

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.5-002.525.2 (043)

SADOVICI-BOBEICĂ VICTORIA

EXPRESIA CUTANATĂ ÎN EVOLUȚIA LUPUSULUI
ERITEMATOS SISTEMIC

321.04 REUMATOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2017

Teza a fost elaborată la Departamentul Medicină Internă, Disciplina Medicină internă-semiologie al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Conducător științific:

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

Referenți oficiali:

GROPPA Liliana – dr. hab. șt. med., profesor universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

GHINDĂ Serghei – dr. hab. șt. med., profesor cercetător, IMSP Institutul de Pneumofiziologie „Chiril Draganiuc”

Componența Consiliului științific specializat:

MATCOVSCHI Sergiu – Președinte, dr. hab. șt. med., profesor universitar

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

REVENCO Ninel – dr. hab. șt. med., profesor universitar, IMSP Institutul Mamei și Copilului

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

MUȘET Gheorghe – dr. hab. șt. med., profesor universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

CIOBANU Nicolae – dr. hab. șt. med., profesor cercetător, IMSP Institutul de Cardiologie

Susținerea va avea loc la 13 aprilie 2017, ora 14:00, în ședința Consiliului științific specializat D 50.231.04-01 din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu” (Republica Moldova, or. Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165), etajul 2, sala de conferințe 205.

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IP USMF „Nicolae Testemițanu” (MD 2025 , str. Nicolae Testemițanu 29, mun. Chișinău) și pe pagina web a CNAA (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 10 martie 2017.

Secretar științific al Consiliului științific specializat:

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Stamati Adela

Conducător științific:

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Mazur Minodora

Autor:

Sadovici-Bobeică Victoria

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor [1]. Conform datelor Biroului Național de Statistică, în Republica Moldova incidența LES a fost de 94 de cazuri pentru anul 2014, iar prevalența a reprezentat 21,2 cazuri la 100 mii de locuitori [2].

Tabloul clinic al bolii variază de la manifestări ușoare (artrite, manifestări cutanate) până la afectări severe de organe și sisteme cum ar fi sistemul nervos central, afectare renală și neurologică [3,4]. Afectarea cutanată, ca și frecvență a implicării organice, este a doua manifestare a lupusului, prezentă la 93% dintre pacienți pe parcursul evoluției bolii [5,6]. Cu toate acestea, importanța cercetării asupra implicării cutanate în LES a fost pusă în valoare către 2009, atunci când au fost propuse criteriile SLICC de clasificare a LES (Petri M, 2012) care au desfășurat tipurile de afectări cutanate, astfel încât dintre cele 11 criterii clinice, 4 criterii vizează implicarea tegumentară [7]. Așadar, manifestările cutanate specifice lupusului servesc drept indice important pentru diagnostic [8]. Astfel, putem concluziona că studiul implicării cutanate este important pentru diagnosticul corect și managementul adecvat al pacienților.

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Analiza sistematică a studiilor de referință a evidențiat o problemă abordată în literatura mai veche pentru prima dată – apariția leziunilor ireversibile la pacienții cu LES, cuantificate prin indexul Indexul Lezării Organice la pacientul cu LES - SLICC/ACR IL. În cohortele Hopkins (M. Petri 1998) și Gladman (2003) aceste leziuni cutanate au acumulat de la 4 la 14% din scorul total SLICC/ACR IL, fiind reprezentate de alopecie cronică cicatriceală, cicatrici extinse/paniculite și/sau ulceratii cutanate trenante [9,10]. Reieșind din cele relatate, s-a presupus importanța managementului medicamentos țintit al acestor pacienți cu scopul de a preveni instalarea leziunilor tegumentare ireversibile. Povara leziunilor tegumentare rezidă din influența asupra stării de bine a pacientului, autoaprecierii și calității vieții [11], cauzând dificultăți în adaptarea socială a individului: rușine, umilință, izolare socială, autodiscriminare, depresie și posibil comportament social negativ [12,13]. Din punct de vedere socio-economic, leziunile cutanate au o pondere importantă prin majorarea costurilor, estimate la peste 5 milioane de dolari pentru anul 2004 în SUA [14,15,16].

Cu toate că în 2014, într-un efort de omogenizare a abordării terapeutice, grupul de lucru condus de profesorul Matthias Schneider a publicat recomandările treat-to-target pentru managementul LES [17], studiul acestor recomandări nu ne-a permis să desprindem direcții certe de tratament pentru implicarea tegumentară în LES. În absența studiilor control randomizate largi, care abordează tratamentul pacienților cu LES și implicare cutanată, am analizat studii de tip transversal de domeniu. Studiul LUMINA a analizat efectul hidroxicloroquinei (HCQ) asupra diferitor aspecte ale LES, inclusiv a leziunilor cutanate, într-un studiu multiethnic retrospectiv și a decelat că utilizarea acesteia este asociată posibil cu întârzierea apariției leziunilor cutanate ireversibile [18]. Studiul nu a răspuns, însă, la întrebarea dacă administrarea hidroxiclorochinei influențează aria și extensia afectării cutanate active, fapt important în managementul pacienților cu LES. În această ordine de idei, tratamentul afectării cutanate în LES derivă din judecata și experiența medicului și alegerea terapiei se face în funcție de tipul de implicare tegumentară, aria și extensia leziunilor în raport cu severitatea și activitatea generală a bolii [19].

Din analiza celor relatate anterior, am desprins că o cercetare complexă asupra implicării tegumentare, în funcție de activitatea și severitatea LES, prin instrumente clinice validate, este indispensabil de a fi efectuată. Totodată, pentru adresarea problemei de management, am construit cercetarea ca o abordare plurală a temei și am inclus două părți distincte. Prima parte a tezei adresează o viziune aprofundată a patternului de manifestări cutanate la pacienții cu LES, atunci când a doua parte vizează managementul acestor pacienți prin prisma tratamentului medicamentos și urmărire prospectivă.

Scopul cercetării a fost evaluarea expresiei cutanate și rolul ei în evoluția lupusului eritematos sistemic pentru a elabora un model de conduită a acestor pacienți.

Obiectivele studiului:

1. Particularizarea implicărilor cutanate la pacienții cu lupus eritematos sistemic.
2. Cuantificarea activității și severității afectării cutanate prin instrumentul CLASI.
3. Evaluarea eficacității tratamentului complex, inclusiv hidroxiclorochinei, asupra implicării cutanate în lupusul eritematos sistemic.
4. Studiarea impactului implicărilor tegumentare asupra calității vieții.
5. Elaborarea unui model de management a pacienților cu lupus eritematos sistemic și implicare cutanată.

Metodologia cercetării științifice. În lucrare au fost analizate rezultatele cercetării prin prisma teoretico-științifică, în conformitate cu scopul și obiectivele propuse. Pentru realizarea studiului și îndeplinirea sarcinilor investigaționale trasate, a fost efectuat un studiu pe o cohortă de pacienți cu lupus eritematos sistemic, care au întrunit criteriile de clasificare a LES elaborate de Clinicile Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic, SLICC 2012. Cercetarea s-a bazat pe examen clinico-paraclinic, metode de laborator și instrumente clinice moderne, analizate prin procedee statistice în programele Microsoft Excel și MedCalc statistical software versiunea 12.7.0.

Designul studiului a presupus o cercetare în două etape: studiul transversal și studiul prospectiv-analitic. Cercetarea transversală a inclus descrierea unui lot de 102 pacienți cu LES stabilit. Studiul prospectiv-analitic a fost condus prin design-ul unei cercetări randomizate, cu includerea a două loturi de pacienți: lotul de cercetare L_1 a inclus 46 de pacienți tratați prin metoda modificată de tratament (tratament de bază cu hidroxiclorochină) și lotul de control L_0 a inclus 51 de pacienți tratați prin metoda tradițională de tratament (tratament de bază fără hidroxiclorochină). Evaluarea dinamică a pacienților a presupus 4 vizite efectuate pe parcursul a 12 luni: vizita de înrolare - T0, vizita la 3 luni - T1, vizita la 6 luni - T2 și vizita la 12 luni - T3.

Noutatea și originalitatea științifică: studiul se remarcă printr-o abordare plurală a problematicii implicării cutanate la pacienții cu LES și s-a desfășurat în două etape: transversală și prospectivă. Au fost cercetate particularitățile clinice și paraclinice ale pacienților cu LES și implicare cutanată prin instrumente clinice validate. O direcție nouă de cercetare a fost determinarea influenței hidroxiclorochinei asupra manifestărilor cutanate la pacienții cu LES într-un studiu prospectiv, randomizat.

Problema științifică importantă soluționată în teză. Problema științifică soluționată constă în elaborarea unui model de management personalizat al pacienților cu implicare cutanată în cadrul lupusului eritematos sistemic, ceea ce a contribuit la optimizarea conduitei acestor pacienți, în vederea aplicării ulterioare în practica clinică.

Semnificația teoretică a lucrării. Cercetarea de față prezintă câteva elemente esențiale care îi conferă un caracter profund original. Prin evidențierea particularităților afectării tegumentare la pacienții cu LES, studiul a emis prototipul algoritmului de evaluare complexă a pacienților lupici, stabilind tipurile de manifestări cutanate, instrumentele de evaluare a ariei și extensiei afectării tegumentare și estimare a calității vieții, precum și algoritmul de tratament medicamentos, valorificând abordarea holistică a pacienților, ceea ce reprezintă o importanță incontestabilă în practica medicală modernă.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele studiului, ce a inclus o analiză comparativă a instrumentelor clinice utilizate la pacienții cu LES, au argumentat validitatea și informativitatea acestora în evaluarea complexă a pacienților cu LES și implicare cutanată (SLICC, SLAM, SLEDAI, SLICC DI, CLASI, SF-8). Concomitent, cercetarea aduce o contribuție importantă în studiul eficienței și siguranței administrării hidroxiclorochinei în tratamentul manifestărilor tegumentare, studiul înscriindu-se într-o serie scurtă de studii prospective randomizate similare.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

- identificarea particularităților clinico-paraclinice și aprecierea metodologiei de evaluare și tratament a pacientului cu LES și afectare cutanată.
- valorificarea informativității aplicării indicelui de arie și extensie a lupusului eritematos cutanat pentru deciderea pronosticului și a managementului terapeutic ulterior.
- evaluarea impactului implicării tegumentare asupra calității vieții.
- elaborarea unui algoritm de evaluare și management terapeutic al pacienților cu LES și afectare cutanată.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost apreciate ca având valoare științifică și vor fi incluse în prevederile Protocolului Clinic „Lupusul eritematos sistemic”, precum și în activitatea didactică a Departamentului Medicină Internă.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetării au fost raportate la 18 conferințe naționale și internaționale:

-congrese internaționale: al XXI-lea Congres Național de Reumatologie, București, România, 2014; The 33rd Balkan Medical Week And The Days Of The Central Military Emergency University Hospital, București, România, 2014; The 9th European Lupus Meeting, Atena, Grecia, 2014; Annual European Congress of Rheumatology – EULAR, Paris, Franța, 2014; The 5th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”, Chișinău, 2014; Annual European Congress of Rheumatology – EULAR, Roma, Italia, 2015; al XXII-lea Congres Național de Reumatologie, București, România, 2015; European Respiratory Society International Congress, Amsterdam, Olanda, 2015; The 34rd Balkan Medical Week, Paris, Franța, 2015; XIX Congress of the Pan-American League of Rheumatology, Panama, Panama 2016; The 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”, Chișinău, Moldova, 2014; World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, Malaga, Spania, 2016.

-congrese naționale: Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală a Colaboratorilor și Studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2014, 2015, 2016.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința Departamentului Medicină Internă, Disciplina Medicină internă–semiologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (proces verbal nr.3 din 19.10.2016) și Seminarul Științific de Profil de Reumatologie 321.04 (proces verbal nr. 10 din 21.11.2016).

Publicații la tema tezei. Materialele studiului au fost reflectate în 45 de publicații științifice, inclusiv 7 articole în reviste recenzate, 2 publicații de autor; prezentări și comunicări rezumative la 3 conferințe științifice naționale și 15 internaționale.

Volumul și structura tezei. Lucrarea este expusă pe 115 pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări practice. Indicele bibliografic citează 203 de surse literare. Teza este ilustrată cu 23 de tabele, 45 de figuri și 9 anexe.

Cuvinte-cheie: lupus eritematos sistemic, afectare cutanată, instrumente de evaluare a bolii, indice de arie și extensie a lupusului cutanat, hidroxiclorochină, calitatea vieții.

CONȚINUTUL TEZEI

INTRODUCERE

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

1. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ȘI EXPRESIA CUTANATĂ

Acest capitol conține o sisteză a rezultatelor expuse în literatura de specialitate cu privire la epidemiologia și patogenia LES, cu o atenție deosebită asupra mecanismelor

patogenetice implicate în apariția leziunilor cutanate lupice. Sunt analizate comparativ evoluția criteriilor de clasificare a LES prin prisma afectării tegumentare și este argumentată necesitatea aplicării criteriilor noi SLICC, 2012 [7]. Afectarea cutanată în LES a fost descrisă complex, prin analiza cercetărilor recente: a fost descrise frecvența și pattern-ul implicării tegumentare lupice și au fost analizate metodele de clasificare și diagnostic al acestora. Concomitent, au fost supuse unei analize detaliate instrumentele clinice aplicate în LES, inclusiv cele ce vizează manifestările cutanate. În pofida faptului că LES este în vizorul specialiștilor, până la moment nu există recomandări standartizate referitor la tratamentul țintit al implicării cutanate în LES [17]. Totodată, a fost evidențiat că studiul eficacității HCQ în diferite prezentări clinice ale LES constituie un vector de cercetare propus de grupul de lucru condus de către prof. M. Schneider [17, 20]. Așadar, au fost elucidate ultimele cercetări asupra beneficiilor HCQ în LES, iar referitor la afectarea cutanată, în baza rezultatele cercetărilor identificate, nu am putut desprinde dovezi certe despre eficacitatea hidroxilorochinei la pacienții cu LES și implicare cutanată activă. O atenție deosebită s-a acordat publicațiilor din ultimii ani, argumentând actualitatea și necesitatea practică a studiului efectuat.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu

Pentru realizarea studiului și îndeplinirea sarcinilor investigaționale trasate, a fost efectuat un studiu pe o cohortă de pacienți cu lupus eritematos sistemic care au întrunit criteriile de clasificare a LES SLICC, 2012. Designul studiului a presupus o cercetare în două etape: studiul transversal și studiul prospectiv-analitic. Pentru asigurarea reprezentativității datelor, numărul necesar de subiecți a fost determinat prin aplicarea formulelor de calcul respective.

Cercetarea s-a derulat la Departamentul Medicină Internă, Facultatea Medicină Generală nr. 1 a IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (rector, academician, profesor universitar Ion Ababii), la baza Institutului de Cardiologie (director, dr. șt. med., conf. universitar Vitalie Moscalu), secția IV – Malformații cardiace dobândite (șef de secție, dr. Ana Știrbul) în perioada noiembrie 2014 – septembrie 2016. Desfășurarea studiului a obținut avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării (Nr. 26 din 26.01.2015) a IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Criterii de includere în studiu pentru cercetarea transversală:

- prezența a 4 sau mai multor criterii de clasificare a LES SLICC, 2012;
- vârsta - peste 18 ani;
- obținerea acordului informat al pacientului.

Criterii de excludere din studiu pentru cercetarea transversală:

- prezența patologiei cutanate non-lupice confirmată de dermatolog (de exemplu, psoriazis);
- refuzul pacientului.

În ceea ce privește a doua etapă, prospectiv-analitică, am decis să revizuiți criteriile de excludere, astfel încât am luat în considerare contraindicațiile pentru administrarea HCQ.

Criterii de excludere din studiu pentru cercetarea prospectivă:

- prezența patologiei cutanate non-lupice confirmate de dermatolog (de exemplu, psoriazis);
- refuzul pacientului;
- sarcină și alăptare;
- tratament actual sau recent <6 luni cu HCQ;
- hipersensibilitate la sulfat de hidroxilorochină, la derivați de 4-aminochinolină sau la oricare dintre excipienții Plaquenil;
- retinopatie, inclusiv maculopatie, preexistente.

Ulterior, participanții la studiu au fost examinați complex, conform fișei de cercetare, desfășurate în figura 2.1. pentru cercetarea transversală și 2.2. pentru studiul prospectiv.

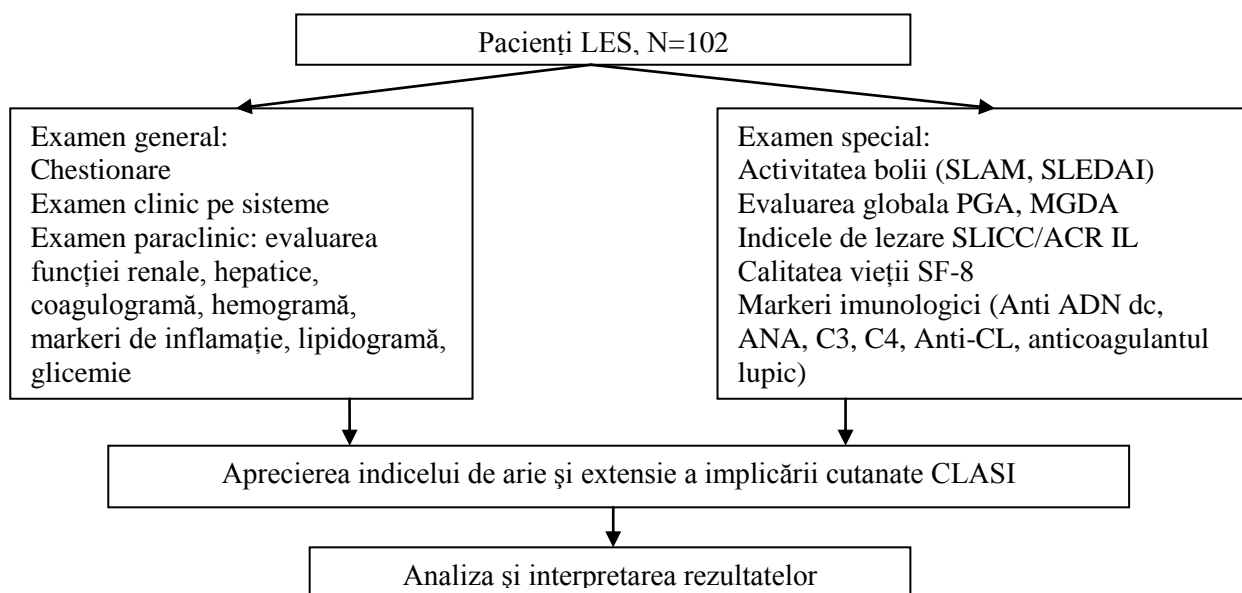


Fig. 2.1. Designul studiului pentru etapa transversală.

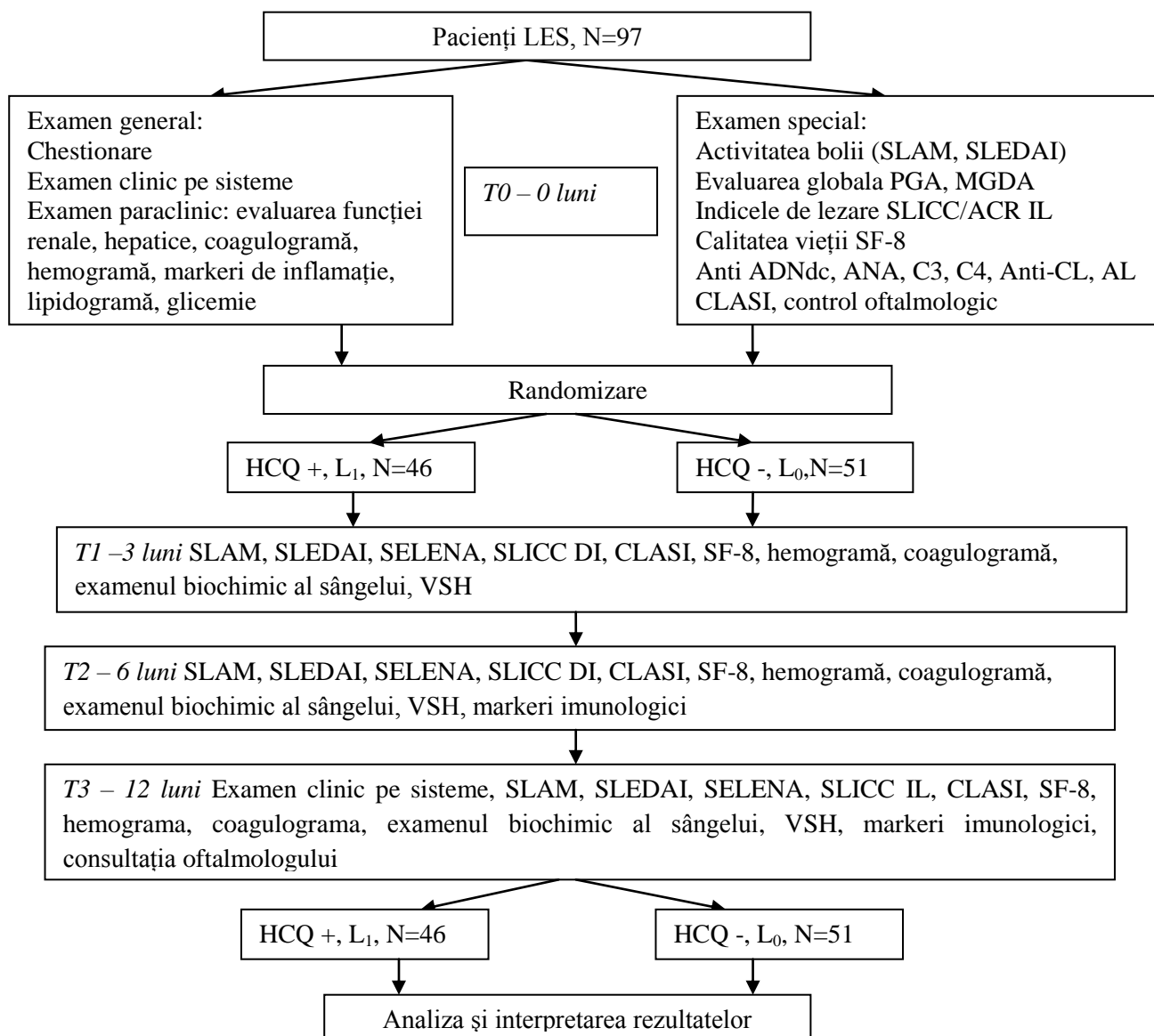


Fig. 2.2. Designul studiului pentru etapa prospectiv-analitică.

A doua etapă a studiului, cercetarea prospectiv-analitică, a inclus pacienți cu LES, divizați în două loturi.

L₁ – lotul de pacienți primind tratament de bază complex plus HCQ

L₀ – lotul de control, tratament de bază complex fără HCQ

Evaluarea dinamică a pacienților a presupus 4 vizite efectuate pe parcursul a 12 luni: vizita de înrolare - T0, vizita la 3 luni - T1, vizita la 6 luni - T2 și vizita la 12 luni - T3.

2.2. Tehnicile de evaluare clinică și paraclinică utilizate

Pentru a asigura o abordare multidimensională a lotului de pacienți incluși în cercetare, am aplicat metode generale și speciale de evaluare. Tehnicile de evaluare generală au presupus chestionarea subiecților, antropometria și IMC, examenul clinic pe sisteme și evaluarea indicilor paraclinici comuni (funcția renală, hepatică, coagulograma, hemograma, markerii de inflamație, lipidograma, glicemia).

Examinările speciale au vizat determinarea indicilor specifici ai lupusului eritematos sistemic, în special a afectării tegumentare, în corelare cu variabilele de calitate a vieții a pacientului lopic. În această ordine de idei, am analizat rezultatele investigațiilor imunologice raportate la indicii de activitate a lupusului eritematos sistemic, indicele de lezare a bolii, evaluarea globală a maladiei de medic și de pacient. Pentru a asigura relevanța rezultatelor, am aplicat scale și chestionare validate.

Instrumentele specifice lupusului eritematos sistemic, aplicate pe parcursul cercetării, au ținut evaluarea activității maladiei, indicelui de lezare, indicelui de acutizare și a răspunsului la tratament. Concomitent, am intenționat să aplicăm instrumente validate pentru aprecierea implicării cutanate și a calității vieții la pacienții cu LES.

Activitatea bolii a fost apreciată prin utilizarea instrumentelor clinice specifice SLEDAI și SLAM.

Indexul de activitate a lupusului eritematos sistemic (SLE Disease Activity Index - SLEDAI) este un indice cantitativ care include 24 de parametri și reflectă starea a 9 sisteme și organe. Ponderarea fiecărui parametru clinic se evaluează de la 1 la 8 puncte. Însurubarea punctelor, obținute de fiecare item, oferă un scor total. Scorul maxim posibil este de 105 puncte. Valorile cuprinse între 1 și 5 conferă maladiei activitate ușoară, 6-10 - activitate moderată, 11-19 - activitate înaltă și >20 - activitate foarte înaltă [21].

Măsurarea activității lupusului sistemic (Systemic Lupus Activity Measure - SLAM), elaborat de Colegiul American de Reumatologie, este desemnat evaluării activității bolii și cuprinde 24 de parametri clinici și 7 de laborator. Parametrii clinici includ evaluarea constituțională, a tegumentelor, ochilor, țesutului reticuloendotelial și a sistemelor: respirator, cardiovascular, gastrointestinal, neuromuscular și articular. Măsurările de laborator includ: hematocritul, formula leucocitară, VSH, creatinina serică sau clearance-ul creatininei, sedimentul urinar. Scorul minim este de 0 puncte, scorul maxim - de 85 de puncte. Cu cât este mai mare scorul, cu atât este mai severă și mai activă boala [21].

Evaluarea globală a maladiei a fost efectuată prin indicii de evaluare globală a pacientului (Patient Global Assessment - PGA) și evaluarea globală de către medic (Patient Medical Assessment - MGDA). Indicii au fost evaluați pe scala VAS.

Indicele de lezare a organelor SLICC/ACR IL (Systemic Lupus International Collaborating Clinic/ACR), conține suma afectării organelor și sistemelor include starea a 12 organe: ochi, rinichi, plămâni, sistemul nervos, cardiovascular, gastrointestinal, locomotor, muscular, endocrin, vase periferice, tegumente, organe genitale. Aprecierea se face pe sisteme separate de la 1 la 7 puncte, în funcție de numărul parametrilor studiați. Scorul maxim poate fi de 47 de puncte [22].

Indicele de acutizare SELENA/SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment) este un instrument clinic elaborat pentru evaluarea episoadelor de acutizare în cursul evoluției lupusului. În cadrul studiului nostru, acest instrument a fost folosit

pentru monitorizarea pacienților de-a lungul timpului și pentru estimarea răspunsului la intervențiile terapeutice. Acumularea unui scor mai mare de 3 puncte, dar mai mic de 12 puncte, indică o acutizare de la ușoară la moderată, un scor mai mare de 12 puncte indică o acutizare severă [21].

Indicele de arie și extensie a lupusului eritematos cutanat (Cutaneous Lupus Erythematosus Area and Severity Index - CLASI) este un instrument care cuantifică indicii de activitate și de leziune a bolii la nivel cutanat. Acest instrument a fost conceput inițial pentru formele cutanate izolate ale lupusului, fiind însă validat și pe cohorte de pacienți cu LES. Aprecierea implicării tegumentare se percepe în două dimensiuni: aria și severitatea la nivelul diferitelor regiuni anatomiche. Un scor CLASI de 0-9 puncte este interpretat ca o atingere cutanată ușoară, 10-20 – moderată și peste 21 de puncte – severă [23].

Calitatea vieții a fost estimată prin intermediul chestionarului de formă scurtă (Short Form SF-8), instrument generic de măsurare a stării de sănătate, derivat din chestionarul de formă lungă SF-36. Am decis să utilizăm SF-8, deoarece este un chestionar scurt și ușor de aplicat, validat pe loturi de pacienți cu LES. Chestionarul permite evaluarea calității vieții respondenților cu diferite entități nosologice și compararea rezultatelor lor cu parametrii atestați în populația sănătoasă. SF-8 se distinge prin sensibilitate înaltă, este succint, prevede doar 8 întrebări, este comod de aplicat și ușor de calculat. Include opt domenii: funcția fizică, funcția socială, limitarea rolului (de cauză fizică și emoțională), sănătatea mentală, vigoarea, durerea somatică, starea generală de sănătate. Rezultatele obținute sunt raportate la rezultatele în populația generală [24].

Biopsia cutanată a permis analiza tabloului morfopatologic și a testului în bandă (Lupus Band Test - LBT), utilizat pentru a detecta depozitele de imunoglobuline la nivelul joncțiunii dermoepidermale la pacienții cu lupus eritematos sistemic. LBT este pozitiv în aproximativ 70%-80% dintre speciemenle de piele non-lezate, expuse la soare, și în aproximativ 55% din cazuri, dacă se efectuează biopsia zonei fără leziune non-expuse la razele UV [25].

2.3. Metodele de analiză statistică a datelor

Analiza statistică a datelor a fost efectuată computerizat, prin utilizarea programelor statistice Microsoft Excel și MedCalc12.7.0. Datele obținute în urma investigațiilor, conform programului de cercetare, au fost prelucrate prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminatorie. Gradul de concludență a relațiilor corelative dintre parametrii evaluați a fost estimat cu ajutorul coeficientului de corelație r . Acesta demonstrează intensitatea și direcția dependenței liniare între două variabile. Valoarea lui se află întotdeauna între +1 și -1. În cazul în care o variabilă crește, iar a doua variabilă de asemenea crește, atunci între ele există o corelație pozitivă, iar coeficientul de corelație este mai aproape de 1. Dacă o variabilă scade, în timp ce cealaltă variabilă crește, atunci între ele există o corelație negativă, iar coeficientul de corelație este mai aproape de -1. Valorile lui r situate în intervalul 0,30 și 0,50 demonstrează o corelație slabă, valorile situate între 0,50 -0,75 atestă o corelație moderată, iar cele de peste 0,75 - o relație corelativă puternică. Coeficientul de corelație este interpretat în paralel cu valoarea p , care reprezintă probabilitatea de a obține rezultatele prezente, dacă coeficientul de corelație ar fi egal cu zero, adică nu există nici o corelație (ipoteza nulă). Dacă această probabilitate este mai mică de 5% ($p < 0,05$), atunci coeficientul de corelație este statistic semnificativ. Corelațiile statistice dintre parametrii calitativi au fost redată prin tabele de contingență. Concludența diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor, studiați în diferite loturi, s-a determinat folosind criteriul t -student. Pentru valorile nonparametrice a fost calculat coeficientul de corelație nonparametrică Spearman.

Analiza boxplot a permis reprezentarea grafică a repartiției valorilor maxime – minime, ale medianei și percentilelor - 2,5, 25, 50, 75 și 97,5 pentru fiecare variabilă.

Semnificația statistică a fost apreciată prin criteriul t-student pentru datele de tip continuu și testul Fisher exact pentru datele nominale.

Calculul riscului relativ RR a permis stabilirea raportului incidenței unei manifestări a bolii la cei expuși și la non-expuși, cu prezentarea intervalelor de confidență 95% IC.

3. SPECTRUL MANIFESTĂRILOR CUTANATE ÎN EVOLUȚIA LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC

În capitolul ce urmează, sunt expuse rezultatele analizei descriptive a unui lot de 102 pacienți cu lupus eritematos sistemic, care au respectat criteriile SLICC, 2012. În studiul nostru, dimensiunea implicării cutanate la pacienții cu LES a fost studiată prin prisma manifestărilor clinice și paraclinice în conexiune cu influența acestora asupra calității vieții pacienților și relației lor cu alte manifestări sistemice din cadrul lupusului eritematos sistemic.

3.1 Caracteristica generală a lotului de cercetare

La prima etapă a cercetării, am prezentat caracteristica generală a lotului de studiu, rezultatele fiind expuse în tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Caracteristica generală a pacienților incluși în cercetare

Parametrii evaluați	Numărul absolut, nr	(%)
Pacienți cu LES	102	100
Rasa: europoidă	102	100
Sex:		
• Feminin	96	94,1
• Masculin	6	5,9
Mediul de reședință:		
• Rural	54	52,9
• Urban	48	47,1

Analiza datelor din tabel denotă faptul că lotul a fost omogen prin criteriul rasă, au predominat femeile, raportul F:B a fost de 16:1, mediul de reședință rural fiind de 52,9% dintre cazuri.

Ulterior, am fost motivați să prezentăm lotul complex prin prisma caracteristicilor de instalare a lupusului eritematos sistemic, prezentate în tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Caracteristica generală a variabilelor LES

Parametrii evaluați	Valoarea medie±SD	V max. : V min.
Vârsta la momentul cercetării, ani	42,4±13,3	20-73
Vârsta la debutul maladiei, ani	35,5±14,8	11-72
Durata medie a maladiei, luni	93,9±77,1	0,1-228

Datele redate în tabel demonstrează că vârsta pacienților la momentul cercetării a fost în intervale variaționale largi, de la 20 până la 73 de ani, vârsta medie constituind 42,4 ani. Am constatat eterogenitate pentru debutul maladiei, vârsta medie la debut a fost de la 11 până la 72 de ani, în timp, durata bolii a variat de la 0,1 până la 228 de luni, cu o medie de 93,2 luni, ce constituie 7,8 ani.

Am fost interesați să efectuăm o analiză retrospectivă asupra semnelor și simptomelor de debut ale lupusului eritematos sistemic, pentru a preciza timpul instalării simptomelor cutanate. Tabloul clinic la debutul maladiei a fost evaluat prin criteriile de clasificare SLICC, 2012, astfel, pacienții au fost chestionați despre prezența implicărilor cutanate, articulare, renale, neurologice, vasculare, hematologice, dar și a semnelor constituționale la momentul instalării

malადიეი. Astfel, constatăm că tabloul clinic a fost determinat de implicarea articulară, manifestată prin artrite și/sau artralgi, atestate la 69,6% dintre subiecții interogați. Cu o atenție deosebită, am chestionat pacienții despre prezența manifestărilor mucocutanate la debutul LES. Astfel, am decelat implicare tegumentară la momentul diagnosticului de tip rash malar (66,6%), rash lupic maculopapular (9,8%), fotosensibilitate (43,2%), ulcerății nazale și/sau bucale (31,4%) și alopecie difuză non-cicatriceală (30,4%). Printre semnele de debut, am constatat implicarea seroaselor de tip pleurezie și/sau pericardită (14,7%), a sistemului nervos central și/sau sistemului nervos periferic (7,8%) și a sistemului hematopoietic prin anemie hemolitică (11,7%), leucopenie (9,8%) și trombocitopenie (4,9% dintre cazuri). Afectarea renală a constituit simptomul de debut în 12,7% dintre cazuri. Pe lângă criteriile de clasificare SLICC, 2012, am constatat că unii pacienți au semnalat prezența altor semne de debut, care merită a fi punctate pentru a asigura acuratețea diagnosticului clinic. Așadar, simptomele constituționale au reprezentat un predecesor al diagnosticului la cel puțin jumătate dintre subiecți: febra a fost prezentă la 49,1%, fatigabilitatea - la 45,2% și scăderea ponderală - la 22,6% dintre pacienți. Mar rar, am constatat implicarea vaselor periferice la debut, fiind un semn precoce al LES, doar la 3,8% dintre pacienții incluși în studiu.

Continuând cercetarea, pentru a asigura eligibilitatea subiecților pentru studiu, pacienții au fost diagnosticați cu LES prin aplicarea criteriilor de clasificare SLICC, 2012. Analiza și calculul rezultatelor a constatat în numărul mediu de criterii SLICC, 2012, de 6,4, cu intervale variaționale de la 4 până la 11 criterii de clasificare.

Pe parcursul ultimelor decenii asistăm la majorarea supraviețuirii pacienților cu LES, fapt datorat îmbunătățirii managementului bolnavilor și aplicării strategiilor terapeutice individualizate. În această ordine de idei, am orientat vectorul cercetării spre analiza regimului terapeutic la pacienții noștri, datele sunt desfășurate în tabelul 3.3.

Tabelul 3.3. Analiza regimului terapeutic la pacienții cu LES incluși în cercetare

Regimul terapeutic	Nr. (%)
Glucocorticosteroizi (GCS) **	96 (95,2)
• Doze mici $\leq 7,5$ mg*	26 (27,6)
• Doze medii 7,5 - 30 mg	54 (57,4)
• Doze mari >30 mg	16 (15,1)
• Puls ≥ 250 mg/zi (i/v) pe durata ultimelor 12 luni de evoluție a bolii	30 (29,4)
Ciclofosfamidă (CYC)	14 (13,7)
Azatioprină (AZA) 100 mg/zi	6 (5,9)
Metotrexat 10 mg/săptămână (MTX)	4 (3,9)
Anticoagulante	56 (54,9)
Antiagregante	88 (86,2)
Hydroxiclorochină (HCQ)	42 (41,1)
• Doza de 200 mg/zi	18 (17,6)
• Doza de 400 mg/zi	22 (21,5)
Remedii antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)	28 (27,4)

Din rezultatele evocate, constatăm faptul că 96 (95,2%) dintre pacienți au administrat glucocorticosteroizi la momentul cercetării. Doza medie administrată în lotul de cercetare a fost de 11,2 mg/zi, $\bar{I} 95\% = 6,8 - 12,9$ mg/zi. De menționat că dozele de GCS au variat: cea mai mare parte dintre subiecți (57,4%) au administrat doze medii, concomitent, doze mici au fost înregistrate la 26 (27,6%) de pacienți, iar doze mari - doar la 16 (15,1%) pacienți. De asemenea, pacienții au fost interogați despre administrarea glucocorticosteroizilor în pulsterapie, astfel, am constatat faptul că 30 de pacienți (29,4%) au beneficiat de această metodă terapeutică cel puțin odată pe parcursul ultimelor 12 luni calendaristice, ceea ce a majorat doza cumulativă totală. O

altă abordare terapeutică a LES este administrarea citostaticelor, precum ciclofosfamida, tratament de care au beneficiat 14 (13,7%) dintre subiecți. Azatioprina și Metotrexatul au fost administrate mai rar, de către 6 (5,9%) și, respectiv, 4 (3,9%) pacienți. Tratamentul cu AINS a fost decelat la 28 (27,4%) dintre bolnavi.

Numărul pacienților care au administrat tratament antiagregant și anticoagulant a fost mare, așadar, antiagregantele au constituit componentul regimentului terapeutic la majoritatea subiecților – 88 (54,9%), iar anticoagulantele directe sau indirecte au fost administrate la mai mult de o doime dintre pacienții incluși în studiu – 56 (54,9%) dintre cazuri.

În contextul obiectivelor trasate, am ținut să analizăm utilizarea hidroxiclorochinei de către pacienții incluși în cercetare și am constatat că dozele administrate au fost de 200 și 400 mg pe zi. În lotul nostru de cercetare, 42 (41,1%) de subiecți administrau HCQ, inclusiv 18 (17,6%) - 200 mg pe zi și 22 (21,5%) – 400 mg pe zi, dozele recomandate fiind calculate în funcție de greutatea pacienților.

3.2. Estimarea activității lupusului eritematos sistemic prin instrumente clinice

Referitor la pacienții cu LES, prin prisma recomandărilor OMERACT 4, 1998, aprecierea consecințelor bolii se bazează pe 3 piloni, precum aprecierea activității maladiei, indicelui de lezare și a calității vieții pacienților. În această ordine de idei, am focusat vectorul cercetării noastre spre analiza detaliată a activității lupusului eritematos sistemic la pacienții din lotul de cercetare. Pentru realizarea acestui obiectiv, ne-am propus utilizarea instrumentelor clinice validate: indicele de activitate a lupusului eritematos sistemic SLEDAI și măsurarea activității lupusului sistemic SLAM. Ulterior, am reprezentat grafic, cu ajutorul analizei boxplot, repartiția rezultatelor cu identificarea valorilor percentilelor, valorilor extreme și a valorilor medii.

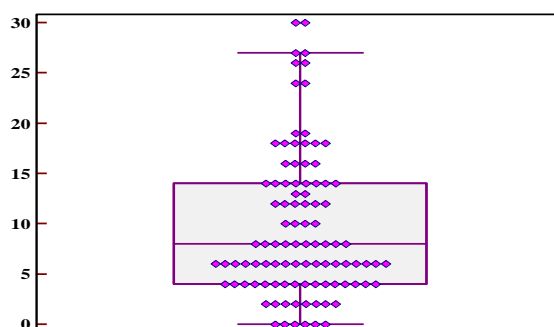


Fig. 3.1. Analiza boxplot a activității LES, conform indicelui SLEDAI.

Figura de mai sus ne permite constatarea unui scor SLEDAI mediu \pm SD de $9,6 \pm 7,3$ puncte, cu intervale variaționale de la 0 la 30 de puncte.

Ulterior, am continuat cercetarea prin aplicarea unui alt instrument de evaluare a activității LES, a instrumentului SLAM, care presupune analiza a 24 de parametri clinici și 7 parametri de laborator. Inițial, am cercetat indicii medii și valorile extreme prin analiza boxplot, datele sunt prezentate în figura 3.2.

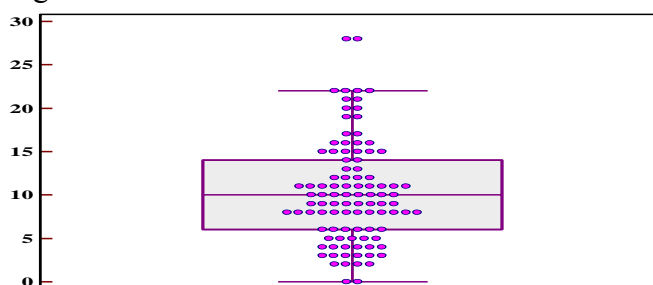


Fig. 3.2. Analiza boxplot a activității LES, conform indicelui SLAM.

Datele din figură identifică un scor SLAM mediu \pm SD de $10,3 \pm 6,0$ puncte, cu intervale variaționale de la 0 la 28 de puncte.

Cu atenție sporită am examinat manifestările mucocutanate, specificate în SLAM, prin prezența ulcerelor nazale/orale, eritemului periunghial, rash-ului malar, fotosensibilității, a alopeciei, a rash-ului eritematos maculo-papular, lupusului discoid sau bulos. Cea mai comună implicare tegumentară, obiectivată la 70 (68,6%) dintre subiecți, a fost ras-ul lupic maculo-papular sau lupusul discoid. Alopecia difuză non-cicatriceală, manifestare a lupusului tegumentar, a fost prezentă la momentul examinării la 20 (19,6%) dintre pacienți, iar ulcerile bucale și/sau nazale, ras-ul malar și eritemul periunghial au fost depistate în 32 (31,4%) dintre cazuri.

Utilizarea simultană a două sau mai multe instrumente validate de apreciere a activității LES a presupus compararea lor prin determinarea coeficientului de corelare intraclasă. Prin urmare, rezultatele scorurilor SLAM și SLEDAI au fost supuse analizei corelative prin coeficientul Pearson. Rezultatele primite au fost interpretate în dependență de intensitatea corelării și semnificația statistică, astfel încât valorile lui „r” mai mari de 0,3 și mai mici de 0,5 au fost considerate drept prezența corelației slabe, indicii de 0,5-0,7 – corelație moderată, iar rezultatul mai mare de 0,7 a denotat corelație strânsă.

Am studiat indicii de evaluare globală de către pacient PGA și de către medic MDGA în corelare cu rezultatele SLAM și SLEDAI. Inițial, am calculat media pentru întreg lotul de studiu, care a constituit $48 \pm 22,7$ mm pentru PGA și, respectiv, MDGA - $50,1 \pm 21,6$ mm. Determinarea gradului de corelare între instrumentele clinice enumerate a evidențiat că evaluarea globală de către medic a fost influențată în special de nivelul de activitate a maladiei, astfel, valorile MDGA au corelat pozitiv cu SLAM ($r=0,71$, $p<0,001$) și cu SLEDAI ($r=0,65$, $p<0,001$). De remarcat că evaluarea globală de către pacient a fost determinată într-o măsură mai mică de indicii de activitate SLAM ($r=0,56$, $p<0,001$) și SLEDAI ($r=0,52$, $p<0,001$).

Conform obiectivelor propuse, am apreciat modificările ireversibile apărute pe parcursul evoluției bolii, instalate ca și consecință a LES sau fiind expresia efectelor adverse ale tratamentului medicamentos. Rezultatele evaluării prin SLICC/ACR IL au demonstrat că 48,0% dintre pacienți nu au avut leziuni organice la momentul cercetării, în timp ce ceilalți au acumulat un scor de 1- 4 puncte. De notat că implicarea tegumentară lezională a fost identificată la 5 pacienți, care au avut alopecie cicatriceală.

3.3. Cuantificarea expresiei cutanate la pacienții cu lupus eritematos sistemic prin instrumentul CLASI

În conformitate cu scopul și obiectivele cercetării, am evaluat pacienții din lotul de studiu în privința prezenței afectării cutanate prin instrumentul indicele de arie și extensie a lupusului eritematos cutanat (Cutaneous Lupus Erythematosus Area and Severity Index – CLASI). Am inițiat calculul indicelui CLASI prin doua subscoruri: scorul de activitate și scorul de lezare la nivel cutanat.

Rezumând scorul total obținut pentru indicele CLASI-activitate, am relevat faptul că s-a notat un scor mai mic de 9 puncte, ceea ce semnifică implicare ușoară în majoritatea cazurilor (62,7%). Gradul de activitate mediu/înalt a fost atestat în 15,7% și, respectiv, în 2,0% dintre cazuri, când a fost calculat un scor mai mare de 20 de puncte a leziunilor tegumentare active. De menționat că fiecare al cincilea pacient nu a avut afectare cutanată prin eritem, CLASI fiind egal cu zero (Figura 3.3.).

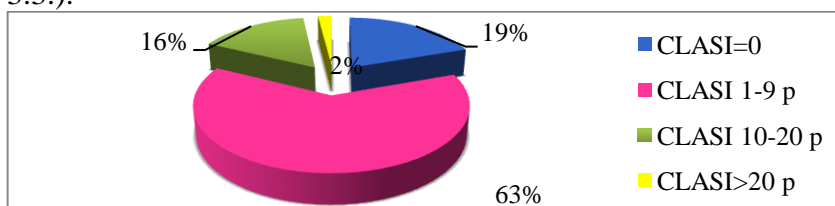


Fig. 3.3. Gradația indicelui CLASI-activitate în lotul de cercetare.

În continuare am analizat domeniul indicelui CLASI-lezare, care întrunește componentele: hipertrofie/hipercheratoză, depigmentare, cicatrice/atrofie/paniculită și cicatrizarea scalpului. Sumând componentele, am obținut un scor CLASI-leziune mediu de $6,3 \pm 5,9$ puncte, cu intervale variaționale de la lipsa leziunilor până la 25 de puncte.

Este de remarcă că jumătate (49,0%) dintre pacienți au avut un scor CLASI-lezare mai mare de un punct. Referitor la CLASI-activitate, 80,4% dintre subiecți au avut un scor de asemenea mai mare de un punct, valoarea medie înregistrată fiind de $5,0 \pm 4,9$ puncte (Figura 3.4.).

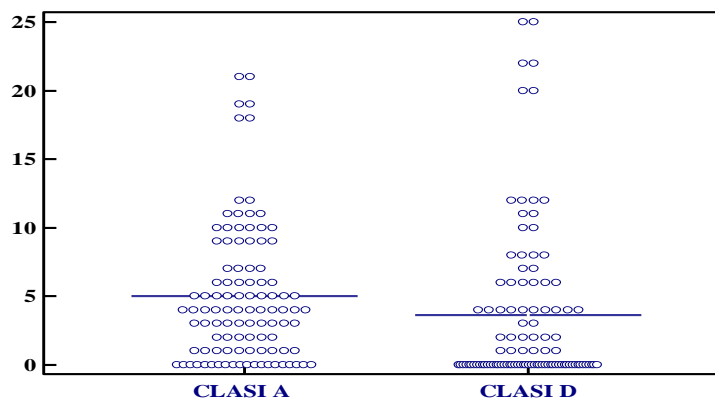


Fig. 3.4. Indicii CLASI-activitate și CLASI-lezare în lotul de cercetare.

3.4. Aprecierea calității vieții la pacienții cu lupus eritematos sistemic și implicare cutanată

Lupusul eritematos sistemic, fiind o maladie cronică cu evoluție progresivă, reflectă nu numai asupra statutului clinic al pacientului, dar și asupra calității vieții acestuia. În baza celor menționate, ne-am propus drept obiectiv aprecierea calității vieții la pacienții cu LES în raport cu gradul de implicare tegumentară. Pentru aprecierea calității vieții la pacienții noștri, am decis să aplicăm chestionarul SF-8, deoarece este un chestionar generic, ușor de aplicat, validat pentru utilizare la pacienții cu LES (Figura 3.5.).

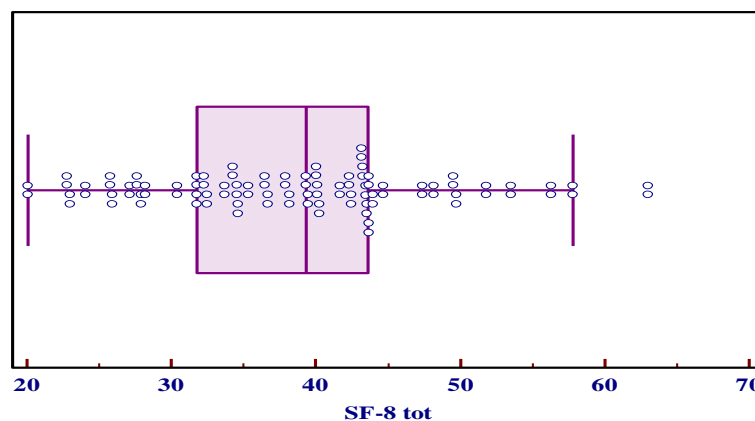


Fig. 3.5. Calitatea vieții la pacienții incluși în cercetare, conform SF-8.

Calitatea vieții în lotul de cercetare a constituit în medie $38,5 \pm 9,7$ (i-v 20,1 la 63,0 puncte), apreciată ca joasă.

Cercetările asupra pacienților cu LES au constatat că ambele componente ale calității vieții au fost afectate: componentul fizic a înregistrat valori medii de $37,0 \pm 9,3$ puncte, iar componentul mental a fost mai înalt, constituind $40,0 \pm 13,9$ puncte. Așadar, am remarcat că pacienții cu LES suportă atât povară fizică, cât și mentală.

În materialul ce urmează am fost motivați să corelăm indicii SF-8 și componentele CLASI.

Tabelul 3.5. Corelarea calității vieții conform SF-8 și componentelor indicelui CLASI

	SF-8 mental	SF-8 fizic	SF-8 total
CLASI-activitate	0,09	-0,18	-0,02
CLASI-lezare	0,04	-0,16	-0,05

Rezultatele expuse în tabel au presupus nonconcordanța indicilor calității vieții cu severitatea afectării cutanate active sau lezionale. Ultimele dintre care semnifică că pacienții cu LES sunt preocupați de alte variabile ale maladii pasibile de a diminua calitatea vieții, decât afectarea tegumentară.

4. EFICACITATEA HIDROXICLOROCHINEI ASUPRA EXPRESIEI CUTANATE ȘI EVOLUȚIEI LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC

4.1. Caracteristicile clinico-statutare ale loturilor formate după randomizare

În capitolul ce urmează sunt prezentate rezultatele studiului prospectiv asupra unui lot de pacienți cu LES. Conform designului cercetării, am divizat eșantionul în două loturi de cercetare: lotul de cercetare L₁ a inclus 46 de pacienți tratați conform metodei modificate de tratament (tratament de bază anterior cu administrarea concomitentă a HCQ) și lotul de control L₀, care a inclus 51 de pacienți tratați prin metoda tradițională de medicație fără HCQ. Diagrama de flux CONSORT a pacienților studiați este ilustrată în figura 4.1.

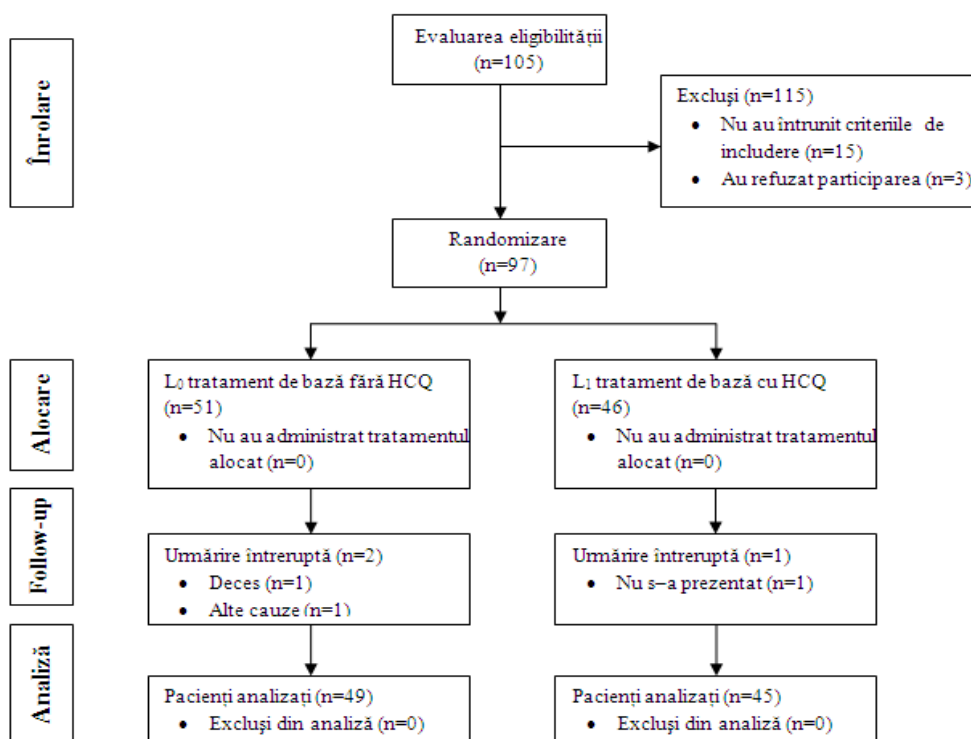


Fig. 4.1. Diagrama CONSORT a fluxului de pacienți.

Pentru divizarea pacienților pe grupe, conform tratamentului administrat, am utilizat metoda de randomizare computerizată 1:1, prin intermediul programului MedCalc, v.12.7.0. Am analizat loturile pentru a consemna dacă acestea sunt omogene, pentru a asigura comparabilitatea și validitatea rezultatelor obținute.

Tabelul 4.1. Caracteristicile clinico-statutare ale pacienților din loturile L₀ și L₁

Parametrii evaluați	L ₀ , n ₀ =51		L ₁ , n ₁ =46		p
• Sex Feminin	49	96,1%	44	95,7%	p>0,05
• Sex Masculin	2	3,9%	2	4,3%	
Vârsta medie, ani (±SD)	46,2 ± 12,2		40,0 ± 13,9		p>0,05
Vârsta la debutul maladiei, ani (±SD)	37,6 ± 13,2		32,3 ± 12,1		p>0,05
Durata maladiei, luni (±SD)	110,0 ± 73,3		96,9 ± 82,9		p>0,05
Greutate (masă), kg	66,3 ± 8,6		71,7 ± 7,2		p>0,05
Valoarea anti-ADNdc, U/ml (± SD)	160,2 ± 272,6		207,2 ± 130,2		p>0,05
Valoarea C3, g/l (±S D)	0,73±0,3		0,81±0,4		p>0,05
Valoarea VSH, mm (± SD)	23,3±13,8		24,3±15,9		p>0,05
SLEDAI, puncte(± SD)	13,5 ± 7,2		13,0 ± 9,5		p>0,05
SLAM, puncte (± SD)	11,6 ± 7,7		13,8 ± 2,7		p>0,05
SLICC/ACR IL, puncte (± SD)	1,3 ± 1,4		1,1 ± 1,1		p>0,05
PGA, mm (± SD)	58,2 ± 18,0		37,7 ± 25,3		p<0,05
MGDA, mm(±S D)	55,7 ± 14,1		46,7 ± 10,7		p>0,05
CLASI activitate, puncte (± SD)	5,0 ± 5,1		5,7 ± 6,1		p<0,05
CLASI leziune, puncte (± SD)	4,0 ± 4,1		5,3 ± 7,2		p>0,05
SF-8 fizic, puncte (± SD)	36,5 ± 6,9		42,2 ± 9,4		p<0,05
SF-8 mental, puncte (± SD)	41,1 ± 11,3		47,3 ± 13,7		p>0,05

În concluzie, conform randomizării pacienților din cercetare, s-au format lotul de referință L₀ (N = 51) și lotul de cercetare L (N = 46). Parametrii evaluați în loturile randomizate au avut valori comparabile și grupele au fost omogene prin caracteristicile socio-demografice, fenotipul LES, activitatea bolii și indicele de lezare organică. La evaluarea afectării cutanate prin CLASI și aprecierea calității vieții, nu am constatat diferențe semnificative între L₀ și L₁.

4.3. Analiza regimurilor terapeutice în loturile randomizate

Cercetarea comparativă a loturilor randomizate a constituit analiza regimentelor terapeutice, care a avut drept finalitate determinarea gradului de omogenitate a grupelor. Pentru formularea concluziilor certe, am înregistrat medicația de bază administrată de pacienții noștri și dozele fiecărui preparat în parte. Am inclus în analiză medicamentele de bază utilizate în tratamentul LES, incluse în recomandările de tratament țintit EULAR, 2014.

În tabelul de mai jos, se poate distinge că medicația cea mai importantă a fost administrarea glucocorticosteroizilor. Am constatat că 47 (92,2%) de pacienți din lotul L₀ și 43 (93,5%) de pacienți din L₁ au beneficiat de medicație GCS în doze de 12,6 ± 11,9 și, respectiv, 10,0 ± 7,8 mg prednisolon echivalent/zi. De remarcat că analiza comparativă prin criteriul diferenței statistice nu a decelat discrepanță între grupuri pentru dozele de GCS. Ciclofosfamida a fost administrată în doză de 200 mg/săptămână la 5 pacienți din lotul de control și, respectiv, la 3 pacienți din lotul de cercetare. Azatioprina a fost administrată numai unui pacient din lotul de referință și la 3 pacienți din lotul de cercetare, atunci când Metotrexatul a fost administrat la doar un pacient din acest lot, în cadrul artritei lupice. Anticoagulatele au fost opțiune terapeutică la 28 (54,9%) și 30 (65,2%) dintre subiecții din loturile martor și de cercetare. De notat că tratamentul antiagregant (aspirină în doze profilactice de 75-100 mg/zi) a fost administrat la 50 (98,0%) și, respectiv, la 45 (97,8%) dintre pacienții din loturile L₀ și L₁, frecvent (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Analiza regimurilor terapeutice în loturile randomizate

Parametrii evaluați	L ₀ , n ₀ =51		L ₁ , n ₁ =46		p
	Nr. pacienți	Doza medie mg ± SD	Nr. pacienți	Doza medie mg ± SD	
Glucocorticosteroizi (GCS)	47	12,6 ± 11,9	43	10,0 ± 7,8	p>0,05
Ciclofosfamidă (CYC)	7	200 ± 0/7zile	5	200 ± 0/7zile	p>0,05
Azatioprină (AZA)	1	-	3	100 ± 0	p>0,05
Metotrexat (MTX)	0	-	1	7,5 ± 0	p>0,05
Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)	13	-	9	-	p>0,05
Anticoagulante	28	-	30	-	p>0,05
Antiagregante	50	-	45	-	p>0,05

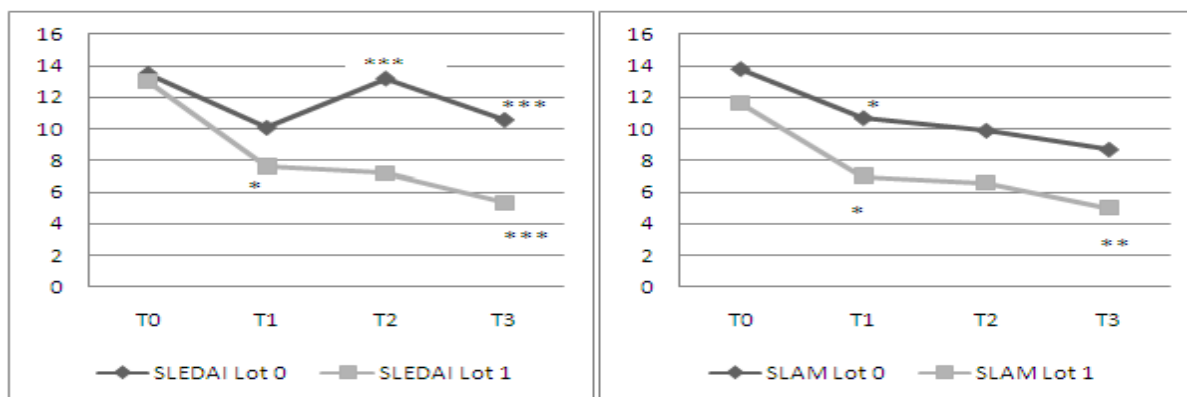
În concluzie, conform randomizării aplicate, s-au format loturile martor L₀ și de cercetare L₁, care, la etapa inițială, au fost comparabile după schemele terapeutice.

4.4. Caracteristica parametrilor de activitate a maladiei conform SLAM și SLEDAI în loturile randomizate

În secțiunea respectivă, este relatat randamentul tratamentului complex, inclusiv cu HCQ, prin performanța criteriilor de activitate a maladiei, apreciată prin SLAM și SLEDAI în loturile de studiu L₀ și L₁. Am apreciat dinamica parametrilor prin analiza rezultatelor obținute la etapa finală (T3), comparativ cu prima etapă (T0) și etapele intermediare (T1 și T2).

Finalitatea cercetării a constituit sesizarea diferențelor SLEDAI la etapa finală T3, comparativ cu etapa inițială T0. Astfel, pentru lotul martor nu s-au constatat diferențe semnificative ale indicelui respectiv (Δ SLEDAI T0-T3 -0,4 puncte, p>0,05), spre deosebire de lotul de cercetare L₁, unde am identificat o scădere importantă SLEDAI de -7,7 puncte, p<0,05.

Odată cu determinarea indicelui SLEDAI, pentru a ne convinge de fiabilitatea rezultatelor obținute și pentru determinarea mai multor criterii clinice, care nu se conțin în SLEDAI, am aplicat un alt instrument validat de apreciere a activității maladiei SLAM. În rezultat, pe parcursul a 12 luni de supraveghere, indicele SLAM a scăzut cu -5,1 puncte în lotul martor și cu -6,6 puncte în lotul pacienților tratați cu hidroxiclorochină (p<0,001).



Notă: ***p<0,05, **p<0,01, *p<0,001.

Fig. 4.2. Dinamica comparativă a indicilor de activitate a LES SLEDAI și SLAM în loturi.

În baza analizei comparative a indicilor de activitate a LES, prin SLEDAI și SLAM în loturile randomizate (Figura 4.2), am conchis că suplimentarea cu HCQ la tratamentul de bază rezultă prin diminuarea mai importantă a activității bolii (prin SLAM și SLEDAI) față de lotul fără HCQ, cu -7,7 vs -2,9 puncte prin SLEDAI și -6,6 vs -5,1 puncte prin SLAM (p<0,001).

4.5. Aprecierea răspunsului cutanat prin CLASI în loturile randomizate

Conform designului studiului, unul dintre obiective a fost determinarea eficacității tratamentului complex, inclusiv cu hidroxiclorochină, asupra implicărilor tegumentare la pacienții cu LES, cuantificate prin indicele validat CLASI. Astfel, pe durata cercetării de 12 luni, am apreciat indicele CLASI la toți pacienții înrolați la 0, 3, 6 și 12 luni de tratament.

Tabelul 4.3. Dinamica indicelui CLASI în loturile randomizate

	T0	T1	T2	T3	Δ T0–T3
Lot ₀ CLASI A	5,0 ±5,1	6,3 ±4,6	8,0 ±7,0	4,0 ±4,6	-1,9
Lot ₀ Δ CLASI A	----	+0,4	+1,7	-4,0**	
Lot ₁ CLASI A	5,7 ±6,1	3,7 ±2,5	3,8 ±1,9	2,8±2,1	-4,8*
Lot ₁ Δ CLASI A	----	-4,0**	+0,2	-1,0	
Lot ₀ CLASI D	4,0 ±4,1	5,0 ±4,7	4,4 ±3,5	3,9 ±4,6	-0,5
Lot ₀ Δ CLASI D	----	+0,7	-0,6	-0,6	
Lot ₁ CLASI D	5,3 ±7,2	3,0 ±5,5	2,1 ±4,2	1,9 ±3,1	-2,7
Lot ₁ Δ CLASI D	----	-1,7	-0,9	-0,2	

Notă: ***p<0,05, **p<0,01, *p<0,001. Rezultatele au fost prezentate sub formă de valori medii±SD.

Datele prezentate în tabelul 4.3 reprezintă analiza afectărilor cutanate în loturile cercetate, prin CLASI-activitate și CLASI-lezare. Am constatat o diminuare a CLASI-activitate în ambele loturi. De notat că în grupul cu tratament complex, inclusiv cu HCQ, CLASI-activitate a scăzut de la 5,7 ± 6,1 puncte la etapa inițială până la 2,8 ± 2,1 puncte după 12 luni de tratament, Δ CLASI-activitate a constituit -4,8 puncte (p<0,001), ceea ce poate fi menționat ca răspuns cutanat elocvent. În ceea ce privește lotul de control L₀, CLASI-activitate a diminuat cu -1,9 puncte (p>0,05), de altfel, la acești pacienți, răspunsul cutanat a fost neimportant.

Ulterior, am aprofundat cercetarea răspunsului cutanat prin aplicarea criteriilor de răspuns la tratament prin CLASI în ambele loturi și am comparat rezultatele obținute. Analiza loturilor prin prisma criteriilor de răspuns cutanat, CLASI-activitate a evidențiat că, după 12 luni de supraveghere, 34 (75,5%) de pacienți din lotul de cercetare L₁ au întrunit criteriile de răspuns cutanat, atunci când în lotul martor, numărul pacienților cu răspuns cutanat a fost semnificativ mai mic, doar 23 (46,9%) de pacienți (p<0,01).

Astfel, am concluzionat că administrarea HCQ, concomitent tratamentului de bază, permite ameliorarea implicării tegumentare active prin regresia acesteia și rezultă prin modificarea gradului de afectare tegumentară, de la moderat sau sever la afectare ușoară, pentru majoritatea pacienților.

4.6. Determinarea indicelui de acutizare SELENA/SLEDAI

Prin prisma obiectivelor trasate, am urmărit răspunsul la tratament prin indicele SELENA/SLEDAI. Calculul sumar al acutizărilor ne-a permis să constatăm că pe o perioadă de 12 luni, în lotul martor L₀, au avut loc 36 de acutizări, dintre care 10 severe, versus lotul de cercetare L₁, unde s-au înregistrat 19 acutizări, inclusiv un caz de acutizare severă (p<0,05).

În continuare, am calculat probabilitatea acutizărilor, inclusiv severe, pe loturi și timpul până la prima acutizare severă, pentru a obține o imagine complexă și pentru a reflecta pronosticul. Pentru realizarea acestui obiectiv, am calculat riscul relativ pentru lotul de cercetare, față de lotul martor, pentru diferite variabile ale acutizării, rezultatele fiind expuse în tabelul de mai jos.

Tabelul 4.4. Riscul de acutizare estimat prin SELENA/SLEDAI în lotul de cercetare

	Riscul relativ (RR)	Intervalul de confidență 95% (IC)	p
Acutizare la 6 luni (T2)	0,5	0,25 la 0,98	0,04
Acutizare la 12 luni (T3)	0,49	0,25 la 0,94	0,03
Acutizare severă la 6 luni (T2)	0,15	0,01 la 1,12	>0,05
Acutizare severă la 12 luni (T3)	0,12	0,01 la 2,20	>0,05

După cum s-a demonstrat în tabelul anterior, ce conține riscul relativ pentru orice fel de acutizare și acutizare severă la 6 și 12 luni de supraveghere, riscul de acutizare a fost semnificativ mai mic în lotul pacienților care au administrat tratament complex, suplimentat cu hidroxiclorochină. În așa mod, la pacienții din lotul de cercetare L₁ versus lotul de control L₀, riscul relativ pentru acutizare a fost de 0,38 și 0,7 pentru T2 și, respectiv, T3, iar intervalele de confidență 95% au fost strânse. Cu o atenție deosebită, am cercetat riscul pentru acutizările severe. În modul acesta, am identificat că pacienții, care au suplimentat tratamentul de bază cu HCQ (L₁), au manifestat un RR pentru acutizare severă de 0,15 și 0,12 la 6 și, respectiv, 12 luni, dar din cauza că numărul acutizărilor severe a fost mic pentru ambele loturi și, în mod special, pentru lotul de cercetare L₁, datele nu au atins pragul de semnificație statistică.

Rezultatele aprecierii indicelui SELENA/SLEDAI s-au transpus în modificarea conduitei pacienților din loturile randomizate, astfel, conform recomandărilor EULAR, am modificat dozele de GCS, am suplimentat cu AINS sau remedii citostatice în funcție de severitatea și fenotipul acutizărilor LES. Managementul pacienților din cercetare a fost ilustrat în tabelul 4.4.

Tabelul 4.5. Managementul terapeutic al pacienților pe parcursul a 12 luni de supraveghere

	L ₀	L ₁
	Tratament modificat N = 20/50	Tratament modificat N = 9/45
Adăugarea AINS	1	2
Majorarea dozei GCS<0,5 mg/kg/corp	16	8
Majorarea dozei GCS>0,5 mg/kg/corp (pulsterapie)	10	1
Adăugarea citostaticelor (CYC, AZA)	4	0
Spitalizare din cauza agravării LES	9	1

Analiza regimurilor terapeutice relevă diferențe clare între abordarea pacienților din loturi. Așadar, frecvența mai înaltă a acutizărilor, în special a celor severe, a dictat necesitatea spitalizărilor în secțiile de profil pentru acutizarea LES. Pe parcursul spitalizărilor, la 4 pacienți din grupul L₀, a fost inițiată terapie cu citostatice (CYC), concomitent, nici un pacient din lotul de cercetare L₁ nu a necesitat tratament de novo cu citostatice. În ceea ce privește dozele de GCS, 16 pacienți din L₀ versus 8 pacienți din L₁ au necesitat majorarea temporară a dozelor de GCS, însă nu mai mult de 0,5 mg/kg/corp. Pulsterapia cu GCSa fost administrată la 10 pacienți din L₀ și doar unui pacient din L₁. Am studiat cu o atenție deosebită rata de spitalizare în loturi și am stabilit că frecvența anuală a spitalizărilor prin acutizare sau complicații ale bolii de bază – LES – a fost de 18% pentru L₀ și de 2,2% pentru L₁ (p<0,05).

Dat fiind faptul că terapia cu GCS reprezintă medicația de bază la majoritatea pacienților cu LES, am fost interesați să calculăm dozele medii cumulative administrate în loturile de cercetare la T0 și T4 (Figura 4.3).

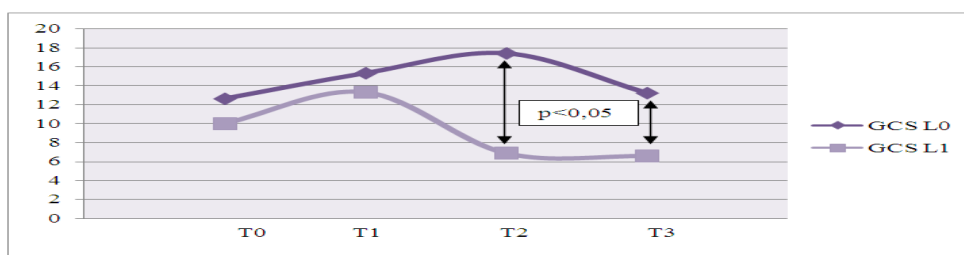


Fig. 4.3. Evoluția dozelor de GCS pe parcursul T0-T3.

Per total, în lotul L₀, dozele medii au crescut cu 0,65 mg/zi. Concomitent, în lotul de intervenție L₁, dozele de GCQ au scăzut progresiv de la T1 la T3, iar diferența totală T0 - T3 a constituit -3,4 mg/zi (p<0,001).

Continuând cercetarea, am analizat ponderea evenimentelor adverse survenite pe parcursul perioadei de 12 luni în cele 2 loturi supuse randomizării rezultatele fiind totalizate în tabelul 4.6.

Tabelul 4.6. Reacțiile adverse înregistrate în perioada T0-T3 în loturile randomizate

Reacții adverse	Lotul de referință L ₀		Lotul de cercetare L ₁		p
	N	%	N	%	
Evenimente adverse serioase					>0,05
Deces	1	2	0	0	>0,05
Evenimente adverse comune					
Retinopatie	0	0	0	0	>0,05
Astenie musculară	0	0	1	2,2	>0,05
Nausea	3	5,9	4	8,9	>0,05
Citoliză hepatică	1	2	0	0	>0,05

Pe durata cercetării am înregistrat un eveniment advers serios, deces, survenit la un pacient din lotul de control. Cauza decesului a fost o complicație infecțioasă în cadrul LES (pneumonie comunitară bilaterală, complicată cu septicemie). În lotul de intervenție L₁, nu am înregistrat nici un eveniment advers serios.

De menționat că pacienții au fost examinați de oftalmolog pentru constatarea schimbărilor fundului de ochi la timpul înrolării în studiu și după 12 luni, conform recomandărilor Societății Americane de Oftalmologie, revizuite în 2011, și, în consecință, nu au fost înregistrate cazuri de modificări caracteristice pentru toxicitatea retiniană a hidroxichlorochinei. Printre evenimentele adverse comune, mai des semnalate de către pacienți, au fost: nausea la 3 pacienți din L₀ și la 4 pacienți din L₁, slăbiciune musculară la un pacient din L₁, atribuită hidroxichlorochinei și citoliză hepatică la un pacient din L₀, explicată prin administrarea azatioprinei.

Reieșind din rezultatele studiului, a fost elaborat algoritmul de management al pacientului cu LES și afectare cutanată.

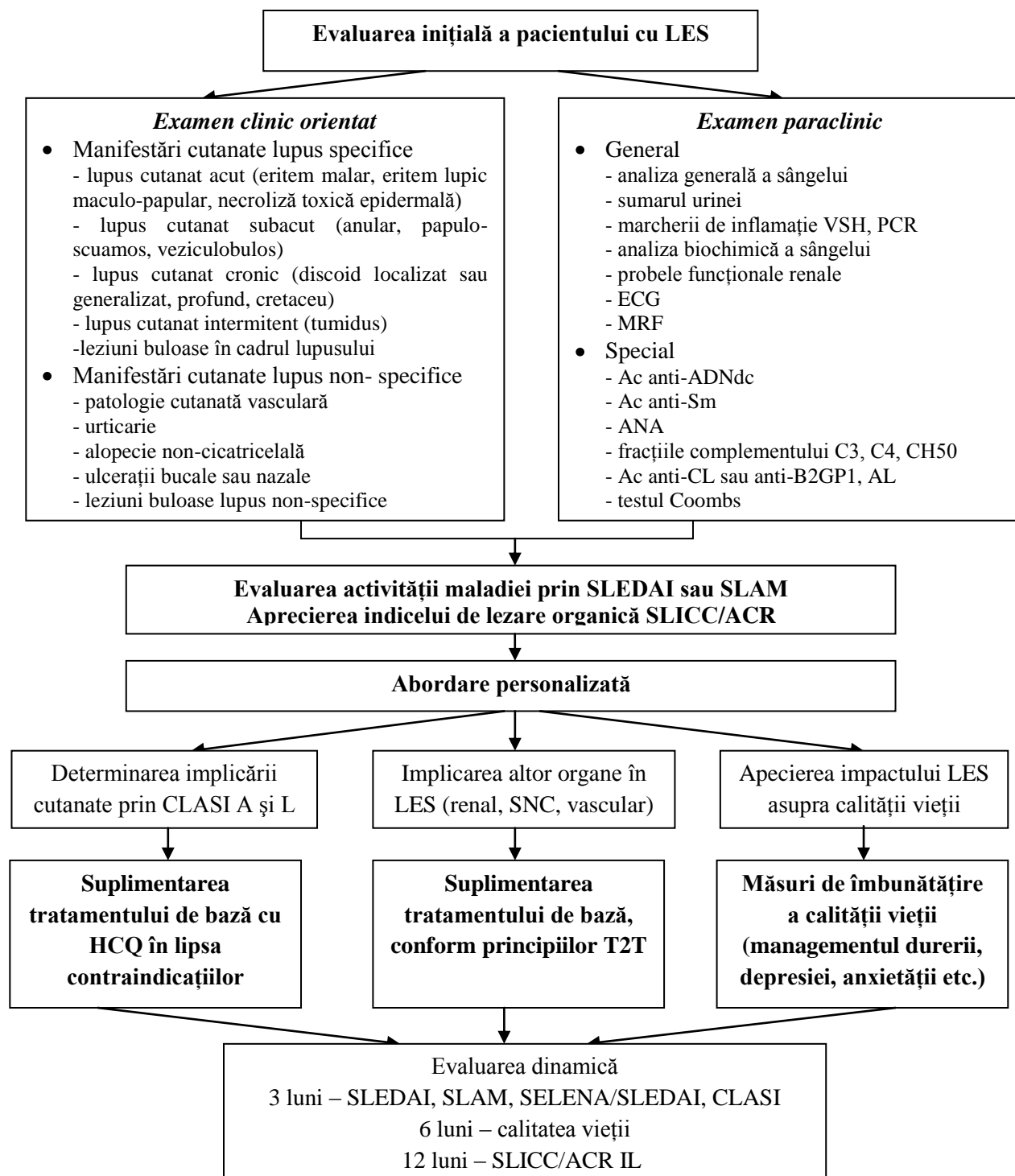


Fig.4.4. Algoritm de management al pacientului cu LES și afectare cutanată.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII GENERALE

1. Studiul a evidențiat că afectarea cutanată a fost un semn frecvent al bolii - 88,2% cazuri pe durata LES, debutul maladiei fiind marcat de manifestări cutanate prin rash malar (66,6%), fotosensibilitate (43,2%), alopecia difuză non cicatriceală (22,5%), ulceratii nazale și/sau bucale (18,6%) și rash lupic maculo-papular (9,8%).
2. La momentul cercetării am constatat manifestări cutanate active la 80,4% dintre pacienți, atunci când 49,0% au avut manifestări lezionale. Indicele CLASI Activitate a fost $5,0 \pm 4,9$ și CLASI Leziune $6,3 \pm 5,9$ puncte, considerat înalt.
3. Rezultatele studiului au evidențiat calitatea vieții la pacienții cu LES diminuată prin componentele fizic și mental ($37,0 \pm 9,3$ și $40,0 \pm 13,9$ p. respectiv), componentul fizic al calității vieții a fost influențat nesemnificativ de severitatea și aria implicării tegumentare ($p > 0,05$).
4. Studiul prospectiv a stabilit o diminuare semnificativă a indicelui CLASI Activitate după 12 luni de tratament în lotul pacienților tratați cu HCQ versus lotul de control, de la $5,7 \pm 6,1$ la $2,8 \pm 2,1$ puncte, Δ CLASI Activitate fiind de -4,8 puncte ($p < 0,001$). Indicele CLASI Lezare a scăzut în ambele loturi (-0,5 pentru L_0 și -2,7 pentru L_1 , $p > 0,05$).
5. În cercetarea actuală a fost soluționată problema științifică referitor la elaborarea unui model de management personalizat al pacienților cu implicare cutanată în cadrul lupusului eritematos sistemic, ceea ce a contribuit la optimizarea conduitei acestor pacienți, în vederea aplicării ulterioare în practica clinică.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Examen clinic orientat și aplicarea instrumentelor clinice validate pentru evidențierea precoce a implicărilor cutanate la pacienții cu LES, în corelație cu indicii de activitate și leziune a bolii.
2. Efectuarea managementului pacienților cu LES în dependență de activitatea bolii, indicele lezării și implicării organelor în procesul lupic, cu atenție sporită asupra implicărilor cutanate cu potențial lezional.
3. Tratament personalizat, prin administrarea hidroxiclorochinei la pacienții cu LES și implicare cutanată, pentru a reduce aria și extensia leziunilor cutanate active.
4. Optimizarea controlului maladiei prin aplicarea modelului de management al pacientului cu implicare cutanată și LES, elaborat în cadrul studiului.

BIBLIOGRAFIE

1. Dall'Era M., Yazdany J. Classification of lupus and lupus-related disorders. In: Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes, 8th ed., 2012, ch. 1, p. 1-3. 712 p.
2. Anuarul Statistic al Republicii Moldova. Chişinău: 2015, 196 p.
3. Somers EC., et al. Population-Based Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus: The Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance Program. In: Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ), 2014, vol. 66, p. 369-378.
4. Cervera R., et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic pattern of disease expression in a cohort of 1000 patients. In: Medicine, 1993, vol. 72, p. 113-24.
5. Pons-Estel BA., et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". In: Medicine (Baltimore), 2004, vol. 83, p. 1-17.
6. Pons-Estel GJ., et al. Possible Protective Effect of Hydroxychloroquine on Retarding the Occurrence of integument Damage in Lupus: Data from LUMINA, a Multiethnic Cohort. In: Arthritis Care Res, 2010, vol. 62, p. 393-400.
7. Petri M., et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. In: Arthritis and rheumatism, 2012, vol. 64, p. 2677-2686.
8. Sadovici-Bobeică Victoria. Afectarea cutanată în lupusul eritematos sistemic: clasificare și instrumente de diagnostic. În: Arta Medica. Chişinău, 2016, vol. 1 (58), p. 11-14. Petri M. Dermatologic lupus: Hopkins Lupus Cohort. In: Semin Cutan Med Surg, 1998, vol. 17, p. 219-227.
9. Gladman DD., et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. In: J Rheumatol, 2003, vol. 30, p. 1955-1959.
10. Verma SM., et al. The impact of skin damage due to cutaneous lupus on quality of life. In: Br J Dermatol, 2014, vol. 170, p. 315-321.
11. Hale ED., et al. 'Concealing the evidence': the importance of appearance concerns for patients with systemic lupus erythematosus. In: Lupus, 2006, vol. 15, p. 532-540.
12. Gilbert P. The evolution of social attractiveness and its role in shame, humiliation, guilt and therapy. In: Br J Med Psychol, 1997, vol. 70, p. 113-147.
13. Bickers DR., et al. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. In: Journal of the American Academy of Dermatolog, 2006, vol. 55, p. 490-500.
14. Meacock R., Dale N., Harrison MJ. The humanistic and economic burden of systemic lupus erythematosus : a systematic review. In: Pharmacoeconomics, 2013, vol. 31, p. 49-61.
15. Carter EE., Barr SG., Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. In: Nat Rev Rheumatol., 2016, vol.12, p. 605-620.
16. Van Vollenhoven RF., et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. In: Ann Rheum Dis, 2014, vol. 73, p. 958-967.
17. Pons-Estel GJ., et al. Possible Protective Effect of Hydroxychloroquine on Retarding the Occurrence of integument Damage in Lupus: Data from LUMINA, a Multiethnic Cohort. In: Arthritis Care Res, 2010, vol. 62, p. 393-400.
18. Kuhn A., Bonsmann G., Anders H-J., et al. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. In: Deutsches Ärzteblatt International, 2015, vol. 112(25). P. 423-432.
19. Bertsias G., et al. Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. In: Ann Rheum Dis., 2008, vol. 67, p.195-205.

20. Petri M. Disease activity assessment in SLE: do we have the right instruments? In: *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2007, vol. 66, suppl 3, :iii61-iii64.
21. Bonakdar ZS., Mohtasham N., Karimifar M. Evaluation of damage index and its association with risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. In: *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 2011, vol. 16, suppl1, S427-S432.
22. Krathen MS., et al. The Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index: expansion for rheumatology and dermatology. In: *Arthritis Rheum*, 2008, vol. 15, p. 338-344.
23. Meenakshi J., et al. Hydroxychloroquine Use Is Associated Independently with Improved Quality of Life in Systemic Lupus Erythematosus. In: 2014 ACR/ARHP Annual Meeting ABSTRACT NUMBER: 681.
24. Reich A., Marcinow K., Bialynicki-Birula R. The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. In: *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2011, vol. 7, p. 27-32.

Lista lucrărilor publicate la tema tezei

- **Articole în reviste științifice cotate Scopus:**
 1. **Sadovici Victoria**, Mazur-Nicorici Lucia, Cebanu Mariana, Rotaru Tatiana, Mazur Minodora. L'effet de l'Hydroxychloroquine sur les manifestation cutanées chez les patients avec Lupus Érythémateux Sistemique. In: *Archives of the Balkan Medical Union. The Official Journal of the Balkan Medical Union*. București, România, 2013, vol. 48, supl. 3, p. 338-340.
- **Articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:**
 2. **Sadovici-Bobeică V.**, Mazur-Nicorici L., Garabajiu M. et al. The efficacy of hydroxychloroquine on skin involvement in patients with systemic lupus erythematosus: prospective, randomised study. In: *MJHS*. Chișinău, 2016, vol. 9, p.7-22. Categoria C.
 3. **Sadovici-Bobeică V.** Afectarea cutanată în lupusul eritematos sistemic: clasificare și instrumente de diagnostic. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2016, vol. 1 (58), p. 11-14. Categoria C.
 4. **Sadovici-Bobeică V.** Afectarea sistemului digestiv la pacienții cu lupus eritematos sistemic. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2016, vol. (68), p. 25-29. Categoria B.
 5. Pașali M., Mazur-Nicorici L., **Sadovici-Bobeică V.**, Mazur M. Manifestările gastrointestinale în lupusul eritematos sistemic. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2016, vol. (68), p. 22-25. Categoria B.
 6. **Sadovici V.**, Cebanu M., Șalaru V., Mazur-Nicorici L., Mazur M. Patologia tiroidiană autoimună la pacienții cu lupus eritematos sistemic. *Revista literaturii*. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2014, vol. 2, supl. 53, p. 120. Categoria C.
 7. Șalaru V., Mazur-Nicorici L., **Sadovici V.** ș.a. Diabetul zaharat tip 2 și funcționalitatea articulară la pacienții cu gonartroză. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2014, vol. 2, supl. 53, p. 123. Categoria C.
- **Teze la conferințe științifice internaționale (peste hotare):**
 8. **Sadovici-Bobeica V.** Patologia tractului gastrointestinal la pacienții cu LES: provocare diagnostică și terapeutică. În: *Revista Romana de Reumatologie*, Vol. XXV, Suplement. București, România, 2016; 79.
 9. Nicorici O., Muzur L., Șalaru V., **Sadovici V.** et autres. L'appréciation du cout-effectivite du traitement mini invasive des patients avec cardiopathie ischémique. Dans : *Arhives de l'Union Médicale Balkanique, Livre des résumés*. București, România, 2016, suppl.1. A28.
 10. Mazur-Nicorici L., **Sadovici-Bobeică V.**, Baerwald Ch. et autres. La charge socio-economique des maladies rhumatologiques les plus importantes. Dans : *Arhives de l'Union Médicale Balkanique, Livre des résumés*. București, România, 2016, suppl.1. A61.

11. Cebanu M., Ciobanu G., **Sadovici V.** et al. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic lupus erythematosus through minimally invasive methods. Dans : Arhives de l'Union Médicale Balkanique, Livre des résumés. București, România, 2016, suppl.1. A85.
12. **Sadovici-Bobeică V.**, Salaru V., Mazur-Nicorici L. et al. The burden of systemic lupus erythematosus on patient's occupational activities. In: Annals of rheumatic diseases. Londra, Marea Britanie, 2016, vol. 75, suppl.2; AB1054.
13. Cebanu M., Salaru V., **Sadovici V.** et al. Work disability in patients with systemic lupus erythematosus in Moldovian Lupus Study Group. In: Annals of rheumatic diseases. Londra, Marea Britanie, 2016, vol. 75, suppl.2; SAT0312.
14. Pasali M., **Sadovici-Bobeică V.**, Cebanu M. et al. The comparability of Patients and Physician Global Assessment in early and non-early systemic lupus erythematosus patients. In: Annals of rheumatic diseases. Londra, Marea Britanie, 2016, vol. 75, suppl.2; SAT0311.
15. **Sadovici-Bobeică V.**, Cebanu M., Mazur-Nicorici L. et al. Quality of life in patients with SLE and cutaneous involvement. In: Annals of rheumatic diseases. Londra, Marea Britanie, 2016, vol. 75, suppl.2; AB0521.
16. **Sadovici V.**, Cebanu M., Mazur-Nicorici L. ș.a. Indicii densității osoase la pacienții cu lupus eritematos sistemic din Republica Moldova. În: Romanian Journal of Rheumatology. București, România, 2015, vol. 24, suppl. 2. P.60.
17. Cebanu M., **Sadovici V.**, Salaru V. et al. The appropriateness of Saint George's respiratory questionnaire in patients with systemic lupus erythematosus and respiratory system involvement. In: European Respiratory journal. Londra, Marea Britanie , 2015, vol. 46, suppl.59; p.3.
18. Cebanu M., **Sadovici V.**, Salaru V. et autres. La qualité de vie chez les patients avec lupus erythemateux disséminé et implication pulmonaire. Dans: Arhives de l'Union Médicale Balkanique, Livre des résumés. București, România, 2015, suppl.1. T504.
19. Mazur-Nicorici L., Cebanu M., **Sadovici V.** et autres. Les conséquences du lupus erythemateux disséminé pédiatrique. Dans: Arhives de l'union Médicale Balkanique, Livre des résumés. București, România, 2015, suppl.1. T2-CL-09.
20. **Sadovici V.**, Cebanu M., Mazur-Nicorici L. et al. Role of intangible costs in the economic burden of systemic lupus erythematosus. In: Annals of rheumatic diseases. Londra, Marea Britanie, 2015, vol. 74, suppl.2; 1300 (AB1187).
21. Cebanu M., **Sadovici V.**, Salaru V. et al. The relationship between patient satisfaction with medical care and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus in Republic of Moldova. In: Annals of rheumatic diseases. Londra, Marea Britanie, 2015, vol. 74, suppl.2; 787 (SAT0353).
22. Mazur-Nicorici L., **Sadovici V.**, Cebanu M. et al. The outcomes of systemic lupus erythematosus triggered in children and adolescents. In: Annals of rheumatic diseases. Londra, Marea Britanie, 2015, vol. 74, suppl.2; 1096 (AB0587).
23. **Sadovici V.**, Cebanu M., Salaru V. et al. Osteoporosis and osteoporotic fractures in patients with SLE in Republic of Moldova. În: Osteoporosis International. Londra, Marea Britanie, 2015, vol.26, suppl.1; P361.
24. Mazur-Nicorici L., Revenco N., Cebanu M., Sadovici V. et al. Why do patients with lupus have disability? In: Archives of the Balcan Medical Union. București, România, 2014, suppl. 1; 49:A27
25. Cebanu M., **Sadovici V.**, Salaru V. et al. The psychological well-being among patients with systemic lupus erythematosus and pulmonary involvement in Moldova Lupus Study. În: Archives of the Balcan Medical Union. București, România, 2014, suppl. 1; 49:A89
26. Vetrila S., Mazur-Nicorici L., **Sadovici V.** et al. Osteonecrosis of the femoral head in SLE and Dermatomyositis patients. In: Archives of the Balcan Medical Union. București, România, 2014, suppl. 1; 49:A129

27. Cebanu M., **Sadovici V.**, Salaru V. ș.a. Factorii predictivi ai leziunilor organice la pacientii cu lupus eritematos systemic. În: Revista Romana de Reumatologie, Vol. XXIII, Supliment. București, România, 2014; 54-55.
28. Mazur-Nicorici L., Revenco N., Baerwald Ch., Vetrila S., **Sadovici V.** et al. Factors associated with time to diagnosis in systemic lupus erythematosus in Molustudy. In: Lupus 2014. Londra, Marea Britanie, 9th European Lupus Meeting, A047.
29. **Sadovici V.**, Baerwald Ch., Cebanu M. et al. Is the quality of life influenced by the disease activity in patients with systemic lupus erythematosus? In: Lupus 2014. Londra, Marea Britanie, 9th European Lupus Meeting, A050.
30. Cebanu M., Mazur M., Mazur-Nicorici L., **Sadovici V.** et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with systemic lupus erythematosus in Moldova Lupus Study. In: Lupus 2014. Londra, Marea Britanie, 9th European Lupus Meeting, A070.
31. **Sadovici V.**, Mazur-Nicorici L., Rotaru T. et autres. L'invalidité chez les patients avec lupus érythémateux systémique, sclérodémie systémique et myopathies inflammatoires idiopathiques. Dans: Revue du rhumatisme. Paris, Franța, 80S, 2013. A119.
32. Mazur-Nicorici L., Cebanu M., **Sadovici V.** et al. Current therapeutics in treatment of SLE in MOLUSTUDY. In: Archives of the Balcan Medical Union. București, România, 2013, suppl. 3; 48: 81.
33. Salaru V., **Sadovici V.**, Mazur-Nicorici L. et autres. La relation entre les maladies associées et la qualité de vie des patients souffrant d'arthrose du genou. Dans: Archives of the Balcan Medical Union. București, România, 2013, suppl. 3; 48:74. ISSN 0041-6940.
34. Soroceanu A., Mazur-Nicorici L., Grib L., **Sadovici V.** et al. Quality of Life in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in East Europe. In: Lupus. Londra, Marea Britanie, 2013, abstract supplement, 22:165-166.
35. Mazur M., Revenco N., Mazur-Nicorici L., Caun E., Cebanu M., Salaru V., **Sadovici V.** Predictive factors for pulmonary involvement in Moldova Lupus Study. In: AFLAR and SARAA Congress, Durban, Africa de Sud, 2013. Abstract Brochure: 31-32
36. Mazur M., Revenco N., Mazur-nicorici L., Caun E., Cebanu M., Salaru V., **Sadovici V.** The burden of Systemic Lupus Erythematosus on Patients: The Moldova Lupus Study. In: AFLAR and SARAA Congress. Durban, Africa de Sud, 2013. Abstract Brochure: 32.
37. **Sadovici V.**, Mazur-nicorici L., Salaru V. et al. What is the role of rheumatologist in primary care medicine? In: AFLAR and SARAA Congress. Durban, Africa de Sud, 2013. Abstract Brochure: 33.
38. **Sadovici V.**, Cebanu M., Salaru V. и др. Роль ревматолога в амбулаторной практике. В: ХИСТ. Cernăuți, Ucraina, 2013, 15:150.
- **Teze la conferințe științifice internaționale în republică:**
39. Pasali M, **Sadovici-Bobeică V.** Oral ulcers as early manifestation of systemic lupus erythematosus. The 6th international Congress for students and young doctors. In: Medespera 2016 abstract book p.95-96.
40. **Sadovici-Bobeică V.** Quality of life in patients with SLE and cutaneous involvement. The 6th international Congress for students and young doctors. In: Medespera 2016 abstract book p.110.
41. Cebanu M., **Sadovici V.** Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and pulmonary involvement. The 5th international Congress for students and young doctors. In: Medespera 2014 abstract book p.62-63.
42. **Sadovici V.**, Cebanu M., Salaru V. Case report : a 55 old woman with pseudotumor cerebri, urticarial vasculitis and suspected Sjogren syndrome. The 5th international Congress for students and young doctors. In: Medespera abstract book, 2014, p.75.
43. Vetrila S., Mazur-Nicorici L., **Sadovici V.** ș.a. Necroza avasculara a capului femoral in LES si Dermatomiozita . În: Conferința Națională cu participare Internațională Actualitati in Pediatrie, Volum de prezentari, postere și rezumate, 2014, pag. 38.

44. **Sadovici V.**, Mazur-Nicorici L., Cebanu M. ș.a. Validarea indicilor SLAM și SLEDAI în Lupusul Eritematos Sistemic. În: Buletin de Perinatologie 2013, 2(58)-3(59):216-217. ISSN
45. Mazur-Nicorici Lucia., Revenco Ninel., Codrina Ancuța., Cebanu Mariana., **Sadovici V.** ș.a. Evoluția Lupusului Eritematos Sistemic declanșat la copii și adolescenți. Congresul al VI-lea al Pediatriilor și Neonatologilor din Republica Moldova. În: Buletin de perinatologie. Chișinău, 2013, 2(58)-3(59) p. 216-217.

ADNOTARE

Sadovici-Bobeică Victoria, **Expresia cutanată în evoluția lupusului eritematos sistemic**, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2017. Lucrarea conține 125 pagini de text de bază divizat în: introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări, bibliografie (203 titluri), 44 de figuri, 23 de tabele, 9 anexe. Rezultatele au fost prezentate în 45 de publicații.

Cuvinte-cheie: lupus eritematos sistemic, afectare cutanată, implicare tegumentară, leziune cutanată, hidroxiclorochină.

Domeniul de studiu: reumatologie.

Scopul studiului: evaluarea expresiei cutanate și rolul ei în evoluția lupusului eritematos sistemic pentru a elabora un model de conduită a acestor pacienți.

Obiectivele studiului: particularizarea implicărilor cutanate la pacienții cu LES; cuantificarea activității și severității afectării cutanate prin instrumentul CLASI; aprecierea eficacității tratamentului complex, inclusiv HCQ, asupra implicării cutanate în LES; studierea impactului implicărilor tegumentare asupra calității vieții; elaborarea unui model de management al pacienților cu LES și implicare cutanată.

Noutatea și originalitatea științifică: studiul se remarcă printr-o abordare plurală a problematicii implicării cutanate la pacienții cu LES și s-a desfășurat în două etape: transversală și prospectivă. Au fost cercetate particularitățile clinice și paraclinice ale pacienților cu LES și implicare cutanată prin instrumente clinice validate. O direcție nouă de cercetare a fost determinarea influenței hidroxiclorochinei asupra manifestărilor cutanate într-un studiu prospectiv, randomizat.

Problema științifică importantă soluționată în teză constă în elaborarea unui model de management personalizat al pacienților cu implicare cutanată în cadrul lupusului eritematos sistemic, ceea ce a contribuit la optimizarea conduitei acestor pacienți, în vederea aplicării ulterioare în practica clinică.

Semnificația teoretică: studiul a stabilit tipurile de manifestări tegumentare prin instrumentele de evaluare sensibile, precum și algoritmul de tratament medicamentos, valorificând abordarea holistică a pacienților.

Valoarea aplicativă a lucrării: argumentarea validității și informativității instrumentelor clinice în evaluarea complexă a pacienților cu LES și implicare cutanată. Concomitent, cercetarea aduce o anumită contribuție în studiul eficienței administrării hidroxiclorochinei în tratamentul manifestărilor tegumentare.

Implementarea rezultatelor: rezultatele studiului au fost incluse în prevederile Protocolului Clinic „Lupusul eritematos sistemic”, precum și în activitatea didactică a Departamentului Medicină Internă.

АННОТАЦИЯ

Садович-Бобейкэ Виктория, «**Кожные проявления в эволюции системной красной волчанки**», диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук, Кишинэу, 2017. Работа представлена на 125 страницах, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографии, включающей 203 источника, 9 приложений, иллюстрирована 23 таблицами и 44 рисунками. Полученные результаты были опубликованы в 45 научных работах.

Ключевые слова: системная красная волчанка, кожные проявления, тканевые поражения, повреждение кожи, гидроксихлорохин.

Область исследования: ревматология.

Цель исследования: оценка кожных проявлений и их роль в развитии системной красной волчанки с целью разработки модели ведения таких пациентов.

Задачи исследования: выявления типов кожных проявлений у пациентов с СКВ; квантификация активности и тяжести кожных поражений с помощью инструмента CLASI; оценка эффективности комплексного лечения, включительно HCQ, поражений кожи в СКВ; изучение влияния тканевых поражений на качество жизни; разработка модели ведения пациентов с СКВ и кожными поражениями.

Научная новизна: исследование выделяется многосторонним подходом к проблематике кожных проявлений у пациентов с СКВ и проходило в два этапа: поперечный и проспективный. Были исследованы клинические и параклинические особенности пациентов при помощи клинических инструментов. Новым направлением в изучении является определение влияние HCQ на кожные проявления в ходе проспективного, рандомизированного исследования.

Важность решенной научной проблемы состоит в разработке модели индивидуального менеджмента пациентов с поражением кожи при системной красной волчанке, что позволило оптимизировать ведение этих больных, с последующим применением в клинической практике.

Теоретическая значимость: исследование выявило типы кожных проявлений при помощи информативных инструментов оценки, а также алгоритм медикаментозного лечения, используя холистический подход к пациентам.

Прикладная значимость: результаты исследования аргументируют информативность и пригодность клинических инструментов для комплексной оценки кожных проявлений у пациентов с СКВ. Одновременно исследование вносит вклад в изучение эффективности применения HCQ для лечения тканевых поражений.

Внедрение в практику: результаты исследования были включены в положения Клинического протокола «Системная Красная Волчанка», а также применены в учебном процессе на кафедре Внутренних болезней.

SUMMARY

Sadovici-Bobeica Victoria, „Cutaneous expression in evolution of systemic lupus erythematosus” PhD thesis in Medical Sciences, Chisinau, 2017. The thesis contains 125 pages of main text divided into: introduction, 4 chapters, conclusions and recommendations, bibliography of 203 sources, 44 figures, 23 tables and 9 appendices. The results of the study were published in 45 scientific papers.

Key words: systemic lupus erythematosus, cutaneous involvement, skin involvement, skin lesion, hydroxychloroquine.

Domain of research: Rheumatology.

Aim of the study: to evaluate cutaneous expression and it's role in evolution of systemic lupus erythematosus in order to elaborate a model of patient's management.

Study objectives: to describe the cutaneous involvement in patients with SLE; to quantify the activity and severity of skin involvement using CLASI Index; to assess the efficacy of the complex treatment, in association with hydroxychloroquine on skin involvement in SLE; to study the influence of cutaneous manifestation on patient's quality of life; to elaborate a model of management of patients with SLE and cutaneous involvement.

Scientific novelty and originality: the study is remarkable by a plural approach on cutaneous involvement in SLE patients and was conducted according to a dual design: transsectional and prospective study. In the research there were studies clinical and paraclinical particularities of SLE patients with skin involvement, using validated clinical tools. O novel approach was the

determination of the efficacy of hydroxychloroquine on cutaneous manifestations in a prospective, randomized trial.

The scientific problem solved in the thesis consists of the elaboration of a model of personalized approach to patients with cutaneous involvement and SLE, which has contributed to the optimization of their clinical management, in order to apply it in further clinical practice.

Theoretical importance of the research: the study established the types of skin involvement using sensible clinical tools, also, the research issued an algorithm of treatment, and by this highlighted the holistic approach in patients with SLE and skin involvement.

Applicative value of the work: the results of the study have argued the validity and informativity of clinical tools in the complex assessment of patients with SLE and skin involvement. Also, the research contributes to the study of the efficacy of hydroxychloroquine on cutaneous manifestations.

Practical implementation: The results were included in the statement of National Clinic Protocol on SLE and in the training process at the Department of Internal Medicine.

SADOVICI-BOBEICĂ VICTORIA

EXPRESIA CUTANATĂ ÎN EVOLUȚIA LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC

321.04 REUMATOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar : 09.03.2017

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Tiraj 80 ex.

Coli de tipar.: 1,8

Comanda nr. 36

SOFART STUDIO S.R.L.
Calea Ieșilor 10, MD-2069, mun. Chișinău, Republica Moldova,
tel/fax: 022-273620; mob: 079575575