pentru înțelegerea mai clară a impactului maladei asupra capacității funcționale a pacientului (figura 19).

Din figură se remarcă încadrarea limitată în gradul de dizabilitate în primul an al maladei, numai în 7,1% cazuri, cu creșterea ulterioară a acesteia în următorii ani. Astfel, primii 2 și 5 ani de boală se caracterizează prin prezența gradului de dizabilitate la momentul examinării în 35% și respectiv 41,7% cazuri. O creștere bruscă a prezenței diferitor grade de dizabilitate atribuite pacienților se notează după 5 ani de boală, cu o diferență nesemnificativă între perioadele de 10, 20 sau mai mulți ani.

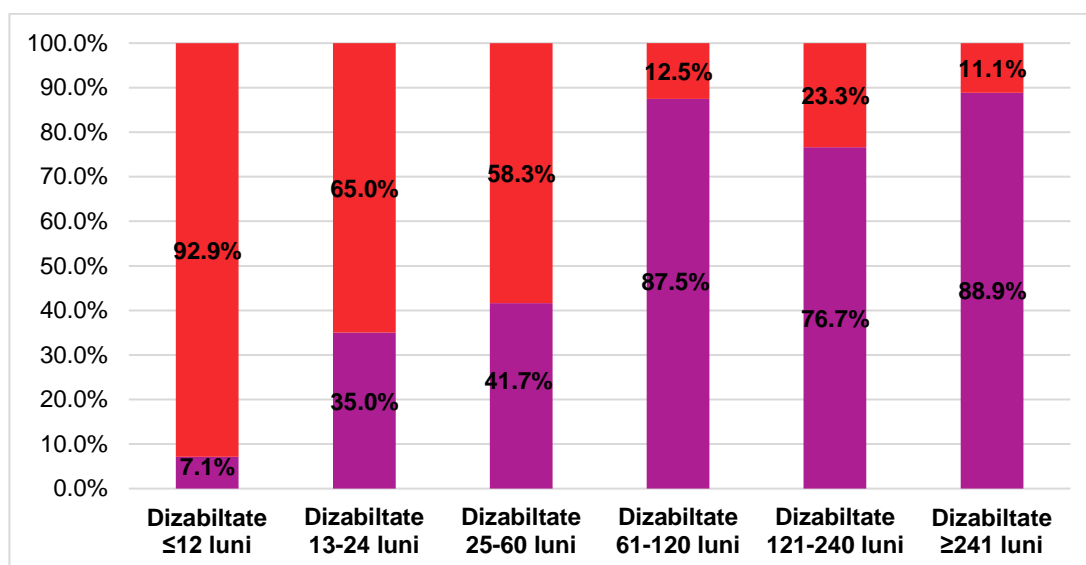


Figura 19. Frecvența atribuirii gradului de dizabilitate în dependență de durata maladiei.

Având în vedere aceste date, evaluarea retrospectivă a atribuirii gradului de dizabilitate pacienților din studiu a evidențiat că grad de dizabilitate în primii ani de boală a fost atribuit la circa jumătate din pacienții incluși în studiu – în primele 12 luni 48 (28,52%) de pacienți, în lunile 13-24 — 68 (40,48%) de pacienți. Referitor la următorii ani, am obținut date similare, la 25-60 de luni de la stabilirea diagnosticului – 31 (18,45%) de pacienți și după 61 de luni – 21 (12,5%) de pacienți. Experiența acumulată a demonstrat că adesea acești pacienți, din diferite motive, nu încearcă să obțină grad de dizabilitate. Atât activitatea maladiei, cât și impactul ei negativ sunt foarte importante în cazul atribuirii diferitor grade de dizabilitate.

În concluzia celor expuse putem constata că afectarea ireversibilă a organelor și producerea comorbidităților în lupus sunt interdependente, dar și condiționate de durata maladiei, în perioada precoce având o frecvență mai joasă de apariție. Lezarea organică, comorbiditățile, dar și alte componente importante ale maladiei influențează capacitatea fizică și mentală a pacientului, ceea ce se reflectă asupra capacității sale de muncă și a productivității, care scade odată cu durata maladiei.

#### 4.2. Aprecierea calității vieții pacienților cu maladia precoce și instalată.

Morbiditatea în lupusul eritematos sistemic rămâne înaltă, cu potențial semnificativ de a afecta viața de zi cu zi a pacienților, astfel aprecierea calității vieții (CV) pacienților este importantă pentru determinarea globală a impactului maladiei, inclusiv în perioada precoce. Clinicile Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic (SLICC) au recomandat aprecierea a 3 domenii ale maladiei în evaluarea pacienților cu lupus: activitatea bolii, lezarea organică și calitatea vieții [57]. Pentru evaluarea CV pacienților a fost propus chestionarul



studiilor medicale Short Form 36 (SF-36) ca măsură a calității vieții la pacienții cu LES, care include aprecierea impactului fizic, psihologic și social al maladiei [46,113].

De altfel, pe parcursul anilor SF 36 s-a dovedit a fi standardul de aur în aprecierea calității vieții la pacienții cu lupus, dar nu este exclusă utilizarea și a altor instrumente. Astfel, în studiul prezent am utilizat un instrument clinic fiabil, cea mai recentă versiune a chestionarului Short Form 36, care include în aprecierea calității vieții atât componenta fizică, cât și cea mentală [76]. Utilizarea chestionarului SF-8 ne-a permis să determinăm un profil al bunăstării fizice și mentale a pacienților cu lupus în dependență de durata maladiei și de caracteristicile bolii la momentul examinării.

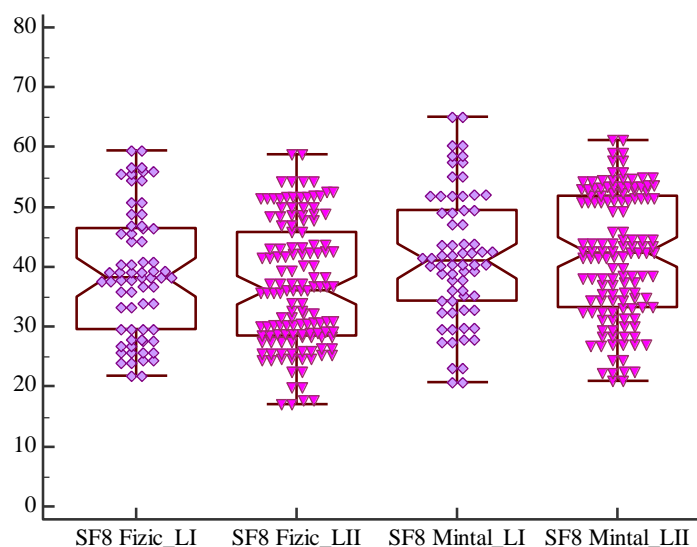


Figura 20. **Analiza comparativă boxplot a componentei calității vieții pacienților cu LES precoce și tardiv.**

În urma analizei calității vieții pacienților din loturile de studiu am înregistrat valori inferioare mediei în ambele loturi, media fiind sub 50 de puncte, ceea ce reprezintă o suferință fizică și mentală semnificativă la pacienții cu LES. Astfel, am identificat valorile medii ale componentei fizice în loturile de studiu, fiind nesemnificativ mai înalte la pacienții cu boala precoce ( $38,79 \pm 10,60$ ) comparativ cu pacienții cu durata mai mare a maladiei ( $36,76 \pm 10,29$ ). Referitor la componenta mentală a calității vieții (CV), am determinat valori similare la pacienții din ambele loturi de studiu ( $41,80 \pm 10,83$  vs  $41,97 \pm 10,43$ , LI și respectiv LII). Datele au fost ilustrate în figura 20.

Pentru determinarea explicațiilor posibile ale datelor obținute de noi referitoare la CV pacienților în dependență de durata maladiei, am efectuat o trecere în revistă a literaturii. Astfel, datele literaturii variază în aprecierea dependenței CV de durata bolii, unii autori sugerează îmbunătățirea tuturor componentelor calității vieții pacienților după 2-5 ani de la debutul

maladiei, dar totodată menționează persistența activității maladiei, în special pe seama fatigabilității, afectării renale, neuropsihiatrice (depresie și anxietate) și articulare, apariția lezării organice și a altor comorbidități, cum ar fi fibromialgia și sindromul metabolic; totodată, vârsta înaintată la debutul bolii și sexul feminin sunt asociate cu valorile mai mici ale îmbunătățirii calității vieții pacienților pe durata bolii [35,41,51,76,85,116].

În continuarea cercetării am fost interesați să efectuăm analiza corelativă a indicilor activității maladiei, lezării organice și comorbidităților asupra calității vieții pacienților în dependență de durata bolii. Astfel, am început analiza în lotul pacienților cu maladia precoce și am determinat o corelație moderată, semnificativă sub aspect statistic a componentei mentale numai cu PGA ( $r=-0,311$ ,  $p=0,009$ ) și PhGA ( $r=-0,355$ ,  $p=0,003$ ), în timp ce componenta fizică a avut o legătură strânsă, semnificativă sub aspect 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 indicele comorbidităților Charlson ( $r=-0,577$ ,  $p=0,0004$ ). În comparație cu lotul precedent, valorile medii ale componentelor CV nu au avut o diferență semnificativă sub aspect statistic, dar după efectuarea comparării corelaționale a indicelui de conduită al maladiei la pacienții cu durata mai mare a bolii am determinat prezența corelației importante dintre componenta mentală a 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 ( $r=-0,233$ ,  $p=0,006$ ). Componenta fizică, la rândul său, a fost caracterizată printr-o corelație ușoară sau moderată, semnificativă sub aspect statistic cu toți parametrii maladiei: PGA ( $r=-0,569$ ,  $p<0,0001$ ), PhGA ( $r=-0,523$ ,  $p<0,0001$ ), SLAM ( $r=-0,380$ ,  $p<0,0001$ ), SLEDAI-2K ( $r=-0,326$ ,  $p=0,0001$ ), IL ( $r=-0,223$ ,  $p=0,0095$ ) și comorbidități ( $r=-0,397$ ,  $p<0,0001$ ). De notat că corelarea componentelor mentală și fizică în loturi a relevat prezența legăturii semnificative sub aspect statistic numai la pacienții cu durata mai mare a maladiei (LI  $r=0,154$ ,  $p=0,3845$ , LII  $r=0,246$ ,  $p=0,004$ ).

În baza celor relatate, am stabilit că calitatea vieții pacienților este afectată de factori diferiți, în dependență de durata maladiei. Rezultatele obținute pot fi explicate prin faptul că pacienții la debutul maladiei și în primii ani subestimează diagnosticul și starea lor generală, nu au cunoștințe importante pentru evaluarea corectă a maladiei și simptomelor ei. Acceptarea maladiei și acumularea cunoștințelor necesare vine cu timpul, iar indicii de management al maladiei sunt apreciați mai corect de către pacienți.

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

În ultimul deceniu, LES și-a schimbat fața datorită îmbunătățirii criteriilor de clasificare, ceea ce a condus la stabilirea mai precoce a diagnosticului și administrarea timpurie a tratamentului personalizat. Tratamentul actual al LES vizează multiple obiective, care includ

controlul activității bolii, prevenirea acutizărilor și minimizarea complicațiilor bolii sau tratamentului [3,15,34]. De menționat că odată cu administrarea tratamentului precoce și îmbunătățirea managementului bolii a sporit rata de supraviețuire a pacienților și s-a îmbunătățit calitatea vieții lor [13].

Așadar, în continuarea cercetării am analizat regimul terapeutic la momentul examinării pacienților incluși în studiu [7,18,19]. Am apreciat remediile medicamentoase utilizate la momentul examinării subiecților, dar și cele utilizate în ultimul an înaintea vizitei de selecție (tabelul 16).

Tabelul 16. Analiza regimului terapeutic la pacienții cu LES incluși în cercetare

Regimul terapeutic	N = 68 (%)	N = 134 (%)	p	Î
Glucocorticosteroizi (GCS) **	68 (100)	130 (97,01)	0,52	-0,07-0,02
Doze mici ≤7,5 mg*	10 (14,71)	54 (40,29)	0,0002	0,12-0,36
Doze medii 7,5 - 30 mg	36 (52,94)	73 (54,47)	0,83	-0,12-0,15
Doze mari >30 mg	22 (32,35)	3 (2,23)	<0,0001	-0,42-(-0,12)
Puls ≥ 250 mg/zi (i/v) pe durata ultimelor 12 luni de evoluție a bolii	37 (54,41)	27 (20,14)	<0,0001	-0,47-(-0,20)
Ciclofosfamidă (CYC)	6 (8,82)	9 (6,71)	0,59	-0,11-0,05
Azatioprină (AZA)	4 (5,88)	8 (5,97)	0,98	-0,08-0,06
Micofenolat mofetil (MMF)	2 (2,94)	2 (1,49)	0,48	-0,08-0,02
Metotrexat (MTX)	2 (2,94)	7 (5,22)	0,40	-0,05-0,07
Anticoagulante	30 (44,11)	31 (23,13)	0,002	0,10-0,28
Antiagregante	42 (61,76)	92 (68,65)	0,32	-0,06-0,20
Hydroxiclorochină (HCQ)	48 (70,58)	64 (47,76)	0,001	-0,35-(-0,08)
Remedii antiinflamatoare nesteroidiene (RAINS)	18 (26,47)	38 (28,35)	0,77	-0,11-0,14

Nota: \* echivalent prednisolon/zi.

Datele prezentate în tabel relevă că toți pacienții din lotul precoce au administrat GCS în doze diferite, inclusiv în pulsterapie, iar 97,01% pacienți cu lupus instalat au administrat glucocorticosteroizi. Metilprednisolon în doză mai mică de 6 mg pe zi au administrat semnificativ mai puțini pacienți cu durata mică a bolii versus durata mare a bolii (14,71% vs 40,29%). Doza medie (7,5-30 mg/zi) a fost cea mai frecvent utilizată în ambele loturi de studiu – în 52,94% și 54,47% cazuri în LI și respectiv LII. De menționat ca pacienții cu maladia precoce au administrat mult mai frecvent MTP în doze mai mari de 30 mg pe zi ( $p < 0,0001$ ). 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 cu dozele mari de GCS în primul lot de studiu ( $p < 0,0001$ ), astfel diferența între loturi fiind de 54,41% versus 20,14%. Datele studiului nostru sunt comparabile cu rezultatele studiilor complexe, inclusiv ale celor pe eșantion de pacienți cu durata mică a bolii. Așadar, în studiul GLADEL 2004, administrarea GCS forma orală la pacienții de rasă albă a constituit 90,1%, forma perorală fiind administrată în 24,8% cazuri.

Datele studiului Euro-Lupus Cohort, efectuat pe un eșantion de 1000 de pacienți cu lupus, puțin diferă de rezultatele noastre, având rata de administrare a GCS forma orală de 72,5% și pulsterapia în 9,5% cazuri. Aceste date pot fi explicate prin efectuarea studiului în țările dezvoltate, cu o pondere mai mare de administrare a medicației imunosupresive și biologice, ceea ce se regăsește în ultimele recomandări de tratament al maladiei [118].

Astfel, la pacienții noștri am identificat frecvența administrării medicației imunosupresive, reprezentate de ciclofosamidă în doză de 200-1000 mg/zi, inclusiv intravenos în 8,82% și 6,71% dintre cazuri, azatioprină 50-100 mg/zi la 5,88% și 5,97% pacienți, metotrexat 10 mg pe săptămână la 2,94% și 5,22% dintre pacienți și micofenolat mofetil doar la 2,94% și respectiv 1,49% pacienți din lotul precoce și cel tardiv. Un alt remediu important în tratamentul pacienților noștri este hidroxiclorochina, pe care au administrat-o circa 2/3 (70,58%) din pacienți cu lupus până la 2 ani și circa jumătate (47,76%) din pacienți cu maladia de peste 2 ani ( $p=0,001$ ). Pentru a reduce sindromul dolo, au fost administrate antiinflamatoare nesteroidiene unui lot din 26,47% și respectiv 28,35% dintre subiecții din LI și LII. Având în vedere frecvența înaltă a evenimentelor tromboembolice în cadrul sindromului antifosfolipidic secundar în lupus, este indicat tratamentul cu anticoagulate și antiagregante, care la pacienții noștri a constituit 44,11% și respectiv 61,76% la pacienții precoce și 23,13% și 68,65% la pacienții cu lupus instalat.

În continuarea ideii, din motivul determinării diferenței semnificative a dozelor de GCS între loturi, am intenționat să apreciem doza cumulativă a GCS în anul 1 și 2 al maladiei, dar și într-o perioadă mai mare de 3 ani (figura 21).

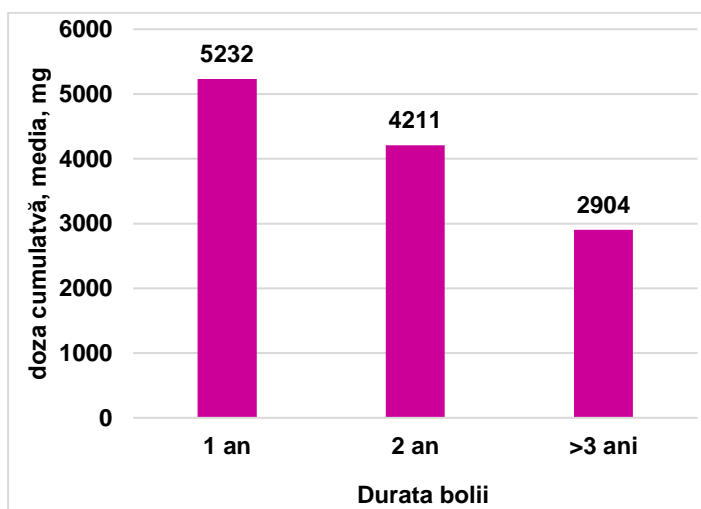


Figura 21. Doza cumulativă a GCS pe durata bolii.

Astfel, am determinat că în primul an de boală doza cumulativă a GCS a fost de 5232 mg, ceea ce a constituit 14,3 mg/zilnic, cu iv larg 1480-6232 mg, în următorul an doza scade, fiind în medie 4211 mg (11,5 mg/zi), dar este menționabil că intervalul variațional este mai strâns decât

în primul an de boală, fiind de la 2920 până la 4686 mg. Perioada mai mare de 3 ani s-a caracterizat prin scăderea dozei cumulative până la 2904 mg (7,9 mg/zi), variind între 1864 și 4512 mg.

În concluzie, am stabilit că remediile cele mai utilizate la pacienții din lotul precoce au fost GCS, susținute de HCQ, în cadrul tratamentului de bază al maladiei. Anticoagulantele au fost mai frecvent administrate în mod profilactic la pacienții cu boala de durată mică.

Conform sarcinilor trasate, am analizat aderența la tratament a pacienților din studiu cu ajutorul aplicării chestionarului autoadministrat Morisky-8 și am analizat rezultatele obținute comparativ în două loturi de studiu (figura 22).

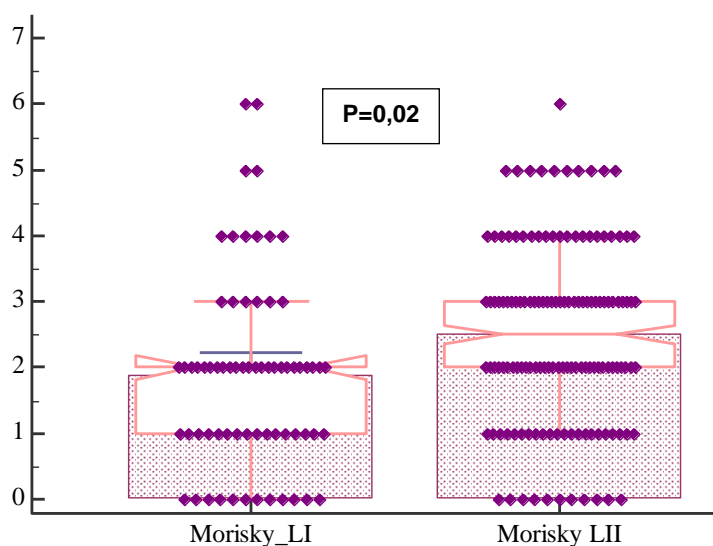


Figura 22. **Aderența la tratament la pacienții cu lupus precoce și lupus instalat.**

Astfel, datele prezentate în figură evidențiază 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 sun aspect statistic între loturi, care presupune aderența mai slabă la tratament la pacienții cu durata mai mare a maladiei în comparație cu pacienții cu lupus precoce. Cu toate acestea, mediile indicelui Morisky se integrează în limitele aderenței medii la tratament (1-2 puncte), în timp ce la pacienții cu durata mai mare a maladiei acestea se apropie de aderența joasă. Intervalele variaționale evidențiază variabilitatea înaltă a indicelui de aderență în ambele loturi de studiu (0-6).

Ulterior, ne-am propus să analizăm numărul procentual al pacienților din ambele loturi de studiu conform fragmentării indicelui Morisky în aderența înaltă, medie și joasă, rezultatele fiind afișate în figura 23.

Din figura desprindem că aderență înaltă la tratamentul lupusului eritematos sistemic au avut 55,88% comparativ cu 31,34% pacienți cu boala instalată. Lotul pacienților cu maladia 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 constituit.

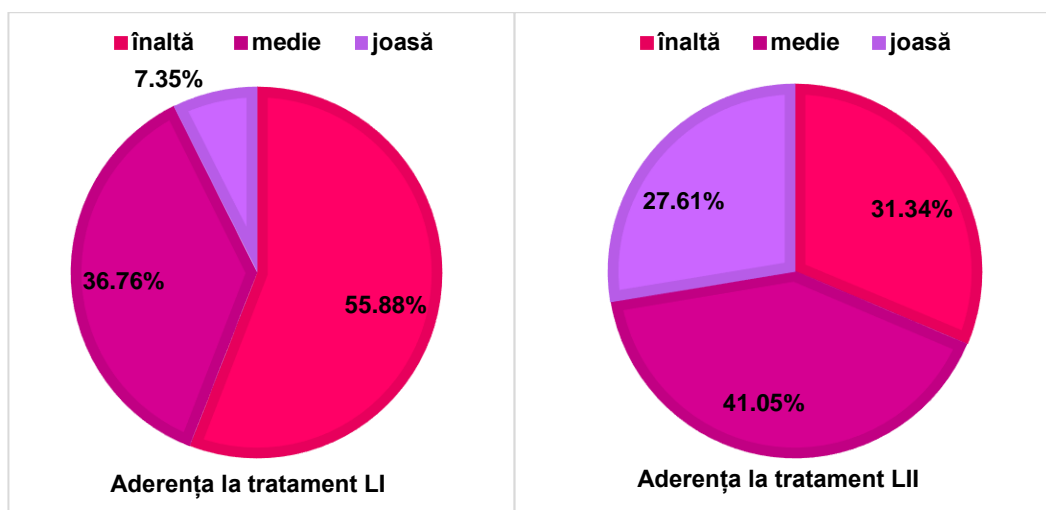


Figura 23. Aderența la tratament la pacienții cu lupus precoce și instalat.

Reiterăm că pacienții cu LES au tendința de scădere a complianței la tratament cu probabilitate din neglijarea tratamentului complex prescris sau ca urmare a modificării regimului terapeutic, dozelor indicate și ciclurilor de administrare a anticoagulantelor, indicate de specialist.

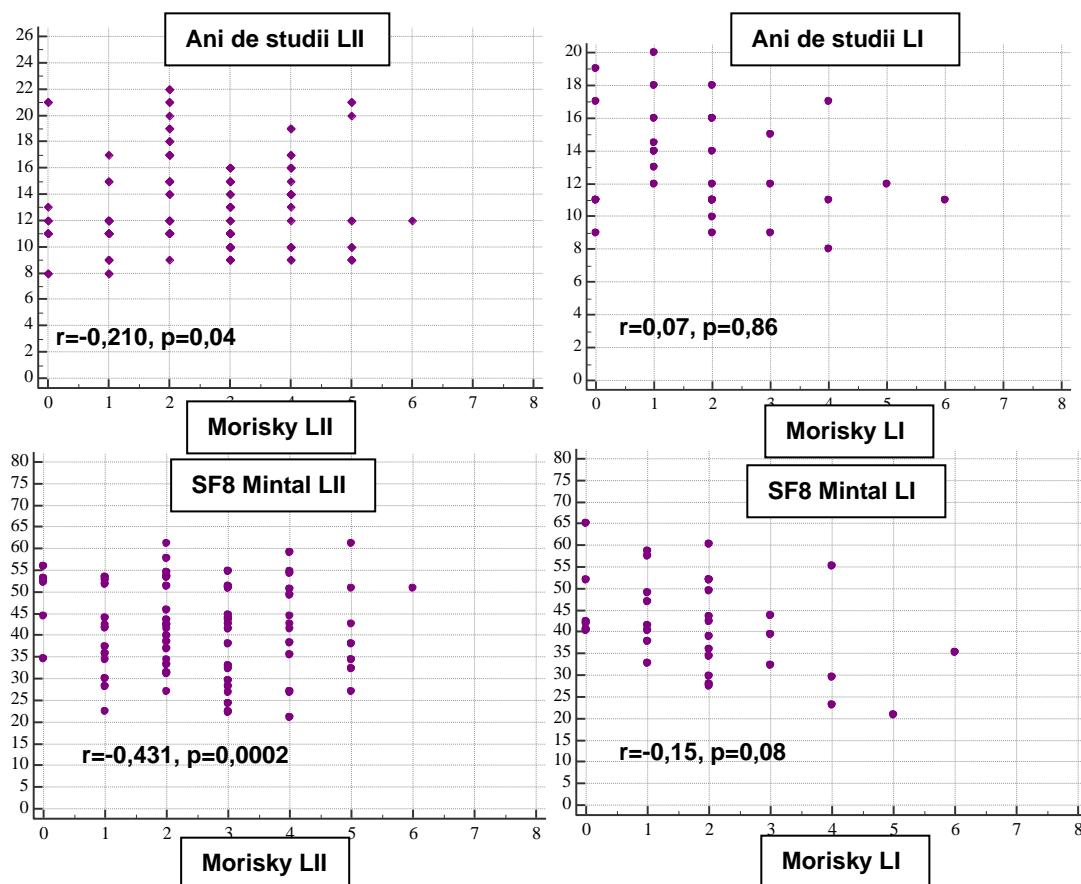


Figura 24. Factorii predictivi ai non-aderenței la tratament.

În urma analizei putem concluziona că pacienții cu lupus prezintă o aderență medie-scăzută la tratamentul administrat, la etapele precoce ale maladiei administrarea tratamentului de către pacient fiind mai strictă și regulată, dar pe parcursul anilor aceasta are tendința spre scădere.

Am continuat analiza prin determinarea factorilor care ar putea influența aderența la tratament la pacienții cu o durată mică și mare a maladiei. Prin aplicarea analizei corelative între parametrii studiați am determinat dependența complianței la tratament de gradul de instruire al pacienților, cu scăderea aderenței la pacienții cu studii mai avansate în lotul precoce ( $r=-0,210$ ,  $p=0,04$ , LI vs  $r=0,07$ ,  $p=0,86$ , LII). Totodată, starea mentală precară 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 maladiei pe seama activității înalte în această perioadă vizează administrarea terapiei cu doze mărite de glucocorticosteroizi, dar și administrarea terapiei de bază conform recomandărilor T2T. Cu toate acestea, pacientul în perioada precoce a maladiei prezintă o complianță mai înaltă la tratamentul administrat de către specialist. Totuși, am demonstrat că aderența la tratament anume în această perioadă este mai mult influențată negativ de starea mentală și 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 25). În baza datelor literaturii de specialitate referitor la manifestările specifice și nespecifice ale maladiei, criteriile de clasificare a maladiei 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 maladiei 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 (VSH, 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 (64,7%), urmate de fotosensibilitate (58,82%), fatigabilitate (42,64%), rash malar (32,35%) și febră (29,41%), astfel definind topul semnelor precoce ale maladii.

2. În urma analizei manifestărilor predecesoare ale maladii am stabilit că cu 4-5 ani înainte de adresare la medic, pacienții au prezentat fotosensibilitate, artralgiile și subfebrilitate, cu 2-3 ani înainte de adresare acestea au fost 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 dovedit a fi ne semnificative în același lot de studiu comparativ cu pacienții cu boală constituită. Analiza loturilor a evidențiat calitatea vieții diminuată prin componentele fizică ( $38,79 \pm 10,60$  și  $36,76 \pm 10,29$  p., LI și LII) și mentală ( $41,80 \pm 10,83$  și  $41,97 \pm 10,43$  p., LI și LII), cu scădere mai importantă a componentei fizice în lotul constituit.

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

5. Drept rezultat al cercetării prezente a fost elaborată o conduită de management personalizat al pacienților cu manifestările specifice și nespecifice lupusului eritematos sistemic, tratamentul agresiv în perioada precoce în dependență de activitatea maladii și implicarea organică fiind oportun pentru favorizarea pronosticului.

### RECOMANDĂRI PRACTICE

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 maladii.

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

3. Atenționarea conduitei asupra calității vieții pacienților cu lupus precoce și asupra posibililor factori medicali care o diminuează cu scopul îmbunătățirii stării globale a pacienților.
4. Optimizarea controlului maladiei prin aplicarea unui prototip de management al pacientului cu LES precoce, elaborat în cadrul studiului.

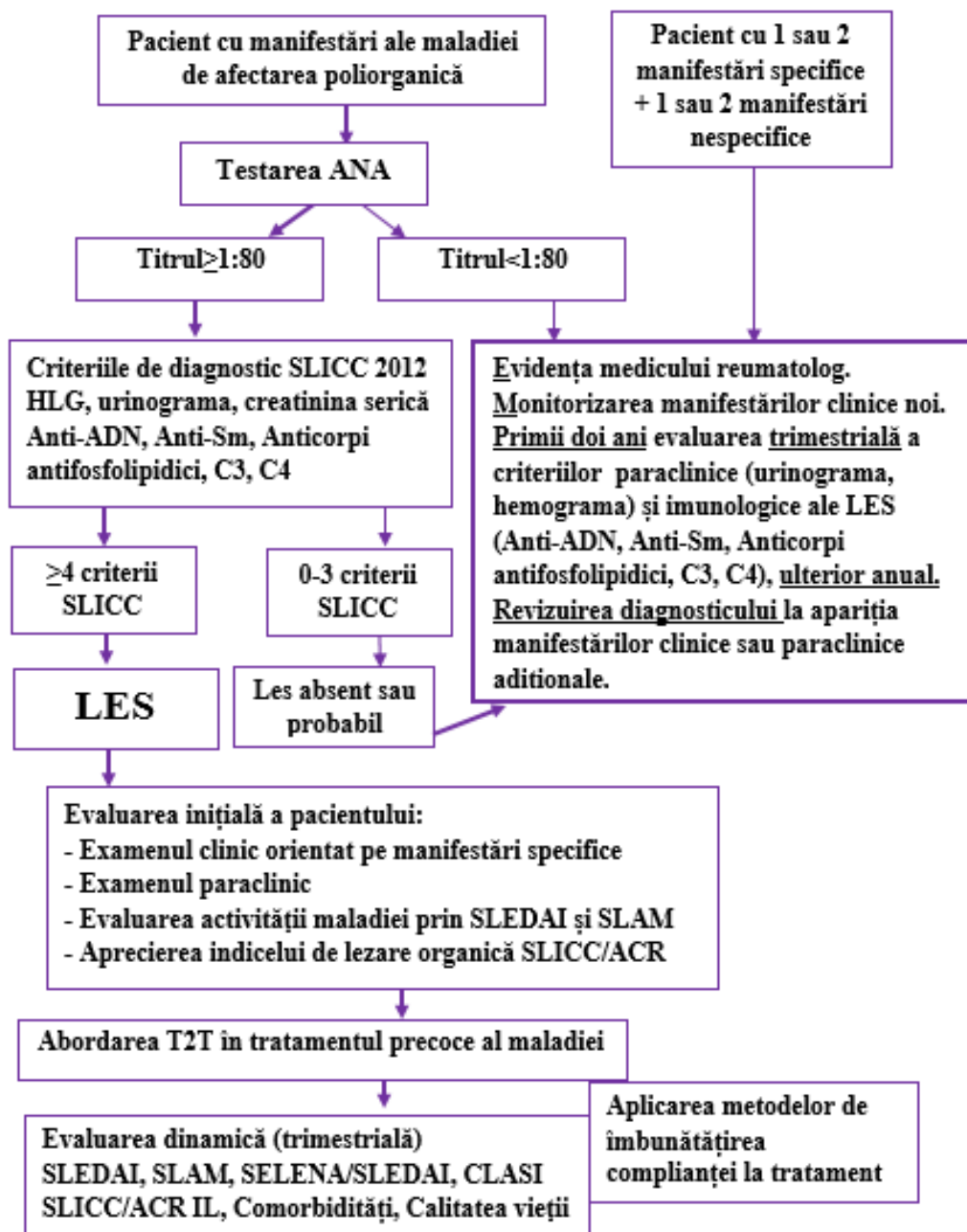


Figura 25. Conduita de diagnostic și management al bolii la pacienții cu LES precoce și constituit

## BIBLIOGRAFIE

1. Agachi S, Groppa L, Moșneaga M, et al. Implicarea organelor interne la pacienții cu sclerodermie sistemică. In: *Arta Medica*. 2018;2(67):48-49. ISSN 1810-1852.
2. Agachi S, Groppa L, Popa S, et al. Afectări nonorganice la pacienții cu sclerodermie sistemică din Republica Moldova. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017;3(73):50-51. ISSN 1729-8687
3. Cobet V. Third generation of statins: effects compared in clinical studies. In: *Curierul medical*. 2013;3(56):44-51. ISSN 1875-0666.
4. **Garabajiu M**, Mazur M, Sadovici-Bobeică V, Caun E, Mazur-Nicorici L. Sindromul Evans – manifestare inițială nespecifică a lupusului eritematos sistemic. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2017;2(54):166-169. ISSN 1857-0011.
5. **Garabajiu M**. Particularitățile clinico-evolutive ale lupusului eritematos sistemic precoce. In: *Buletinul academiei de științe medicale*. 2018;2-3(59-60):137-140. ISSN 1857-0011.
6. Ghindă S, Gudumac V, Caraiani O, et al. Study of BioR preparation action on functional activity and enzymatic system of lymphocytes. In: *Microbial Biotechnology*. 2018;4:42-43. ISBN 978-9975-3178-8-7.
7. Groppa L, Bujor O. Aprecierea impactului asupra calității vieții al triplei terapii combinate cu metotrexat, leflunomid și sulfasalazină la bolnavii cu artrită reumatoidă. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2017;3(55):97-101. ISSN 1857-0011.
8. Mazur M, Mazur-Nicorici L, Vetrilă S, **Garabajiu M**, et al. Lupus eritematos sistemic la adult. Protocol clinic national. Chișinău; 2018.
9. Mazur M. *Lupusul eritematos sistemic*. Chișinău. Prut internațional; 2011. pp. 163.
10. Mazur-Nicorici L, Garabajiu M, Revenco N, Mazur M. Efectul diagnosticului arierat în lupus. In: *Vicisitudini de la anamnezic la diagnostic*. Chișinău, „Impressum”, 2019. p.64-67. ISBN 978-9975-3308-5-5
11. Mazur-Nicorici L, **Garabajiu M**, Sadovici-Bobeică V, et al. Evaluarea activității lupusului eritematos sistemic. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017;73:149-150. ISSN 1729-8687.
12. Mazur-Nicorici L, **Garabajiu M**, Sadovici-Bobeică V, Mazur M. Explozia de simptome în lupus facilitează diagnosticul? In: *Vicisitudini de la anamnezic la diagnostic*. Chișinău, „Impressum”, 2019. p.72-77. ISBN 978-9975-3308-5-5.
13. Mazur-Nicorici L, Revenco N. Statutul socioeconomic al pacienților cu lupus eritematos sistemic. În: *Romanian Journal of Pediatrics*. 2018;17:23-29. ISSN 1454- 0398
14. Mazur-Nicorici L, Sadovici-Bobeică V, Loghin-Oprea N, **Garabajiu M**, et al. Disability in systemic lupus erythematosus. In: *Archives of the Balcan Medical Union*. 2018, 53(1):35-40. ISSN 1584-9244.(IF: 1.12)
15. Mazur-Nicorici L, Sadovici-Bobeică V, **Garabajiu M**, Mazur M. Therapeutic adherence in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. In: *Rom J Internal Medicine*. 2018;56(1):109-115. ISSN: 2501-062X
16. **Pașali M**, Mazur-Nicorici L, Sadovici-Bobeică V, Mazur M. Manifestările gastrointestinale în lupusul eritematos sistemic timpuriu. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016;68:22-25. ISSN 1729-8687.

17. Sadovici-Bobeică V, **Garabajiu M**, Loghin-Oprea N, et al. Paniculita – element de diagnostic diferențial dificil al patologiilor sistemice. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2017;2(54):162-165. ISSN 1857-0011.
18. Sadovici-Bobeică V, Mazur-Nicorici L, **Garabajiu M**, et al. Efectul hiroxiclorochinei asupra implicării cutanate la pacienții cu lupus eritematos sistemic: studiul prospectiv, randomizat. In: *Revista de științe ale sănătății din Moldova*. 2016;9:9-22. ISSN 2345-1467.
19. Sadovici-Bobeică V, Șalaru V, Rotaru T, Mazur - Nicorici L, **Garabajiu M**, et al. Conversia testelor-screening pentru tuberculoză în timpul terapiei biologice la pacienții cu maladii articulare inflamatorii. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2018;1-2(75-76):45-49. ISSN 1729-8687
20. Alarcon G, McGwin G, Madger L, et al. Comparing the ACR and the SLICC criteria for the classification of SLE patients using data from an existing multi-ethnic cohort. *Arthritis Rheumatism* 2012;64: S262. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3409311/>[accesat la 13.10.2016].
21. Alarcon GS, Friedman AW, Straaton KV, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. Lupus in Minority populations; Nature vs. Nurture. *Lupus* 1999;8:197-209.
22. Alarcon GS, McGwin G Jr, Roseman J, 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. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*, 2014;4(51):609–615. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.20548>[accesat la 23.08.2017].
23. Albrecht K, Huscher D, Richter J, et al. Changes in referral, treatment and outcomes in patients with systemic lupus erythematosus in Germany in the 1990s and the 2000s. *Lupus Sci Med*. 2014;1: e000059. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4271412/>[accesat la 07.09.2016].
24. Aljohani R, Gladman D, Su J, et al. Comparison of systemic lupus erythematosus (SLE) patients managed early after diagnosis in specialty versus community care clinics. *Clin Rheumatol*. 2017;36(8):1773-1778.
25. Andrade F, Casciola-Rosen L, Rosen A. Generation of novel covalent RNA protein complexes in cells by ultraviolet B irradiation: implications for autoimmunity. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1160–1170. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.20992>[accesat la 13.10.2017].
26. Aparicio-Soto M, Sanchez-Hidalgo M, Alarcon-de-la-Lastra C. An update on diet and nutritional factors in systemic lupus erythematosus management. *Nutr Res Rev*. 2017;30:118-137
27. Arbuckle M, McClain M, Rubertone M, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003; 349(16):1526-1533. Disponibil la: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa021933?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa021933?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov). [accesat la 07.02.2018].
28. Aubin F. Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *Eur J Dermatol*. 2003;13:515–523.
29. Barbhaiya M, Costenbader K. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):497-505.

30. Bengtsson A, Rylander L, Hagmar L, et al. Risk factors for developing systemic lupus erythematosus: a case-control study in southern Sweden. *Rheumatology*. 2002;41:563–571. Disponibil la: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/41/5/563/1779002>[accesat la 14.10.2017].
31. Bertsias G, Cervera R., Boumpas T. Systemic lupus erythematosus: Pathogenesis and clinical features. In: *EULAR textbook on Rheumatic Diseases*. London. BMJ/EULAR; 2012. pp. 477-481.
32. Bertsias G, Pamfil C, Fanouriakis A, et al. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nature Reviews Rheumatology*. 2013;9:687–694.
33. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, et al. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus*. 2014;23(13):1407-1411.
34. Buttgerit F, Da Silva J, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:718-722. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1754188/>[accesat la 17.11.2016].
35. Calderón J, Flores P, Aguirre J, et al. Impact of cognitive impairment, depression, disease activity, and disease damage on quality of life in women with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(4):273-280.
36. Cattalini M, Soliani M, Caparello MC, Cimaz R. Sex differences in pediatric rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(3):293-307.
37. Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, et al. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. *Autoimmun Rev*. 2015;14(7):601-608
38. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, et al. Lessons from the "Euro-Lupus Cohort". *Ann Med Interne*. 2002; 153 (8):530-536. ISSN:0003-410X
39. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". *Autoimmun Rev*. 2006;5(3):180-186.
40. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72(2):113-124.
41. Chaigne B, Chizzolini C, Perneger T, et al. Impact of disease activity on health-related quality of life in systemic lupus erythematosus - a cross-sectional analysis of the Swiss Systemic lupus erythematosus Cohort Study (SSCS). *BMC Immunol*. 2017;18(1):17. Disponibil la: <https://bmcimmunol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12865-017-0200-5>. [accesat la 10.09.2017].
42. Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, et al. Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49(11):2172–2180. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2954367/>[accesat la 17.10.2017].
43. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):849–857 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.20049>[accesat la 16.10.2017].

44. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G. Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. *Autoimmune Dis.* [Preprint] 2014;321359. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3932647/>[accesat la 13.11.2017].
45. Dall'Era M, Cisternas M, Snipes K, et al. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in San Francisco County, California: The California Lupus Surveillance Project. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(10):1996-2005. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.40191>. [accesat la 16.10.2017].
46. Devilliers H, Amoura Z, Besancenot JF, et al. Responsiveness of the 36-item Short Form Health Survey and the Lupus Quality of Life questionnaire in SLE. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(5):940-949. Disponibil la: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/54/5/940/1775569>. [accesat la 06.03.2017].
47. Dima A, Opris D, Jurcut C, et al. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? *Lupus.* 2016;25(11):1173-1179.
48. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2006;119(8):700–706. Disponibil la: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(06\)00193-8/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(06)00193-8/fulltext). [accesat la 21.11.2017].
49. Doria A, Rinaldi S, Ermani M, et al. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II: Role of clinical, immunological and psychological determinants. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(12):1580–1586. Disponibil la: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/43/12/1580/1778654>. [accesat la 10.12.2017].
50. Doria A, Zen M, Canova M, et al. SLE diagnosis and treatment: when early is early. *Autoimmun Rev.* 2010;10 (1):55-60.
51. Elera-Fitzcarrald C, Fuentes A, González L, et al. Factors affecting quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: important considerations and potential interventions. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(11):915-931.
52. Ferucci E, Johnston J, Gaddy J, et al. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based registry of American Indian and Alaska Native people, 2007-2009. *Arthritis Rheum.* 2014;66(9):2494-2502. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4617772/>. [accesat la 16.10.2017].
53. Font J, Cervera R. 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus - ten years later. *Lupus.* 1993;2(5):339-341.
54. Fraser P, Ding W, Mohseni M, et al. Glutathione S-transferase M null homozygosity and risk of systemic lupus erythematosus associated with sun exposure: a possible gene-environment interaction for autoimmunity. *J Rheumatol.* 2003; 30(20):276–282.
55. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):188-205.
56. Gergianaki I, Fanouriakis A, Repa A, et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1992-2000.

57. Gladman D, Urowitz M, Fortin P, et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics conference on assessment of lupus flare and quality of life measures in SLE. *J Rheumatol.* 1996;23(11):1953–1955.
58. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-369. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.1780390303>. [accesat la 23.10.2017].
59. Gorgon C, Isenberg D. Aetiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: *Systemic lupus erythematosus, first edition*. Oxford. ORL; 2016. pp 7-22.
60. Gorgon C, Isenberg D. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: *Systemic lupus erythematosus, first edition*. Oxford. ORL; 2016. pp 45-62.
61. Greenstein L, Makan K, Tikly M. Burden of comorbidities in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2019;38(8):2077-2082.
62. Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. The influence of endogenous and exogenous sex hormones on systemic lupus erythematosus in pre- and postmenopausal women. *Prz Menopauzalny.* 2014;13(4):262-266. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4520373/>. [accesat la 15.10.2017].
63. Heinlen L, McClain M, Merrill J, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2344–2351. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.22665>. [accesat la 12.11.2017].
64. Hevia A, Milani C, Lopez P, et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *Mbio.* 2014;5(5):e01548-14. Disponibil la: <https://mbio.asm.org/content/5/5/e01548-14.long>. [accesat la 15.11.2017].
65. Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.1780400929>. [accesat la 10.11.2017].
66. Housey M, DeGuire P, Lyon-Callo S, et al. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus among Arab and chaldean Americans in southeastern Michigan: the Michigan lupus epidemiology and surveillance program. *Am J Publ Health.* 2015;105(5):e74-9. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4386493/>. [accesat la 09.10.2017].
67. Imran T, Yick F, Verma S, et al. Lupus nephritis: an update. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(1):1-13.
68. Inês L, Silva C, Galindo M, et al. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology Criteria. A comparative Study of 2,055 patients from a real-life, international systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(8):1180-1185. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.22539>. [accesat la 12.11.2017].
69. Jakes R, Bae S, Louthrenoo W, et al. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(2):159-168. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.20683>. [accesat la 02.10.2017].

70. Jiménez S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;25(1):3–12.
71. Khor C, Kan S, Tan B. Pulmonary manifestation as initial presentation for systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(6):1322-1325.
72. Krasselt M, Baerwald C. Sex, symptom severity, and quality of life in rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;56(3):346-361.
73. Kuo C, Chou I, Rees F, et al. Temporal relationships between systemic lupus erythematosus and comorbidities. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):840-848.
74. Kuo C, Grainge M, Valdes A, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1518-1526. Disponibil la: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2397732>. [accesat la 16.10.2017].
75. Larosa M, Lattanzi B, Consolaro A, Solari N, et al. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(11):S112-7. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.20623>. [accesat la 21.10.2017].
76. Lefante J, Harmon G, Ashby K, et al. Use of the SF-8 to assess health-related quality of life for a chronically ill, low-income population participating in the Central Louisiana Medication Access Program (CMAP). *Qual Life Res*. 2005;14(3):665–673.
77. Lewis M, Jawad A. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):i67-77. Disponibil la: [https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/suppl\\_1/i67/2629213](https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/suppl_1/i67/2629213). [accesat la 16.10.2017].
78. Littlejohn E, Marder W, Lewis E, et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever. *Lupus*. 2018;27(7):1123-1129. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5938146/>. [accesat la 17.01.2018].
79. Lopez P, de Paz B, Rodriguez-Carrio J, Hevia A, Sanchez B, Margolles A, et al. Th17 responses and natural IgM antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients. *Sci Rep*. 2016;6:24072. Disponibil la: <https://www.nature.com/articles/srep24072>. [accesat la 20.10.2017].
80. Lynall M. Neuropsychiatric symptoms in lupus. *Lupus*. 2018; 27(1):18-20.
81. Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science*. 2018;359(6380):1156-1161. Disponibil la: <https://science.sciencemag.org/content/359/6380/1156.long>. [accesat la 26.10.2017].
82. Margery-Muir A, Bundell C, Nelson D, et al. Gender balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017;16(3):258-268.
83. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient



- concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1): 183. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4507322/>. [accesat la 10.12.2017].
84. Mok C, Ho L, Cheung M, et.al. Effect of disease activity and damage on quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: a 2-year prospective study. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(2):121-127.
  85. Morand EF, Mosca M. Treat to target, remission and low disease activity in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(3):342-350.
  86. Mosca M, Costenbader K, Johnson S, et al. Brief Report: How Do Patients With Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Present? A Multicenter Cohort of Early Systemic Lupus Erythematosus to Inform the Development of New Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(1):91-98. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.40674>. [accesat la 10.01.2019].
  87. Mu Q, Zhang H, Luo X. SLE: another autoimmune disorder influenced by microbes and diet? *Front Immunol.* 2015;6:608. Disponibil la: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2015.00608/full>. [accesat la 16.10.2017].
  88. Nossent J, Kiss E, Rozman B, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;19(8):949-956. Disponibil la: [https://pdfs.semanticscholar.org/e1d4/4ce171deba2b9ca74dcc3e845bdd54bf3413.pdf?\\_ga=2.268874353.1636807870.1566241179-539311252.1564737624](https://pdfs.semanticscholar.org/e1d4/4ce171deba2b9ca74dcc3e845bdd54bf3413.pdf?_ga=2.268874353.1636807870.1566241179-539311252.1564737624). [accesat la 11.03.2018].
  89. Oglesby A, Korves C, Laliberté F, et al. Impact of Early Versus Late Systemic Lupus Erythematosus Diagnosis on Clinical and Economic Outcomes. *Appl Health Econ Health Policy.* 2014;12(2):179-190.
  90. Oku K, Atsumi T, Akiyama Y, et al. Evaluation of the alternative classification criteria of systemic lupus erythematosus established by Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). *Mod Rheumatol.* 2018;28(4):642-648.
  91. Oliveira-Filho A, Barreto-Filho J, Neves S, Lyra Junior D. Association between the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) and blood pressure control. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(1):649-58. Disponibil la: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2012005000053&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2012005000053&lng=en&nrm=iso&tlng=en). [accesat la 23.05.2018].
  92. Ozbek S, Sert M, Paydas S, Soy M. Delay in the diagnosis of SLE: the importance of arthritis/arthritis as the initial symptom. *Acta Med Okayama.* 2003;57(4):187-90. Disponibil la: [http://www.lib.okayama-u.ac.jp/www/acta/pdf/57\\_4\\_187.pdf](http://www.lib.okayama-u.ac.jp/www/acta/pdf/57_4_187.pdf). [accesat la 23.10.2017].
  93. Parks C, De Roos A. Pesticides, chemical and industrial exposures in relation to systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014;23:527-536. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4020505/>. [accesat la 14.10.2017].
  94. Pathak S, Mohan C. Cellular and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus: lessons from animal models. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):241. Disponibil la: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3465>. [accesat la 02.11.2017].
  95. Petri M, Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus.* 2004;13(11):829-837.

96. Petri M, Orbai A, Alarcon G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–2686. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.34473>. [accesat la 12.11.2017].
97. Petri M. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31(2):245-254.
98. Pistiner M, Wallace D, Nessim S, et al. Lupus erythematosus in the 1980s: A survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;21(2):55-64.
99. Pons-Estel B, Catoggio L, Cardiel M, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore).* 2004;83(1):1-17. Disponibil la: <https://pdfs.semanticscholar.org/8030/dea8f245dfdc03008dc2dc8d85d736c8291c.pdf>. [accesat la 11.09.2017].
100. Pons-Estel G, Wojdyla D, McGwin G, et al. The American College of Rheumatology and the Systemic Lupus International collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus in two multiethnic cohorts: a commentary. *Lupus.* 2014;23(1):3-9.
101. Rees F, Doherty M, Grainge M, et al. Burden of comorbidity in systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(6):819-827. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.22751>. [accesat la 11.12.2017].
102. Rees F, Doherty M, Grainge M, et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(11):1945-1961. Disponibil la: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/11/1945/4079913>. [accesat la 09.10.2017].
103. Rees F, Doherty M, Lanyon P, et al. Early Clinical Features in Systemic Lupus Erythematosus: Can They Be Used to Achieve Earlier Diagnosis? A Risk Prediction Model. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(6):833-841. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.23021>. [accesat la 09.02.2018].
104. Rubtsov A, Rubtsova K, Kappler J, et al. Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2010;9(7):494-498. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3171140/>. [accesat la 23.10.2017].
105. Sebastiani G, Prevete I, Iuliano A, et al. The Importance of an Early Diagnosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Isr Med Assoc J.* 2016;18(3-4):212-215.
106. Sebastiani G, Prevete I, Piga M, et al. Early Lupus Project - A multicentre Italian study on systemic lupus erythematosus of recent onset. *Lupus.* 2015;24(12):1276-1282.
107. Sohn I, Joo Y, Won S, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: is it "mild lupus"? *Lupus.* 2018;27(2):235-242.
108. Tan E, Cohen A, Fries J, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-1277.
109. 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;26(11):1197-1204.

110. Tedeschi S, Barbaiya M, Malspeis S, et al. Obesity and the risk of systemic lupus erythematosus among women in the Nurses' Health Studies. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(3):376-383. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5675759/>. [accesat la 24.10.2017].
111. Tedeschi S, Johnson S, Boumpas D, et al. Developing and Refining New Candidate Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Classification: An International Collaboration. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(4):571-581. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5996759/>. [accesat la 20.06.2018].
112. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599-608. ISSN 0893-7524
113. Touma Z, Gladman DD, Ibañez D, et al. Is there an advantage over SF-36 with a quality of life measure that is specific to systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol.* 2011;38(9):1898-1905.
114. Ulf-Moller C, Simonsen J, Kyvik K, et al. Family history of systemic lupus erythematosus and risk of autoimmune disease: Nationwide Cohort Study in Denmark 1977-2013. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(6):957-964. Disponibil la: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/6/957/3037983>. [accesat la 14.10.2017].
115. Ungprasert P, Sagar V, Crowson C, et al. 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. *Lupus.* 2017;26(3):240-247. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5201452/>. [accesat la 28.11.2017].
116. Urowitz M, Gladman D, Ibañez D, et al. Changes in quality of life in the first 5 years of disease in a multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(9):1374-1379. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.22299>. [accesat la 11.07.2017].
117. Urowitz M, Gladman D, Ibanez D, et al. American College of Rheumatology criteria at inception, and accrual over 5 years in the SLICC inception cohort. *J Rheumatol.* 2014;41(5):875-880
118. Van Vollenhoven R, Mosca M, Bertias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958-967. Disponibil la: <https://pdfs.semanticscholar.org/ddd4/9f212c6332282316239bb0e05bd7aac045b8.pdf>. [accesat la 12.05.2017].
119. Vilar M, Bezerra E, Sato E. Skin is the most frequently damaged system in recent-onset systemic lupus erythematosus in a tropical region. *Clin Rheumatol.* 2005;24(4):377-380.
120. Wallace D, Podell T, Weiner J, et al. Systemic lupus erythematosus - survival patterns. Experience with 609 patients. *JAMA.* 1981; 245(9):934-938.
121. Ware J, Kosinski M, Dewey JE, Gandek B. *How to Score and Interpret Single-Item Health Status Measures: A Manual for Users of the SF-8 Health Survey (with the supplement on the SF-6 health survey)*. Lincoln, RI. Quality Metric Inc; 2001.
122. Yazdany J, Dall'era M. Definition and classification of lupus and lupus-related disorders. In: *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes, 9th edition*. Los Angeles, California, Elsevier; 2018. pp. 15-22.

123. Yee C, Farewell V, Isenberg D, et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(5):982-988. Disponibil la: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/50/5/982/1772506>. [accesat la 09.08.2017].
124. Young K, Munroe M, Guthridge J, et al. Combined role of vitamin D status and CYP24A1 in the transition to systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):153-158. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5360632/>. [accesat la 11.10.2017].
125. Yu C, Gershwin M, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun*. 2014;48-49:10-13.
126. Zen M, Iaccarino L, Gatto M. Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):104-110.

## ANEXE

### Anexa 1. Fișa pacientului cu LES

Data \_\_\_\_\_

Nume, prenume \_\_\_\_\_

Adresa \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_

Anul nașterii \_\_\_\_\_

1	Vârsta (ani)	
2	Sexul: 1 - M; 2 - F	
3	Rasa: 1- europoidă; 2 - mongoloidă; 3 - negroidă	
4	Locul de trai: 1- rural; 2 - urban	
5	Asigurarea medicală: 1- nu; 2 – da; 3 - privată	
6	Starea civilă: 1- căsătorit/ă; 2 – văduv/ă; 3 – divorțat/ă; 4 – separat/ă; 5 – celibatar/ă; 6 coabitant/ă	
7	Componenta familiei: 1- soț/soție; coabitant/ă; 2 - copil/copii; 3 - singur; 4 - cu părinții	
8	Studii (ani de școlarizare):	
9	Situația profesională la zi: 1 -angajat cu norma întreagă; 2 – angajat cu timp parțial; 3-somer/ă, în instruire/recalificare, casnică; 4 – pensionar/ă; 5 - dizabilitate	
10	Dizabilitate din cauza: 1 -LES, 2 – alte maladii, din anul..... , gradul.....	
11	Debut la vârsta: 1. sub 18 ani; 2.19-30 ani; 3. 31-50 ani 4.> 50 ani	
12	Durata bolii (de la momentul stabilirii diagnosticului, conform criteriilor ACR), ani:	
13	Timpul de la apariția primelor simptome pînă la confirmarea diagnosticului, luni:	
14	<i>Criteriile LES SLICC, 2012:</i> lupus eritematos cutanatacut/subacut, 1 - da, 2 - nu	
15	Lupus cutanat cronic: 1 - da; 2 - nu	
16	Ulceratii orale/nazale: 1 - da; 2 - nu	
17	Alopecie fara descuamare: 1 - da; 2 - nu	
18	Sinovită inflamatorie cu tumefierea a 2 și mai multe articulații, redoare matinală: 1- da; 2 -nu	
19	Serozite (pleurezie, pericardită): 1 - da; 2 - nu	
20	Afectare renală (proteină/creatinine sau proteinăîn 24 ore, cel puțin 500 mg/24 ore Sau hematurie): 1- da; 2 - nu	
21	Afectare neurologică (convulsii, psihoze, mononeurite multiple, mielită, neuropatii Periferice sau craniene, cerebrale {statut acut confuzional}): 1 - da; 2 - nu	
22	Anemie hemolitică: 1 - da; 2 - nu	
23	Leucopenie<4000/L cel puțin odata: 1 - da; 2 - nu	
24	Limfopenie< 1000/L cel puțin o data: 1 - da; 2 - nu	
25	Trombocitopenie< 130000 cel puțin o data: 1 - da; 2 - nu	
26	Criterii imunologice - ANA pozitiv, 1 - da; 2 - nu	
27	Anti-ADNdc titrul: 1 - da; 2 - nu	
28	Anti-Sm: 1 - da, 2 - nu	
29	Anticorpi antifosfolipidici - AL, RWFP, aCL, anti-β2-glicoproteina-I: 1 - da; 2 - nu	
30	C3: 1 - da; 2 - nu	
31	C4: 1 - da; 2 - nu	
32	CH 50: 1 - da; 2 - nu	
33	Testul pozitiv Coombs direct în absenta anemiei hemolitice: 1 - da, 2 - nu	

34	Factori de risc, vaccină: 1 - da; 2 - nu	
35	Anamnestice ereditare: 1 - da; 2 - nu	
36	Suprarăceală: 1 - da; 2 - nu	
37	Tabagism: 1 - da; 2 - nu	
38	Expunerea la raze ultraviolete: 1 - da; 2 - nu	
39	Inducerea LES medicamente: 1 - da; 2 - nu	
40	Stres psihologic: 1 - da; 2 - nu	
41	Stres fizic: 1 - da; 2 - nu	
42	Atifost în ultimele 12 luni internat/ă înstaționat 1 - da; 2 - nu, luna .....	
43	Numărul zile lipsă muncă datorate LES în ultimele 12 luni	
44	IMC	
45	Menopauză: 1 - da; 2 - nu, vîrsta.....	
46	Sarcina și sechele sarcinii: 1 - naștere normală, 2 - avort spontan, 3 - sarcina stagnată, 4 - altele	
47	Comorbidități: osteoporoză (densitometrie) - 1 - da, vîrsta stabilirii; 2 - nu	
48	Diabet zaharat: 1 - da, vîrsta stabilirii; 2 - nu	
49	Afectarea glandei tiroide: 1 - da, vîrsta stabilirii; 2 - nu	
50	HTA: 1 - da, vîrsta stabilirii; 2 - nu	
51	Sjogren: 1 - da, vîrsta stabilirii; 2 - nu	
52	Raynaud: 1 - da, vîrsta stabilirii; 2 - nu	
53	Sindrom antifosfolipidic secundar: 1 - da, vîrsta stabilirii; 2 - nu	
54	Doza GCS la debut (de inițiere) (mg)	
55	Doza GCS administrată la momentul adresării (mg):	
56	Pulsterapie cu GCS: 1 - da; 2 - nu	
57	Ciclofosamidă: 1 - da; 2 - nu	
58	Heparine: 1 - da; 2 - nu	
59	Aspirină: 1 - da; 2 - nu	
60	RAINS: 1 - da; 2 - nu	
61	Ca Vit D3: 1 - da; 2 - nu	
62	Hidroxiclorochină (Plaquenil): 1 - da; 2 - nu	
63	Alt tratament: 1 - da; 2 - nu (specificare)	
64	Hb	
65	Lecocite	
66	Limfocite	
67	Trombocite	
68	VSH mm/h	
69	Creatinine serice	
70	Clearance-ul creatininei	
71	Colesterol: 1 - norma <5, 2 - >5	
72	LDL: 1 <2,6 norma 2 >2,6	
73	HDL: 1 >1,0 norma 2 <1,0	
74	Trigliceride: 1 >2,0, 2 <2,0	
75	Glucoză serică: 1 - norma <5.0 2 - >5.0	
76	Venitul lunar din surse fixe	
77	Venitul lunar din cofinanțări	
78	Venitul lunar din gospodărie în produse 1 - da, 2 - nu, suma	
79	Venitul lunar total	
80	Costuri directe	
81	Cheltuieli indirecte	

82	Cheltuieli intangibile	
83	Cheltuieli totale	
84	SLICC, 2012	
85	SLICC/ACR Indexul lezării organice	
86	VAS 0-100	
87	SLAM	
88	SLEDAI-2K	
89	PGA....., MdGA.....	
90	SF 8 Phys....., Ment.....,	
91	Index Comorbidităților Charlson	
92	Scala de aderența MORISKY-8	

## Anexa 2. Criteriile de clasificare pentru LES (SLICC 2012) [90]

### Criterii clinice

1. Lupus cutanat acut/subacut, care include:

Rash malar

Lupus bulos

Epidermoliza toxica ca variant a LES

Rash lupic maculo-papular

Rash lupic prin fotosensibilitate

*In absenta dermatomiozitei*

SAU lupus cutanat subacut (lupus proriasisiform fara indurare si/sau leziuni anulare policiclice care dispar fara cicatrizare, însă uneori pot lăsa despigmentare post-inflamatorie sau teleangiectazii)

2. Lupus cutanat cronic

Rash discoid localizat sau generalizat

Lupus hipertrofic (verucos)

Paniculita lupica

Lupus ale mucoaselor

Lupus eritematos tumidus

Chilblains (degeraturi) lupus

Lupus discoid overlap lichen planus

3. Ulceratii bucale/nazale

4. Alopecia difuza (fara descumare)

5. Sinovita a doua sau mai multe articulatii SAU durere în doua sau mai multe articulatii asociate cu redoare matinală peste 30 min

6. Serozite, caracterizata prin:

Pleurezie, efuzie pleural sau frotatie pleurala

Durere pericardica tipica, efuzie pericardica, frotatie pericardica sau semen de pericardita la investigatiile paraclinice

7. Lupus nephritis:

Proteinuria/24 h > 500 mg

si/sau prezenta eritrocitelor in urina

8. Manifestari neurologice

Convulsii

Psihoze

Mononeurita, plexita

Neuropatie perifarica sau craniana

Status confusional acut

9. Anemie hemolitica

10. Leucopenie (<4000/mm<sup>3</sup> cel putin odata)

SAU limfopenie (<1000/mm<sup>3</sup> cel putin odata)

11. Trombocitopenie (<100000/mm<sup>3</sup> cel putin odata)

### Criterii imunologice

1. ANA pozitiv

2. Anti AND dublu catenar

3. Anti-Sm

4. Anticorpi antifosfolipidici: anticoagulantul lupic, test fals pozitiv la sifilis, anticardiolipic, anti beta2 GP1

5. Nivel scazut al complementului: C3, C4, CH50

6. Testul Coomb direct pozitiv în absenta anemiei hemolitice

Pacientii se clasifica cu LES prin prezenta a 4 sau mai multor criterii, inclusiv unul clinic și unul imunologic SAU prezența lupusului nefritic dovedit prin biopsie renala și asocierea cu ANA si/sau Anti AND dublu catenar



### Anexa 3. SLICC/ACR IL [58]

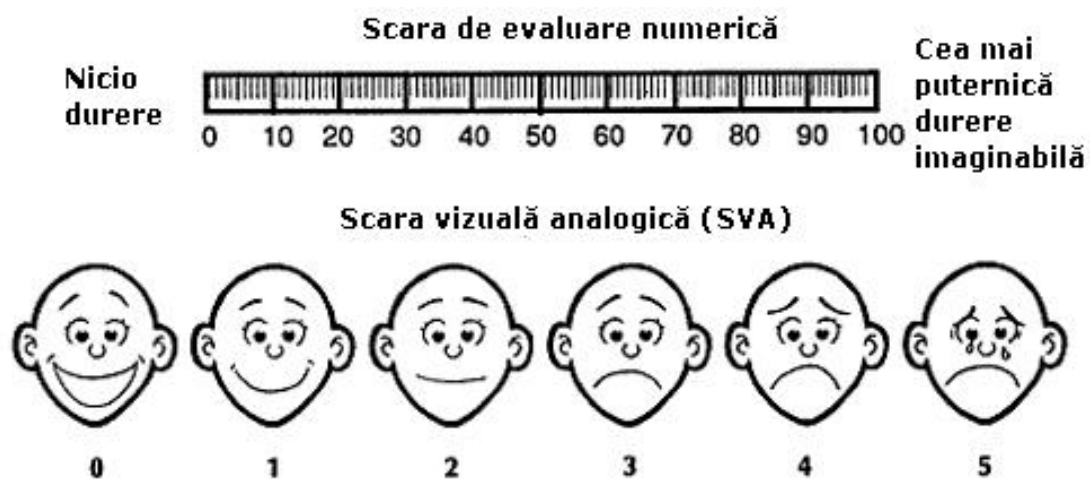
#### Indexul afectării organice la pacient cu lupus eritematos sistemic (SLICC/ACR)

Sisteme de organe	Afectarea sistemelor și organelor	puncte
Ochii	- Cataracta	1
	- Modificarea retinei sau atrofia n.optic	1
SNC	- Tulburări cognitive sau psihoze accentuate	1
	- Convulsii ce necesită tratament mi mult de 6 luni	1
	- Accidente cerebro-vasculare sau 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 astenie	1
	- Artrită erozivă sau deformantă	1
	- Osteoporoză complicată cu fractură sau colaps vertebral	1
	- Necroză avasculară	1-2
	- Osteomielită	1
	- Ruptură de tendon	1
Pielea	- Alopecie cronică cicatriceală	1
	- Cicatrice extensivă/ paniculită localizată pe partea nepiloasă a capului	1
	- Ulcerații cutanate nedeterminate de tromboze (>6 luni)	1
Sistemul uro-genital	- Insuficiență gonadiană prematură (menopauză precoce la femei < 40 ani)	1
Sistemul endocrin	- Diabet zaharat	1
Malignizare	- Malignizare	1

Notă : Se calculează punctajul total

#### Anexa 4. Evaluarea globală durerii de către pacient – VAS [75]

Indicați pe linie nivelul care corespunde cu intensitatea durerii articulare în acest moment:



**Anexa 5. Indice de măsurare a activității maladii SLAM [83].**

Parametri 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 periungal, rash malar, fotosensibilitatea, infarcte periunghiale	Absente	0
	Prezente	1
alopecie	none	0
	with trauma	1
	spontaneous	2
Rash eritematos, maculopapular sau DLE, lupus profundus sau bulos	Absent	0
	< 20% BSA	1
	20 - 50% BSA	2
	> 50%	3
Vasculită (leucocitoclastică, urticarie, purpura 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
	Prezenți dar moderat	1
	Acuitatea vizuală < 20/200	3
Papillite sau pseudotumori cerebrale	Absente	0
	Prezenți dar moderat	1
	Acuitatea vizuală < 20/200	3
Limfadenopatie	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 lobi inferiori	2
	Dispnee în repaos, diminuarea sunetelor respiratorii, matitate în lobi inferiori	3
Pneumonită	Nu este	0
	Doar la radiografie pulmonară	1
	Dispnee la efort	2
	Dispnee în repaos	3
Sindrom Raynaud	Absent	0
	Prezent	1
Hipertensiune	Absentă	0
	Diastolică 90 - 104 mm Hg	1
	Diastolică 105 - 115 mm Hg	2
	Diastolică >115 mm Hg	3
Cardită	Absentă	0
	La ECG, frotaje sau semne EcoCG, fără symptome	1
	Durere toracică sau aritmie	2
	Miocardita și hemodinamica compromisă sau aritmie	3
Durere abdominală (serozite, ischemie intestinală, pancreatită)	Nu este	0
	Ușoare (acuze)	1
	Moderate (limitare)	2
	Severe (semne, ascită)	3
AVC	Absente	0
	Unic AVC tranzitor	1
	Multiple AVC tranzitorii sau mononeuritis multiplex, coree, neuropatie cranială	2
	AVC/myelită, ocluzie vasculară retinală	3
Convulsii	Nu sînt	0
	1-2 luni	1
	> 2 luni	2
	status epilepticus	3
Dsfuncție corticală	Nu este	0
	Depresie ușoară, dereglări de personalitate sau disfuncții cognitive	1
	Depresie severă, disfuncții cognitive limitante	2
	Psihoză, demență, comă	3
Cefalee (inclusiv migrenă)	Nu este	0
	Simptome ușoare sau semne neurologice tranzitorii	1
	Interferează cu activitatea normală	2
	Incapacitantă, meningită aseptică	3
Mialgia și/sau miozită	Absentă	0
	Ușoară	1
	Limitează unele activități	2
	Incapacitantă	3

Durere articulară din sinovită sau tenosinovită	Absență	0
	Artralгии	1
	Inflamație obiectivă	2
	Limitarea funcției	3
Hematocrit	> 35%	0
	30-35%	1
	25 - 29.9%	2
	< 25%	3
Leucocite	> L 3,500 per	0
	L 2,000 - 3,500 per	1
	L 1,000 - 2,000 per	2
	< L 1,000 per	3
Limfocite	L 1,500 - 4,000 per	0
	L 1,000 - 1,499 per	1
	L 500 - 999 per	2
	< L 500 per	3
Trombocite	> L 150,000 per	0
	L 100,000 - 150,000 per	1
	L 50,000 - 99,999 per	2
	< L 50,000 per	3
VSH (metoda Westergren)	< 25 mm/h	0
	25 - 50 mm/h	1
	51 - 75 mm/h	2
	> 75 mm/h	3
Creatinine 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+ proteinuria; sau < 0.5 g/L proteinuria în urină de 24 ore	1
	11-25 Er sau Le în c/v; sau > 3 cilindri granulari în c/v; sau 3-4+ proteinuria; sau 0.5 to 3.5 g/L proteinuria în urina de 24 ore	2
	>25 Er sau Le în c/v; sau > 4+ proteinuria; sau > 3.5 g/L proteinuria în urina de 24 ore	3

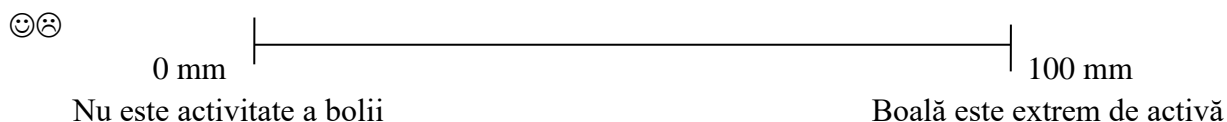
**Anexa 6. Indicele de activitate a bolii SLEDAI-2K [123]**

<b>Manifestări</b>	<b>Determinarea</b>	<b>Puncte</b>
Acces pseudoepileptic	De exclus metabolic, infecțios și medicamentos	8
Psihoze	Dereglarea capacității de a efectua acțiuni în regim normal, a înțelege realitatea, halucinații, scăderea capacităților de asociere, gândire stranie, comportament dezorganizat, excluzând uremia.	8
Schimbări organice ale creierului.	Schimbarea logicii și orientării în spațiu, memoriei și capacității intelectuale incluzând incapacitatea de a se concentra, vorbă fără legătură, insomnie sau somnolență de zi, creșterea activității psihomotorii	8
Schimbări oculare	Exsudat seros, sau hemoragie, nevrita n. optic excluzând hipertensiunea arterială	8
Dereglarea nervilor cranieni	Neuropatie nervilor cranieni primar depistată	8
Cefalee	Pronunțată, persistentă, poate fi migrenoasă, care nu răspunde la analgezice opioide	8
Dereglarea circulației creierului	Primar depistată, excluzând urmările aterosclerozei	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
Cilindruria	Cilindri granuloși sau eritrocitari	4
Hematurie	> 5 eritrocite c/v excluzând infecțiile și alte cauze	4
Proteinurie	> 0.5 c/v	4
Piurie	> 5 leucocite in c/v cu excluderea infecțiilor	4
Erupții cutanate	Erupții cu caracter inflamator	2
Alopecie	Creșterea focarelor sau difuz de cădere a părului	2
Ulcere mucoaselor	Ulcere mucoaselor și nasului	2
Pleurită	Durere pleurală în cutia toracică, îngroșarea pleurei	2
Pericardită	Depistată auscultativ, ECG, EcoCG	2
Scăderea complimentului	Scăderea C3 sau C4 de limitele normei	2
Anti ADN	Majorarea nivelului Anti ADN	2
Febră	>38 C excluderea infecțiilor	1
Trombocitopenie	< 100.000 x10 /l excluderea medicamentelor	1
Leucopenie	< 3000 leucocite x10 /l excluderea medicamentelor	1

## Anexa 7. PGA, PhGA [75]

### Evaluarea globală a activității maladiei de către pacient - PGA (VAS)

Având în vedere toate modurile în care lupus eritematos sistemic vă afectează, rugăm să indicați pe linie nivelul de activitate a bolii dumneavoastră astăzi.



### Evaluarea activității globale a bolii de către medic - PhGA (VAS)

**Activitatea bolii** se apreciază de către medic în dependența de manifestările și semnele clinice și paraclinice prezentate de către pacient la momentul vizitei, cu ajutorul scalei visual analogă (VAS), astfel 0 cm - nici o dovada de activitate a bolii, 100 cm – maladia este extrem de activă sau de activitate severă



#### Interpretarea PhGA (VAS):

0 mm – lipsa activității

10-19 mm - activitate ușoară

20 -59 mm – activitate moderată

60-100 mm – activitate înaltă

## Anexa 8. Chestionarul de autoapreciere a calității vieții SF-8 [46]

1. În general, cum ați aprecia sănătatea dvs. în timpul ultimelor 4 săptămâni? (Marcați răspunsul corect prin colorarea cercului)

<input type="radio"/> Excelenta	<input type="radio"/> Foarte buna	<input type="radio"/> Buna	<input type="radio"/> Destul de bună	<input type="radio"/> Rea	<input type="radio"/> Foarte rea
---------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	--------------------------------------	---------------------------	----------------------------------

2. În timpul ultimelor 4 săptămâni, cât de mult problemele de sănătate fizică v-au limitat activitățile fizice obișnuite (mersul pe jos, urcarea scârilor)?

<input type="radio"/> Deloc	<input type="radio"/> Foarte puțin	<input type="radio"/> Mediu	<input type="radio"/> Destul de mult	<input type="radio"/> Nu am putut face activități fizice
-----------------------------	------------------------------------	-----------------------------	--------------------------------------	--

3. În timpul ultimelor 4 săptămâni, câte dificultăți ați avut în lucrul dvs. zilnic atât în casă cât și în afara casei, din cauza stării dvs. de sănătate fizică?

<input type="radio"/> Deloc	<input type="radio"/> Puține	<input type="radio"/> Potrivite	<input type="radio"/> Destul de multe	<input type="radio"/> Nu am putut face munca zilnică
-----------------------------	------------------------------	---------------------------------	---------------------------------------	--

4. Câtă durere fizică ați suferit în timpul ultimelor 4 săptămâni?

De loc	<input type="radio"/> Foarte putina	<input type="radio"/> Ușoară	<input type="radio"/> Moderată	<input type="radio"/> Puternică	<input type="radio"/> Foarte mare
--------	-------------------------------------	------------------------------	--------------------------------	---------------------------------	-----------------------------------

5. În timpul ultimelor 4 săptămâni, câtă energie ați avut?

<input type="radio"/> Foaret multa	<input type="radio"/> Destul de multa	<input type="radio"/> Potrivită	<input type="radio"/> Putina	<input type="radio"/> De loc
------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------	------------------------------	------------------------------

6. În timpul ultimelor 4 săptămâni, cât de mult sănătatea fizică sau problemele emoționale v-au limitat activitățile sociale obișnuite cu familia sau prietenii?

<input type="radio"/> De loc	<input type="radio"/> Foarte puțin	<input type="radio"/> Mediu	<input type="radio"/> Destul de mult	<input type="radio"/> Nu am putut face activități sociale
------------------------------	------------------------------------	-----------------------------	--------------------------------------	---

7. În timpul ultimelor 4 săptămâni, cât de mult v-au deranjat problemele emoționale (ca de exemplu să vă simțiți neliniștit, deprimat sau iritabil)?

<input type="radio"/> Deloc	<input type="radio"/> Puțin	<input type="radio"/> Moderat	<input type="radio"/> Destul de mult	<input type="radio"/> Nu am putut face munca zilnică
-----------------------------	-----------------------------	-------------------------------	--------------------------------------	--

8. În timpul ultimelor 4 săptămâni, cât de mult problemele personale sau emoționale v-au împiedicat să lucrați, să studiați sau să faceți alte activități zilnice?

De loc	<input type="radio"/> Foarte puțin	<input type="radio"/> Mediu	<input type="radio"/> Destul de mult	<input type="radio"/> Nu am putut face activități zilnice
--------	------------------------------------	-----------------------------	--------------------------------------	---



### Anexa 9. Indexul de Comorbiditate Charlson [73]

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

**Anexa 10. Chestionar de aderență la tratament MORISKY-8 [91]**

Întrebare	Da – 1 Nu – 0
Se întâmplă uneori, să uitați să administrați medicamentele Dvs?	
Oamenii uneori uită sa administreze medicamentele lor din alte motive decât uitarea. Pe parcursul ultimelor două săptămîni au fost zile cînd vi s-a întîmplat să nu administrați medicamentele?	
Au fost cazuri cînd ați redus doza sau ați stopat medicația deoarece v-ati simțit mai rău dupa administrarea lui, fara a preîntîmpina medicul?	
Cînd ieșiți din casa sau călătoriți se întîmplă să uitați sa luati cu Dvs medicamentele?	
Ieri ați administrat toate medicamentele Dvs?	Da – 0 Nu – 1
Atunci cînd considerați că simptomele bolii sunt controlate, vi se întîmplă sa stopați medicația?	
Administrarea zilnica a medicamentelor este o adevărată neplacere pentru unii oameni. Dvs v-ați simțit vreodată deranjat(ă) de necesitatea respectării schemei terapeutice?	
Cît de des simțiți dificultate în a nu uita sa administrați toate medicamentele? ___ A. Niciodată/Rar ___ B. Din cînd în cînd ___ C. Uneori ___ D. De obicei ___ E. Tot timpul	A = 0; B-E = 1

Scor total

Aderență înaltă – 0  
Aderență medie – 1-2  
Aderență joasă – 3-8

### **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.

Garabajiu Maria

Semnătura

Data