

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

Cu titlu de manuscris  
CZU:616.5-002.525.2+616.155.194

**SAMOHVALOV ELENA**

**SPECTRUL ANEMIILOR ÎN LUPUS ERITEMATOS  
SISTEMIC LA FEMEI**

**14.00.06 - CARDIOLOGIE ȘI REUMATOLOGIE  
(REUMATOLOGIE)**

Autoreferatul tezei de doctor în medicină

**CHIȘINĂU, 2012**

Teza a fost elaborată la catedra Medicină Internă nr. 3 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

**Conducător științific:**

**MAZUR Minodora**, doctor habilitat în medicină, profesor universitar,  
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Consultant științific:**

**CORCIMARU Ion**, doctor habilitat în medicină, profesor universitar,  
membru-corespondent al AȘM,  
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Referenți oficiali:**

**Revenco Ninel**, doctor habilitat în medicină, profesor universitar,  
USMF „Nicolae Testemițanu”

**Ghinda Serghei**, doctor habilitat în medicină, profesor cercetător, Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Laboratorul de Imunologie și Imunochimie

**Componența consiliului științific specializat:**

**Popovici Mihail**, *Președinte*, doctor habilitat în medicină, profesor universitar,  
academician al AȘM

**Stamati Adela** – *secretar științific*, doctor în medicină, conferențiar universitar

**Babiuc Constantin** – doctor în medicină, profesor universitar, USMF “Nicolae Testemițanu”

**Moșneaga Marigula** – doctor în medicină, conferențiar universitar, Clinica Medicală “Galaxia”

**Robu Maria** – doctor în medicină, conferențiar universitar, USMF “Nicolae Testemițanu”

Susținerea va avea loc la 04 iulie, ora 15<sup>00</sup>, în ședința Consiliului Științific Specializat DH51-14.00.06-41 din cadrul ISMP Institutul de Cardiologie (Republica Moldova, or. Chișinău, str. N. Testemițanu 29/1), etajul 3, sala de conferințe

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la Biblioteca IMSP Institutul de Cardiologie și la pagina web a CNAA ([www.cnaa.md](http://www.cnaa.md)).

Autoreferatul a fost expediat la 31 mai 2012

**Secretar științific al Consiliului științific specializat,**

doctor în medicină, conferențiar universitar

Stamati Adela

**Conducător științific,**

doctor habilitat în medicină, profesor universitar

Mazur Minodora

**Consultant științific,**

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

Corcimar Ion

**Autor**

Samohvalov Elena

## REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

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

Conform unor statistici recente oferite de Hebert LA, (1994) [3], incidența bolii ar constitui un caz la 10 mii de persoane (variații 1,8-7,6 la 100 mii) pe an, iar morbiditatea/prevalența constituie circa 500 de pacienți la 1 mln. de persoane. LES are o predilecție pentru sexul feminin, afectând preponderent populația tânără. Raportul femei/bărbați este estimat de 5/1 și 10/1 [1, 13]. Morbiditatea prin LES se înregistrează mai frecvent în intervalul de viață 25 - 45 ani, preponderent la femeile de vârstă reproductivă [17]. Ajunsă în 2011, Republica Moldova nu are încă acumulate date ce atestă incidența și prevalența LES.

Diagnosticul contemporan al LES se emite în baza criteriilor Colegiului American de Reumatologie (ACR) [4], utilizate ca un instrument sigur și de înaltă specificitate și sensibilitate pentru relevarea anormalităților hematologice.

**Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare.** În ultimele decenii au fost elucidate o serie întreagă de relevanțe inedite din spectrul manifestărilor hematologice în LES, care este o maladie autoimună polisindromică și de etiologie încă necunoscută. Cert este că boala se dezvoltă pe fundalul unor deficiențe complexe de imunoreglare, determinate genetic, care asociază hiperproducerea de autoanticorpi dotați cu o agresivitate specifică pentru propriile țesuturi [2, 6, 22].

În literatură sindromul anemic afișat în contextul clinic al LES este raportat într-un cadru variațional destul de larg - de la 14 până la 80%. Patogenia sindromului anemic dezvoltat de către bolnavii lupici este complexă incomplet studiată. Mai frecvent este descrisă dezvoltarea anemiei hemolitice autoimune, asociată cu trombocitopenie și anemia din insuficiența renală cronică. Anemia rămâne în vizorul cercetătorilor prin frecvența ei înaltă la pacienții cu LES [8, 17]. În cadrul bolii concomitent cu anemia fierodeficitară (AFD), anemia hemolitică autoimună (AHA) și mielotoxicitatea indusă de medicamente. Alte tipuri de anemii, cum ar fi aplazia pură de celule roșii (APCR), anemia B12 deficitară (AB12d), mielofibroza, anemia sideroblastică, sindromul hemofagocitic și microangiopatia trombotică sunt forme rare descrise pe durata lupusului, se discută și anemia din bolile cronice (ABC). Prin supoziție activitatea redusă a eritropoietinei (Epo) este rezultatul hipoprodueției ei și a rezistenței induse la acțiunea

eritropoetinei asupra celulelor eritroide, mecanism căruia i se atribuie un rol important în patogenia bolii cronice, constatate în cadrul diverselor boli cronice, inclusiv autoimune.

Anemia din boală cronică este de obicei un proces hipoproliferativ. De notat că studiile recente au pus în evidență faptul că rezistența la acțiunea eritropoetinei în bolile sistemice poate fi atribuită autoanticorpilor anti-eritropoetină (anti-Epo) [5, 14]. Gradul de hipoproducere a Epo și rezistența redusă la Epo la pacienții cu LES ipotetic se asociază cu ABC.

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

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

Materialele raportate de către studiul [7, 19] în urma evaluării sindroamelor hematologice ce survin în lupusul eritematos sistemic reflectă multiple aspecte, cercetările fiind efectuate pe o cohortă multiethnică de bolnavi. Există și o serie de alte studii realizate la acest subiect, dar care au vizat un număr redus de pacienți și deci evidențele relevate nu sunt concludente, iar datele prezentate nu se pot extrapola la pacienții din Republica Moldova.

Și cu referire la tipurile de anemii în corelare cu manifestările clinice și imunologice ce le anunță studiile efectuate nu se expun plenar [10, 15, 20]. Cele mai multe din cercetările consultate de noi la etapa lecturilor ce au precedat inițierea prezentului studiu, sunt unanime când constată că anemia este decelată atât în etapele precoce, cât și pe durata evoluției lupusului eritematos sistemic și cum că această complicație se presupune a fi un predictor al activității bolii și lezării organice [11, 16, 18].

Chiar și la momentul actual, când prin utilizarea criteriilor de diagnostic și evaluarea activității bolii prin instrumente validate au fost elucidate mai multe aspecte ce țin de afectarea sistemului hematologic în contextul evolutiv al LES, această problemă rămâne o provocare pentru clinicieni, deoarece surprinderea precoce a dezechilibrelor hematopoietice este un moment extrem de subtil și suscită experimentarea și dotarea respectivă a specialistului examinator [9, 12, 21].

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

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

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

### **Obiectivele studiului:**

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

**Metodologia cercetării.** S-a fundamentat pe tehnici moderne: anchetarea, examinarea clinică a pacienților, investigații paraclinice, cercetări speciale (determinarea nivelurilor feritinei, eritropoietinei, Fe seric), procedee statistice.

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

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

**Semnificația teoretică.** Prin evidențierea particularităților clinico-evolutive ale sindroamelor hematologice prezente în contextul evolutiv al LES studiul a contribuit la formarea viziunii complexe în abordarea diagnostică și terapeutică a pacienților cu anemie din Republica Moldova. Studiul a emis ideea că identificarea precoce și subclinică a unor sindroame hematologice la bolnavii suferinzi de lupus este de o importanță deosebită în practica medicală, pentru că astfel se pot opera corectivele necesare în conduita acestor bolnavi.

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

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

**Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:**

- Metodologia de evaluare a pacientului cu afectarea sistemului hematopoietic în lupusul eritematos sistemic se cere fundamentată pe analiza particularităților de evoluție clinică la diferite etape ale maladiei.

- SLAM s-a prezentat drept un instrument util de evaluare a activității LES, deoarece include indicii ce relevă modificările hematologice

- Testele hematologice se cer operate în raport cu toți pacienții cu lupus eritematos sistemic pentru a surprinde precoce și a stabili tipul de anemie dezvoltat

- Evaluarea calității vieții conform chestionarului generic validat - SF-36 este utilă și indicată bolnavilor cu LES.

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

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Rezultatele cercetării au fost raportate la diferite foruri de nivel național și internațional: Săptămîna a 31-a Uniunii Medicale Balcanice (Grecia, 2010); Conferința științifico-practică Mold Medizin & MoldDENT, Chișinău, 2010, Conferința a 8-a Europeană în Lupus (Porto, Portugal 2011); VI-eme Congres Africain de Rheumatologie (Algiers, Algeria, 2011); Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău 2010, 2011); 18-eme Session Scientifique Des Journees Medicales Balkaniques (Varna, Bulgarie, 2011).

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

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

**Volumul și structura tezei.** Lucrarea este expusă pe 120 pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, revista literaturii, 3 capitole, concluzii și recomandări practice, indicele bibliografic citează 188 de surse literare. Teza este ilustrată cu 26 tabele, 20

figuri, 4 anexe. Rezultatele obținute au fost relatate în 20 publicații științifice, 3 certificate de inovator.

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

## CONȚINUTUL TEZEI

### 1. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ȘI PARTICULARITĂȚILE HEMATOLOGICE (REVISTA LITERATURII)

În pofida faptului că implicarea sistemului hematopoietic în LES este în vizorul specialiștilor, până la moment nu există un standard de investigații pentru diagnosticul acestei patologii. O serie de explorări clinice și de laborator sunt aplicate pentru a sprijini evaluarea clinică a pacientului cu anemie. Potrivit cercetărilor recente au fost recunoscute cel puțin trei mecanisme imunopatogenice de bază care sunt implicate în patologia hematologică în cadrul LES așa ca *vasculopatia*, hiperproducerea de *autoanticorpi* și generarea de *mediatori ai inflamației*. Cu maximă atenție au fost analizate studiile consacrate lupusului ce asociază dezechilibre hematologice, urmărind procedeele de evaluare la care se apelează pentru a comensura parametrii sindromului antifosfolipidic, afectarea renală și a sistemului nervos, care se presupun drept factori de risc ce asociază dezvoltarea sindroamelor hematologice în LES, caracteristicele lupusului. Din cele analizate autoarea și-a desemnat ipoteza de lucru a viitorului studiu prin care se va concentra pe estimarea scorurilor de evaluare a activității bolii, a însemnelor de lezare organică, inclusiv a sistemului hematopoietic la bolnavii lupici.

### 2. MATERIALUL ȘI METODELE DE STUDIU

În conformitate cu obiectivele investigaționale dintr-un total de 110 pacienți cu lupus eritematos sistemic confirmat, 87 dintre care s-au conformat criteriilor de diagnostic pentru LES emise de Colegiul American de Reumatologie (American College of Rheumatology – ACR, Hochberg M., 1997), ei constituind lotul de studiu de bază.

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

Pacienții au fost evaluați prin cercetări generale și speciale. Evaluările generale au presupus anchetarea, examenul clinic standard, antropometria pentru aprecierea indexului masei corporale. Cercetările de laborator clinice și biochimice au inclus: glicemia, urograma, ureea, creatinina, spectrul lipidic (Ch, LDL-Ch, HDL-Ch, TG), C3, C4, complexe imune circulante, proteina C-reactivă și factorul reumatoid. Investigațiile speciale au vizat aprecierea activității bolii,

aADNdc, hemoglobina, leucocite, limfocite, trombocite, VSH, hematocritul, Fe seric, feritina serică, aprecierea nivelului eritropoietinei și evaluarea calității vieții.

**2.1. Instrumentele de evaluare a lupusului eritematos sistemic aplicate.** Evaluarea criteriilor de implicare a sistemului hematologic în lupus a operat prin indicele de măsurare a activității bolii - **SLAM (Systemic Lupus Activity Measure)**, aplicabil pentru patologia hematologică, ce reflectă 23 parametri clinici și 7 de laborator, prezenți pe parcursul lunii precedente și atribuite LES. Aceștia au fost evaluați în puncte, scorul acestui instrument variind de la 0 la 20 puncte, SLAM, fiind considerat preferabil versus SLEDAI la aprecierea anemiei în cadrul lupusului.

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

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

Anticorpilor anticardiolipinici, izotipurile IgG și IgM, s-au cercetat prin metoda imunoenzimatică, rezultatele fiind notate în unități internaționale GPL (G - phospholipid) și MPL (M - phospholipid).

*Evaluarea globală a activității bolii* a fost efectuată atât de doctor, cât și de pacient prin aplicarea Scării Analogice Vizuale – Vizual Analogue Scale (VAS).

**2.2. Metodele de procesare statistică utilizate.** Datele obținute în urma investigațiilor de program au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminatorie. Gradul de concludență a relațiilor corelative dintre parametrii evaluați s-a estimat după coeficientul de corelație R [12].



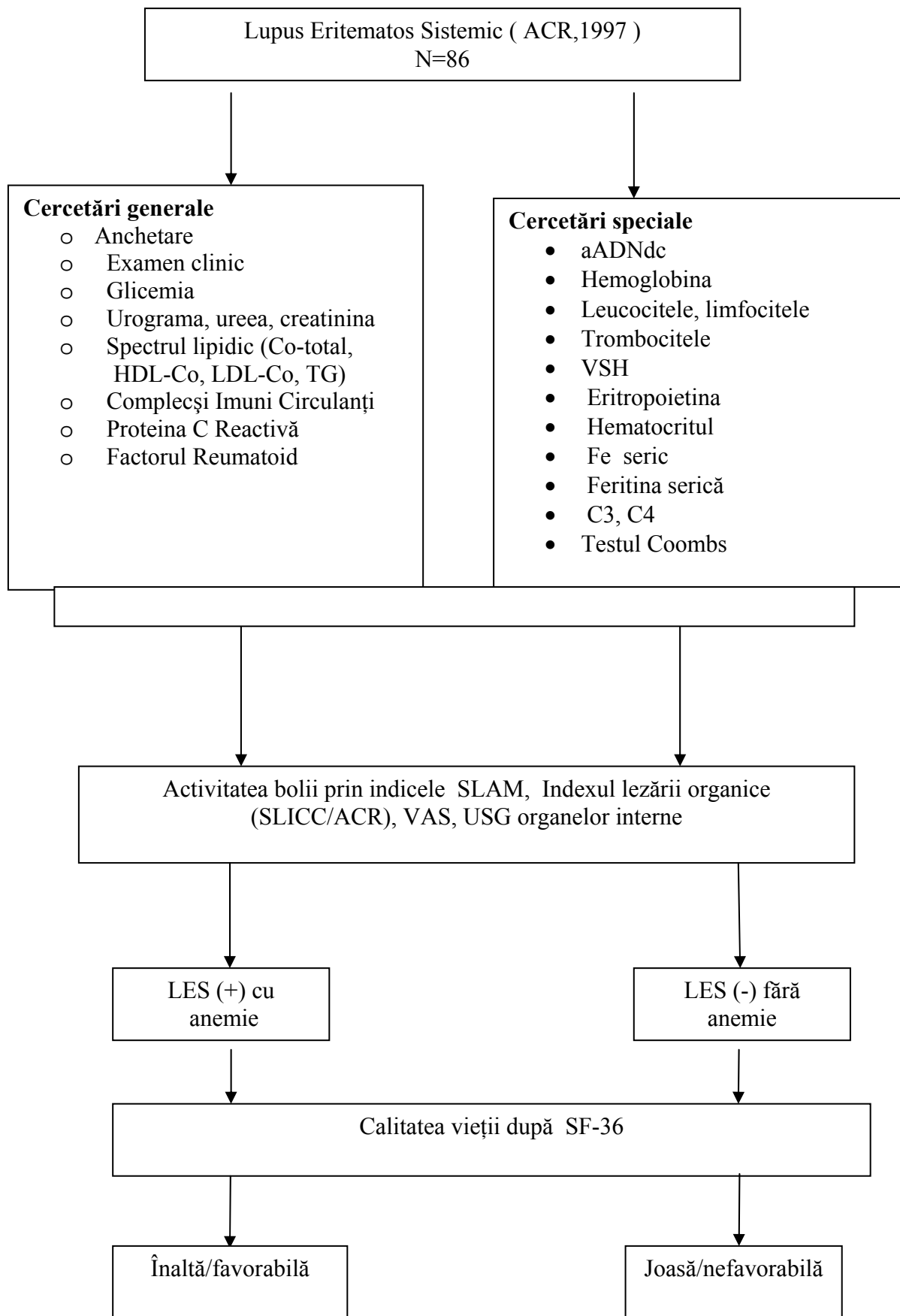


Fig. 2.1. Design-ul studiului

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

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

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

Semnele clinice apărute simultan sau succesiv prin prezența cantitativă a diferitor caractere specifice lupusului stabilite conform criteriilor de diagnostic, inclusiv cele anamnestice [5] sunt redată în tabelul 3.1.

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

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

Datele din tabel denotă, că cele mai frecvente manifestări clinice înregistrate în lotul de studiu au fost erupțiile cutanate de pe față - în 89.5%, urmate ca incidență de artrite/artralгии 86.0% și fotosensibilitate - la 65.1% din cazuri. De notat că fotosensibilitatea are afinitate sezonieră - apărerea în lunile martie, aprilie, mai. Este un simptom tranzitoriu, de aceea trebuie cercetat cu acuratețe pentru a-l valorifica. Ulcerațiile orale au fost determinate la din 41.8%

pacienți. De notat că afectarea mucoaselor a variat de la afte nedureroase, vasculită până la necroze tisulare. Dintre serozitele atestate de consemnat efuzia pleurală, prezentă la 14 (16.3%), efuzia pericardială s-a depistat la 7 (8.1%) pacienți. În mod special ne-au preocupat modificările hematologice, identificate la peste jumătate de pacienți din lotul de studiu. Cele mai frecvente dezordini de acest gen au fost limfopenia, leucopenia și anemia, trombocitopenia, atestate la 1/3 din cazuri. Cercetările paraclinice au pus în evidență modificări imunologice la toți pacienții examinați. Astfel, anticorpii anti-ADN-dublu catenar au fost detectați la 72.9 %, factorul antinuclear - la 83 (96.5%) din pacienții examinați prin această metodă. Analizând frecvența de depistare a anticorpilor antifosfolipidici și a reacției Wasserman fals pozitive, am dedus un diapazon diferit – 26.7 % și, respectiv, 1.1% pacienți.

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

Rezultatele obținute sunt reflectate în tabelul 3.2.

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

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

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

Din cele analizate am dedus un moment semnificativ - insolația, care a declanșat lupusul eritematos sistemic, s-a manifestat a fi protectivă pentru afectarea sistemului hematopoietic pe

parcursul bolii. Tulburările hormonale s-au dovedit implicate activ în declanșarea lupusului în general, dar în cazul studiului nostru LES s-a instalat la 5 femei aflate în menopauză, astfel că datele sunt necompetitive pentru concluzii.

Vaccinarea ca factor provocator în declanșarea lupusului eritematos sistemic a fost raportată în literatura de specialitate. Am depistat și noi asemenea cazuri - câte o pacientă din ambele loturi au dezvoltat LES după vaccinarea cu ACDS. Nu ne putem pronunța vizavi de cercetările [15] care au descris sarcina și lactația ca factor declanșator al bolii, deoarece printre pacienții examinați de noi nu am avut astfel de cazuri.

Am fost interesați să analizăm activitatea bolii și indicele lezării după rata diferitor categorii de VSH. Amintim că VSH s-a apreciat ca fiind de elevare medie la 12-30, moderată – la 30-50 moderat și drept accelerare marcată, la peste de 50 mm/oră. ( Tabelul 3. 3.)

Tabelul 3.3. Activitatea bolii și indicele lezării pe fondul diferitor categorii de accelerare a vitezei de sedimentarea hematiilor și ale reactivității anticorpilor anti ADN-dc

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

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

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

### **3.2. Parametrii și caracterele celor două loturi de pacienți cu LES analizați în dependență de prezența anemiei**

Continuând cercetarea, am insistat să analizăm minuțios diferitele tipuri de anemii ce anunță afectările sistemului hematopoietic în LES. Anemia, dar și alte dereglări ale sistemului hematologic, cum ar fi leucopenia, limfopenia, trombocitopenia, constituie o provocare pentru

clinicieni, din motivul că acestea ar putea fi atât manifestarea directă a LES, cât și un răspuns  
secundar la tratamentul administrat. Evaluarea acestor pacienți se face prin prisma următoarelor

Pacienții cu maladii cronice inflamatorii, de regulă, dezvoltă anemia bolii cronice, o anemie normo- sau hipocromă de gravitate medie/moderată, însă patogenia acesteia rămâne obscură.

Aprovizionarea insuficientă cu celule hematopoietice a Epo, împreună cu rezistența lor la proliferare constituie un important mecanism în bolile autoimune [18, 7].

Ne-am ghidat apoi spre coroborarea parametrilor clinici ai pacienților cu lupus eritematos sistemic în dependență de prezența diferitor tipuri de anemii, iar datele acumulate sub acest aspect sunt redate în tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. Parametrii clinico-demografici ai pacienților cu LES raportați la prezența anemiei bolii cronice, M±m

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

Din datele prezentate rezultă, că 34 din cei 59 pacienții examinați au prezentat semne încadrabile în entitatea definită ca anemia bolii cronice (ABC), stabilită conform unor criterii validate pentru cercetări [1, 5]. Ulterior am decis să evaluăm variabilele LES la pacienții fără anemie și la cei cu anemia bolii cronice. Astfel, în lotul fără anemie vârsta medie de debut al bolii a fost de 34 ani, la pacienții cu ABC acest indice a fost ceva mai înalt, constituind 37 ani ( $p > 0.05$ ). La pacienții cu ABC vechimea bolii a fost mai mare decât la cei fără anemie. Prin urmare, instalarea sau accentuarea anemiei se produce în corelație cu durata bolii. Conform activității bolii, apreciată după indicele SLAM, s-a observat că pacienții cu anemia bolii cronice au prezentat și o activitate a bolii mai înaltă ( $22.6 \pm 1.94$  puncte), iar pacienții la care anemia a fost absentă în cadrul lupusului eritematos sistemic, au prezentat procese de activitate mai joasă ( $15.8 \pm 2.01$  puncte),  $p < 0.05$ . Analiza valorilor deduse pentru indexul lezării organice - SLICC a pus în evidență cifre mai elevate la pacienții cu anemia bolii cronice ( $1.6 \pm 0.33$  puncte), calificat ca indice de lezare organică mediu comparativ cu grupul I, în care SLICC a fost mult mai redus -  $0.5 \pm 0.11$  puncte și s-a calificat ca afectare organică insemnificativă sau absentă.

La evaluarea parametrilor de calitate a vieții pacienților prin SF-36 am constatat la grupul I valori înalte ale acestui scor ( $61 \pm 1.61$  puncte), de vreme ce la pacienții cu anemia bolii cronice acesta a înscris doar  $41 \pm 3.92$  puncte, care, apreciate conform chestionarului, indică o calitate a vieții clar diminuată.

Conform obiectivelor trasate, am procedat și clasarea graduală a anemiilor, apreciate după nivelul hemoglobinei [1]. Datele noastre au pus în evidență pentru nivelul de hemoglobină variații largi - de la 68 până la 110 g/l. Am considerat oportun să stratificăm nivelul

apariția afecțiilor hematologice, cât și după instalarea lor, se poate reduce semnificativ incidența, prevalența, complicațiile și mortalitatea prin boli ale sistemului hematopoietic.



statistic semnificativă între Epo și feritină la nivelul de încredere de 99,0%. Statistica  $R^2$  indică faptul, că modelul echipat explică 39,4% din variabilitatea Epo. Coeficientul de corelație este egal cu 0,63, indicând o relație medie între variabilele comparate. Majorarea nivelului feritinei se corelează strict moderat cu diminuarea eritropoietinei, de aceea în abordarea anemiei bolii cronice se va căuta o corelare reciproc dependentă a eritropoietinei cu nivelul feritinei serice, care poate deveni punct de reper în diagnosticul diferențial între anemia bolii cronice și anemia fierodificitară.

### **3.5. Factorii de risc pentru dezvoltarea manifestărilor hematologice la pacienții cu LES**

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

Cuantificarea riscurilor prezentate de bolnavele cu LES, putem consemna prezența ponderală a sindromului antifosfolipidic, livedo reticularis, vasculitelor cutanate, a consumului tabagic, apoi și impactul dozei cumulative de glucocorticosteroizi de > 10 g și afectarea renală, care sunt mai frecvent constatate în contextul lupusului hematologic, decât la cei fără afectarea hemului. În plus, hipertensiunea arterială sistemică s-a prezentat ca un potențial factor de risc independent pentru dezvoltarea sindroamelor hematologice, în particular și a anemiei.

### **3.6. Cercetarea relațiilor de sezonalitate ale lupusului**

Cu acest scop am decis să suprapunem activitatea bolii cu o serie de factori predictivi așa ca acțiunea razelor ultraviolete (UV). Am analizat declinația soarelui după anotimpuri în emisfera nordică de unde face parte și Republica Moldova. Și unde intensitatea razelor ultraviolete este maximă din octombrie până în martie, minimele se înscriu în perioada – 25-20 în decembrie și ianuarie, din jumătatea a doua a lunii martie până la începutul lunii septembrie și scăderea intensității 5-25 nm. Radiațiile UV sunt cele mai importante ca exercițiu asupra pielii, invocând eritemul cutanat în formă de fluture, erupții cutanate pe ariile descoperite ale corpului – gât, umeri și brațe. Am divizat pacienții internați în staționar după anotimpuri (Figura 3.5).



intarescosă doar 1 din 10 cazuri. Așadar, drept ipoteză considerăm că anemia, dar mai cu seamă tipul anemiei - anemia feriprivă, hemolitică sau cea din cadrul bolilor cronice, se asociază cu afectarea hematologică la pacienții cu lupus. Datele noastre reflectă că tipurile de anemie au fost diferite în ambele loturi.

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

### 3.8. Evaluarea calității vieții pacienților suferind de lupus

Pacienții din studiul nostru au fost cercetați prin SF-36 – un instrument recent validat în Republica Moldova, care reprezintă o formă scurtă, ușor de aplicat și deci utilizat la scară largă ca instrument generic de evaluare a calității vieții. Chestionarul a fost aplicat pentru toți pacienții incluși în studiu. Prin rezultatele de aplicare a SF-36 pacienții au fost divizați în cei cu și fără diminuarea calității vieții (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Evaluarea cantitativă a calității vieții prin chestionarul SF-36 la pacienții cu lupus eritematos sistemic (M±m)

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

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

### 3.9. Prognozarea incidenței și a prevalenței lupusului eritematos sistemic.

În perioada anilor 2005-2010 incidența LES în populația adultă a avut o tendință de majorare de la 5,0 până la 5,9 cazuri la 100 mii persoane adulte. Întru confirmarea la cele

#### **4. AFECTAREA SISTEMULUI HEMATOPOIETIC ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC INTERPRETATĂ PRIN PRISMA VIZIUNILOR MODERNE (DISCUȚII)**

Recunoașterea manifestărilor hematologice la etapele inițiale ale bolii lupice rămâne în continuare o provocare pentru clinicieni. Atunci când este vorba de o boală corectă a sindroamelor hematologice la cele cauzate de boala de bază sau la cele care se pot prezenta drept reacție la suportarea unei boli cronice și incurabile, la reacțiile adverse la medicamente sau la unele dereglări metabolice, rămâne a fi dilemă de ordin de diagnostic [ 8, 13, 20 ]. Din motive că fiziopatologia acestor manifestări clinice nu este pe deplin elucidată, acestea nu pot fi fără echivoc atribuite anemiilor. Un moment important și o problemă cu evoluție dificilă sunt manifestările subclinice ale implicării sistemului hematopoietic în LES, care necesită depistarea precoce și intervenție terapeutică graduală cu scopul amendării ulterioare a disabilității pacienților. În această ordine de idei se impune lipsa unui consens în aplicarea diverselor teste hematologice cu potențial variat de sensibilitate. În absența unui standard de diagnostic și potențiali biomarkeri specifici pentru afectarea hematologică, numeroase explorări serologice și investigații de laborator sunt folosite pentru a sprijini diagnosticul clinic. Confirmarea acestei situații se regăsește și în rezultatele studiului nostru.

Datele estimate de noi la pacienții cu anemie au coincis cu cele relatate în literatură și invocă necesitatea perfecționării explorării precoce, inclusiv prin sensibilizarea medicilor reumatologi, conlucrarea cu medicii de familie, specialiștii hematologi etc. Doar astfel se va favoriza depistarea timpurie a bolii și se va miza pe menținerea unei bune calități a vieții.

În studiul nostru relevanța anemiei (independent de cauza ei) s-a estimat ca fiind un factor de prognostic pe termen scurt (activitatea bolii) și pe termen lung (indexul lezării) pentru evoluția bolii.

Datele noastre coincid cu cele raportate de [13] și relevă că anemia este strict asociată cu activitatea bolii și indexul lezării organice atât în debutul bolii, cât și pe parcursul ei; această asocieră, fiind chiar mai strânsă decât cea cu anticorpii anti ADN-dc. Mai mult ca atât, anemia este asociată cu câteva manifestări clinice, inclusiv, dar nu limitând, la cele ce reflectă o maladie mai severă așa ca implicarea neuropsihiatrică sau renală. În ideal, biomarkerii trebuiesc standardizați și vast aplicați, mai ales că determinarea Ht este un test simplu și accesibil, poate fi considerat un indicator ieftin pentru evoluția bolii și permite clinicienilor să anticipe consecințele intermediare și de lungă durată al bolii [12].

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

### **Concluzii:**

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

***Soluționarea problemei științifice care constă în evidențierea tipurilor de anemii la pacienții cu lupus eritematos sistemic, cu elucidarea rolului eritropoietinei în patogenia anemiei bolii cronice, a fost realizată pe deplin, fapt ce a permis formularea unor **recomandări practice** propuse specialiștilor diverselor structuri, după cum urmează:***

1. Evaluarea clinică a pacienților cu lupus eritematos sistemic de către medicul de familie va viza cercetarea clinică, inclusiv starea pacienților prin VAS. Manifestările hematologice sunt o componentă frecventă a tabloului clinic în lupusul eritematos sistemic și se exprimă prin afectarea sistemului hematopoietic, indicatorii căruia ar trebui cercetați minuțios la toți pacienții cu lupus eritematos sistemic, fapt pentru care trebuie să fie sensibilizați specialiștii ce abordează acestei patologii.
2. Pentru aprecierea severității bolii, prognozarea complicațiilor, inclusiv instalarea patologiei hematologice, se impun ca teste oportune pentru evaluarea gradului de activitate a bolii indicele SLAM și pentru lezarea organică indicele SLICC.

3. În algoritmul de evaluare a LES, îndeosebi la pacienții de vârstă tânără am aplicat teste hematologice pentru diferențierea anemiei bolii cronice nivelul crescut de feritină și scăzut de eritropoietina, titrarea hemoglobinei, Fe seric, leucocitelor, limfocitelor, trombocitelor, măsurarea VSH pentru depistarea modificărilor hematologice precoce în lupus eritematos sistemic.
4. Examinarea pacientului de către reumatolog și hematolog, adițional la evaluarea primară, a presupus cercetarea următoarelor domenii: stabilirea diagnosticului hematologic și atribuirea sindroamelor ca fiind declanșate de lupusul eritematos sistemic, evaluarea severității de afectare a sistemului hematopoietic, examinarea clinică sau paraclinică oportună pentru fiecare sindrom hematologic în parte.

#### **BIBLIOGRAFIE**

1. Corcimaru I. Hematologie. Chișinău: Tipografia centrală, 2007, p 28-49.
2. Giannouli S, et al. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. In: Ann Rheum Dis 2006; 65:p. 144–148.
3. Hebert LA, et. al. Effect of recombinant erythropoietin therapy on autoimmunity in systemic lupus erythematosus. In: Am J Kidney Dis 1994, p. 24:25–32.
4. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology. Criteria for the Classification of Systemic Lupus erythematosus. În: Arthritis and Rheum, 1997, vol.40, p.1725.
5. Elena Samohvalov. Anemia bolii cronice în lupus eritematos sistemic. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Chișinău, 2012, Nr.1(33), p. 181-187.
6. Keeling DM, Isenberg DA. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Blood Rev 1993, 7:p.199–207.
7. Kokori S.I., Ioanidis J.P., Voulgarelis M. Autoimmune hemolytic anemia in patient with systemic lupus erythematosus // In: Am.J.Med. -2000, -Vol. 108, № 3. - p.198-204.
8. Kokori IG, et al. Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. In: Am J Med 2011, -Vol. 115, № 7. - p.19-24.
9. Krantz SB. Erythropoietin and the anaemia of chronic disease. In: Nephrol Dial Transplant 1995, 10:p.10–17.
10. Krantz SB. Erythropoietin. In: Blood 1991, 77:p.419–34.
11. Locatelli F, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. In: Nephrol Dial Transplant 2004, 19(Suppl. 2):p. 1–47.
12. Michael SR, Vural IL, Bassen FA. The hematological aspects of disseminated (systemic) lupus erythematosus. In: Blood. 1951, p.1059–72.
13. NG W.L. Chu C.M., Wu A.K. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. In: QJM, 2006, vol. 99, p.37-47.

14. Rahman A., Isenberg D. Systemic Lupus Erythematosus. In: NEJM, 2008, vol. 358, Nr.9, p.929-939.
15. Rivero SJ, Diaz-Jouanen E, Alarcon-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus: clinical, diagnostic, and prognostic significance. In: Arthritis Rheum 1978, 21: p.295–305.
16. Samohvalov E. Particularitățile lupusului eritematos sistemic asociat cu anemii. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol. III, p. 146-151.
17. Schett G., Firdas U., Fureder W. Decreased serum erythropoietin and its relation to anti-erythropoietin antibodies in anaemia of systemic lupus erythematosus. In: J Rheumatol., 2001, vol. 40:p.424-431.
18. Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. In: Rheumatology 2003, p.42:230–4.
19. Toloza S., Uribe A. G., McGwin G. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. In: Arthritis and Rheum, 2004, vol. 50, p. 3947-3957.
20. Vila LM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. In: Arthritis Rheum , 2006, vol. 55, p. 799–806.
21. Vila L.M., Alarcon G.S., McGwin G. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXIX. Elevation of erythrocyte sedimentation rate is associated with disease activity and damage accrual. In: J Rheumatol, 2005, vol. 32, p. 2150-2155.
22. Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. In: Ann Rheum Dis 2000, 59:p. 217–22.

23.

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

- **Articole în reviste naționale:**

1. **E. Samohvalov.** Aspecte clinico-paraclinice ale modificărilor hematologice în lupus eritematos sistemic. În: Curierul Medical. Chișinău, 2012, Nr.3 (327), p. 298-302. Categoria B.
2. **Elena Samohvalov.** Anemia bolii cronice în lupus eritematos sistemic. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Chișinău, 2012, Nr.1(33), p. 181-187. Categoria B.
3. **Elena Samohvalov.** Spectrul anemiilor în lupus eritematos sistemic la femei. În: Curierul Medical. Chișinău, 2012, Nr.2 (326), p. 19-22. Categoria B.



4. **Samohvalov E.** Particularitățile lupusului eritematos sistemic asociat cu anemii. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol. III, p. 146-151. Categoria C.
  5. **E. Samohvalov**, și a. Particularitățile formelor de anemii în cadrul lupusului eritematos sistemic. În: Curierul Medical. Chișinău, 2012, Nr.3 (327), p. 302-303. Categoria B.
  6. Irina Cudelina, **Elena Samohvalov** și a. Dereglările hematologice în lupus eritematos sistemic. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol. III, p. 152-158. Categoria C.
  7. **Elena Samohvalov.** Aplicarea criteriilor sindromului antifosfolipidic obstetrical. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2010, vol. III, p. 86-91. Categoria C.
  8. Ala Soroceanu, Lucia Mazur-Nicorici, Vitalie Lisnic, Sergiu Soroceanu, **Elena Samohvalov**, Minodora Mazur. Aplicarea criteriilor neuropsihiatrice ACR, 1999 în lupusul eritematos sistemic. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2010, vol. III, p. 83-86. Categoria C.
  9. **Elena Samohvalov**, Lucia Mazur-Nicorici și a. Particularitățile evoluției sindromului antifosfolipidic obstetrical la pacientă cu anamnestice agravat. Caz clinic. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2010, vol. III, p. 92-93. Categoria C.
- **Articole în reviste internaționale:**
    10. Mazur M, **Samohvalov E.**, Mazur-Nicorici L., Vetrila S. Systemic lupus erythematosus associated with anemia. In: Archives of the Balkan Medical Union. The Official Journal of the Balkan Medical Union. Chisinau, 2011, vol. 46, number 4-supplement, p.51-54.
  - **Teze ale comunicărilor științifice internaționale:**
    11. **Samohvalov E.** Particularities of anaemia in patients with systemic lupus erythematosus. In: Scripta Scientifica Medica. Varna, Bulgaria, 2011, volume 43 (6), O-60 p. (6)-51.
    12. Mazur M, A. Soroceanu, L. Mazur-Nicorici, **E. Samohvalov**, și a. Neuro-ophtalmological manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Scripta Scientifica Medica, Varna, Bulgaria, 2011, volume 43 (6), O-13 p. (6)-27-28.
    13. Mazur M., **Samohvalov E.**, Soroceanu A., Mazur-Nicorici L. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. In: LUPUS. An International Journal, Porto, Portugal, 2011, Vol. 20, nr. 4, p. 173.
    14. L. Mazur-Nicorici, **E. Samohvalov**, A. Soroceanu, S. Vetrilă, M. Mazur. Particularities du LES en Europe du Sud-Est – Republique de Moldavie. Dans: VIeme congres Africain de Rheumatologie. Algiers, Algeria, 2011, ve.27, p. 85.

15. **E. Samohvalov**, M. Mazur, A. Soroceanu, Mazur-Nicorici L. L'activite genital chez les femmes lupique durant la grossesse. Dans: VIeme congres Africain de Rheumatologie. Algiers, Algeria, 2011, sa.14, p. 96-97.
16. Mazur-Nicorici Lucia, **Samohvalov Elena**, și a. Quality of life and Socio-Economic Status in patients with Systemic Lupus Erythematosus. Dans: VIeme congres Africain de Rheumatologie, Algiers, Algeria, 2011, sa.16, p. 98.
17. Mazur Minodora, Snejana Vetrilă, Alexandra Grejdieru, Ala Soroceanu, **Elena Samohvalov**, Lucia Mazur-Nicorici. Particularities of evolution of systemic lupus erythematosus associated with anaemia. In: 31st Balkan Medical Week. Athens, Greece, 2010, p. 0109.
18. Mazur Minodora, **Samohvalov Elena**, și a. Creation of institutional registry with clinical and serological data. In: 31st Balkan Medical Week. Athens, Greece, 2010, p. 31.
19. M.Mazur, O.Darciuc, L.Mazur-Nicorici, **E.Samohvalov**. Autoimmune thyroiditis in SLE. In: 7th international congress on autoimmunity, Liubleana, Slovenia, 2010, nr. 70.

**Lucrări metodico-didactice:**

• **Ghiduri:**

20. **Samohvalov Elena**. Schimbările hematologice în lupusul eritematos sistemic. În: Lupusul eritematos sistemic. Ghid esențial. Chișinău, 2011, p. 88-97.

**Certificate de inovator:**

- 1.Certificat de inovator: Indicele SLAM – indicele de măsurare a activității bolii în evaluarea criteriilor hematologice ale lupusului eritematos sistemic. Nr. 4991. Data implementării 03.2011
- 2.Metodă de evaluare a calității vieții prin SF-36 (Short-Form) la pacienții cu anemie în lupus eritematos sistemic. Nr.4992. 03.2011
- 3.Determinarea nivelului eritropoietinei un predistinat pentru depistarea anemiei bolii cronice. Nr. 4993. 03.2011

## ADNOTARE

Samohvalov Elena, „Spectrul anemiilor în lupusul eritematos sistemic la femei”, teză de doctor în medicină, Chișinău, 2012. Lucrarea este expusă pe 120 pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, revista literaturii, 3 capitole, concluzii și recomandări practice, indicele bibliografic citează 188 de surse literare. Teza este ilustrată cu 26 tabele, 18 figuri, 5 anexe. Rezultatele obținute au fost relatate în 20 publicații științifice, 3 certificate de inovator.

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

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

## -РЕЗЮМЕ

Самохвалова Елена, “Спектр анемий при системной красной волчанке у женщин”. Диссертация на соискание научной степени доктора медицины. Кишинэу, 2012. Работа представлена на 120 страницах основного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографии, включающей 188 источника, 5 приложений, иллюстрирована 26 таблицами и 18 рисунками. Полученные результаты были опубликованы в 20 научных работах, 3 новаторских сертификата. **Ключевые слова:** системная красная волчанка (СКВ), инструменты для оценки заболевания, гематологические тесты, факторы риска, анемия хронического заболевания, качество жизни. **Область исследования:** ревматология. **Цель и задачи исследования:** изучение особенностей клинической картины, активности заболевания при помощи SLAM и выявления диагностической значимости параклинических параметров у больных СКВ и анемией, оценка диагностического значения уровня ферритина и эритропоэтина для диагностирования анемии хронического заболевания у исследуемых пациентов, контурирование различных форм анемий и их сопоставления с уровнем активности и спектром органических поражений, определение качества жизни у больных с СКВ и анемией. **Методология научного исследования:** в данном исследовании были применены следующие методы исследования: анкетирование, клиническое обследование, параклинические исследования, специальные методы исследования, инструменты для определения эволюции заболевания, гематологические лабораторные тесты, статистическая обработка. **Научная новизна:** в ходе аналитического исследования установлены общие особенности клинической и параклинической картины у больных с СКВ, ассоциированной с анемией. Новой инициативой было применение специфического инструмента SLAM, так же спектр анемий был прослежен с помощью классических показателей – Hb, Ht, VSH и современного теста – эритропоэтина. **Теоретическая и практическая значимость работы:** результаты исследования показали достоверность и информативность современных методов оценки состояния пациентов с анемиями при СКВ в Республике Молдова. **Прикладная значимость:** проведённое исследование предложило прототип интегральной модели обследования пациентов с гематологическими нарушениями, посредством определения особенностей клинико-динамических проявлений анемий при СКВ, инструментов для оценки, гематологических тестов и определение качества жизни. **Внедрение в практику:** результаты исследований нашли применение в процессе подготовки студентов на кафедре Внутренних болезней N3, Университетской клиники Гос Мед Университета «Н.А.Тестемицану» и в повседневной практике IV-го отделения Института Кардиологии.

## SUMMARY

Samohvalov Elena, "Spectrum of anemias in systemic lupus erythematosus at women". Doctoral degree thesis in medicine, Chisinau, 2012. The thesis contains introduction, literature review, 3 chapters, conclusions and practical recommendations, it is presented on 120 pages of typed text, illustrated with 26 tables and 18 diagrams, reference list quotes 188 sources and 5 appendices. The results of the thesis were published in 20 scientific works, 3 innovator certificates.

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

**SAMOHVALOV ELENA**

**SPECTRUL ANEMIILOR ÎN LUPUS ERITEMATOS  
SISTEMIC LA FEMEI**

**14.00.06 - CARDIOLOGIE ȘI REUMATOLOGIE  
(REUMATOLOGIE)**

Autoreferatul tezei de doctor în medicină

---

Aprobat spre tipar : 29.05.2012  
Hârtie ofset. Tipar ofset.  
Coli de tipar.: 1.0

Formatul hârtiei 60x84 1/16  
Tiraj 60 ex.  
Comanda nr. 1432

---

Patentar Marchina Aliona  
cod fiscal: 961909890313  
mun. Chișinău, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., 200  
servicii de copiere, multiplicare și legatul cărților  
tel: 74 05 75