

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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

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

Autor:

Sadovici-Bobeică Victoria

CHIȘINĂU, 2017

© Sadovici-Bobeică Victoria, 2017

CUPRINS

ADNOTARE (în română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ȘI EXPRESIA CUTANATĂ	15
1.1. Definiția, date epidemiologice și etiopatogenie	15
1.2. Evoluția criteriilor de clasificare ale lupusului eritematos sistemic prin prisma afectării cutanate.....	18
1.3. Patternul afectării cutanate la pacienții cu lupus eritematos sistemic	22
1.4. Aplicarea instrumentelor clinice pentru evaluarea afectării cutanate la pacienții cu LES.....	27
1.5. Gradația de informativitate a testelor diagnostic a implicărilor cutanate în LES.....	30
1.6. Abordarea terapeutică modernă a cazurilor de LES cu implicare cutanată.....	32
1.7. Redefinirea rolului hidroxiclorochinei la pacienții cu lupus eritematos sistemic	37
1.8. Concluzii la capitolul 1.....	43
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	45
2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu	45
2.2. Tehnicile de evaluare clinică și paraclinică utilizate	49
2.3. Metodele de analiză statistică a datelor.....	53
2.4. Concluzii la capitolul 2.....	54
3. SPECTRUL MANIFESTĂRILOR CUTANATE ÎN EVOLUȚIA LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC	55
3.1. Caracteristica generală a lotului de cercetare	55
3.2. Estimarea activității lupusului eritematos sistemic prin instrumente clinice	65
3.3. Cuantificarea expresiei cutanate la pacienții cu lupus eritematos sistemic prin instrumentul CLASI.....	73
3.4. Descrierea morfopatologică a implicării tegumentare.....	80
3.5. Aprecierea calității vieții la pacienții cu lupus eritematos sistemic și implicare cutanată.....	87
3.6. Concluzii la capitolul 3.....	90
4. EFICACITATEA HIDROXICLOROCHINEI ASUPRA EXPRESIEI CUTANATE ȘI EVOLUȚIEI LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC	92
4.1. Caracteristicile clinico-statutare ale loturilor formate după randomizare	92
4.2. Parametrii clinici în loturile randomizate	97

4.3. Analiza regimurilor terapeutice în loturile randomizate	100
4.4. Caracteristica parametrilor de activitate a maladiei conform SLAM și SLEDAI și evaluarea globală de către pacient și medic în loturile randomizate	101
4.5. Aprecierea răspunsului cutanat prin CLASI în loturile randomizate.....	108
4.6. Aprecierea calității vieții prin instrumentul SF-8 în loturile randomizate.....	114
4.7. Determinarea indicelui de acutizare SELENA/SLEDAI.....	116
4.8. Concluzii la capitolul 4.....	122
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	12325
BIBLIOGRAFIE	12426
ANEXE	142
Anexa 1 Criteriile de clasificare ale lupusului eritematos sistemic SLICC (2012)	142
Anexa 2 Chestionarul de colectare a datelor	143
Anexa 3 Indicele de activitate a bolii SLEDAI	146
Anexa 4 Indicele de măsurare a activității bolii SLAM	147
Anexa 5 Indicele de lezare a organelor SLICC/ACR Damage Index	150
Anexa 6 Indicele de acutizare SELENA/SLEDAI	151
Anexa 7 Indicele de arie și severitate a lupusului eritematos cutanat CLASI.....	152
Anexa 8 Calitatea vieții SF-8.....	153
Anexa 9 Tabele de calcul pentru componentele CLASI-activitate și CLASI-leziune.....	154
Anexa 10 Act de implementare a rezultatelor cercetărilor științifice.....	156
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	158
CURRICULUM VITAE	159

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: abordare plurală a problematicii implicării cutanate la pacienții cu LES în două etape: studiu transversal și prospectiv. 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: 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 pacienților cu LES și implicare cutanată. 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 Național „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 (203 источника), 9 приложений, содержит 23 таблиц 44 рисунков. 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: многосторонний подход к проблематике кожных проявлений у пациентов с СКВ 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: разработка 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 аргументируют информативность и пригодность клинических инструментов для оценки кожных проявлений у пациентов с СКВ. Исследование вносит вклад в изучение эффективности HCQ при тканевых поражениях.

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 its 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. A 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: 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.

LISTA ABREVIERILOR

Ac. aCL	=	Anticorpi anticardiolipinici
Ac.aADNdc	=	Anticorpi anti-ADN dublu catenar
ACR	=	Colegiul American de Reumatologie
AL	=	Anticoagulantul Lupic
ANA	=	Anticorpi antinucleari
AZA	=	Azatioprină
BILAG	=	Grupul Insulelor Britanice de apreciere a lupusului
C3, C4	=	Fracțiile complementului C3, C4
CIC	=	Complexe imune circulante
CLASI	=	Indicele de arie și extensie a lupusului eritematos cutanat
CYC	=	Ciclofosfamidă
DLE	=	Lupus eritematos discoid
ECLAM	=	Consensul European de Măsurare a Activității Lupusului
EULAR	=	Liga Europeană împotriva Reumatismului (European League Against Rheumatism)
GCS	=	Glucocorticosteroizi
GLADEL	=	Grupul Latino-American de Studiu al Lupusului (Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)
HCQ	=	Hidroxiclorochină
HLA	=	Complexul major de histocompatibilitate
IMC	=	Indicele masei corporale
LBT	=	Lupus Band Test
LEC	=	Lupus eritematos cutanat
LES	=	Lupus eritematos sistemic
LUMINA	=	Lupus în Minorități, Natura vs. Formare (Lupus in Minorities: Nature vs. Nurture)
MDGA	=	Evaluarea globală de către medic (Medical Global Assessment)
MMF	=	Micofenolat mofetil
OMS	=	Organizația Mondială a Sănătății
PCR	=	Proteina C reactivă
RIFLE	=	Indicele de răspuns al lupusului eritematos
SAFL	=	Sindromul antifosfolipidic
SCLE	=	Lupus eritematos subcut
SELENA-SLEDAI	=	Siguranța estrogenilor în evaluarea națională a lupusului eritematos
SLAM	=	Măsurarea activității lupusului sistemic (Systemic Lupus Activity Measure)
SLEDAI	=	Indicele activității LES (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)
SLICC	=	Clinicile Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)
SLICC/ACR DI	=	Indicele de Lezare a Clinicilor Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index)
Raze UV	=	Raze ultraviolete
VAS	=	Scala vizual analogică (Visual Analog Scale)

INTRODUCERE

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimuna polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor [1]. Datele din literatură despre prevalența LES variază în funcție de populația studiată: vârstă, sex, rasă, etnie și origine geografică. În Europa, prevalența LES este estimată de la 3.3 la 4.8 cazuri la 100.000 de persoane/an, concomitent, în SUA au fost raportate date de la 2.0 la 7.6 cazuri la 100.000 de persoane/an [2,3]. 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 [4].

Lupusul eritematos sistemic are o evoluție clinică ce alternează perioade de acutizare cu perioade de remisiune și poate implica orice organ sau sistem în procesul autoimun [5], fresca clinică a bolii variind de la manifestări ușoare (artrite, manifestări cutanate) până la afectări severe de organe și sisteme precum sistemul nervos central, afectarea renală, vasculară și neurologică [3,6,7,8].

Afectarea cutanată, ca și frecvență a implicării, este a doua manifestare a lupusului, după afectarea articulară, și reprezintă al doilea motiv de adresabilitate a pacientului cu LES la medic pentru diagnostic primar [9,10]. În literatura de specialitate recentă, datele despre frecvența implicării cutanate variază în funcție de populația studiată, metodele de categorizare și clasificare a leziunilor cutanate care au fost utilizate, diferența de evoluție și severitate a bolii la diferite grupuri etnice, precum și factorii de mediu, culturali și variabilitate genetică. Concomitent, studiile reflectă variabilitate în ceea ce privește tipul de implicare cutanată la pacienți, manifestările dermatologice variind de la rash malar sau discoid, la rash bulos sau erupții lupice vasculare [11,12].

Rezultatele studiului GLADEL, publicate în 2004 de către Pons-Estel B. et al., care reprezintă o cercetare asupra diferitelor grupuri etnice, efectuată de către Grupul Latino American de Studiu al Lupusului, evidențiază faptul că implicarea cutanată a fost o prezentare clinică esențială la pacienții cu lupus, indiferent de originea etnică, proporția implicării cutanate fiind estimată la 89,5% din populația caucaziană și rasa negroidă și la 90,7% din populația latino-americană. De remarcat că în 46,3% dintre cazuri leziunile cutanate au fost prezente la debutul bolii, pe când incidența cumulativă a fost estimată la 90,1% dintre cazuri. Pons-Estel B. et al. au menționat că patternul clinic al manifestărilor cutanate a fost dominat de rash malar și

fotosensibilitate în 23,6% și, respectiv, 20,3% dintre cazuri, comparativ cu lupusul cutanat subacut și paniculita manifestată doar la 0,7% și, respectiv, 0,4% dintre pacienți [13].

Un alt studiu, LUMINA – lupusul eritematos sistemic într-o cohortă multi-etnică, publicat de Pons-Estel GJ et al. în 2010, a prezentat rezultatele cercetărilor referitoare la manifestările cutanate în LES, acestea fiind prezente la 93% dintre pacienți pe parcursul evoluției bolii [14]. Un studiu recent, efectuat de către Kuhn et al. în 2014, a evidențiat faptul că implicarea cutanată a reprezentat prima manifestare a bolii în 23-28% dintre cazuri [15].

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, în criteriile noi de clasificare a fost introdusă alopecia, au fost păstrate ca și criterii de clasificare lupusul cutanat acut și cronic. Drept rezultat, este evident că dintre cele 11 criterii clinice, 4 reprezintă implicarea cutanată, ceea ce presupune importanța cercetării aprofundate a particularităților manifestărilor cutanate la etapa modernă. [16]. Totodată, manifestările cutanate specifice lupusului servesc drept indice important pentru diagnostic [17]. Astfel, putem concluziona că studiul implicării cutanate este important pentru diagnosticul corect și managementul adecvat al pacienților.

O altă problemă, abordată în literatura mai veche pentru prima dată, este apariția leziunilor ireversibile la pacienții cu LES, cuantificate prin Indexul Afectării Organice la pacientul cu LES (Systemic Lupus International Collaboration Clinics/ACR Damage Index - SLICC/ACR DI). În cohortele Hopkins (Petri M., 1998) și Gladman L., 2003 aceste leziuni cutanate au acumulat de la 4% la 14% din scorul total SLICC/DI, fiind reprezentate de alopecia cronică cicatriceală, cicatrice extensive/paniculite și/sau ulcerații cutanate trenante [18,19]. Povara leziunilor tegumentare rezidă din influența asupra stării de bine a pacientului, autoaprecierii și calității vieții [20,21], cauzând dificultăți în adaptarea socială a individului: rușine, umilință, izolare socială, autodiscriminare, depresie și posibil comportament social negativ [22,23]. Din punct de vedere socio-economic, leziunile cutanate au o pondere importantă prin majorarea costurilor [24], estimate la peste 5 milioane de dolari pentru anul 2004 în SUA [25,26,27].

Reieșind din cele menționate, am direcționat vectorul cercetării noastre spre evidențierea recomandărilor terapeutice pentru pacienții cu LES și implicare cutanată. Analiza sistematică a literaturii de specialitate ne-a permis să evidențiem studii de tip transversal, ce reflectă problema implicării tegumentare la pacienții cu LES, însă nu am desprins studii

longitudinale, care ar urmări dinamica unei cohorte reprezentative prin aplicarea instrumentelor clinice moderne.

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 [28], studiul acestor recomandări nu ne-a permis să relevăm 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 hidroxiclorochinei (HCQ) asupra diferitelor aspecte ale LES, inclusiv a leziunilor cutanate, într-un studiu multi-etnic retrospectiv și a decelat că utilizarea acesteia este posibil asociată cu întârzierea apariției leziunilor cutanate ireversibile. 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 raționamentul și experiența medicului, iar alegerea terapiei se face în funcție de tipul de implicare tegumentară, aria și extensia leziunilor în raport cu severitatea și activitatea generală a bolii [14].

Odată cu formularea principiilor treat-to-target pentru pacienții cu LES, grupul de lucru a propus o serie de recomandări pentru agenda de cercetare ulterioară în domeniu. Astfel, printre direcțiile statuate am regăsit recomandarea de a studia necesitatea utilizării antimalaricelor, inclusiv a hidroxiclorochinei, la pacienții cu LES prin prisma oportunității administrării acesteia la orice pacient [28], deci inclusiv cazurile de LES cu afectare cutanată.

Din analiza celor relatate anterior, am desprins că o cercetare complexă a 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 urmărirea prospectivă.

Reieșind din cele expuse, 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.

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

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.

Problema științifică soluționată în teză. 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 au fost 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 forumuri 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, 2016; World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, Malaga, Spania, 2016; Annual European Congress of Rheumatology – EULAR, Londra, Marea Britanie, 2016; The 35th Balkan Medical Week, București, România, 2016; al XXIII-lea Congres Național de Reumatologie, București, România, 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.

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

Sumarul compartimentelor tezei. Lucrarea este expusă pe 125 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, 44 de figuri și 9 anexe.

În **Capitolul 1** s-a efectuat o sinteză a datelor expuse în literatura de specialitate referitoare la LES și afectarea cutanată. Au fost descrise frecvența și tipurile de implicare tegumentară întâlnite în LES, precum și instrumentele de evaluare modernă a afectării tegumentare la pacienții cu LES. S-a pus accent pe evidențele recente de management al pacienților lupici, inclusiv cazurile de LES cu implicare cutanată.

În **Capitolul 2** au fost descrise designul studiului, metodele de cercetare și investigare a pacienților, criteriile de includere și excludere din cercetare, caracteristica generală a pacienților incluși în studiu și metodele de analiză statistică aplicate. Materialul acumulat a fost analizat statistic, utilizând programele Microsoft Excel și MedCalc.

În **Capitolul 3** au fost analizate și descrise, în figuri și tabele, rezultatele acumulate în cadrul cercetării transversale efectuate asupra unui lot de 102 pacienți cu LES. Au fost apreciate caracterele clinico-paraclinice ale pacienților cu LES în funcție de tipul de afectare cutanată și interpretate datele evaluării prin instrumente clinice.

În **Capitolul 4** au fost prezentate rezultatele studiului prospectiv asupra a două loturi randomizate de pacienți cu LES, în funcție de regimul terapeutic administrat și tratamentul de bază cu sau fără administrarea concomitentă a hidroxiclorochinei. Au fost discutate diferențele dintre loturi prin prisma activității maladiei, ariei și extensiei afectării cutanate, calității vieții, frecvenței acutizărilor și a răspunsului la tratament, precum și frecvența comparativă a evenimentelor adverse.

1. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ȘI EXPRESIA CUTANATĂ

1.1. Definiția, date epidemiologice și etiopatogenice

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimuna polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor [1].

Datele epidemiologice asupra incidenței și prevalenței LES, existente în literatura de specialitate, variază în limite largi, în funcție de populația studiată, aria geografică, metodele de recrutare în cercetare și criteriile de clasificare utilizate pentru identificarea cazurilor de LES. Astfel, studiile publicate până în anul 2000, asupra populației adulte din Europa, au identificat o prevalență de la 1,0 până la 4,7 de cazuri la 100.000 de persoane/an, atunci când cercetările efectuate după anul 2000 au estimat rata prevalenței bolii de la 7 la 68 de cazuri la 100.000 locuitori/an [29]. Diferențele semnificative dintre datele de prevalență publicate până și după anul 2000 ar putea fi explicate, în mare parte, prin criteriile de clasificare ale maladiei, utilizate drept definiție de caz cu lupus eritematos sistemic. Astfel, cercetările realizate până în anul 2000 au utilizat criteriile de clasificare ACR 1982, în timp ce studiile publicate după 2000 – criteriile ACR 1997, care permit includerea cazurilor mai ușoare de boală [30]. Din cele relatate, deducem că datele de prevalență mai mare a studiilor recente se explică prin ameliorarea tehnicilor de diagnosticare a pacienților cu LES și includerea pacienților cu lupus ușor, precum și prin creșterea speranței de viață a acestor bolnavi [31].

Concomitent, am studiat datele epidemiologice prezentate pentru alte populații decât cele europene și am dedus că incidența și prevalența bolii crește la populațiile de origine afro-americană, afro-caraibeană, hispanică și asiatică față de populația europeană, unde predomină rasa europoidă. Astfel, cercetările au identificat o diferență semnificativă a indicilor epidemiologici, constatând că la populația europoidă prevalența bolii este de 3-4 ori mai redusă decât la populațiile hispanice, afro-americane și asiatice [32,33,34].

La nivel mondial, prevalența LES este de 20 – 70 de cazuri la 100.000 de locuitori, iar incidența bolii este de la 1 la 10 cazuri anual per 100.000 de locuitori [29].

Conform datelor Biroului Național de Statistică al Republicii Moldova, în țară a fost înregistrată o incidență de 2,6 cazuri la 100.000 de locuitori pentru anul 2014, iar prevalența a constituit 21,2 cazuri la 100.000 de locuitori [4].

Repartiția pe sexe în lupusul eritematos sistemic este predominată de femei, cu un raport femei:bărbați care variază de la 4,3:1 la 13,6:1 [33]. Studiile recente au demonstrat că, deși maladia la bărbați are o prevalență mai redusă decât la femei, fenotipul acesteia diferă prin frecvența mai înaltă a implicărilor renale și cardiovasculare la bărbați, ceea ce explică severitatea bolii la sexul masculin [35,36].

Lupusul eritematos sistemic se poate instala la orice vârstă, însă cu o predilecție pentru adultul tânăr, atunci când boala debutează între 30 și 39 de ani la femei și 15-44 de ani la bărbați [36,37]. Mai rar, LES se poate instala până la vârsta de 16 ani sau după 55 de ani, în 20% și, respectiv, 15% din cazuri [38]. Spre deosebire de cazurile de LES cu debut la adultul tânăr, lupusul instalat precoce sau tardiv are particularități clinice distincte, ceea ce se manifestă printr-o evoluție clinică particulară. Astfel, lupusul cu debut tardiv este definit prin debutul maladiei după 50 de ani și cunoaște o repartiție pe sexe diferite, unde raportul femei:bărbați atinge valori de 4:1, are o evoluție clinică insidioasă, dominată de prezența simptomelor constituționale. Este de menționat că la pacienții cu LES cu debut după 50 de ani boala se manifestă preponderent prin serozită, afectare renală interstițială și citopenie, atunci când nefrita lupică și implicarea sistemului nervos central sunt mai rare [39,40,41]. Spre deosebire de LES cu debut tardiv, LES instalat precoce, până la vârsta de 16 ani, interesează în mod aproximativ egal ambele sexe, raportul femei:bărbați fiind de 4:3. Fenotipul bolii la copii diferă prin frecvența înaltă a nefritei lupice, anemiei hemolitice și a rash-ului malar [42,43]. La pacienții cu LES, la care boala s-a instalat în copilărie, se identifică o evoluție severă a acesteia, prin acutizări frecvente și prin instalarea precoce a modificărilor ireversibile de organ datorate lupusului sau consecințelor tratamentului medicamentos [44,45].

Cercetările din ultimele decenii asupra etiopatogeniei lupusului eritematos sistemic au ținut identificarea factorilor care contribuie la instalarea și evoluția maladiei printr-un proces complex din care rezultă formarea autoanticorpilor dirijați contra nucleului celular și al componentelor sale. Astfel, cunoștințele actuale despre procesul etiopatogenetic al LES includ noțiuni despre genetică, factori hormonal și factori de mediu. Cu toate acestea, mecanismul

patogenetic exact al bolii rămâne neelucidat până la ora actuală [46]. Este cunoscut faptul că modificările patogenetice primare, regăsite la pacienții cu LES, sunt inflamația, vasculita, depozitele de complexe imune și vasculopatia. [47,48,49,50]. Ipoteza despre contribuția factorilor genetici a fost sugerată de agregarea familială a maladii, în special la rudele de gradul unu [51,52,53], astfel a fost stabilit că în familiile cu gemeni monoziгоți în 25-50% din cazuri ambii copii manifestă boala, în timp ce la gemenii heterozigoți instalarea bolii se notează la ambii indivizi în doar 5% din cazuri [54]. Componentele complexului major de histocompatibilitate (HLA) de tip II, polimorfismele genetice ale cărora determină riscul de instalare a LES sunt printre cele mai studiate gene cu implicare în procesul lupic autoimun, Cercetările din domeniu au stabilit că indivizii purtători de HLA DR2 și DR3 au un risc relativ de instalare a LES de 2-5 ori mai mare, comparativ cu populația de bază. În același timp, polimorfismele genetice pentru HLA clasa a III-a și în special genele ce codifică fracțiile complementului C2 și C4 conferă un risc sporit de LES în anumite grupuri etnice. Studiile recente asupra genomului uman au identificat și gene care nu aparțin complexului imun de histocompatibilitate, polimorfismele cărora au fost asociate cu răspunsul imun și inflamația la pacienții cu LES (PTPN22, STAT4, TNF, AIP3, C2, C4, CIq, TREX1, ITGAM, KLK1, KLK3 etc.) [55].

Rolul echilibrului hormonal în etiopatogenia LES a fost sugerat de faptul că lupusul afectează în special femeile aflate la vârsta reproductivă, cazurile de LES instalate înainte de menarhă și după menopauză fiind relativ rare. În această ordine de idei, cercetările efectuate în ultimele decenii au vizat rolul hormonilor estrogeni și al derivatelor lor în instalarea și evoluția LES. Influența hormonilor sexuali asupra procesului autoimun în sine constă în modularea proceselor de proliferare și apoptoză, fapt demonstrat pentru 12-beta-estradiol, responsabil de majorarea expresiei factorilor de creștere și proliferare celulară, atunci când testosteronul determină creșterea markerilor de degenerare a AND-ului și a apoptozei [56,57,58].

Cunoștințele actuale sugerează faptul că la pacienții cu susceptibilitate genetică, în prezența factorilor hormonal respectivi, lupusul se poate instala în urma influenței factorilor de mediu, astfel, boala poartă un caracter multifactorial. Literatura de referință specifică: în cazul expunerii la razele UV, unii agenți infecțioși și medicamentele demetilante pot susține autoreactivarea celulelor T și a autoanticorpilor și stimularea producerii de citokine

proinflamatorii. [38,59,60]. Rolul radiațiilor UV este evident în special pentru afectările tegumentare lupice. Astfel, sub influența acestui factor trigger are loc producerea citokinelor proinflamatorii, chemokinelor și celulelor de adeziune la nivelul dermei și epidermei. Inducerea și menținerea leziunilor lupice tegumentare se produce ulterior prin procesele de apoptoză și necroză celulară, determinate de un spectru de autoanticorpi, celule dendritice plasmocitare, limfocite T și B și modificări vasculare locale [61,62,63,64].

1.2. Evoluția criteriilor de clasificare ale lupusului eritematos sistemic prin prisma afectării cutanate

Evidențierea precoce și identificarea tipului maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv constituie o adevărată provocare pentru medicii clinicieni și cercetători prin eterogenitatea semnelor și simptomelor clinice, a evoluției și prognosticului lor și prin mecanismele patogenetice neelucidate complet. Până în prezent, nu se cunosc teste specifice clinice, imunologice sau imagistice, ce ar servi drept standard de aur pentru diagnosticarea maladiilor țesutului conjunctiv [65]. În aceste condiții, comunitatea medicală a direcționat vectorul cercetării spre identificarea unor criterii clinice și de laborator, ce ar permite discriminarea între maladiile reumatologice și maladiile non-reumatologice și a patologiilor reumatologice între ele [66].

În cazul lupusului eritematos sistemic, maladie autoimună cu afectare multisistemică, prezentarea clinică a căruia variază de la manifestări ușoare, precum artrita sau afectarea cutanată, până la atingeri severe de organ, precum nefrita lupică sau afectarea sistemului nervos central, diagnosticul clinic presupune o analiză minuțioasă a constelației de semne clinice în corelare cu modificările imunologice [3,6,67,68].

Pentru a optimiza identificarea cazurilor de LES, Colegiul American de Reumatologie (ACR) a propus elaborarea și validarea criteriilor de clasificare ale acestei patologii. Prin definiție, criteriile de clasificare reprezintă un set definit de criterii clinice și de laborator care permit identificarea cazurilor de boală „tipică”, concepute pentru a facilita cercetarea în domeniu prin includerea în studii clinice a loturilor omogene de pacienți [69,70].

Primele criterii de clasificare a pacienților cu LES au fost propuse de ACR în 1971 și revizuite în două etape ulterioare, în 1982 și ,respectiv, în 1997. Astfel, în 1971 Cohen și

coautorii au efectuat o analiză sistematică a semnelor și simptomelor LES, pentru a identifica cele mai importante trăsături ale bolii. Rezultatul cercetării s-a transpus în selecționarea a 14 criterii clinice și de laborator dintre cele 74 de manifestări ale LES identificate de autori. Este de menționat că dintre cele 14 criterii, 5 au reprezentat manifestări muco-tegmentare: eritem facial, lupus discoid, alopecie, fotosensibilitate și ulcerații bucale sau nazale. Deoarece, la acea etapă nu existau tehnici specifice de laborator pentru identificarea autoanticorpilor, drept criterii imunologice au fost menționate prezența celulelor lupice și testul fals-positiv pentru sifilis [71]. Odată cu propunerea criteriilor de clasificare pentru LES, au urmat cercetări de validare ale acestora. Astfel, în 1973, grupul de lucru de la Universitatea Stanford Fries și coautorii au testat criteriile preliminare pe un eșantion de 319 pacienți cu maladii reumatice, inclusiv 112 cazuri de LES stabilit. Mai mult decât atât, autorii au încercat posibilitatea înlocuirii criteriului imunologic „prezența celulelor lupice” prin „prezența anticorpilor ANA”, detectați prin imunofluorescență. Concluziile cercetării au constituit premisa revizuirii criteriilor, întrucât ANA s-au dovedit a fi sensibili în detectarea cazurilor de LES [72].

Prin urmare, odată cu apariția și dezvoltarea noilor tehnici de investigații imunologice, a fost necesară revizuirea criteriilor preliminare din 1971, astfel încât, în 1982, Tan și colegii au emis noile criterii de clasificare ACR revizuite. Pe lângă includerea markerilor imunologici ANA, anti-ADN dublu catenar și anti-Sm, autorii au considerat oportun să elimine criteriile clinice cu o specificitate redusă, așa cum sunt fenomenul Raynaud și alopecia. Așadar, implicarea cutanată prin prisma criteriilor revizuite a fost identificată prin 4 criterii: rash-ul malar, lupusul discoid, fotosensibilitatea și ulcerațiile bucale sau nazale. Pentru clasificarea cazului clinic drept lupus eritematos sistemic, a fost necesară prezența concomitentă sau seriată a cel puțin 4 criterii cu o sensibilitate și specificitate similară de 96% [73].

Următoarele două decenii au fost marcate de descoperiri remarcabile, inclusiv în domeniul imunologiei. Astfel, cercetările efectuate de Dr. Graham Huges și Donato Alarcon - Segovia au demonstrat prezența și asocierea anticorpilor antifosfolipidici la pacienții cu LES [74,75]. Acest fapt, în 1997, a contribuit la revizuirea repetată a criteriilor de clasificare prin elaborarea Criteriilor ACR revizuite, care au inclus aceleași criterii clinice, atunci când criteriile imunologice au suportat modificări. Totodată, au fost omise celulele lupice și au fost introduse drept criteriu imunologic nou prezența Ac anticardiolipinici IgM sau IgG, AL sau testul fals-positiv pentru sifilis [76]. De menționat că setul de criterii propus de ACR în 1997 a reprezentat un instrument clinic de reper pentru toate cercetările asupra LES care au urmat elaborării

acestora, în pofida faptului că nu au fost validate [77]. Mai mult decât atât, pe parcursul anilor 1997-2012, au fost identificate o serie de limitări ale criteriilor de clasificare ACR 1997, așa cum este dublarea criteriului de lupus cutanat acut, care a întrunit două criterii separate prin rash-ul malar și fotosensibilitate, atunci când alte manifestări tegumentare sugestive pentru LES au fost omise, manifestările neurologice nu au fost detaliate suficient, concomitent, s-a presupus a fi necesară cuantificarea exactă a proteinuriei și adăugarea unui criteriu imunologic nou – fracțiile complementului liber [78].

Reieșind din cele menționate, grupul internațional de cercetători Clinicile Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic (Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC) a elaborat un set nou de criterii de clasificate, validate în 2012 pe o cohortă de 690 de pacienți cu LES față de alte patologii reumatice.

Etapele identificării celor mai specifice și sensibile variabile ale LES au rezultat prin evidențierea a 17 criterii, dintre care criterii clinice și criterii imunologice cu o sensibilitate și/sau specificitate înaltă, reprezentate în tabelul 1.1.

Tabelul 1.1. Sensibilitatea și specificitatea criteriilor SLICC, 2012 [16]

Criteriu	Sensibilitate, %	Specificitate, %
Rash malar, fotosensibilitate, lupus cutanat acut	65,2	80,1
Lupus discoid	19,7	93,6
Ulcerații bucale	44,2	92,1
Alopecie non cicatriceală	31,9	95,7
Artrită	79,0	43,6
Serozită	35,2	97,2
Nefrită lupică	32,9	96,4
Neurolupus	5,5	99,0
Anemie hemolitică	7,1	99,5
Leucopenie	46,4	94,8
Limfopenie (<1,5k)	49,0	81,6
Limfopenie (<1k)	17,0	94,7
Trombocitopenie	13,5	98,0
ANA	33,6	96,8
Anti-ADNdc	57,1	95,9
Anti-Sm	26,1	98,7
Ac anticardiolipinici	53,6	86,0
Complement scăzut	59,0	92,6

După analiza și testarea statistică a criteriilor din tabel, grupul de lucru SLICC a formulat 11 criterii clinice și 6 imunologice (leucopenia și limfopenia fiind reunite într-un singur criteriu) și a fost introdus drept indicator independent scăderea fracțiilor complementului liber (C3, C4, CH50). Astfel, pentru a fi clasificat cu LES, cazul clinic a reunit minimum 4 criterii,

dintre care unul clinic și unul imunologic. Concomitent, grupul SLICC a definit nefrita lupică, demonstrată prin biopsie, drept criteriu independent, în prezența identicatorului imunologic ANA sau anti-ADNdc [16].

Un moment important în elaborarea și validarea criteriilor de clasificare noi SLICC, 2012, a fost detalierea fiecărui criteriu clinic, astfel încât să faciliteze implementarea lor în practica medicală. Cu referire la afectarea cutanată, autorii grupului de lucru SLICC au divizat afectarea muco-tegumentară în 4 criterii distincte, fiecare criteriu având, la necesitate, specificări suplimentare. Astfel, primul criteriu clinic include lupusul cutanat acut și subacut cu formele: lupusul bulos, epidermoliza necrotică toxică o variantă a LES, erupțiile maculopapulare și erupțiile prin fotosensibilitate. Lupusul cutanat subacut a fost definit prin formele de leziuni cutanate psoriaziforme sau policiclice, ce se rezolvă fără sechele sau cu depigmentare, în absența polimiozitei sau a dermatomiozitei. Al doilea criteriu clinic întrunește formele de lupus cutanat cronic: discoidul localizat sau generalizat, lupusul cronic hipertrofic, paniculita lupică, lupusul mucoaselor, lupusul „chillblain” și lupusul discoid overlap lichen planus. Ulcerele mucoaselor constituie al treilea criteriu clinic care a suferit modificări față de criteriile ACR, 1997, prin specificarea localizării posibile a acestora și anume ulcerele palatului dur, bucale, linguale și nazale. Alopecia cronică non cicatriceală, prezentă în criteriile preliminare din 1971, a fost reluată în criteriile noi SLICC, 2012, drept criteriu independent de clasificare a LES [79,80,81].

Din cele relatate deducem că criteriile de clasificare SLICC, 2012 au lărgit spectrul de cazuri de lupus eritematos sistemic care pot întruni cele 4 criterii clinice și imunologice. Concomitent, abordarea afectării cutanate a suferit modificări esențiale prin specificarea tipurilor de afectare cutanată. Spre deosebire de criteriile ACR, 1997, unde autorii au inclus doar rash-ul malar, fotosensibilitatea, ulcerațiile și rash-ul discoid, criteriile noi includ practic toate formele de lupus cutanat acut, subacut și cronic, ulcerațiile mucoaselor și alopecia cronică non cicatriceală [82].

După cum a fost demonstrat în tabelul 1.1., criteriile cutanate nu au o sensibilitate mai redusă față de alte criterii, aceasta variind de la 19,7% pentru lupusul discoid la 65,2% pentru lupusul cutanat acut. Concomitent, aceste criterii au fost selecționate grație specificității înalte (80,1-95,7%), ceea ce a conferit, în rezultat, validitate înaltă întregului set de criterii SLICC, 2012 [16].

1.3. Patternul afectării cutanate la pacienții cu lupus eritematos sistemic

Conform datelor afișate în articolele de specialitate recente, frecvența afectării cutanate la pacienții cu LES diferă, fapt ce se explică prin variabilitatea înaltă a formelor de prezentare, metodele de categorisire și clasificare a leziunilor cutanate care au fost utilizate, diferența de evoluție și severitate a bolii în diverse grupuri etnice, precum și factorii de mediu, culturali și predispoziție genetică. [12,83,84].

Importanța implicării cutanate la pacienții cu LES rezidă din frecvența înaltă, care se remarcă ca și a doua manifestare a bolii, după afectarea articulară, totodată, fiind al doilea motiv de adresabilitate a pacientului cu LES la medic pentru diagnostic primar [3,9,10]. Studiile mari, de referință, asupra manifestărilor clinice ale bolii, au analizat frecvența implicărilor cutanate prin prisma criteriilor ACR, 1997. Astfel, în cohortele de pacienți cu LES au fost identificate drept implicări cutanate rash-ul malar, erupțiile discoide, fotosensibilitatea și ulcerațiile bucale, atunci când alte manifestări tegumentare, precum alopecia, nu au fost caracterizate. [85].

Rezultatele studiului transversal multiethnic LUMINA, care a inclus o cohortă de 229 de pacienți cu LES divizați în trei grupuri etnice, au demonstrat că afectarea cutanată a constituit una dintre cele mai frecvente manifestări clinice ale bolii, indiferent de etnicitatea pacienților. Concomitent, autorii au notat că la europoizi implicarea tegumentară a fost cel mai frecvent semn al LES, fiind identificată în 94% dintre cazuri, urmată de semnele constituționale (90% dintre cazuri) și afectarea musculo-scheletică (89% dintre cazuri). În celelalte grupuri etnice, hispanic și afroamerican, implicarea cutanată a fost identificată la fel de frecvent, în 93% și, respectiv, în 92% dintre cazuri, fiind a doua manifestare a lupusului, după afectarea musculo-scheletală [86].

Prevalența implicării cutanate, raportată în Studiul Multinațional Latino-American GLADEL, 2004, care a inclus o cohortă impunătoare de 1214 pacienți cu LES, a fost de 89,5% din populația europoidă și negroidă și 90,7% din populația latino-americană. Concomitent, autorii au subliniat că în 46,3% din cazuri, implicările cutanate s-au instalat la debutul maladiei, incidența lor cumulativă fiind de 90,1% dintre cazuri. Conform rezultatelor studiului GLADEL, 2004, cele mai frecvente manifestări tegumentare au fost rash-ul malar și fotosensibilitatea, prezente la 23,6% și 20,3% dintre bolnavi, atunci când lupusul cutanat subacut și paniculita au fost identificate mai rar, doar în 0,7% și, respectiv, în 0,4% dintre cazuri [13]. Variabilitatea, severitatea și extensia manifestărilor tegumentare se explică prin mecanismele patogenetice complexe care stau la baza afectării cutanate în LES [87].

Este cunoscut faptul că leziunile cutanate apar și progresează sub acțiunea factorilor trigger, la pacienții cu predispoziție genetică, prin mecanisme mediate imun [88]. Conform studiului sistematic al literaturii de specialitate, cel mai frecvent factor trigger pentru leziunile cutanate lupice sunt radiațiile ultraviolete A și B, capabile de a induce modificări locale la nivelul dermei și epidermei, precum și stimularea răspunsului inflamator sistemic [89,90,91].

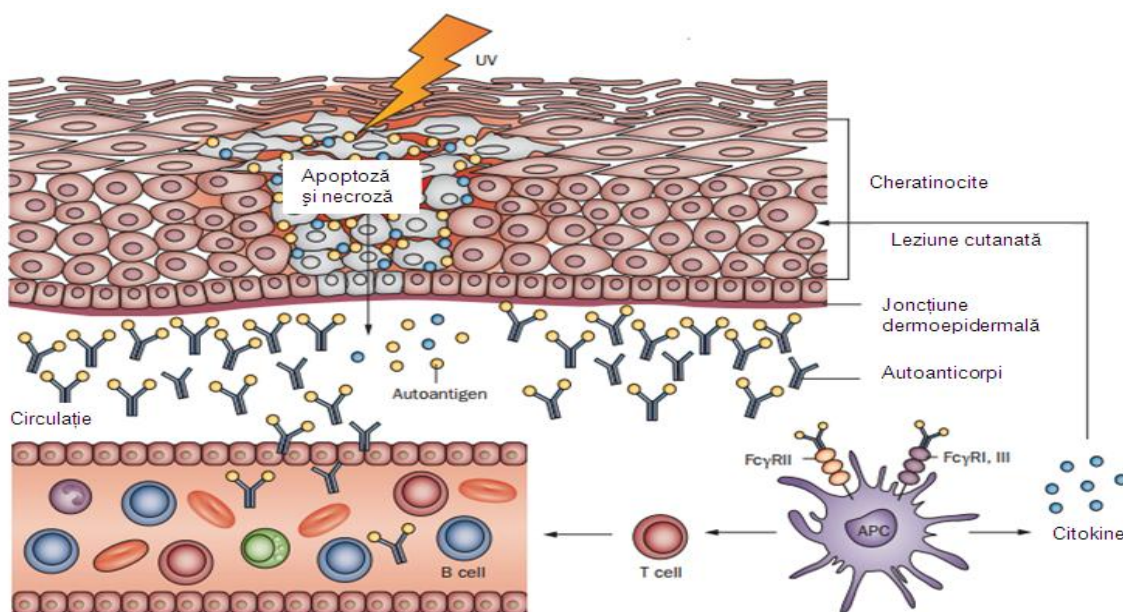
Expunerea la radiațiile UV rezultă prin apoptoza aberantă a keratinocitelor și contribuie la acumularea celulelor apoptotice în tegumentele pacienților cu LES [92]. Celulele apoptotice, la rândul lor, sunt fagocitate, însă la pacienții cu LES acest proces fiziologic este perturbat, astfel încât aceste celule nu sunt fagocitate complet și se supun procesului de necroză secundară cu eliberarea mediatorilor proinflamatori (citokine, chemokine și autoantigeni), ceea ce drept rezultat determină leziunea cutanată lupică [93].

Analiza histopatologică a tegumentelor afectate prin lupus se remarcă prin infiltrare cu celule inflamatorii, precum limfocitele T și B, monocitele sau macrofagii, și celule dendritice. [84,94]. Pe lângă celulele inflamatorii, procesul patogenetic în leziunea cutanată lupică include și alte elemente importante, așa cum sunt autoanticorpii și complexe imune, care se regăsesc prin analiza imunohistochimică la nivelul joncțiunii dermoepidermice [95,96].

Cu referire la autoanticorpi, cercetările din ultimii 10 ani au demonstrat că anumiți anticorpi sunt asociați cu afectarea cutanată la pacienții cu LES și sunt pasibili de a induce și agrava leziunile tegumentare lupice. Așadar, cercetarea lui Shi R. Z. și coautorii au relatat că anticorpii dirijați contra proteinei ribozomale acide 60S P0 (RPLP0) și galectina-3 sunt responsabili de leziunile cutanate în LES. [97] Concomitent, prezența anticorpilor anti-Ro s-a asociat cu leziuni tegumentare și fotosensibilitate la pacienții cu LES, fiind regăsiți la nivel tegumentar prin analiză imunohistologică [98].

Totodată, analiza biopsatului cutanat al pacienților lupici prin imunofluorescență evidențiază depozite de imunoglobuline IgG și IgM la nivelul joncțiunii dermoepidermice, fapt ce explică că pe lângă autoanticorpi, alți factori, precum imunoglobulinele, au un rol important în apariția și persistența leziunilor cutanate [15].

La nivel biochimic, inflamația cutanată lupică a fost explicată prin contribuția citokinelor proinflamatorii și, în mod special, a factorului de necroză tumorală TNF alfa, care se regăsește în concentrații mari în țesutul tegumentar lezional [99]. Pe lângă TNF alfa, alte citokine (din familia IL-1 și IL-17) au fost incriminate în patogenia leziunilor cutanate, datele însă fiind recente și neconfirmate [88].



Reprodus din: Pathogenesis and targeted treatment of skin injury in SLE [88]

Fig. 1.1. Mecanismele leziunii cutanate lupice.

Notă: APC – celulă prezentatoare de antigen; UV – radiații ultraviolete

În figura 1.1 este ilustrat schematic mecanismul de leziune cutanată lupică, ce se prezintă primar ca și consecință a influenței factorului trigger extern: radiația ultravioletă. Din figură am desprins că keratinocitele apoptotice prezintă autoantigeni la suprafața lor, ceea ce declanșează procesul imun. Totodată, numeroși autoanticorpi și complexe imune penetrează jonctiunea dermoepidermică, pentru a se depozita la nivel local și a stimula celulele dendritice prin receptorii Fcγ. La rândul lor, celulele dendritice activate eliberează un set de citokine care declanșează inflamația locală și stimulează activarea limfocitelor T. Cascada inflamatoare, fiind astfel activată, continuă prin stimularea limfocitelor B, care, la rândul lor, produc autoanticorpi, ceea ce amplifică ulterior răspunsul imun [88].

Particularitățile patogeniei leziunilor cutanate la pacienții cu LES determină intensitatea acestora, care poate varia de la implicări ușoare până la leziuni ireversibile, precum cicatrizări extinse, ulcerații cutanate trenante sau alopecie cicatriceală, sunt polimorfe și variază în intensitate, se instalează la diverse etape ale bolii, de aceea, pe parcursul a mai multor decenii, a fost dificil de a elabora o clasificare ce ar fi unanim acceptată [14]. Prima clasificare a afectării cutanate, care a fost acceptată de Colegiul American de Dermatologie, a fost clasificarea Gilliam și Sontheimer, propusă în 1977 și revăzută în 1981 și 1982 [100]. Conform acestei clasificări, leziunile cutanate se divizează în Lupus-specifice (LE-specifice) și LE-non-specifice, conform tabloului morfopatologic. Leziunile LE-specifice se divizează în acute, subacute și cronice.

Tabelul 1.2. Clasificarea leziunilor cutanate LE-specifice, Gilliam și Sontheimer [101]

LE-specifice	
Lupus eritematos cutanat acut	<ul style="list-style-type: none"> ➤ LEC localizat: rash malar, rash in fluture (90-95%) ➤ LEC generalizat (morbiliform) (5-10%) ➤ Necroliză toxică epidermică – like (foarte rar)
Lupus eritematos cutanat subacut	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Anular (42%) ➤ Papuloscuamos, psoriasiform (39%) ➤ Vesiculobulos anular ➤ Necroliză toxică epidermică – like (foarte rar)
Lupus eritematos cutanat cronic	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Discoid (80-85%), discoid localizat (70%) sau generalizat (30%) ➤ Hipertrofic/verucos ➤ Profund/paniculată ➤ Tumidus/papulomucinos ➤ Mucos (oral, nazal, conjunctival, genital) ➤ Lupus cutanat cretaceu ➤ Lupus discoid lichenoid

Leziunile LE-non-specifice sunt regăsite atât la pacienții cu LES, dar și în cadrul altor maladii sistemice precum artrita reumatoidă, sclerodermia, sindromul Sjogren etc.

Tabelul 1.3. Clasificarea leziunilor cutanate LE-non-specifice, Gilliam și Sontheimer [101]

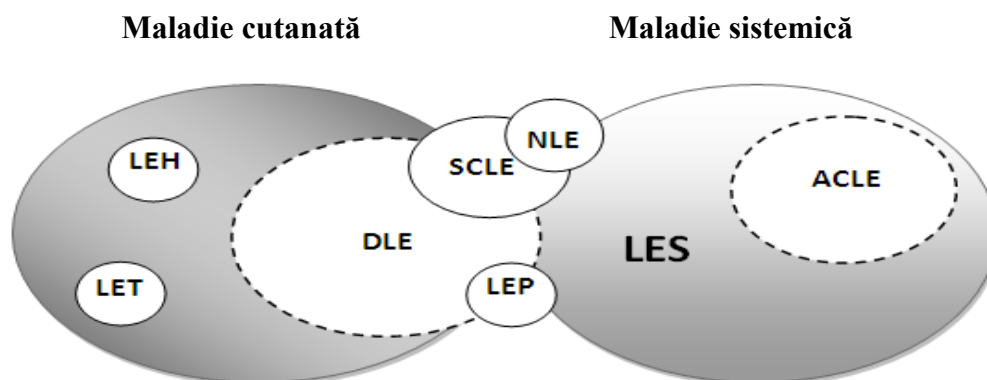
Patologie cutanată vasculară	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vasculită (leucocitoclastică, periarterită nodoasă-like) ➤ Vasculopatie (leziuni maladie Degos-like, atrofie albă secundară) ➤ Telangiectazie periunghială ➤ Livedo reticularis ➤ Tromboflebită ➤ Fenomenul Raynaud ➤ Eritromelalgie
Alopecie non-cicatriceală	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Telogen effluvium ➤ Alopecie areată
Sclerodactilie	➤ Deseori asociată cu artrită reumatoidă și sclerodermie
Noduli reumatoizi	➤ Deseori asociați cu artrită reumatoidă și sclerodermie
Calcinosis cutis	
Leziuni buloase Le-non-specifice	
Urticarie	
Mucinoză papulo-nodulară	
Cutis laxa/anetodermă	
Acantosis nigricans	
Eritema multiforma	
Ulcer al membrelor inferioare	
Lichen planus	
Fotosensibilitate	

Pe parcursul următoarelor decenii au fost efectuate mai multe tentative de a simplifica clasificarea Gilliam și Sontheimer, mai mult decât atât, a fost necesară delimitarea formei de lupus tumidus și lupus bulos ca entități separate. Astfel, în 2003, a fost propusă clasificarea Dusseldorf, care a permis delimitarea formelor particulare de lupus cutanat [102].

Tabelul 1.4. Clasificarea Dusseldorf a leziunilor cutanate [100]

Lupus eritematos cutanat acut
Lupus eritematos cutanat subacut
Lupus eritematos cutanat cronic <ul style="list-style-type: none"> ➤ Discoid (hipertrofic/verucos și telangiectoid) ➤ Profund ➤ Cretaceu
Lupus eritematos cutanat intermitent <ul style="list-style-type: none"> ➤ Lupus timidus
Leziuni buloase în cadrul lupusului <ul style="list-style-type: none"> ➤ LE-specifice ➤ LE-non-specifice ➤ Leziuni buloase primare asociate lupusului

Conform datelor tabelare, am desprins că lupusul cutanat se poate manifesta divers, iar tabloul clinic regăsit la pacient sugerează gradul de implicare a altor organe în procesul autoimun (Figura 1.2.).



Reprodus din: Cutaneous lupus erythematosus: An update[10].

Fig.1.2. Tipurile de lupus eritematos cutanat și relația acestora cu lupusul eritematos sistemic.

Notă: LEH- LE hipertrophicus, LET – LE tumidus, DLE – discoid LE, SCLE – LE subacut, LEP – LE profundus, NLE – LE neonatal, ACLE- LE cutanat acut, LES - lupus eritematos sistemic

Așadar, după cum este ilustrat în figura 1.2., unele manifestări tegumentare se asociază preponderent cu formele de lupus eritematos sistemic (lupusul cutanat acut, subacut, neonatal,

profund și discoid), atunci când altele (lupus tumidus, lupus hipertrofic) se regăsesc mai ales la pacienții cu lupus cutanat izolat [102].

1.4. Aplicarea instrumentelor clinice de evaluare a afectării cutanate la pacienții cu LES

O trecere în revistă a literaturii de specialitate a decelat faptul că pe parcursul anilor 1985-2015 au fost efectuate mai multe tentative de a identifica și aplica instrumente clinice care ar permite cuantificarea implicărilor cutanate lupice, pentru a asigura comparabilitatea cercetărilor și trialurile clinice. În această ordine de idei, pe parcursul ultimelor trei decenii, s-a încercat de a aplica scoruri validate în alte patologii dermatologice decât LES (psoriazis, dermatită atopică, acnee) la pacienții cu lupus cutanat [103]. Astfel, cercetătorii au studiat posibilitatea aplicării scorurilor cutanate, indicele dermatologic de severitate a maladiei – Dermatology Disease Severity Index (DIDS), suprafața corporală - Body Surface Area (BSA). Scorul DIDS, validat pentru utilizare la pacienții cu psoriazis, s-a dovedit a fi insensibil la pacienții cu LES, manifestările cutanate ale cărora au distribuție și arie de extensie diferită [104]. Aprecierea implicării cutanate la pacienții cu lupus prin scorul suprafața corporala - Body Surface Area (BSA), a demonstrat variabilitate înaltă interevaluatoare, în special la subiecții cu leziuni de tip inflamator de intensitate moderată. Astfel, indicii de corelație inter-clasă, calculați pentru BSA pentru diferiți observatori au fost de 0,63, având un nivel redus de precizie [104, 105]. De menționat că nici unul dintre instrumentele derivate din alte patologii dermatologice, aplicate la pacienții cu LES și implicare cutanată, nu a întrunit criteriile de validitate, sensibilitate și siguranță pentru a fi aplicate la pacienții cu LES și afectare cutanată [106].

Tabelul 1.4. Profilul manifestărilor cutanate apreciate de diverși indici de activitate a LES

Manifestare	SLEDAI 2K	SELENA -SLEDAI	SLAM-R	BILAG	ECLAM	RIFLE
Rash malar	+	+	+	+	+	+
Rash maculo-papular	+	+	+	+	+	-
Leziuni discoide	+	-+	+	+	+	+
Lupus profundus		-	+	+		-
Paniculită	-	-	+	+	-	+
Erupții buloase	+	+	+	+	+	+
Vasculită cutanată	+	+	+	-	+	+
Ulcer nazal sau oral	+	+	+	+	+	+
Fotosensibilitate	-	-			-	+
Alopecie	+	+	+	+	-	+
Angioedem	-	-	-	+	-	+

După cum demonstrează analiza din tabelul de mai sus, la următoarea etapă am revizuit indicii de activitate a LES pentru a determina relevanța lor de a fi utilizați la pacienții cu lupus eritematos sistemic și implicare cutanată. Astfel, am cercetat indicii de activitate a LES validați SLEDAI, SELENA-SLEDAI, SLAM-R, BILAG, ECLAM și RIFLE.

Analiza instrumentelor de evaluare a activității LES permite identificarea criteriilor de afectare cutanată prezente la toate scorurile menționate anterior, însă spectrul implicării tegumentare reflectat variază semnificativ de la un scor la altul. Mai mult decât atât, majoritatea indicilor de activitate a LES evaluează prezența sau absența unui tip de manifestare cutanată particular, fără a permite identificarea dinamicii implicării cutanate. În consecință, indicii de activitate nu pot fi considerați drept instrument fiabil în aprecierea țintită a implicării tegumentare lupice și nu permite aprecierea în dinamică a manifestărilor cutanate [107,108,109]. Prin urmare, cercetătorii au identificat necesitatea elaborării și validării unui scor specific de evaluare a lupusului cutanat și, prin urmare, a implicării tegumentare la pacienții cu LES [110,111].

În anul 2005, Albrecht J. și coautorii au elaborat și validat un nou indice de apreciere a implicării cutanate la pacienții cu lupus cutanat și LES cu implicare tegumentară, numit scorul de arie și severitate a lupusului eritematos cutanat - Cutaneous Lupus Erythematosus Area and Severity Index (CLASI).

Scorul CLASI constă din două compartimente: evaluarea activității maladiei la nivel cutanat și aprecierea indicelui de leziune. Indicii de activitate a implicării cutanate se apreciază pe regiuni anatomice prin atribuirea unui scor de 0-3 puncte pentru eritem și 0-2 puncte pentru hipercheratoză/hipertrofie. Un alt component de evaluare a afectării cutanate este prezența sau absența ulcerărilor la nivelul mucoaselor, căderea recentă a părului și alopecia, notată cu 0-3 puncte în funcție de ariile afectate ale scalpului. Tabelul 1.5. prezintă definirea elementelor clinice utilizate pentru aprecierea indicelui CLASI.

Tabelul 1.5. Definirea elementelor clinice utilizate în aprecierea indicelui CLASI [111]

Variabilă	Definire
Eritem malar	Eritem fix, plan sau reliefat, pe eminentele malare, respectând șanțurile nazolabiale
Eritem maculo-papular	Leziune policiclică anulară, non-indirativă, proriaziformă, care se rezolvă fără a lăsa cicatrice (ocasional poate induce depigmentare sau telangiectazii)
Lupus discoid	Placă sau nodul eritematos indurat, reliefat, care poate avea caracteristicile: aderență, hipercheratoză, prezența dopurilor foliculare, telangiectazii. Leziunile discoide se rezolvă prin hiper- sau hipopigmentări și cicatrizări

Aprecierea indicelui de lezare cutanată prin CLASI constă în sumarea manifestărilor: depigmentare, cicatrizare, alopecie cicatriceală. Depigmentarea și cicatrizarea se apreciază în diverse regiuni anatomice, atribuind un scor de 0-1 puncte pentru depigmentare și, respectiv, de 0-2 puncte pentru cicatrizare. De notat că indicele presupune evaluarea depigmentării în raport cu persistența acesteia, ceea ce presupune dublarea scorului final în cazul prezenței depigmentării pe o durată mai mare de 12 luni (Figura 1.). Scorurile de activitate și de lezare se calculează separat, prin sumarea subscorurilor obținute. Adicional, se apreciază pruritul, durerea și fatigabilitatea prin scala vizuală analogică (VAS) pe un interval de 0-10 puncte.

Autorii Albrecht J. și coautorii au demonstrat că scorul CLASI presupune o reproductibilitate intra- și interevaluatoare înaltă. Indicele de corelare intraclas (ICC) pentru reproductibilitatea inter-evaluator au constituit 0.86, cu intervale de confidență strânse (IC95% 0.73-0.99) pentru scorul de activitate și 0.92 (IC95% 0.85-1.00) pentru scorul de leziune, respectiv. Pentru reproductibilitatea intraevaluator, indicii de corelare intraclas au constituit 0.96 (IC95% 0.89-1.00) pentru activitate și 0.99 (IC95% 0.97-0.99) pentru lezare [109].

Validitatea instrumentului CLASI a fost apreciată la pacienții cu lupus eritematos cutanat și LES cu implicare cutanată.

Odată cu elaborarea și validarea unui nou indice de evaluare a ariei și extensiei afectării cutanate lupice, au urmat studii clinice de evaluare a utilității practice a instrumentului. Pentru demonstrarea responsabilității indicelui CLASI, autorii Zuleika și colegii, în 2008, au efectuat un studiu pe o cohortă de validare, pe un lot de 9 pacienți cu lupus eritematos cutanat. Cercetarea a avut drept scop evaluarea corelării dintre CLASI și alte instrumente validate în dermatologie: evaluarea globală a sănătății pielii de către medic și pacient, evaluarea durerii și pruritelui pe scala vizuală analogică VAS 0-10 mm. Autorii au demonstrat corelări semnificative între CLASI-activitate și evaluarea globală a sănătății pielii de către medic ($r=0.87$, $p=0.005$), evaluarea globală a sănătății pielii de către pacient ($r=0.85$, $p=0.004$) și nivelul durerii pe scala VAS ($r=0.98$, $p=0.004$). Concluziile autorilor identifică indicele CLASI drept un instrument util în aprecierea afectării cutanate lupice și evaluarea răspunsului la tratament [110].

Pentru a demonstra validitatea indicelui CLASI în practica reumatologică, a fost efectuat un studiu transversal care a inclus pacienți cu lupus eritematos cutanat și leziuni cutanate lupus-like. La subiecții din cercetare, indicele CLASI a fost apreciat de dermatologi și reumatologi, obținându-se date de corelare intra-clasă înaltă pentru scorurile de activitate și lezare, apreciate atât de dermatologi (ICC=0.92 și 0.82 pentru activitate și lezare), cât și de reumatologi (ICC=0.83 și 0.86 pentru activitate și lezare). În concluzie, autorii au demonstrat

validitatea CLASI pentru practica reumatologică, presupunând aplicarea acestui instrument inclusiv la pacienții cu LES [111].

Următoarea etapă a constat în aprecierea utilității indicelui CLASI ca instrument de apreciere a răspunsului la tratament. În această ordine de idei, Klein și coautorii, 2011, au efectuat un studiu prospectiv asupra a 75 de pacienți cu lupus cutanat și LES cu implicare cutanată. Autorii au categorisit pacienții în funcție de severitatea afectării cutanate: afectare ușoară (CLASI-activitate 0-9 puncte), moderată (CLASI-activitate 10-20 de puncte) și severă (CLASI-activitate 20-70 de puncte). Aprecierea ameliorării simptomatologiei cutanate în lotul de studiu s-a demonstrat prin scăderea scorului cu 4 puncte (sensibilitate 39%, specificitate 93%) sau 20% din CLASI inițial (sensibilitate 46%, specificitate 78%). Concluzia autorilor a permis recunoașterea indicelui CLASI drept instrument util în categorisirea pacienților și în stabilirea răspunsului terapeutic [112].

Indicele CLASI a fost validat inclusiv pe o cohortă de pacienți cu LES și implicare cutanată, Jolly și coautorii, 2013. Rezultatele studiului au demonstrat corelări semnificative între scorurile CLASI Activitate și lezare cu componentele SLEDAI și ,respectiv, cu SLICC/ACR DI [113].

În concluzie, din analiza literaturii de specialitate privind interesul ținut asupra instrumentelor validate pentru aprecierea afectării cutanate la pacienții cu LES, am desprins că indicele de arie și extensie a lupusului cutanat este un instrument fiabil și valid pentru a fi aplicat atât în practica cotidiană, cât și în studii clinice.

1.5. Gradația de informativitate a testelor de diagnostic al implicărilor cutanate în LES

Diagnosticul de afectare cutanată lopică este complex și rezidă din acuzele, anamneza și examenul clinic al pacientului raportate la rezultatele testelor specifice [114,115]. Analiza histologică a biopatului cutanat permite confirmarea diagnosticului și stabilirea tipului de afectare cutanată, iar în cazuri particulare se recurge la analiza prin imunofluorescență. Concomitent, analiza și interpretarea rezultatelor testelor specifice se va efectua în concordanță cu tabloul clinic și cu rezultatele investigațiilor imunologice, efectuate la toți pacienții cu leziuni cutanate suspecte de lupus. Tabelul 1.6. conține testele de laborator indicate pacienților cu lupus cutanat pentru confirmarea diagnosticului și pentru efectuarea diagnosticului diferențial, printre care teste generale și teste speciale care permit discriminarea formelor de lupus cutanat izolat de patologie sistemică – LES [15].

Tabelul 1.6. Testele de laborator indicate la pacienții cu lupus cutanat [15]

Teste generale	Teste speciale
VSH	ANA
PCR	Fracțiile complementului C3 și C4
Enzimele hepatice (ALT, AST, GGTP, FA)	Anticorpii antifosfolipidici
Testele funcționale renale	Imunoglobulinele serice
Analiza generală a urinei	Factorul reumatoid
	TSH, anticorpii tiroidieni
	Rata filtrării glomerulare
	Proteinuria în 24 ore

Evaluarea complexă a pacientului cu LES și implicare cutanată presupune, în cazurile neclare, efectuarea biopsiei cutanate cu analiză histopatologică și imunologică ulterioară [116,117].

Leziunile cutanate lupice, din punct de vedere histopatologic, se caracterizează prin imagini tipice:

- infiltrații superficiale și profunde perivasculare și perianexiale de tip limfocitic;
- infiltrație limfocitică a joncțiunii dermoepidermice, numită și dermatită de interfață;
- degenerarea vacuolară a joncțiunii dermoepidermice, prezența keratinocitelor necrotice în straturile profunde ale epidermei și subțierea membranei bazale;
- orto- și parahipercheratoză, atrofie epidermică prezente doar în formele de lupus cutanat discoid [118, 119].

Analiza histologică se interpretează în contextul tabloului clinic și a rezultatelor investigațiilor serologice, astfel încât permite stabilirea tipului de afectare cutanată și condiționează strategia terapeutică ulterioară [119].

Imunofluorescența directă, efectuată în biotatul cutanat al pacienților cu lupus tegumentar, detectează depozitele de imunoglobuline IgG, IgM, mai rar IgA, precum și fracțiile complementului C3 la nivelul joncțiunii dermoepidermice. Metoda de diagnostic se mai numește “Lupus band test” (LBD) [120,121,122,123]. LBT este pozitiv în aproximativ 70% -80% din probele de piele non-lezionale expuse la soare, obținute de la pacienții cu LES și în aproximativ 55% dintre cazuri din probele non-lezionale care nu au fost expuse la razele UV. La pacienții cu lupus cutanat fără afectare sistemică, imunofluorescența directă este, de asemenea, pozitivă. LBT ajută la diferențierea lupusului cutanat de alte afecțiuni ale pielii similare și poate fi, de asemenea, util pentru diagnosticul LES cu afectare cutanată non-specifică. Concomitent, rezultatul pozitiv al LBT poate servi drept instrument de pronostic [124].

Tabelul 1.7. Raportul dintre manifestările clinice și rezultatele imunofluorescenței în funcție de tipul afectării cutanate [120]

	LES	SCLE	DLE
Caracter lezional			
Coajă	Fină, ușor detașabilă Absentă	Fină, ușor detașabilă Absentă	Groasă, aderentă
Atrofie foliculară	Prezentă	Marcată	Prezentă
Fotodistribuție	Absentă	Absentă	Prezentă
Cicatrizare	Absentă	Absentă	Prezentă
Atrofie	Ușoară	Ușoară	Prezentă
Depigmentare	Prezentă	Prezentă	Marcată
Telangiectazie			Prezentă
>/= criterii ACR pentru LES (incidență)	100%	40%	10%
LBT pozitiv			
Țesut lezional	>90%	60%	90%
Țesut non-lezional	Maladie activă 90% Maladie inactivă 30%	30%	0-10%

Datele prezentate în tabelul 1.7. indică aspectele clinice și imunologice, care permit diferențierea cazurilor de implicare cutanată, de la leziuni în cadrul LES, la lupus cutanat subacut sau discoid fără afectare sistemică. De notat că la pacienții cu LES și afectare cutanată, testul LBT este pozitiv în 90% dintre cazuri în țesutul lezional și în țesutul non-lezional, atunci când la pacienții cu lupus cutanat fără afectare sistemică acest test va fi pozitiv doar în 30-10% dintre cazuri, în funcție de tipul afectării cutanate. Concomitent, menționăm că LBT este o procedură de laborator care trebuie să fie întotdeauna interpretată în conformitate cu datele clinice și alți parametri serologici și imunopatologici (Tabelul 1.7.) [120].

1.6. Abordarea terapeutică modernă a cazurilor de LES cu implicare cutanată

Rata de supraviețuire la 5 ani a pacienților cu LES a crescut îmbucurător în ultimele decenii, dacă în anii 1950 aceasta constituia 40%, atunci după anii 1980 s-a majorat până la 90%. Concomitent, tendința de îmbunătățire a indicilor de morbiditate a lupusului se menține și în secolul XXI [127]. Acest fenomen se datorează progreselor științifice notabile și apariției unor noi opțiuni terapeutice și/sau ajustării schemelor de tratament cu utilizarea medicamentelor cunoscute anterior [29,125, 126].

Primele mențiuni despre utilizarea medicației la pacienții cu LES apar în 1984, atunci când clinicianul Payne J.F. a raportat administrarea quinacrinei la un pacient cu LES. Ulterior, odată cu descoperirea hidrocortizonului, savanții M. Sulzberger și V. Witten au identificat eficacitatea acestuia la subiecții cu lupus discoid. Abia în 1951, quinacrina, primul medicament din grupul antimalaricelor de sinteză, a fost introdusă oficial în algoritmul de tratament al LES, pentru ca mai târziu să fie punctată și utilitatea altor medicamente din aceeași clasă, așa cum sunt cloroquina și hidroxiclороchina. În 1952 a debutat era imunosupresiei, odată cu prima administrare a nitrogenului mustard, medicament din clasa citotoxicelor chimioterapice, urmată de utilizarea ciclofosfamidei, micofenolatului mofetil și a azatioprinei.

Sfârșitul secolului al XX-lea a fost marcat de descoperirea medicației biologice, care a fost testată ulterior și pe loturi de pacienți cu LES, confirmând-se eficace în studii clinice randomizate doar Rituximabul și Belimumabul. Este de notat că actualmente sunt în desfășurare studii clinice randomizate cu utilizarea altor medicamente din grupa biologicilor, rezultatele cărora, pe termen lung, încă nu sunt publicate [127, 128]. Dat fiind faptul multitudinii de medicamente utilizate în LES, s-a impus elaborarea unor recomandări care ar standardiza tratamentul pacienților lupici și ar defini obiective și indicații certe pentru utilizarea acestora [129,130,131].

Astfel, au fost propuse mai multe scheme terapeutice, în funcție de evoluția LES și sistemele și organele implicate în procesul autoimun, însă cele mai recente datează din 2008, atunci când grupul de lucru condus de profesorul D. Boumpas a propus recomandările EULAR pentru managementul lupusului eritematos sistemic. Cu referire la tratamentul medicamentos, grupul de experți a punctat remediile terapeutice recomandate pacienților care nu au afectare majoră de organ, pacienților cu lupus neuropsihiatric, pacienților cu nefrită lupică sau celor cu boală renală terminală, pacienților cu LES și SAFL secundar.

Concomitent, o abordare specială a fost propusă pentru cazurile de sarcină și LES. Astfel, tratamentul LES fără afectare majoră de organ, cum este lupusul eritematos sistemic cu afectare cutanată, constă în administrarea glucocorticosteroidilor, antimalaricilor, antiinflamatoarelor non-steroidiene și imunosupresoarelor pentru cazurile refractare. Autorii recomandărilor nu au specificat, însă, tratamentul particular pentru implicarea cutanată în LES, așadar, răspunsul la problema tratamentului medicamentos țintit pentru implicările tegumentare nu și-a găsit reflectare în recomandările EULAR 2008. Recomandările terapeutice EULAR 2008 sunt sistematizate în tabelul 1.8. [132].

În anul 2014, grupul de lucru condus de profesorul Matthias Schneider a elaborat recomandările de tratament țintit treat-to-target pentru LES. Concluzia experților a rezultat în stipularea principiilor de bază de management al acestor pacienți. Odată cu formularea principiilor treat-to-target pentru pacienții cu LES, grupul de lucru a propus o serie de recomandări pentru agenda de cercetare ulterioară în domeniu. Astfel, printre direcțiile statuate, am regăsit recomandarea de a studia necesitatea utilizării antimalaricelor, inclusiv a hidroxiclorochinei, la pacienții cu LES, prin prisma oportunității administrării acestora la orice pacient [28], deci inclusiv în cazurile de LES cu afectare cutanată.

Tabelul 1.8. Recomandările EULAR pentru tratamentul LES, 2008 [132]

Fenotipul LES	Clase terapeutice recomandate
LES fără afectare majoră de organ	GCS, antimalarice, AINS, imunosupresoare pentru cazurile refractare
LES neuropsihiatric sever	Terapie de inducere cu MTP i.v., urmată de CYC i.v. lunar sau MTP i.v. o dată la 4 luni, în primul an, și al doilea an CYC sau MTP i.v. o dată la 3 luni
Nefrită lupică	Terapie de inducere cu CGS i.v. și CYC i.v. sau MMF (cazuri particulare), urmată de terapia de menținere cu AZA sau MMF (în caz de intoleranță sau acutizare la utilizarea AZA) *Rituximabul poate fi o soluție la pacienții refractari la CYC
Boală renală terminală	Hemodializă sau transplantare renală
SAFL și LES	Aspirină pentru SAFL fără antecedente de eveniment trombotic Anticoagulante indirecte (Warfarina) cu ținta INR 2,0-3,0 pentru un eveniment trombotic în anamneză Anticoagulante indirecte (Warfarina) cu ținta INR 3,0-4,0 pentru pacienții cu recurența evenimentelor trombotice
LES și sarcina	Prednisolon sau alt GCS non-fluorinat, AZA, CYC A, HCQ

Notă: GCS – glucocorticosteroizi; MTP – metilprednisolon, MMF – micofenolat mofetil; AZA – azatioprină, CYC – ciclofosfamidă; SAFL – sindrom antifosfolipidic secundar; INR – raport normalizat internațional.

Analiza în detaliu a principiilor treat-to-target ne-a permis să desprindem ideea că tratamentul pacienților rezultă din decizia comună a medicului și a subiectului informat și are drept finalitate așa obiective precum majorarea supraviețuirii, prevenirea instalării leziunilor de organ și ameliorarea calității vieții pacientului cu LES.

Totodată, un alt aspect important, punctat de către autori, a fost necesitatea de a înțelege multiplele aspecte ale bolii și, în consecință, abordarea holistică, multidisciplinară.

Tabelul 1.9. Recomandările EULAR treat-to-target pentru managementul LES, 2014 [28]

Principii globale	
1	Managementul LES trebuie să se bazeze pe decizia comună a pacientului informat și a medicului
2	Scopul tratamentului LES urmărește supraviețuirea pe termen lung, prevenirea leziunilor de organ și ameliorarea calității vieții, prin controlul activității bolii și reducerea la minimum a comorbidităților și toxicității medicamentoase
3	Managementul LES necesită înțelegerea multiplelor sale aspecte și manifestări, care ar putea fi abordate multidisciplinar
4	Pacienții cu LES necesită monitorizare regulată continuă și revizuirea și/sau ajustarea medicației
Recomandări	
1	Ținta terapeutică trebuie să vizeze remisiunea simptomelor sistemice și a manifestărilor de organ, în cazul în care remisiunea nu poate fi atinsă, se țintește cea mai mică activitate a bolii posibilă, măsurată printr-un instrument validat de determinare a activității bolii sau printr-un marker specific de organ
2	Prevenirea acutizărilor (în special a celor severe) este o țintă reală la pacienții cu LES și trebuie să constituie un scop terapeutic
3	Nu este recomandat ca tratamentul pacienților asimptomatici să fie escaladat doar în baza unei activități serologice stabile sau persistente
4	Prevenția leziunilor de organ trebuie să constituie o țintă terapeutică majoră, deoarece aceasta prezice leziunile ulterioare și mortalitatea
5	Factorii care influențează negativ calitatea vieții, așa cum sunt fatigabilitatea, durerea și depresia, trebuie abordați adițional controlului activității bolii și a leziunilor de organ
6	Este recomandată recunoașterea și tratamentul precoce al lupusului renal
7	Pentru ameliorarea pronosticului afectării renale, este recomandat de a iniția și întreține tratamentul cu imunosupresive pentru minimum 3 ani
8	Tratamentul de întreținere al LES trebuie să țină seama de doze de GCS minime pentru controlul activității bolii și, dacă este posibil, GCS se vor elimina din schema terapeutică
9	Prevenția și tratamentul morbidităților secundare, a sindromului antifosfolipidic trebuie să constituie un scop terapeutic în LES; recomandările terapeutice sunt similare sindromului antifosfolipidic primar
10	Independent de administrarea altor remedii medicamentoase pe cale orală, o atenție deosebită se va acorda tratamentului cu antimalarice
11	Pentru controlul comorbidităților la pacienții cu LES, se vor administra remedii terapeutice adjuvante corespunzătoare

O recomandare specifică, abordată pentru prima dată în recomandările din 2014, a fost sugestia de a acorda o atenție deosebită administrării HCQ, medicament vechi în LES, dar care și-a redefinit rolul către începutul secolului al XXI-lea [28, 133]. Totodată, studiul recomandărilor treat-to-target nu ne-a permis să desprindem direcții de tratament certe pentru implicarea tegumentară în LES. Reieșind din cele statuate, am orientat vectorul cercetării

bibliografice spre evidențierea recomandărilor terapeutice țintite pentru pacienții cu LES și implicare tegumentară. Analiza literaturii de specialitate ne-a permis să identificăm recomandări terapeutice pentru lupusul cutanat fără implicare sistemică (Tabelul 1.10.), atunci când tratamentul implicării tegumentare în LES nu este specificat în ghiduri sau recomandări, decizia clinică reieșind din raționamentul și experiența clinică a medicului.

Tabelul 1.10. Recomandările terapeutice pentru lupusul cutanat [134]

Tipul tratamentului	Recomandare
Profilaxie	Evitarea razelor UV, creme fotoprotectoare
Prima linie	GCS topici, inhibitori ai calcineurinei, antimalarice
Linia a doua	Metotrexat, micofenolat mofetil, azatioprină, thalidomide, lenalidomidă
Linia a treia	Retinoizi, dapsonă, tratament biologic, imunoglobuline intravenoase

Din tabelul de mai sus am desprins că evitarea expunerii la razele UV și aplicarea cremelor fotoprotectoare sunt măsuri de profilaxie pentru apariția manifestărilor cutanate lupice. Referitor la tratamentul de primă linie, unica medicație indicată pentru pacienții cu lupus cutanat și, conform recomandărilor teat-to-target, pacienților cu LES, sunt antimalaricele de sinteză. Citostaticele, precum metotrexatul, micofenolatul mofetil și azatioprina, se indică drept tratament de linia a doua pentru afectarea cutanată lupică, atunci când în cazurile refractare se recurge la medicație biologică, fiind considerată de linia a treia. Prin prisma analizei de mai sus, am conchis că antimalaricele de sinteză, medicație de primă linie la pacienții cu lupus cutanat, ar putea fi indicate cu succes și la pacienții cu maladie sistemică și afectare cutanată, de aceea, am orientat vectorul cercetării spre evidențierea eficacității antimalaricelor de sinteză la acest grup de subiecți [135].

Cercetarea sistematică a literaturii din ultimii 30 de ani a decelat 3 cercetări cu referire la eficacitatea antimalaricelor de sinteză asupra afectării tegumentare în LES. Cercetarea retrospectivă efectuată de Cavazzana I. și colegii, 2009, a avut drept scop evidențierea eficacității asocierii hidroxiclorochinei și quinacrinei la pacienții cu lupus cutanat și afectare tegumentară în LES. În studiu au fost incluși 34 de pacienți, dintre care 17 cazuri de LES, la care a fost analizat retrospectiv indicele CLASI prin prisma tratamentului administrat. Autorii au concluzionat că administrarea în combinație a două antimalarice de sinteză (HCQ și quinacrina) a mărit probabilitatea de răspuns terapeutic (84,2%). Cu toate acestea, autorii nu au oferit date separate despre eficacitatea combinației la pacienții cu LES comparativ cu lupus cutanat fără afectare sistemică, iar numărul de pacienți cu LES incluși a fost de doar 17 cazuri, ceea ce s-a răsfrânt asupra judecății statistice [136].

Un alt studiu, efectuat de Chang și colegii săi, 2011, a examinat eficacitatea antimalaricelor de sinteză, hidroxiclorochinei și quinacrinei într-o cercetare prospectivă pe un lot de 128 de pacienți cu lupus cutanat, inclusiv unii pacienți cu LES și implicare tegumentară. Autorii au monitorizat pacienții timp de 3 ani, în cel puțin două vizite, atunci când au aplicat scorul CLASI pentru a determina rata de răspuns la tratament. Rezultatele evocate au presupus determinarea ratei de răspuns la tratament pentru HCQ, care a fost de 55%, și pentru combinația HCQ și quinacrină – de 67%. Este de menționat că, deși în cercetare au fost incluși și pacienți cu LES, conform criteriilor vechi ACR 1997, autorii nu au prezentat o analiză separată în acest grup de subiecți. O altă limitare a cercetării a fost lipsa randomizării în alocarea grupelor. În baza celor menționate, studiul lui Chang și coautorii nu furnizează dovezi certe despre rolul HCQ în afectarea cutanată la pacienții cu LES. A treia cercetare asupra eficacității HCQ la pacienții cu LES și implicare cutanată datează din 2012 și prezintă rezultatele echipei Yokogawa et al. asupra unui studiu prospectiv efectuat pe un lot de 27 de pacienți japonezi, 10 cu lupus cutanat și 17 cu LES și implicare cutanată. Pacienții au fost monitorizați timp de 16 săptămâni de la debutul tratamentului cu HCQ, iar criteriul de eficacitate terapeutică a fost analizat prin criteriul de răspuns la tratament CLASI. În urma cercetării, autorii au stabilit că 85% dintre subiecți au înregistrat răspuns terapeutic pozitiv, dar nu au oferit o analiză în funcție de prezența sau absența afectării sistemice lupice. De asemenea, numărul de pacienți cu LES incluși în cercetare a fost mic, iar designul cercetării nu a presupus și un lot de control [137].

În baza rezultatele celor 3 cercetări identificate, nu putem desprinde dovezi certe despre eficacitatea hidroxiclorochinei la pacienții cu LES și implicare cutanată.

1.7. Redefinirea rolului hidroxiclorochinei la pacienții cu lupus eritematos sistemic

Cercetările bibliografice extinse, pe care le-am efectuat asupra strategiilor terapeutice moderne la pacienții cu LES, au accentuat două direcții noi: utilizarea medicației biologice și reîncadrarea HCQ la acești pacienți. Așadar, pentru redefinirea rolului HCQ în LES, am focusat vectorul cercetării noastre spre căutarea dovezilor despre indicațiile, eficacitatea clinică și spectrul de acțiune al acestui medicament, utilizat în lupus încă din secolul al XIX-lea [133].

Dat fiind faptul că activitatea lupusului eritematos sistemic, conform recomandărilor treat-to-target, 2014 [28], este o țintă terapeutică majoră, am examinat totalitatea studiilor clinice prospective și transversale, care vizează studiul LES prin prisma activității maladiei la pacienții care administrează tratament regulat cu HCQ. Rezultatele studiului bibliografic sunt prezentate în tabelul ce urmează.

Tabelul 1.11. Efectul HCQ asupra activității LES

Referința	Numărul pacienților înrolați	Vârsta medie, ani	Durata supravegherii	Rezultatul primar scontat	Efectul HCQ
Canadian, 1991 [138]	25 HCQ 22 Placebo	45	24 săpt.	Acutizare LES (conform ACR)	Acutizare LES 36% vs 73%; P=0,02
Williams și coautorii, 1994 [139]	40 HCQ 31 Placebo	42	48 săpt.	Articulații dureroase/tumefiate	Durere articulară estimată mai redusă; P=0,02
Tsakonas și coautorii, 1998 [140]	25 HCQ 22 Placebo	45	42 săpt.	Timpul până la apariția acutizării majore	Acutizare majoră 28% vs 50%; p=0,08
Levy și coautorii, 2001 [141]	10 HCQ 10 Placebo	29	Durata sarcinii	Activitatea LES în sarcină (SLEPDAI) Doza de GCS	Ameliorarea SLEPDAI numai la pacientele cu HCQ, p=0,038 Doza de GCS a parturientei, 4,5 vs 13,7 mg/zi, p<0,05
Costedoat și coautorii, 2006 [142]	120 HCQ	36	6 luni	Acutizare LES (conform SLEDAI)	Titurii sanguine de HCQ mai reduse la pacienții cu acutizare 703 vs 1128, p=0,006
Kasitanon și coautorii, 2006 [143]	11 HCQ 18 fără HCQ	29,9	12 luni	Remisia glomerulonefritei membranoase tratate cu MMF	Glomerulonefrită membranoasă în remisie 64% vs 22%, p=0,036
Barber și coautorii, 2006 [144]	35 HCQ	32,2	38 luni	Nefrita lupică în remisie susținută (>3 ani)	Nefrită lupică susținută la pacienții cu HCQ inclusiv; 94% vs 53%, p=0,01
Clowse și coautorii, 2006 [145]	56 HCQ 38 HCQ anterior sarcinii 163 fără HCQ	-	Durata sarcinii	Activitatea LES (SLEDAI, PEA) Doza de GCS	Rata de acutizare 30 vs 36% vs 55%, p=0,053 SLEDAI maxim 4,2 vs 5,2 vs 6,5, p=0,062 Doza GCS maximă 16 vs 23 vs 21, p=0,056
Willis și coautorii, 2012 [146]	35 baseline 35HCQ	34	12 luni	Activitatea bolii prin SLAM-R	Activitatea LES 9p vs 7p, p=0,015
Carmichael și coautorii, 2013 [147]	60 HCQ	-	Studiu transversal	Activitatea LES (SLAM) Doza de GCS	Independent de titrul seric de HCQ, SLAM nu a variat, p>0,05 Reducerea dozei de GCS>50% la 64% pacienții cu HCQ vs tratament anterior cu HCQ
Chalumeau și coautorii, 2013 [148]	84 HCQ doză standard 87 HCQ doză ajustată	39	7 luni	Acutizare LES (SELENA/SLEDAI)	Acutizare LES 25% vs 27,6%, p=0,7 Acutizare severă 4,8% vs 3,4%, p=0,67 Boală activă prin SLEDAI>4p 16% vs 10,7%, p=0,3

În baza rezultatelor cercetărilor înscrise în tabel, am notat că 11 cercetări s-au referit la efectul HCQ asupra activității LES, însă prin prisma diferitelor aspecte ale bolii, utilizând, totodată, instrumente clinice diverse. Astfel, am constatat faptul că 7 studii s-au referit la aspecte de activitate a lupusului, măsurate prin SLEDAI, SLAM sau indicele de acutizare ACR, sau SELENA/SLEDAI [138,140,142,145,146,147,148], atunci când 2 cercetări au vizat activitatea nefritei lupice [143,145] și încă două – lupusul și sarcina [141,145]. Analiza minuțioasă a rezultatelor studiilor prezentate în tabel a derivat din constatarea faptului că, independent de modalitatea de apreciere a activității și acutizărilor bolii, utilizarea HCQ s-a soldat cu o reducere semnificativă ($p < 0,05$) a activității bolii în majoritatea studiilor. Adicional, două cercetări au demonstrat că HCQ poate constitui un tratament adițional pentru pacienții cu nefrită lupică [145,146]. Este de menționat că rezultatele a 3 cercetări au permis stabilirea unei diminuări semnificative a dozei de GCS la pacienții ce administrau HCQ concomitent [141,145,147].

Abordarea multilaterală și complexă a pacienților cu LES presupune evaluarea aspectelor de bază ale maladiei: activitatea bolii, indicele de lezare și calitatea vieții. Pe baza acestor principii, am intenționat să elucidăm efectivitatea HCQ în întârzierea apariției leziunilor organice ireversibile la pacienții cu lupus, întrucât instalarea acestora influențează direct calitatea vieții și pronosticul bolii [149].

Tabelul 1.12. Efectul HCQ asupra lezării organice la pacienții cu LES

Referința	Numărul pacienților înrolați	Vârsta medie, ani	Durata supravegherii	Rezultatul primar scontat	Efectul HCQ
Molad și coautorii, 2002 [149]	151	38	45 luni	Progresia indicelui de lezare ACR/DI	Riscul progresiei indicelui de lezare ACR/DI determinat prin metoda regresiei multiple -1,81, $p=0,014$
Fessler B și coautorii, 2005 [150]	291 HCQ 227 fără HCQ	37	-	Indicele de lezare ACR/DI	Indicele de lezare ACR/DI 0,6 vs 1,07, $p < 0,0001$
Pons-Estel și coautorii, 2010 [14]	489 HCQ 91 fără HCQ	518	+	Indicele de lezare ACR/DI, componentele tegumentare (alopecie cicatriceală, cicatrizări extinse, ulceratii trenante >6 luni)	HR pentru HCQ și apariția leziunilor cutanate prin indicele de lezare ACR/DI HR=0,22, IC=0,11-0,42, $p < 0,0001$

Efectul protectiv al HCQ asupra modificărilor ireversibile de organ au fost cercetate în două cohorte mari observaționale prospective, cohorta israeliană, care a inclus 151 de pacienți [149], și cohorta multietnică LUMINA, respectiv, 518 pacienți [14]. Studiile au avut drept finalitate determinarea influenței HCQ asupra indicelui de lezare SLICC ACR/DI. Ambele cercetări au demonstrat întârzierea instalării leziunilor de organ, cuantificate prin SLICC ACR/DI, astfel, efectul protectiv al HCQ a fost obiectivat prin metoda regresiei multiple, riscul fiind de -1,81, cu semnificație statistică evidentă ($p=0,014$) [149]. În grupul multietnic LUMINA, analiza comparativă a pacienților, care administrau HCQ comparativ cu pacienții fără HCQ, a identificat o diferență majoră a indicelui de lezare între grupuri (0,6 vs 1,07, $p<0,0001$), ceea ce a permis constatarea efectului protectiv al medicamentului pentru întârzierea apariției leziunilor de organ [14].

Cu atenție deosebită am studiat rezultatele obținute în grupul multietnic LUMINA, 2010, care conțin analiza separată a componentelor tegumentare ale SLICC ACR/DI: alopecie cicatriceală, cicatrizare cutanată extinsă și ulcerații trenante >6 luni. Autorii au subliniat că 6,7% dintre subiecții incluși în cercetare au dezvoltat leziuni tegumentare conform indicelui de lezare după 5-9 ani de boală. Analizele statistice au identificat drept factori protectivi pentru leziunile tegumentare la etnicitatea caucaziană (HR=0.37; 95% CI 0.14–0.99) și administrarea HCQ (HR=0.35; 95% CI 0.14–0.87). Suplimentar, autorii au notat că lezarea tegumentară a fost mai puțin frecventă în grupul pacienților tratați cu HCQ (66,7% vs 85,8%, $p=0.0015$), iar probabilitatea de a dezvolta lezare cutanată conform SLICC ACR/DI a fost de 5% la pacienții cu HCQ față de 24% la pacienții fără tratament de fond cu HCQ ($p<0.0001$) [14].

Al treilea pilon în evaluarea complexă a pacienților cu LES îl constituie aprecierea calității vieții, concept devenit popular în ultimele două decenii. Mai mult decât atât, ultimele recomandări de management al LES, EULAR 2014, sugerează necesitatea ajustării tratamentului medicamentos, inclusiv cu scopul de a ameliora calitatea vieții [132], acesta fiind unul dintre principiile de bază în abordarea pacientului lupic.

Cercetările în domeniu efectuate anterior pe loturi de pacienți cu LES au demonstrat că nivelul calității vieții a fost diminuat în comparație cu indicii calității vieții populației generale, atunci când ambele componente au fost afectate în mod egal: atât componentul fizic (activitate fizică, durere somatică, vitalitate, limitări cauzate de sănătatea fizică), cât și cel mental (sănătate psihică, viața și relația cu alții, perceperea sănătății, limitări cauzate de sănătatea psihică) [151,152].

Astfel, continuând analiza literaturii de specialitate, am examinat sursele cu referire la calitatea vieții la pacienții cu LES și utilizarea HCQ.

Tabelul 1.13. Efectul HCQ asupra calității vieții la pacienții cu LES

Referința	Numărul pacienților or înrolați	Vârsta medie, ani	Durata supravegherii	Rezultatul primar scontat	Efectul HCQ
Meenakshi și coautorii, 2014 [153]	727 HCQ 310 fără HCQ	40	-	Calitatea vieții prin LupusPRO	Calitatea vieții 68,2 vs 65,9 puncte, p=0,03
Mazzoni și coautorii, 2016 [154]	162 pacienți cu LES	39	11 luni	Calitatea vieții prin LupusPRO	Corelația dintre administrarea HCQ și calitatea vieții r=0,15, p>0,05
Jolly și coautorii, 2016 [155]	166 HCQ	44	7 luni	Corelarea dintre calitatea vieții prin SF-36 și titrul sanguin al HCQ	Nu s-au decelat corelări între componentele SF-36 și titrul HCQ (r= -0,02- 0,08)

Datele din tabel indică că au fost identificate doar trei cercetări la subiectul calității vieții și efectul HCQ asupra acesteia, rezultatele studiilor efectuate fiind însă, contradictorii. Cercetarea lui Meenakshi și coautorii, 2014, realizată pe un lot de 1037 de pacienți cu LES, cu și fără tratament de bază cu HCQ, a identificat diferențe statistice semnificative între loturi, privind calitatea vieții, lotul cu HCQ înregistrând valori superioare comparativ cu lotul de control (calitatea vieții prin LupusPRO 68,2 față de 65,9 puncte, p=0,03) [153]. Totodată, alte două cercetări recente, conduse de Manzoni, 2016, și Jolly, 2016, nu au identificat asocieri între administrarea HCQ și nivelul calității vieții conform chestionarului LupusPro și, respectiv, SF-36 [154,155]. În baza celor menționate, putem prezuma asupra faptului că rolul HCQ în ameliorarea indicilor calității vieții nu este încă pe deplin elucidat, rezultatele cercetărilor efectuate sunt contradictorii, deci, subiectul poate constitui temeiul cercetărilor ulterioare în LES.

Pe lângă pilonii de bază de evaluare și management al LES (activitatea maladiei, indicele de lezare și calitatea vieții), directivele EULAR 2014 au prevăzut direcții separate în abordarea pacienților lupici. Așadar, o atenție deosebită a fost acordată identificării precoce și tratamentului sindromului antifosfolipidic secundar [132], care se poate regăsi în până la 50% de cazuri de LES [156]. În baza celor menționate, în cadrul cercetărilor asupra efectului HCQ la pacienții cu LES, s-a examinat influența acestui medicament asupra evenimentelor trombotice.

Administrarea HCQ și instalarea evenimentelor trombotice arteriale sau venoase a constituit subiectul a 8 studii clinice, dintre care cercetări observaționale prospective, studii de tip transversal și retrospectiv. Evidențele s-au bazat pe asocierea între expunerea la HCQ pe parcursul bolii și riscul de apariție a evenimentului trombotic pentru 5 cercetări [148,157,158,159,160] și administrarea HCQ anterior instalării trombozei pentru alte 3 cercetări [161,162, 163]. Analiza rezultatelor studiilor a constatat diferențe majore, ceea ce derivă din designul diferit și rezultatele scontate. Astfel, 4 cercetări au identificat asocieri între administrarea HCQ și tromboze de orice gen [159,162, 163]. Studiul lui Mock și coautorii, 2007 [157], au identificat efect protectiv doar pentru tromboza venoasă, atunci când alte cercetări nu au identificat dovezi cu privire la efectul protectiv al HCQ [158,160]. Așadar, evidențele aduse ne-au permis să constatăm un posibil efect protectiv pentru tromboza arterială și venoasă la pacienții care au administrat HCQ în comparație cu pacienții care nu au administrat HCQ.

Conform surselor recente, există evidențe moderate despre efectul HCQ asupra profilului lipidic, metabolismului osos și a aterosclerozei [164].

În concluzie, studierea ariilor de influență a HCQ a rezultat prin punctarea efectelor sale de bază, demonstrate în studii clinice controlate și randomizate pe cohorte de pacienți cu LES. Astfel, se opinează că medicamentul influențează activitatea bolii, indicele de leziune organică, profilul lipidic, metabolismul osos, procesul de ateroscleroză, mecanismele trombotice și, în final, supraviețuirea pacienților cu LES.

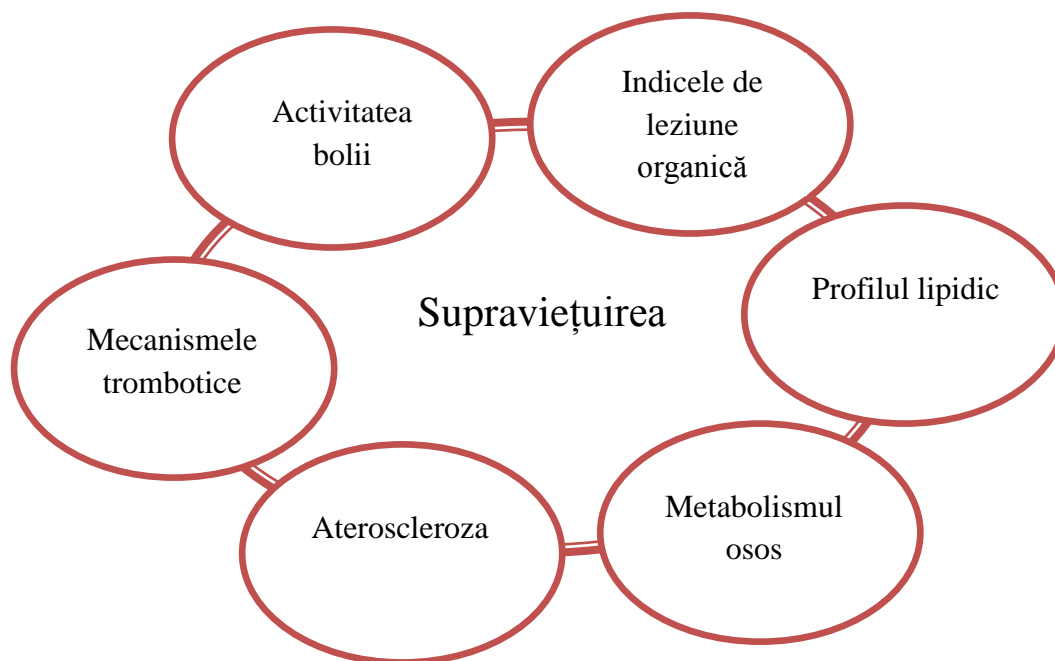


Fig. 1.3. Spectrul de acțiune al HCQ la pacienții cu LES.

Figura de mai sus ilustrează spectrul de acțiune a HCQ la pacienții cu lupus eritematos sistemic, astfel încât se poate concluziona că totalitatea influențelor asupra activității bolii, indicelui de lezare, metabolismelor lipidic, osos și trombotic, precum și a modificărilor aterosclerotice rezultă printr-o creștere finală a ratei de supraviețuire a acestor pacienți [164]. Concomitent, problema abordării complexe a afectării cutanate la pacienții cu LES și tratamentul său medicamentos, inclusiv cu hidroxiclorochină, nu și-a găsit soluționare prin cercetări prospective, controlate și randomizate, relatate în literatura de specialitate. Pe baza analizei acestor date, am conchis că este necesar să se efectueze o cercetare complexă a implicării cutanate prin instrumente clinice validate și cercetări paraclinice performante, precum și studierea abordării terapeutice moderne a afectărilor tegumentare. Conform celor expuse, scopul cercetării a fost studierea expresiei cutanate și rolul ei în evoluția lupusului eritematos sistemic pentru a elabora un model de conduită a acestor pacienți.

Pentru atingerea scopului, am trasat următoarele obiective:

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

1.8. Concluzii la capitolul 1

1. Lupusul eritematos sistemic este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor. Datele epidemiologice din Republica Moldova pentru anul 2013 au punctat o incidență de 2,6 cazuri la 100.000 de locuitori și o prevalență de 21,2 cazuri la 100.000 de locuitori.

2. Abordarea complexă a pacienților cu LES presupune aplicarea unui set de criterii clinice și de laborator (SLICC, 2012) cu scopul de a identifica cazul de boală. Este de menționat că afectarea tegumentară se regăsește printre criteriile de clasificare SLICC, 2012, unde implicarea tegumentelor reunește 4 dintre cele 11 criterii.

3. Afectarea cutanată la pacienții cu LES se regăsește în până la 93% dintre cazuri pe parcursul evoluției bolii și în o treime din cazuri reprezintă manifestarea de debut a maladii.

Importanța implicării tegumentare rezultă din polimorfismul acesteia, variind de la forme ușoare până la forme severe cu alopecie cronică cicatriceală, cicatrice extensive/paniculite și/sau ulceratii cutanate trenante, ceea ce are repercusiuni asupra calității vieții și stării de bine a pacientului lupic.

4. Evaluarea complexă a pacienților cu LES, conform recomandărilor EULAR, prevede aplicarea instrumentelor clinice validate, iar pentru implicarea cutanată a fost propus și validat indicele de arie și severitate a lupusului eritematos cutanat CLASI, care are scopul de a servi drept instrument fiabil pentru compararea rezultatelor studiilor clinice între ele și determinarea evoluției afectărilor cutanate în dinamică.

5. Abordarea terapeutică modernă a pacienților cu LES se bazează pe recomandările EULAR 2014 și presupune principii generale și strategii terapeutice particulare. Cu privire la afectarea cutanată, în recomandările EULAR nu se regăsesc strategii terapeutice țintite.

6. Studiarea ariilor de influență ale HCQ a rezultat prin punctarea efectelor sale asupra activității bolii, indicelui de leziune organică, profilului lipidic, metabolismului osos, procesului de ateroscleroză, mecanismelor trombotice și, în final, supraviețuirii pacienților cu LES. Concomitent, analiza literaturii de specialitate nu a permis identificarea studiilor prospective, controlate, randomizate asupra efectului hidroxiclorochinei la pacienții cu afectare tegumentară lupică, cuantificată prin instrumente valide.

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. Toți subiecții au îndeplinit criteriile de clasificare a LES elaborate de Clinicile Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), SLICC 2012. Criteriile noi de clasificare a lupusului includ două compartimente: clinic și imunologic, iar pentru clasificarea unui pacient cu LES este necesară prezența a minimum 4 criterii, dintre care unul clinic și unul imunologic [16], criteriile sunt prezentate în Anexa 1.

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 formulei de calcul a eșantionului pentru studiile transversale pentru prima etapă a cercetării:

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2$$

unde:

$$Z\alpha=1.96$$

P- probabilitatea de apariție a fenomenului = 2.6 la 100mii=0.000026 [Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova, 2013]

d=0,001

n=100

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

Numărul de subiecți în fiecare lot a fost calculat prin aplicarea formulei pentru cercetările prospectiv-analitice:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 x P(1-P)}{(P_o - P_1)^2}$$

P_o = 76.0%, P₁=0.76

$$P_1 = 36.0\%, P_1=0,36$$

$$P = (P_0 + P_1)/2=0.56$$

Z_α – valoare tabelară. Când pragul de semnificație este de 95.0%, atunci coeficientul $Z_\alpha = 1.96$

Z_β – valoare tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 95.0%, atunci coeficientul $Z_\beta = 1.65$

f = Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă am obținut

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.65)^2 \times 0.56 \times 0.44}{(0.76-0.36)^2} = 45$$

În concluzie, 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).

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, prof. univ. Ion Ababii), la baza Institutului de Cardiologie (Director, dr. ș. m., conf. universitar Vitalie Moscalu), secția IV – Malformații cardiace dobândite (șef de secție, dr. Ana Știrbul) în perioada 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”.

În cele ce urmează, intenționat am adoptat principiile de etică și deontologie medicală prin enumerarea criteriilor de includere și de excludere pentru această cercetare. Menționăm că toți subiecții au semnat benevol acordul informat. Astfel, pentru etapa transversală au fost enunțate următoarele criterii de includere/excludere:

Criterii de includere în studiu pentru cercetarea transversală:

- prezența a 4 sau mai multor criterii de clasificare a lupusului eritematos sistemic 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.

Aplicarea criteriilor de includere și excludere a rezultat prin selecția unui lot de 107 pacienți la etapa inițială a studiului. În cele ce au urmat, 5 subiecți au fost excluși din motive diverse: un pacient a avut modificări patologice la examenul fundului de ochi, 2 pacienți au manifestat leziuni tegumentare de origine non-lupică (consultul dermatologic a identificat un pacient cu eczemă și un pacient cu psoriazis), un pacient a refuzat participarea în cercetare din motive personale, un alt pacient a demonstrat lipsă de complianță pentru procedurile studiului. Prin urmare, etapa transversală a presupus cercetarea complexă asupra unei cohorte de 102 subiecți.

Ulterior, participanții la studiu au fost examinați complex, conform fișei de cercetare elaborată de noi (Anexa 2), care a inclus examinări generale și speciale, desfășurate în figura 2.1., iar cercetările efectuate în etapa prospectivă au fost descrise în figura 2.2.

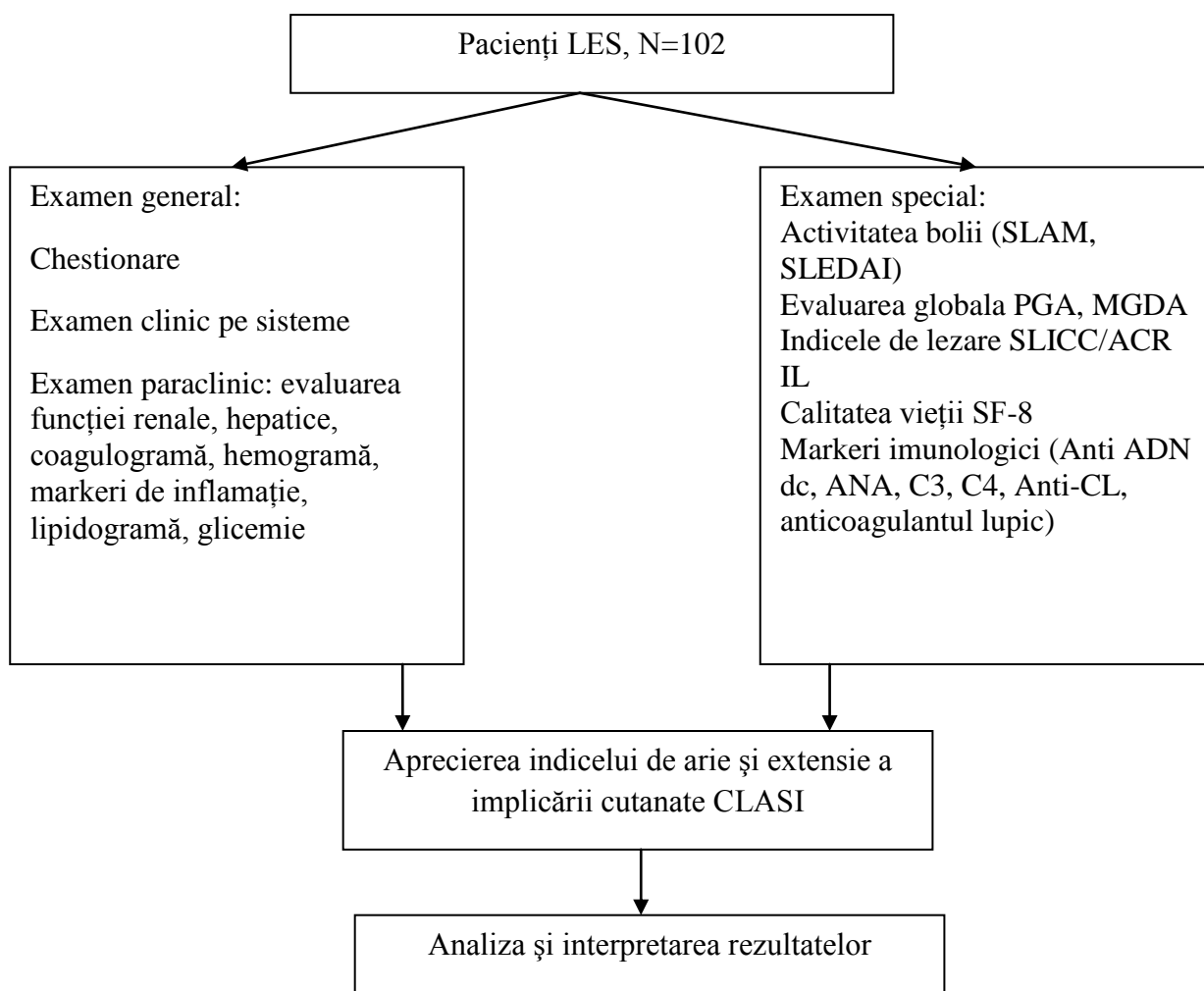


Fig. 2.1. Designul studiului pentru etapa transversală.

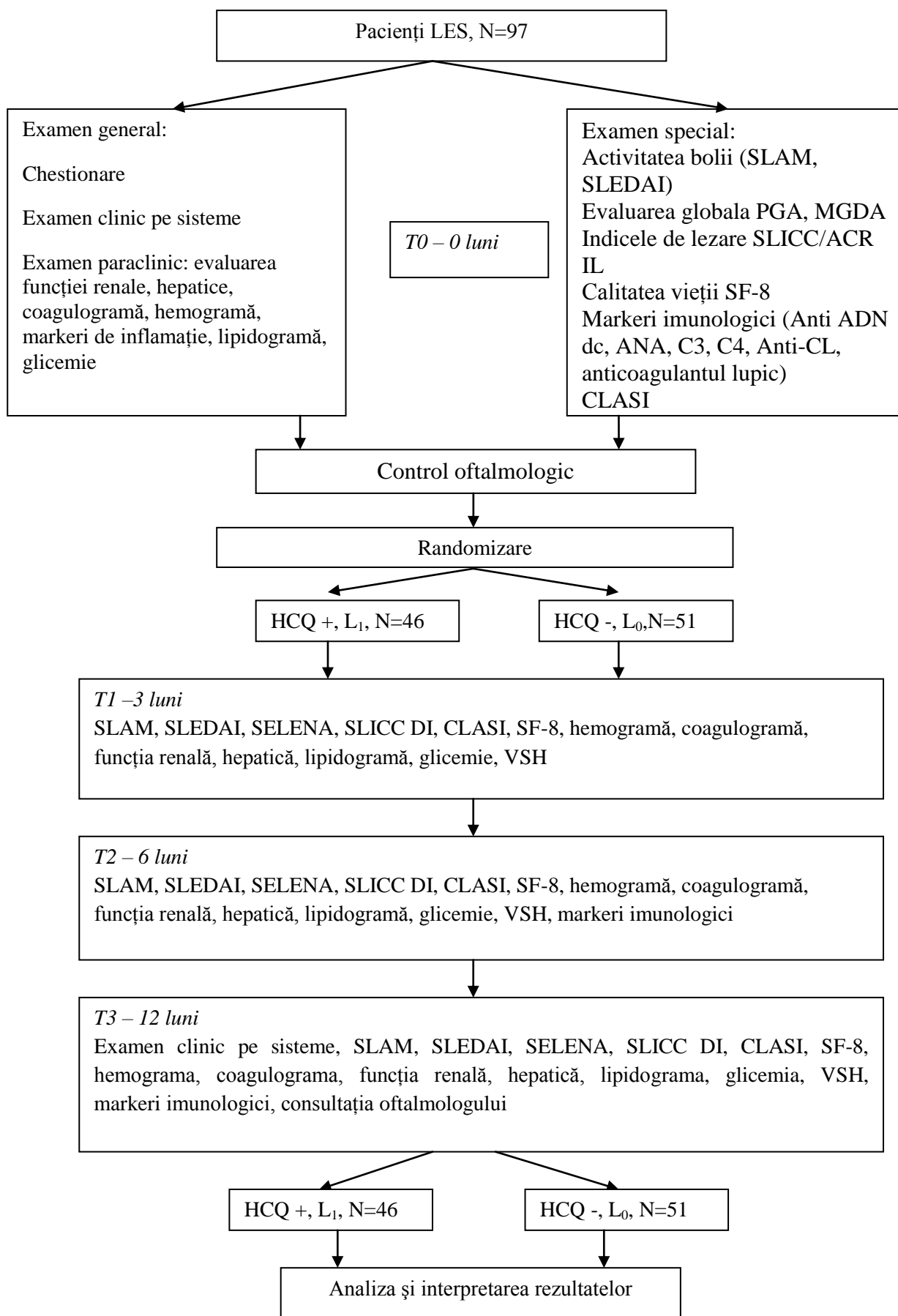


Fig. 2.2. Designul studiului pentru etapa prospectiv-analitică.

În ceea ce privește a doua etapă, prospectiv-analitică, am decis să revizuiam criteriile de excludere, astfel încât am luat în considerare contraindicațiile pentru administrarea hidroxiclorochinei [115]. Modelul de cercetare a pacienților este prezentat în figura 2.2.

Criterii de includere în studiu pentru cercetarea prospectivă:

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

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 – pentru etapa prospectivă a studiului;
- hipersensibilitate la sulfat de hidroxiclorochină, la derivați de 4-aminochinolină sau la oricare dintre excipienții Plaquenil;
- retinopatie, inclusiv maculopatie, preexistente.

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 lupic. 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 către medic și de către pacient. Pentru a asigura relevanța rezultatelor, am aplicat scale și chestionare validate.

Metode generale de examinare.

Interogarea a fost efectuată conform unei fișe speciale elaborate de noi, care a inclus date demografice, sociale și variabile, precum predispoziția eredocolaterală, prezența factorilor de risc, tratamentul administrat, comorbiditățile (Anexa 2).

Antropometria a vizat evaluarea indicelui masei corporale (IMC) conform formulei Quetelet ($IMC = kg/m^2$) și determinarea gradului de obezitate, atunci când valoarea IMC a depășit $30 kg/m^2$. Obezitatea de gradul I a fost stabilită în prezența unui IMC cu valori cuprinse între 30 și $34,99 kg/m^2$, gradul II – 35 și $39,99 kg/m^2$, iar gradul III a fost diagnosticat la pacienții cu un IMC mai mare de $40 kg/m^2$ [165].

Examenul clinic s-a efectuat prin evaluarea standard a pacienților pe sisteme de organe, mai detaliat au fost cercetate tegumentele și mucoasele.

Investigațiile paraclinice de laborator au fost realizate la IMSP Institutul de Cardiologie și Laboratorul Synevo.

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) - rata la care sedimentează hematiile dintr-o probă de sânge cu anticoagulant într-o ora, s-a evaluat prin metoda Westergreen. Valorile de referință au constituit $2-10$ mm pentru femei și $2-15$ mm pentru bărbați.

Hemoleucograma și numărul de trombocite au fost calculate cu ajutorul analizatorului hematologic Abacus Junior.

Glicemia matinală à jeun a fost dozată prin metoda de glucozoxidare (diabetul zaharat fiind diagnosticat în prezența unei valori glicemice à jeun $\geq 7,0$ mmol/l).

Evaluarea funcției renale: nivelul seric al ureei și creatininei au fost stabilite prin metoda enzimatică colorimetrică, iar analiza generală a urinei și proteinuria-24 - prin metoda turbidimetrică.

Spectrul lipidic a presupus aprecierea colesterolului total (metoda enzimatică fotometrică); lipoproteinelor de densitate redusă LDL (calculat după formula Friedewald); lipoproteinelor de densitate înaltă HDL și nivelul trigliceridelor (metoda enzimatică fotometrică).

Proteina C reactivă și factorul reumatoid au fost dozați cu ajutorul testului latex. Valorile PCR superioare cifrei de 6 mg au fost considerate patologice.

Enzimele hepatice ALAT, ASAT, GGT au fost supuse analizei spectrofotometrice.

Coagulograma a inclus evaluarea timpului de protrombină Quick și a indicelui protrombinic, precum și calcularea raportului normalizat internațional INR (International Normalized Ratio).

Metode speciale de examinare.

Evaluările speciale de laborator au inclus aprecierea titrurilor de autoanticorpi și dozarea nivelului seric al fracțiilor complementului.

Autoanticorpii ANA au fost dozați prin metoda de imunofluorescență indirectă. Rezultatele au fost exprimate sub forma unui titru, valoarea de referință negativă fiind de $<1/100$. În cazul unui rezultat pozitiv, alături de titru, a fost menționat și aspectul obținut în imunofluorescență.

Anticorpii anti-ADNdc au fost determinați prin metoda imunoenzimatică cu detecție prin fluorescență (FEIA). Am considerat rezultatul negativ în prezența unei valori de <10 UI/mL, valoarea de 10-15 UI/mL a fost considerată echivocă și rezultatul >15 UI/mL a fost considerat pozitiv.

Un parametru paraclinic necesar pentru clasificarea pacientului cu LES (conform criteriilor SLICC, 2012,) este nivelul complementului și al fracțiilor sale libere C_3 și C_4 , identificați prin metoda imunoturbidimetrică [16]. Valorile normale pentru C_3 au fost cuprinse între 90 și 180 mg/dL și, respectiv, pentru C_4 – 10-40 mg/dL.

Anticorpii anticardioliipini IgG și IgM au fost dozați prin metoda imunoenzimatică ELISA. Anticoagulantul lupic (LA) a fost detectat prin metoda testului cu venin de viperă Russel diluat = dRVVT.

Instrumente specifice de evaluare a lupusului eritematos sistemic aplicate.

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) (Anexa 3) 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 [166].

Măsurarea activității lupusului sistemic (Systemic Lupus Activity Measure - SLAM) (Anexa 4), 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. Aprecierea se face prin conferirea unui grad de activitate sau aprecierea ca inactiv. Scorul SLAM este egal cu suma punctelor pentru fiecare parametru. 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 [167].

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 [168].

Indicele de lezare a organelor SLICC/ACR Damage Index (Systemic Lupus International Collaborating Clinic/ACR) (Anexa 5), elaborat de Organizația Internațională de Colaborare între Clinici care studiază lupusul eritematos sistemic, se calculează la fiecare examinare în paralel cu indicii de activitate a bolii. 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 [169].

Indicele de acutizare SELENA/SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment) (Anexa 6) 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 [167].

Indicele de arie și extensie a lupusului eritematos cutanat (Cutaneous Lupus Erythematosus Area and Severity Index - CLASI) (Anexa 7) 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 anatomice. Un scor CLASI de 0-9 puncte este interpretat ca o atingere cutanată ușoară, 10-20 – moderată și peste 21 de puncte – severă [111].

Calitatea vieții a fost estimată prin intermediul chestionarului de formă scurtă (Short Form SF-8) (Anexa 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 [153].

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 [124].

2.3. Metodele de analiză statistică a datelor

Datele obținute în urma investigațiilor, conform programului de cercetare, au fost prelucrate computerizat 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 corelare 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 corelare 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 redate prin tabele de contingență. Concluziile diferințelor dintre valorile medii ale parametrilor, studiați în diferite loturi, s-a determinat folosind criteriul t-student. Pentru valorile nonparametrice a fost calculat coeficientul de corelare 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 anumite manifestări a bolii la cei expuși și la non–expuși, cu prezentarea intervalelor de confidență 95% IC.

Datele au fost prelucrate în programul statistic MedCalc statistical software versiunea 12.7.0.

2.4. Concluzii la capitolul 1

1. Pentru realizarea sarcinilor investigaționale a fost efectuată o cercetare în două etape: studiul transversal și studiul prospectiv. Pentru asigurarea reprezentativității datelor, au fost aplicate formule de calcul corespunzătoare, rezultatele cărora au presupus includerea în studiul transversal a 102 pacienți cu LES și în cercetarea prospectivă - a 97 de pacienți, divizați în două loturi.

2. Conform designului cercetării, în etapa prospectivă, pacienții au fost evaluați în 4 vizite: prima vizită (T0), 3 luni (T1), 6 luni (T2) și 12 luni (T3). În cadrul vizitelor, au fost evaluați indicii de activitate a bolii (SLAM, SLEDAI), acutizare (SELENA), calitate a vieții (SF-8), afectare cutanată (CLASI) și efectuate investigații de siguranță.

3. Metodele de prelucrare statistică aplicate au fost: prezentarea valorilor medii \pm SD, calculul coeficientului de corelare, analiza boxplot, calculul riscului relativ și a intervalelor de confidență, iar semnificația statistică a fost apreciată prin criteriul t-student pentru datele de tip continuu și testul Fisher exact pentru datele nominale. Datele au fost prelucrate în programul statistic MedCalc statistical software versiunea 12.7.0.

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 redat e în tabel demonstrează că vârsta pacienților la momentul cercetării a fost în intervale variaționale largi, de la 20 p n  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 p n  la 72 de ani, în timp, durata bolii a variat de la 0,1 p n  la 228 de luni, cu o medie de 93,2 luni, ce constituie 7,8 ani.  n continuare, am categorisit pacienții pe v rste în conformitate cu debutul LES.

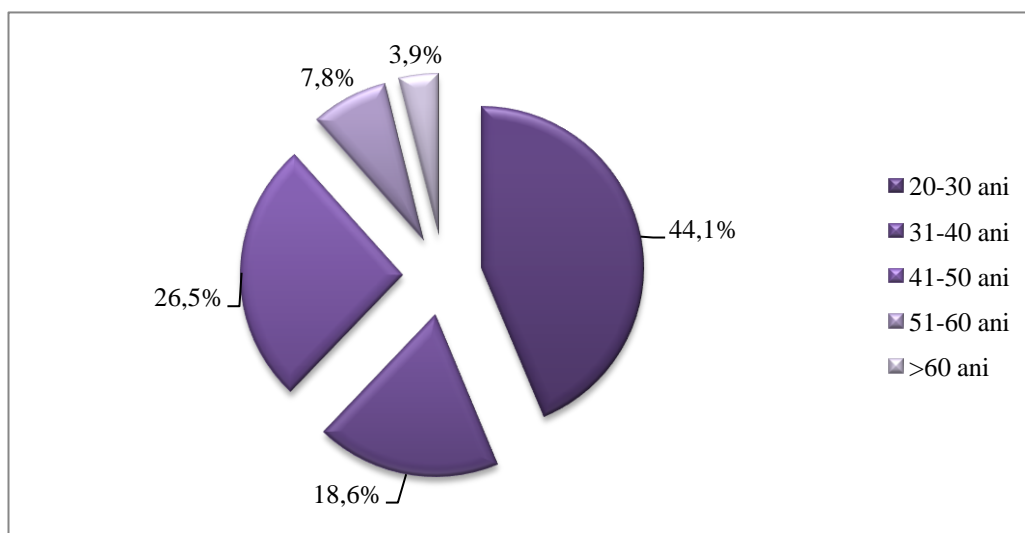


Fig. 3.1. Categoriile de vârstă, conform debutului maladiei (%).

Datele prezentate relevă faptul că vârsta, cu o inciden   mai mare de instalare a lupusului eritematos sistemic, a fost între 20  i 30 de ani (44,1%).

Concomitent, al doilea v rf al incidenței a fost cuprins între 41-50 de ani, cu 26,5% pacienți. Lupusul eritematos sistemic s-a instalat la vârsta de 31-40 de ani în 18,6% dintre cazuri, de altfel, pe baza acestor date am constatat că LES se poate instala  i după 50 de ani, de remarcat că în 7,8% dintre cazuri boala a fost diagnosticată între 50  i 60 de ani  i numai la 4 pacienți (3,9%) boala s-a instalat după 60 ani.

O altă variabilă de interes în studiul desf surat a fost repartizarea pe grupuri de vârstă la momentul cercetării pacienților.

Materialul analizat în figura de mai jos reflectă particularit  ile de vârstă la debutul lupusului eritematos sistemic, prin diminuarea numărului de pacienți cu vârsta cuprinsă între 20-30 de ani (17,6%), în raport cu debutul maladiei (44,1%).

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.

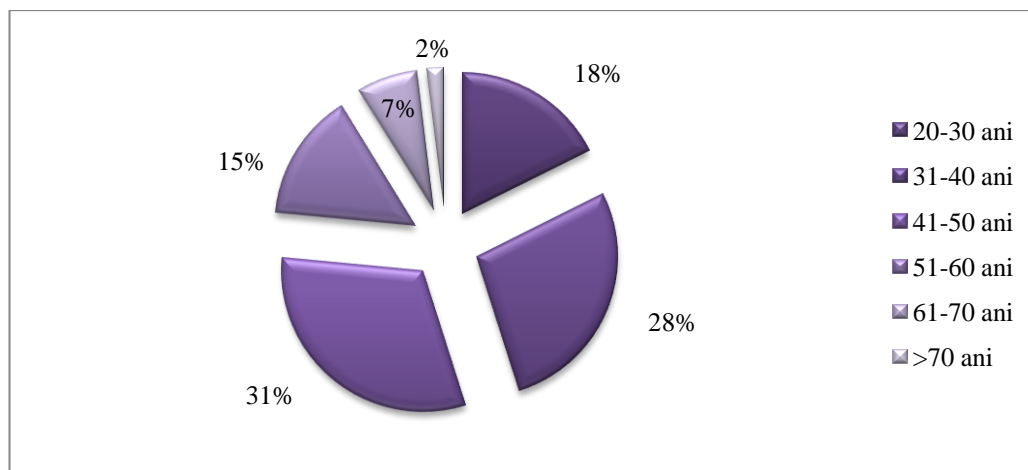


Fig. 3.2. Structura lotului de cercetare, conform grupelor de vârstă (%).

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 maladiei. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 3.3.

Tabelul 3.3. Manifestările clinice și paraclinice la debutul lupusului eritematos sistemic la pacienții din lotul de studiu, conform criteriilor SLICC, 2012,

Manifestările LES la debut	Nr.	(%)
Lupus cutanat acut și subacut, care include:		
Rash malar	67	66,6
Rash lupic maculo-papular	10	9,8
Rash lupic prin fotosensibilitate	44	43,2
Lupus cutanat cronic (lupus doscoid localizat sau generalizat)	9	8,8
Ulcere bucale/nazale	32	31,4
Alopecie difuză (fără cicatrizare)	31	30,4
Artrite/artralгии	71	69,6
Serozite (pleurezie și/sau pericardită)	15	14,7
Implicarea SNC și/sau a sistemului nervos periferic	8	7,8
Nefrita lupică (sindrom nefritic sau nefrotic)	13	12,7
Anemie	7	6,9
Leucopenie	10	9,8
Trombocitopenie	5	4,9

Conform datele din tabel s-au evidențiat principalele semne și simptome care au fost prezente la debutul lupusului eritematos sistemic. 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%), ulcerații 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 pacienților pentru studiu, pacienții au fost diagnosticați cu LES prin aplicarea criteriilor de clasificare SLICC, 2012, în prezența a 4 sau mai multe criterii, subiecții au putut fi incluși în studiu. Analiza și calculul rezultatelor a constat în numărul mediu de criterii SLICC, 2012, de 6,4 puncte, cu intervale variaționale de la 4 până la 11 criterii de clasificare. Rezultatele obținute au fost divizate în manifestări clinice și criterii imunologice, prezentate în figurile 3.3. și, respectiv, 3.4.

Analiza criteriilor clinice din figura prezentată a evidențiat o pondere mare a manifestărilor articulare (92,1% dintre cazuri) și cutanate acute (88,2% dintre cazuri), reprezentate de lupusul cutanat acut și/sau subacut: rash-ul malar, rash-ul lupic maculopapular și rash-ul lupic prin fotosensibilitate.

Alopecia difuză, component al implicării tegumentare, a fost atestată la 22,5% dintre subiecți, urmată de ulcerațiile nazale și/sau bucale în 18,6% dintre cazuri. Mai rar, au fost prezente leziunile tegumentare lupice cronice: lupusul discoid și paniculita lupică, obiectivate doar în 11,7% dintre cazuri. Concomitent, conform criteriilor de clasificare, s-a constatat că un număr mare de pacienți a avut implicări ale seroaselor (56,8% dintre cazuri, dintre care 27,4% - pericardită și 33,3% - pleurezie), rinichii fiind implicați în 24,9% dintre cazuri.

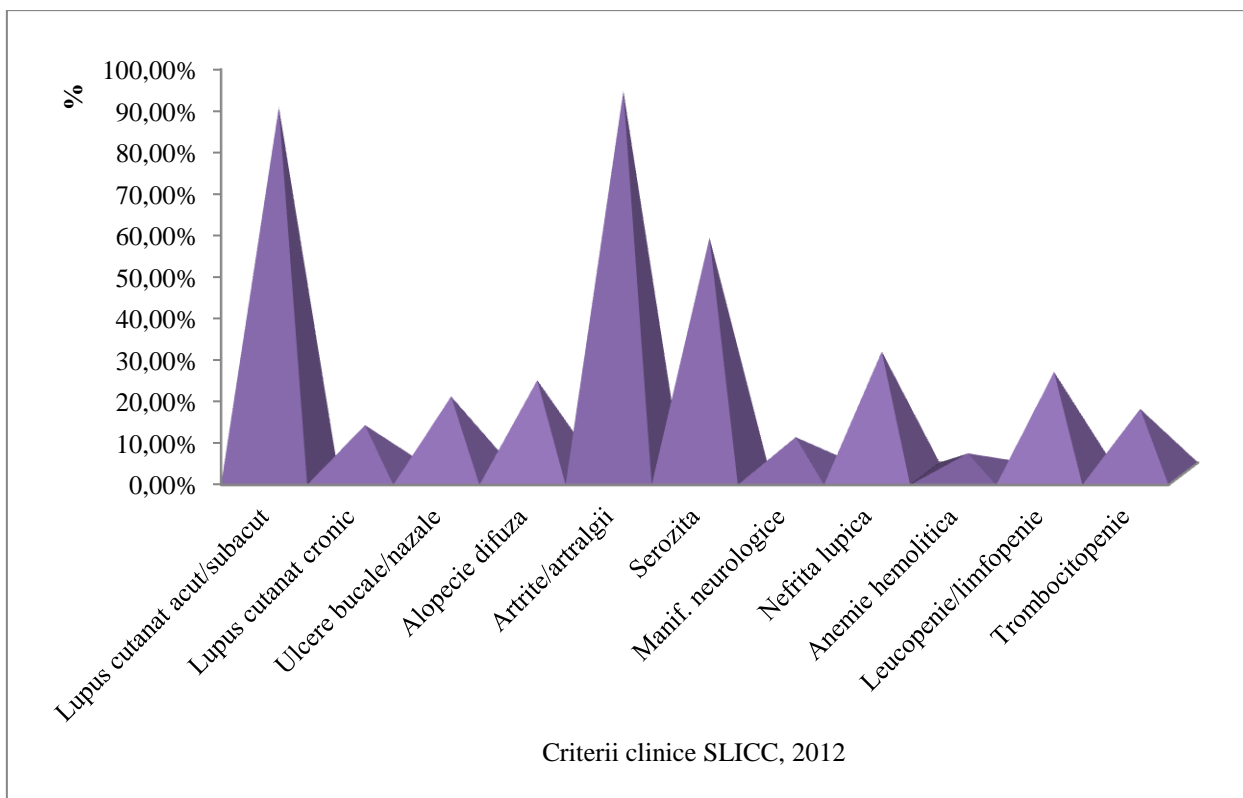


Fig. 3.3. Criteriile clinice, conform SLICC, 2012, în lotul de cercetare (%).

Afectarea neurologică, evaluată conform criteriilor noi, care exclud manifestări precum cefaleea, depresia etc., a fost mai rară, prezentă doar la 8,8% dintre subiecți, manifestată prin convulsii, psihoze, neuropatii periferice sau mononevrită.

Implicarea sistemului hematopoietic în procesul lupic a fost definitivată prin prezența anemiei hemolitice, leucopeniei $<4000/\text{mm}^3$ sau limfopeniei $<1000/\text{mm}^3$, sau trombocitopeniei $<100000/\text{mm}^3$, cel puțin la o etapă a maladiei. Aplicând aceste criterii, am constatat prezența anemiei hemolitice în 4,9% dintre cazuri, trombocitopeniei în 15,6% dintre cazuri, cea mai frecventă manifestare hematologică fiind leucopenia/limfopenia în 24,5% dintre cazuri. Lotul de studiu a fost stratificat în două subgrupe conform rezultatelor examenului hematologic, astfel, am delimitat parametrii normali de valorile patologice. Cu referire la confirmarea anemiei, am constatat că la pacienții incluși în cercetare nivelul Hb a fost inferior valorii de 120 g/l în 35,2% dintre cazuri. Leucopenia a fost evidențiată la 5,9% dintre pacienți la momentul cercetării, de aceea, am fost tentați să analizăm și numărul absolut al limfocitelor, pentru a evidenția ponderea limfopeniilor. Astfel, am determinat că 5,9% dintre subiecți au avut numărul limfocitelor $<1000/\text{mm}^3$. Trombocitopenia a fost definitivată prin numărul trombocitelor $<180,0 \times 10^9/l$, acest criteriu hematologic fiind întrunit de 8,8% dintre pacienți.

În continuare, am prezentat valorile desfășurate ale hemogramei în tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. Parametrii hematologici la pacienții cu LES

Parametri hematologici	Valori normale		Valori patologice	
	Valoarea medie ± SD	Nr. abs. (%)	Valoarea medie ±SD	Nr. abs. (%)
Hemoglobină, g/l <120 g/l	129,1 ±8,2 (i-v 120-152)	66 (64,8)	105,4 ±11,7 (i-v 82-118)	36 (35,2%)
Leucocite, x10 ⁹ /l <4,0 x10 ⁹ > 9,0x10 ⁹	5,7 ±1,2 (i-v 4,2-8,6)	83 (81,3)	3,0 ± 0,9 (i-v 1,5-3,7) 11,9 ±1,3 (i-v 11,3-12,6)	13 (12,7) 6 (5,9)
Limfocite, mm ³ < 1000 > 3000	28,1 ±4,7 (i-v 19,0-36,0)	91 (89,2)	813,6 ±102,2 (i-v 512-940) 5011,7 ±1022,2(i-v 3188-6712)	5 (4,9) 6 (5,9)
Trombocite, x10 ⁹ /l <180,0 x 0 ⁹ /l	273,2 ±71,2 (i-v 154-307)	93 (91,1)	126,5 ±18,3 (i-v 83-170)	9 (8,8)

Odată cu analiza indicilor hemogramei, am intenționat să studiem și alți marcheri ai maladiei, care ar putea reprezenta un criteriu pentru determinarea gradului de activitate a LES. În așa fel, la toți subiecții incluși în cercetare a fost evaluată viteza de sedimentare a eritrocitelor în 60 de minute și nivelul PCR prin testul Latex. Studiul rezultatelor obținute a permis constatarea valorilor medii pentru VSH de 26,5 ±15,7 mm/h (i-v 4-62) și, respectiv, pentru PCR de 22,7 ±37,9 mg/dl (i-v 6-192). De menționat că 62 dintre subiecți au avut valori ale VSH mai mari de 15 mm/h pentru femei și 10 mm/h pentru bărbați, ceea ce constituie 60,7% din lotul general. În ceea ce privește proteina C reactivă, au fost înregistrate valori de peste 6mg/dl la 52 (50,1%) dintre subiecți. Rezultatele noastre ne-au permis să concluzionăm că titrurile PCR de peste 64 mg/dl s-au asociat cu diagnosticul unor infecții supraadăugate.

Pentru a determina rolul marcherilor inflamatori în răspunsul autoimun lupic, am confruntat datele obținute de noi cu datele din literatura de specialitate și am constatat că semnificația vitezei de sedimentare a eritrocitelor majorată este în concordanță cu activitatea înaltă a LES. Referitor la proteina C reactivă, a fost descris că nivelul de bază al acesteia este ușor majorat la pacienții cu LES atât în perioadele de remisiune, cât și de acutizare, atunci când creșterea evidentă a PCR se asociază, de obicei, cu procese infecțioase concomitente [170].

Desfășurând procesul de cercetare, am fost interesați să analizăm corelațiile dintre marcherii inflamației și ai parametrilor sanguini pentru a determina rolul inflamației autoimune în geneza perturbațiilor hematologice, datele corelative sunt specificate în tabelul 3.5.

Tabelul 3.5. Corelarea dintre markerii inflamației și parametrii hematologici

	Hb	Leucocite	Limfocite	VSH	PCR
Hb		-0,02	-0,21	-0,52*	-0,26
Leucocite	-0,02		0,31	-0,03	-0,01
Limfocite	-0,21	0,31		-0,19	-0,11
VSH	-0,52*	-0,03	-0,19		0,66*
PCR	-0,26	-0,01	-0,11	0,66*	

Notă: *p<0,01

Conform datelor din tabel, am constatat corelații directe moderate, statistic semnificative, între VSH și PCR ($r=0,66$, $p<0,0001$). De notat că doar viteza de sedimentare a eritrocitelor majorată a influențat nivelul scăzut al hemoglobinei ($r=-0,52$, $p<0,001$).

După cum am menționat mai sus, pentru stabilirea diagnosticului de lupus eritematos sistemic, conform criteriilor noi SLICC, 2012, este necesară prezența a patru criterii, dintre care cel puțin unul clinic și unul imunologic. Astfel, după analiza indicilor clinici, am fost interesați să studiem profilul imunologic al subiecților incluși în cercetare.

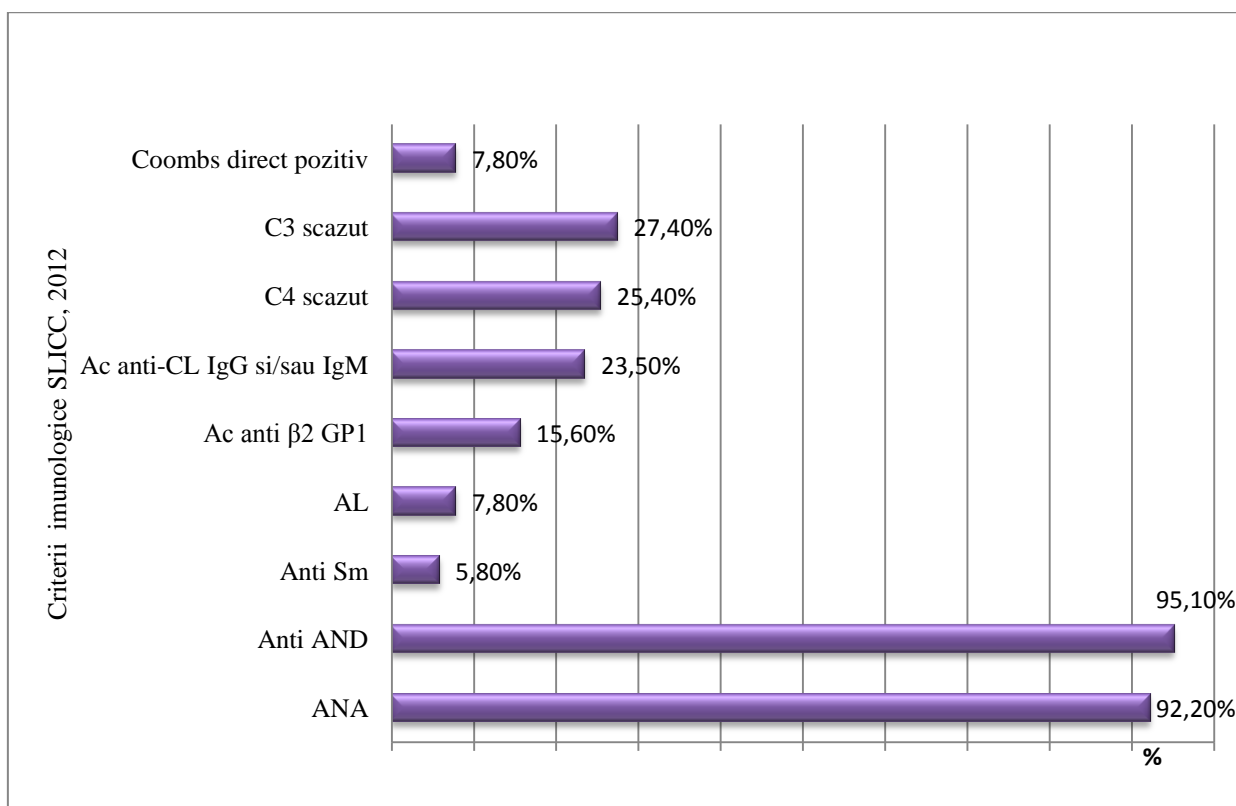


Fig. 3.4. Criteriile de clasificare imunologice SLICC, 2012, în lotul de cercetare (%).

Datele prezentate relevă că cel mai frecvent criteriu imunologic a fost anti-ADN dublu catenar (95,1%), urmat de anticorpul antinucleari ANA (92,2%). Un alt indice a fost prezența titrurilor scăzute ale fracțiilor complementului C3 și C4 în 27,5% și, respectiv, în 25,4% dintre cazuri. Anticorpul antifosfolipidici au fost reprezentați, cel mai frecvent, de Ac anti-CL (23,5%), Ac anti- β 2GPI (15,6%) și anticoagulantul lupic la doar 7,8% dintre pacienți. Ac anti-Sm a fost prezent doar în 5,8% dintre cazuri.

Am continuat cercetările prin prisma aspectului etiopatogenetic al maladiei la pacienții din lotul de studiu. Lupusul eritematos sistemic, fiind o maladie cu etiologie neelucidată clar până la momentul actual, este precedat de prezența factorilor declanșatori. Astfel, am intenționat să colectăm o anamneză minuțioasă, cu includerea în chestionar a întrebărilor despre potențialii factori trigger ai lupusului din mai multe domenii, precum factorii de mediu, ereditari și comportamentali. Rezultatele obținute sunt prezentate în figura 3.5.

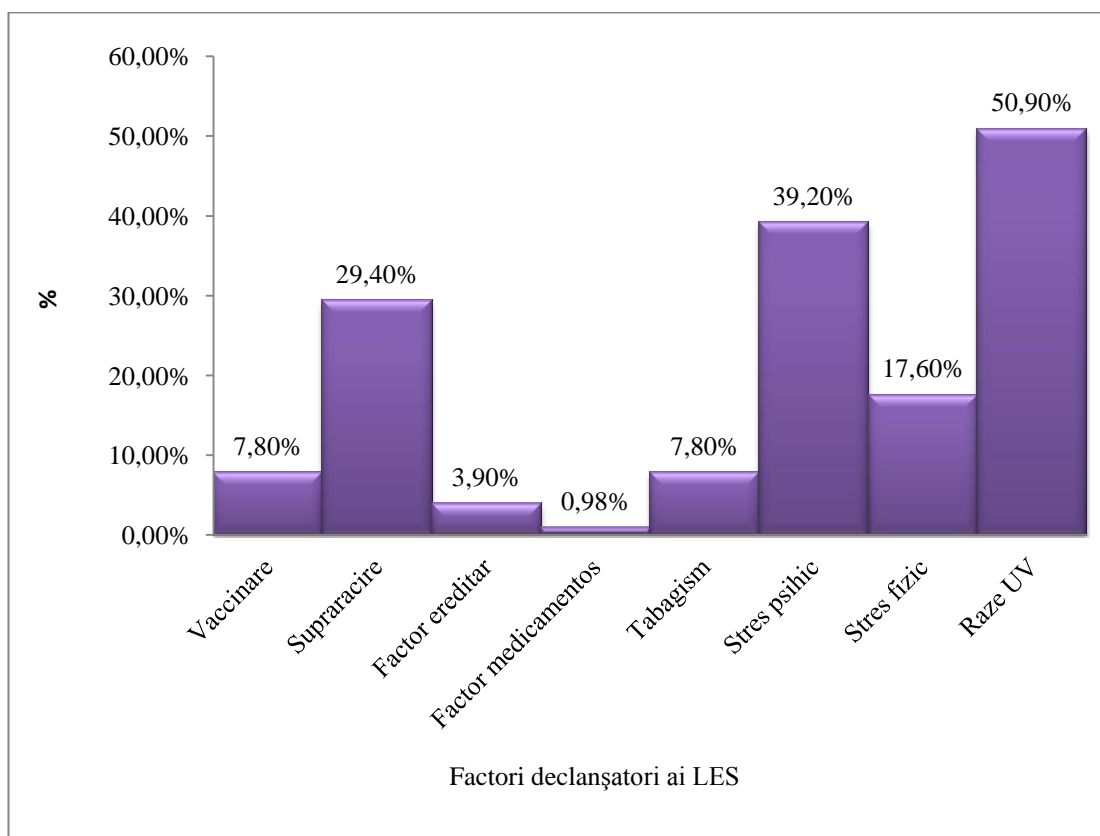


Fig. 3.5. Frecvența factoriilor declanșatori ai LES, prezenți la pacienții incluși în cercetare (%).

Din figură desprindem indici diverși, cu o predominanță netă a expunerii la razele UV în 50,9% și a stresului psihic în 39,2% dintre cazuri. Suprarăcirea, ca și predecesor al LES, a fost atestată la 29,4% dintre subiecți, urmată de stresul fizic atestat, respectiv, la 17,6% dintre pacienți. De menționat că tabagismul și vaccinarea au avut o pondere similară de 7,8% dintre

cazuri. O proporție de 3,9% dintre subiecți au menționat prezența factorului ereditar și doar la un pacient (0,98%) instalarea LES a fost precedată de administrarea medicamentelor pasibile de inducere a bolii (Izoniazida). Am fost interesați să confruntăm datele obținute cu relatările din literatura de specialitate recentă și am concluzionat că factorii identificați de noi au fost incriminați în declanșarea și acutizarea LES și în alte studii de cohortă [171]. Așadar, la persoanele cu susceptibilitate genetică, acțiunea factorilor de risc atât endogeni, cât și exogeni poate declanșa procesul lupic autoimun [54].

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 3.6.

Tabelul 3.6. 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 (RAINS)	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, Î 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.

Datele noastre sunt în concordanță cu rezultatele studiilor mari de referință asupra loturilor de pacienți cu LES. Așadar, în studiul GLADEL, 2004, 91,8% dintre subiecți au fost tratați cu GCS [13], iar datele raportate de către autorii studiului multiethnic LUMINA, 2006, indică că 78% dintre pacienți au beneficiat de tratament cu glucocorticosteroizi [174]. Concomitent, în articolele publicate în ultimele 12 luni, ponderea pacienților care au administrat GCS a fost mai mică comparativ cu datele prezentate până în 2015, unde GCS au administrat doar 78,7%, fapt ce se explică prin prisma recomandărilor de management al LES și utilizarea medicației biologice [173].

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.

Referitor la antiagregante și anticoagulante, administrarea acestora a fost dictată de particularitățile coagulabilității la pacienții cu LES. Este cunoscut faptul că bolnavii lupici comportă risc majorat de tromboză versus pacienții fără LES, fapt explicat prin prezența sindromului antifosfolipidic secundar. Totodată, este de menționat că la pacienții cu LES fără SAFL secundar a fost demonstrată o stare de procoagulabilitate, explicată de inflamația cronică [174]. În consecință, a fost demonstrat că ocurența evenimentelor tromboembolice crește riscul de deces de aproximativ șase ori [175]. Din motive lesne de acceptat, 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 hidroxichlorochinei 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 hidroxichlorochină, 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.

Datele noastre sunt concordante cu rezultatele publicate de către Durcan L. și coautorii, atunci când calculul dozelor nictemerale de hidroxichlorochină a rezultat într-o doză maximă de 6,5 mg/kg/zi, cu o maximă de 400 mg/zi [176]. Totodată, compararea indicilor din lotul nostru a determinat diferențe de datele prezentate de studiile mari GLADEL, 2004, și LUMINA, 2006,

unde administrarea hidroxichlorochinei a fost indicată în 74% și, respectiv, în 69% dintre cazuri [13,166].

În concluzie, am constatat că glucocorticosterioizii au fost remediile cele mai folosite în tratamentul pacienților cu LES, date care concordă cu rezultatele studiilor largi GLADEL, 2004, și LUMINA, 2006 [13,14]. În același timp, administrarea simultană a HCQ și a imunosupresoarelor poate permite menținerea dozei de GCS recomandate < 7,5 mg prednisolon echivalent pe zi [177].

3.2. Estimarea activității lupusului eritematos sistemic prin instrumente clinice

Strategia de management al pacienților cu maladii reumatologice se bazează pe rezultatele aprecierii unor variabile standardizate, ce servesc drept instrumente de apreciere a consecințelor bolii. Astfel, în 1992 a fost format un grup de lucru cu rolul de a identifica și recomanda instrumente de evaluare a pacienților atât în studii clinice randomizate, cât și în practica cotidiană denumit Măsurile de Apreciere a Consecințelor în Reumatologie - Outcome Measurements in Rheumatology (OMERACT) [178].

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 (SLE Disease Activity Index - SLEDAI) și măsurarea activității lupusului sistemic (Systemic Lupus Activity Measure - SLAM). În modul acesta,, cuantificarea activității LES, prin aplicarea indicelui SLEDAI, ne-a permis să constatăm intervalele de activitate ale bolii. Ulterior, am reprezentat grafic, cu ajutorul analizei boxplot, repartiția rezultatelor cu identificarea valorilor percentilelor, valorilor extreme și a valorilor medii.

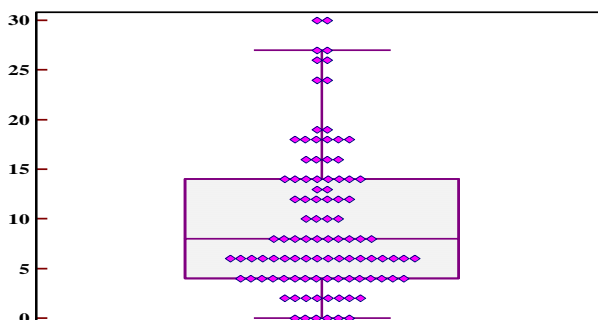


Fig. 3.6. Analiza boxplot a activității LES, conform indicelui SLEDAI.

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 aprofundat studiul activității maladiei prin SLEDAI, prin prisma a patru nivele de activitate: SLEDAI - 1-5 puncte activitate joasă, 6-10 puncte - activitate moderată, 11-19 puncte – activitate înaltă, iar un scor superior valorii de 20 de puncte identifică o formă foarte activă. Rezultatele aplicării scorului SLEDAI sunt prezentate în figura 3.7.

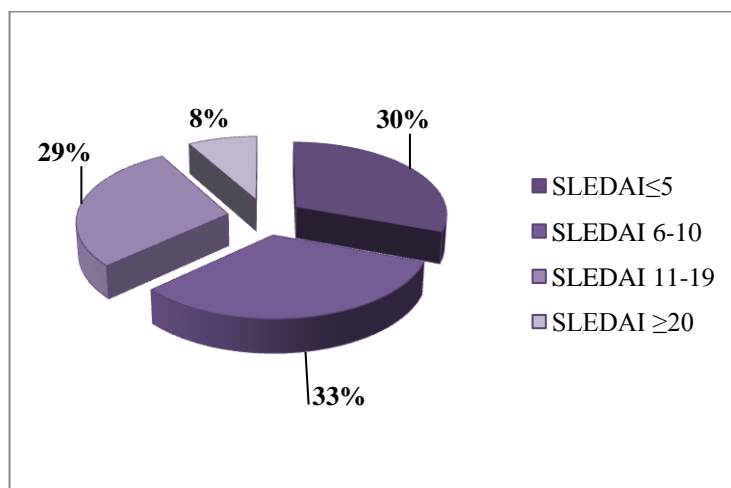


Fig.3.7. Cuantificarea activității LES, conform indicelui SLEDAI (%).

Din materialul afișat în figură, am identificat patru categorii de activitate: astfel, 31% dintre pacienți au avut activitate joasă, 33% – activitate moderată și 28% – activitate înaltă. Doar 8% dintre subiecți au prezentat activitate foarte înaltă a LES la momentul cercetării. Din cele expuse, am demonstrat că peste cincizeci la sută dintre pacienți au avut activitate sporită a LES, cu un scor SLEDAI mai mare de 6 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 3.8.

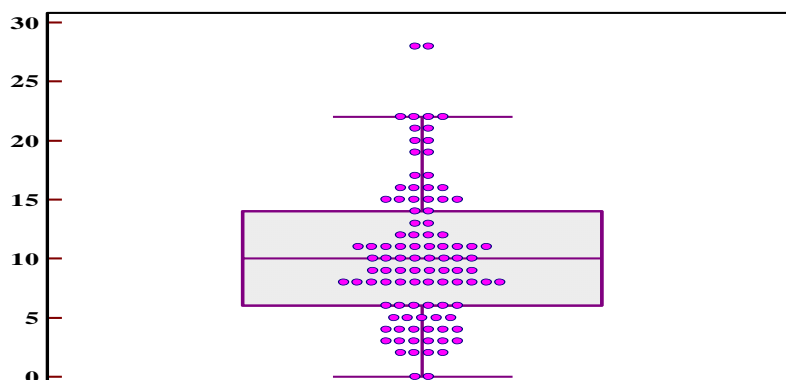


Fig. 3.8. Analiza boxplot a activității LES, conform indicelui SLAM.

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.

În continuare, am fost interesați să detaliem componentele indicelui SLAM, rezultatele obținute au fost sistematizate în tabelul 3.6.

Tabelul 3.6. Aprecierea activității LES, conform indicelui SLAM

Parametrul evaluat	Nr.	(%)
Scădere ponderală	34	33,2
Fatigabilitate	90	88,2
Febră	22	21,6
Ulcere nazale/orale, eritem periunghial, rash malar, fotosensibilitate	32	31,4
Alopecie	20	19,6
Rash eritematos, maculo-papular, discoid sau lupus bulos	70	68,6
Vasculite (vasculită, urticarie, purpură palpabilă, livedo reticularis, ulcere)	38	37,3
Corpusculi citoizi	1	1,0
Hemoragii (retiniene/coroidiene) sau episclerite	2	1,9
Limfadenopatii	6	5,8
Hepatomegalie sau splenomegalie	20	19,6
Efuzie pleurală și/sau pleurită	10	9,8
Pneumonită	2	1,9
Sindrom Raynaud	50	49,0
Hipertensiune arterială	36	35,3
Cardită	12	11,8
Dureri abdominale (serozită, ischemie intestinală, pancreatită)	1	1,0
AVC	0	0
Disfuncții corticale (depresie, dereglări cognitive, neuropatii periferice)	38	37,3
Cefalee (inclusiv migrenă)	60	58,8
Mialgii/miozite	54	52,9
Artralgiile din sinovite sau tenosinovite	58	56,7
Hematocritul diminuat < 35%	16	15,7
Leucopenie < $3,5 \times 10^9/l$	6	5,9
Limfopenie < $1,5 \times 10^9/l$ sau < 19%	3	2,9
Trombocitopenie < $150 \times 10^9/l$	2	1,9
VSH > 25 mm/h	48	47,1
Creatinină serică > $115 \mu\text{mol/l}$ sau clearance-ul creatininei < 80 %	14	13,7
Sediment urinar anormal (>6-10 eritrocite/leucocite sau 1-3 cilindri granulari sau proteinurie $\geq 0,5$ g/l în 24h)	30	29,4

Analiza consecutivă a componentelor scorului SLAM ne-a permis să identificăm parametrii clinici și paraclinici care au determinat activitatea bolii. Astfel, cel mai frecvent

simptom, prezent la majoritatea subiecților, a fost fatigabilitatea, atestată la 90 (88,2%) dintre subiecți. Alte manifestări generale, precum scăderea ponderală și febra, au fost acuzate de 34 (33,2%) și, respectiv, 22 (21,6%) dintre pacienți.

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.

O treime dintre subiecți, 38 (37,3%), au prezentat manifestări vasculare de tip variat: livedo reticularis, purpură, ulceratii de origine vasculară sau vasculită de tip urticarian. Sindromul Raynaud a constituit o manifestare vasculară frecventă, întâlnită la aproximativ o doime dintre subiecții examinați – 50 (49,0%) dintre cazuri.

Manifestările oftalmologice au fost obiectivate la examenul fundului de ochi, respectiv, în lotul nostru de cercetare, am decelat hemoragii retiniene la 2 pacienți și corpusculi citoizi la un pacient. Includerea sistemului reticuloendotelial s-a manifestat prin adenopatii la 6 (5,8%) și hepatosplenomegalie la 20 (19,6%) dintre subiecți.

Implicarea sistemului respirator la pacienții cu LES, prin prisma indicelui SLAM, a constat în diagnosticarea efuziei pleurale sau a pleuritei și afectarea parenchimului pulmonar prin pneumonita lupică. Astfel, rezultatele examenului clinic și paraclinic, cu efectuarea radiografiei cutiei toracice la toți pacienții, au relevat implicarea pleurei la momentul cercetării la 10 (9,8%) dintre pacienți, iar 2 pacienți (1,9% dintre cazuri) au fost diagnosticați cu pneumonită lupică acută.

Afectarea cordului în cadrul LES presupune o multitudine de implicări clinice, așa cum sunt afectarea endocardului, miocardului, pericardului, sistemului de conducere. Concomitent, scorul SLAM identifică doar modificările apărute pe parcursul ultimei luni la nivelul miocardului (semne de cardită) și prezența sau absența hipertensiunii arteriale diastolice >90 mm/Hg. Prin intermediul investigațiilor clinice și paraclinice (ECG, EcoCG), am depistat semne de cardită la 12 (11,8%) dintre pacienții noștri. Concomitent, o treime din pacienți, 36 (35,3%), au avut valori diastolice ale presiunii arteriale superioare valorii de 90mm/Hg.

Implicarea sistemului gastrointestinal a fost rară, doar un pacient a manifestat semne clinice și paraclinice de pancreatită în absența altor factori declanșatori decât lupusul eritematos sistemic.

Componentele afectării sistemului nervos central s-au prezentat prin cefalee (60 de pacienți sau 58,8% dintre cazuri). Intensitatea cefaleei a variat de la simptome ușoare sau cefalee tranzitorie la 48 de pacienți sau cefalee moderată care interferează cu activitățile zilnice la 12 pacienți. De menționat că nici un pacient nu a prezentat cefalee severă cu semne de meningită aseptică la momentul cercetării. Concomitent, scorul SLAM evaluează și alte disfuncții neurologice: depresia, dereglările cognitive și neuropatiile periferice. Astfel, am depistat disfuncții corticale la 38 (37,3%) dintre pacienți, cea mai frecventă dereglare corticală fiind depresia. Menționăm că în lotul de cercetare au fost incluși 3 subiecți cu antecedente de AVC, constituit în cadrul LES, însă pe parcursul ultimei luni calendaristice nu au fost înregistrate atacuri vasculare cerebrale la nici un subiect.

Patologia lupică a sistemului musculo-scheletal a presupus implicarea similară a mușchilor și a articulațiilor, manifestată clinic prin artralgi/artrite și mialgii/miozite la 54 (52,9%) și, respectiv, la 58 (56,7%) dintre pacienți.

Sistemul hematopoietic a fost afectat prin trei linii celulare: la 16 pacienți am depistat diminuarea hematocritului $< 35\%$, 6 pacienți au înregistrat leucopenie, inclusiv 2 - limfopenie, și la doi subiecți s-a depistat trombocitopenie $< 150 \times 10^9/l$. VSH-ul a înregistrat valori > 25 mm/h la 48 (47,1%) dintre cazuri.

Sistemul reno-urinar, parte componentă a scorului SLAM, s-a identificat prin insuficiență renală de diferit grad și nefrită lupică activă, manifestate paraclinic prin diminuarea clearance-ului creatininei $< 80\%$ sau sediment urinar patologic. Analiza biochimică a sângelui ne-a permis să constatăm valori diminuate ale clearance-ului creatininei la 14 (13,7%) pacienți. Simultan, aprecierea sedimentului urinar a depistat prezența eritrocitelor, leucocitelor, cilindrilor și/sau a proteinuriei la 30 (29,4%) dintre subiecți.

De notat că aplicarea indicelui SLAM a permis cuantificarea complexă a activității bolii, cu aprecierea concomitentă și a altor indici, care nu constituie elemente de referință pentru SLEDAI, așa cum sunt simptomele constituționale, sindromul Raynaud și VSH, ceea ce a permis abordarea multifacțată a pacientului lupic.

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, rezultatele fiind prezentate în figura 3.9.

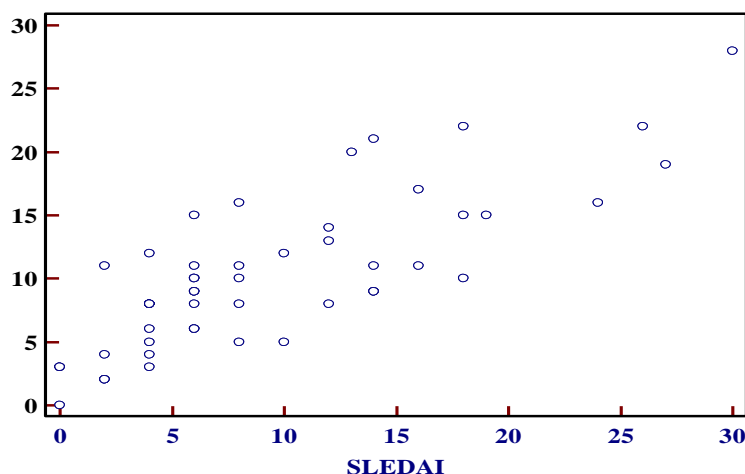


Fig. 3.9. Analiza corelativă dintre parametrii de activitate a LES SLAM și SLEDAI.

Conform datelor din figură, s-a stabilit o corelație strânsă pozitivă, statistic semnificativă, între SLAM și SLEDAI ($r=0,8$, $p<0,001$, IC 95% $=0,72-0,86$), ceea ce sugerează că rezultatele obținute prin utilizarea instrumentelor clinice analizate sunt comparabile, fiabile și utile pentru aprecierea activității maladei la pacienții cu lupus eritematos sistemic.

În continuarea ideii de comparare a instrumentelor clinice de apreciere a activității maladei, am fost interesați să analizăm legătura dintre acestea și indicii de evaluare globală. Pornind de la această premisă, am studiat indicii de evaluare globală de către pacient (Patient Global Assessment PGA) și de către medic (Medical Global Assessment 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 (Figura 3.10.).

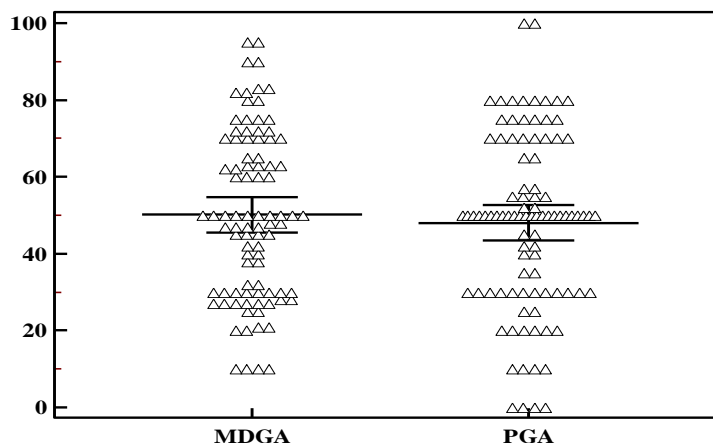


Fig. 3.10. Indicii PGA și MDGA la pacienții din studiu (mm).

Compararea rezultatelor obținute pentru PGA și MDGA în corelație cu SLAM și SLEDAI este prezentată în tabelul 3.7.

Tabelul 3.7. Profilul corelării indicilor PGA, MGDA, SLAM și SLEDAI (n=102)

	MDGA	PGA	SLAM	SLEDAI
MDGA		0,64*	0,71*	0,65*
PGA	0,64*		0,56*	0,52*
SLAM	0,71*	0,56*		0,80*
SLEDAI	0,65*	0,52*	0,80*	

Notă: *p<0,01

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 ($r=0,52$, $p<0,001$). De notat că articolele în domeniu au punctat discrepanța dintre PGA și MDGA, fapt explicat prin subiectivitatea pacienților atunci când se autoapreciază.

S-a remarcat că PGA este puternic influențat de statutul psihologic și nivelul de bunăstare a pacientului, atunci când judecata clinică a medicului – MGDA – este dictată cu precădere de activitatea LES și de semnele și simptomele bolii [179,180].

În baza celor menționate mai sus, concluzionăm că evaluarea prin instrumente clinice utilizate pentru aprecierea activității LES și evaluarea globală a maladiei permite obiectivizarea stării generale a pacientului.

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. Pentru cuantificarea leziunilor ireversibile, am aplicat indicele de lezare SLICC/ACR IL, care sumează scorurile afectării în 12 sisteme și organe, valoarea maximă obținută fiind de 4 puncte. 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 (Figura 3.11.).

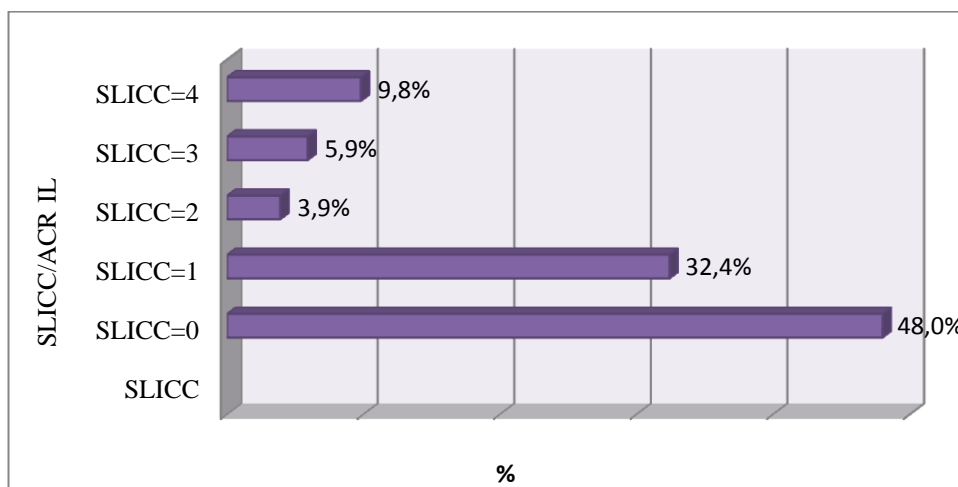


Fig. 3.11. Indicele de lezare organică SLICC/ACR IL la pacienții incluși în cercetare (%).

Din figură rezidă repartiția nivelului indicelui de lezare organică SLICC/ACR la subiecții incluși în studiu. Astfel, o treime dintre pacienți au acumulat un scor total SLICC/ACR de un punct, ceea ce se traduce clinic prin prezența unei leziuni organice ireversibile pe un sistem de organe, un număr mai mic de pacienți – 4 (3,9%) - au avut un scor de 2 puncte, de altfel, 6 pacienți (5,9%) au sumat 3 puncte, iar 10 (9,8%) subiecți au avut un total de 4 puncte prin leziuni renale, pulmonare, musculare și cutanate.

În continuare, am orientat vectorul cercetării noastre spre analiza detaliată a sistemelor și organelor afectate de LES prin leziuni organice, rezultatele sunt prezentate în figura 3.12.

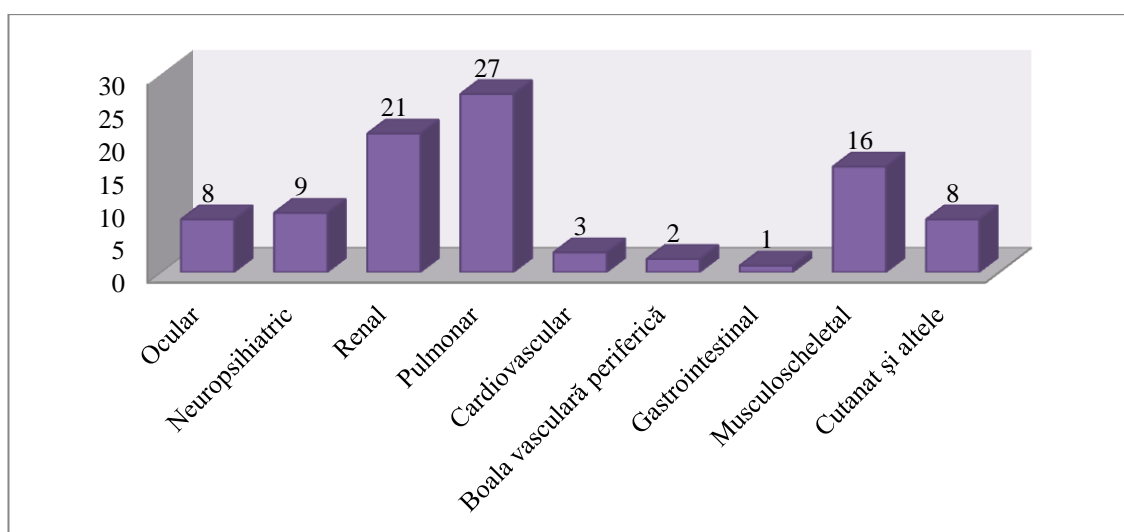


Fig. 3.12. Spectrul de afectare prin SLICC/ACR IL la pacienții incluși în cercetare (nr.).

Evaluarea multidimensională a subiecților din cercetare cu SLICC/ACR IL, a rezultat prin configurarea unei imagini de leziuni organice la pacienții noștri pe diferite organe și sisteme. Astfel, am depistat leziuni oculare la 8 subiecți, manifestate prin cataractă. Implicarea sistemului neuropsihiatric a fost constatată la 9 pacienți prin AVC, suportat în anamneză (2 pacienți) , tulburări cognitive și neuropatii periferice (7 pacienți). Leziunile sistemului reno-urinar au fost manifestate prin diminuarea ratei de filtrație glomerulară sub 50% (10 pacienți), proteinurie >3,5 g/24 ore (8 pacienți) și boală renală terminală (3 pacienți).

Sistemul pulmonar a fost lezat la 27 dintre subiecții din cercetare, 12 pacienți au avut valori >30 mmHg a presiunii pulmonare sistolice, ceea ce a fost interpretat ca hipertensiune pulmonară, 11 pacienți au avut modificări radiologice sugestive pentru patologia pulmonară interstițială și 4 pentru fibroză pleurală. Incidența leziunilor cardiovasculare a fost influențată de prezența anginei pectorale de efort la 2 pacienți și a pericarditei trenante la un pacient. La 2 pacienți am identificat tromboze venoase la nivelul venelor profunde ale membrelor inferioare, care s-au încadrat în afectarea vaselor periferice și doar un pacient a fost diagnosticat cu insuficiență pancreatică, necesitând substituție enzimatică, temei a lezării tractului gastrointestinal.

Cu o incidență diferită au fost întâlnite și afectările musculo-scheletale: 2 pacienți au avut artrită erozivă, 9 pacienți – osteoporoză complicată cu fracturi și 5 pacienți au prezentat necroză aseptică la nivelul capului femural sau a umărului. De notat că implicarea tegumentară lezională a fost identificată la 5 pacienți, care au avut alopecie cicatriceală, iar 3 paciente au avut menopauză precoce. În concluzie, SLICC/ACR IL a demonstrat modificări ireversibile pe organe la pacienții din studiul realizat, cele mai frecvente leziuni au fost identificate la nivelul rinichilor, pulmonilor și a sistemului musculo-scheletal.

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). Este cunoscut că aprecierea implicării tegumentare se percepe în doua dimensiuni: aria și severitatea [111]. În materialul ce urmează, ne-am propus să analizăm detaliat valorile indicelui CLASI la pacienții cu lupus eritematos sistemic.

Am inițiat calculul indicelui CLASI prin doua subscoruri: scorul de activitate și scorul de lezare la nivel cutanat. Astfel, scorul de activitate presupune calculul zonelor de eritem la

nivelul diferitor regiuni anatomice, prezența ulcerățiilor bucale sau nazale, căderea recentă a părului și alopecia în cadrane.

Pentru a prezenta o descriere amplă a componentelor indicelui CLASI la pacienții noștri, am purces la analiza graduală pe compartimente. Astfel, am intenționat să prezentăm particularitățile leziunilor eritematoase prezente la pacienții cu LES. Acest tip de erupție cutanată este analizat separat prin indicele CLASI, zonele eritematoase au fost examinate pe regiuni anatomice distincte și categorisite în 4 clase: absența leziunilor eritematoase, eritem discret (roz), eritem moderat (roșu) și eritem sever (roșu intens, purpuriu, violaceu, cu crustă sau hemoragic). Erupțiile cutanate de tip eritem au fost regăsite în diverse regiuni anatomice, intensitatea lor variind de la ușoară la severă (Anexa 9).

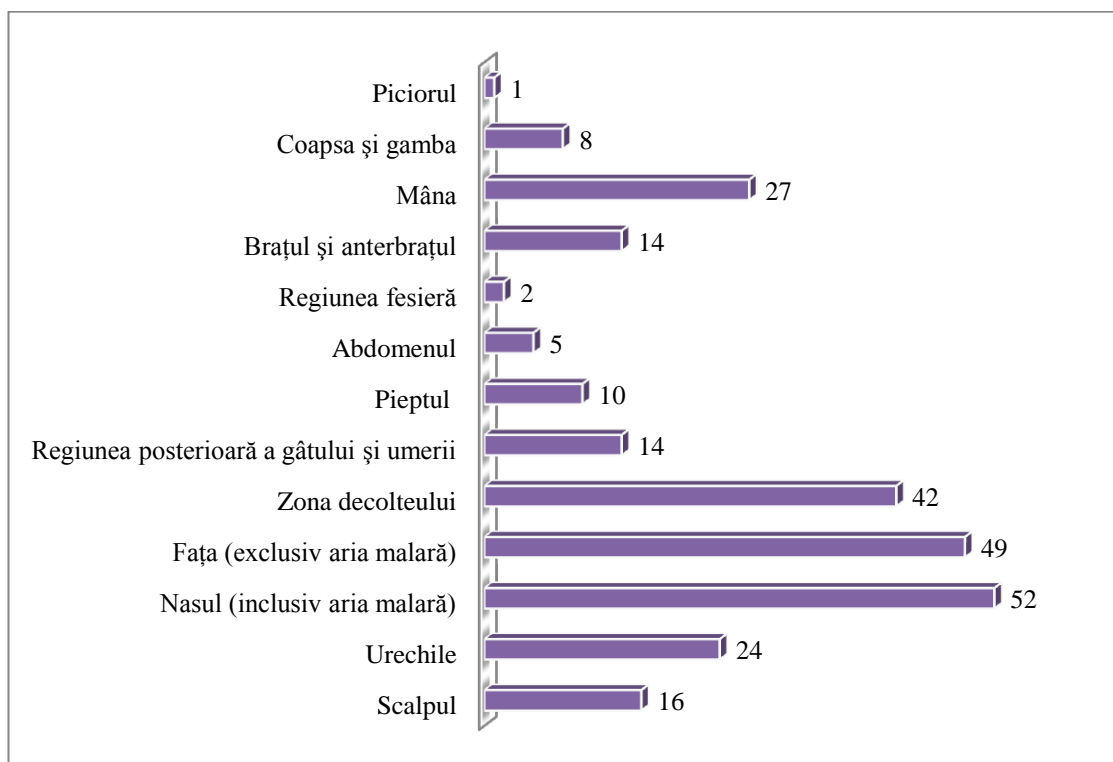


Fig. 3.13. Distribuția topografică a leziunilor eritematoase, conform indicelui CLASI.

În baza rezultatelor obținute și înscrise în figura 3.13, s-a conturat o distribuție ce interesează preponderent zonele expuse razelor ultraviolete, astfel, 52 (50,1%) dintre pacienți au avut erupții eritematoase pe aripile nasului și regiunea malară, 49 (48,0%) – pe față, 42 (41,2%) – în regiunea decolteului și 27 (26,5%) dintre pacienți au avut erupții eritematoase pe ambele mâini.

În același timp, regiunile ascunse de influența directă a razelor solare (coapsa, regiunea fesieră, abdomenul și pieptul) au fost semnificativ mai puțin afectate de eritem. Severitatea

eritemului, calculată prin CLASI, s-a manifestat ca eritem de intensitate ușoară sau moderată la 56,0% și, respectiv, la 31,3% dintre pacienți, comparativ cu eritemul sever prezent doar la 12,7% dintre pacienți.

În continuare, am analizat celelalte componente ale scorului CLASI-activitate: afectarea mucoaselor, căderea recentă a părului și alopecia instalată. Astfel, am constatat că 18 pacienți (17,6% cazuri) au avut leziuni active la nivelul mucoasei nazale sau bucale. Căderea recentă a părului a fost înregistrată la 48 de subiecți (47,1% dintre cazuri). În ceea ce privește alopecia, aceasta a fost obiectivată la 20 (19,6%) de subiecți, în majoritatea cazurilor fiind difuză non-inflamatorie (17 subiecți) și doar 3 pacienți au avut alopecie focală sau difuză într-un cadran (2 pacienți) sau în două, sau mai multe cadrane (1 pacient).

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 3.14.).

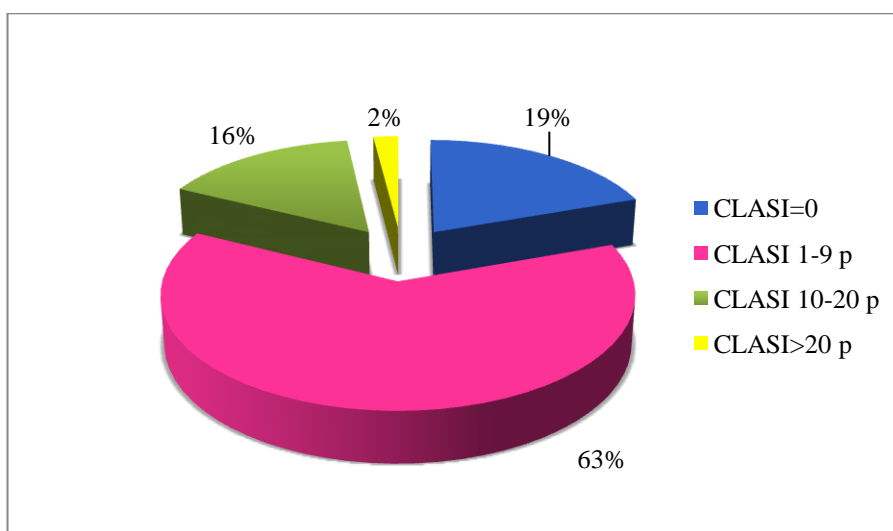


Fig. 3.14. Gradația indicelui CLASI-activitate în lotul de cercetare.

În continuare am analizat domeniul indicelui CLASI-lezare (Anexa 9), care întrunește componentele: hipertrofie/hipercheratoză, depigmentare, cicatrice/atrofie/paniculită și cicatrizarea scalpului (Figura 3.15.).

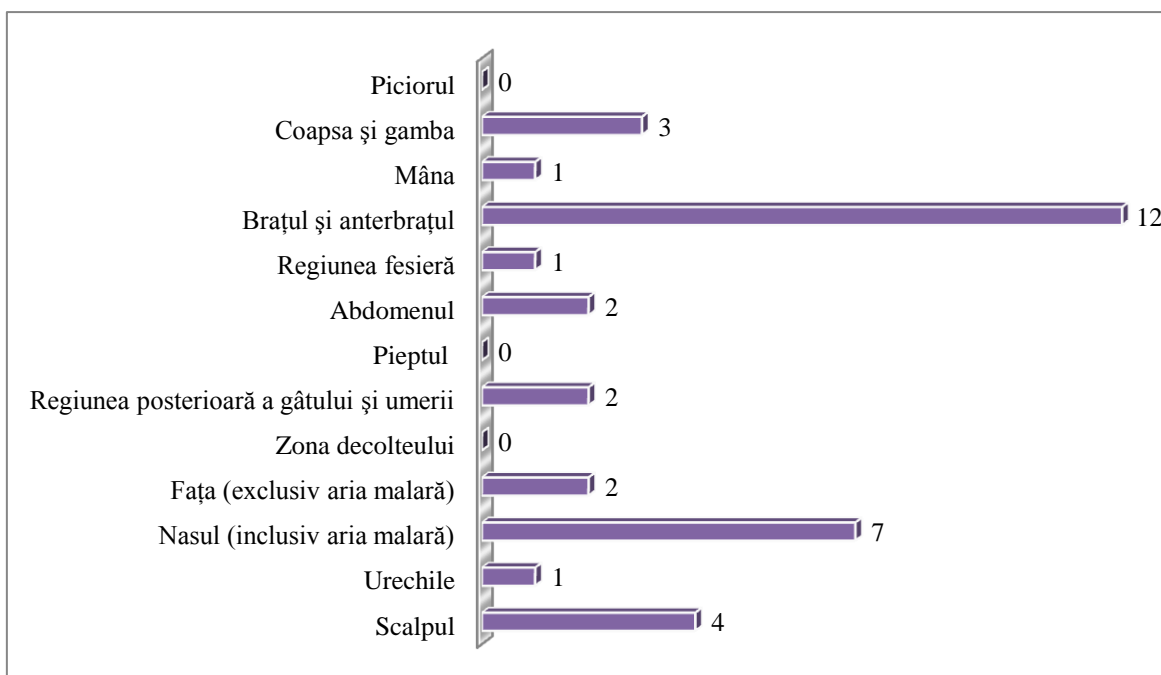


Fig. 3.15. Distribuția topografică a leziunilor hipertrofie/hipercheratoză, conform CLASI.

După cum este ilustrat în figură de mai sus, leziunile au avut un caracter polimorf, intensitatea leziunilor variind de la cicatrizare simplă la aspect verucos hipertrofic, cu localizare predilectă la nivelul brațului și antebrațului (12 pacienți) și a regiunii malare (7 pacienți), celelalte regiuni fiind implicate mai rar.

Am continuat prin cercetarea depigmentării, un al doilea component al indicelui CLASI- lezare și o consecință a lupusului cutanat subacut (Figura 3.16).

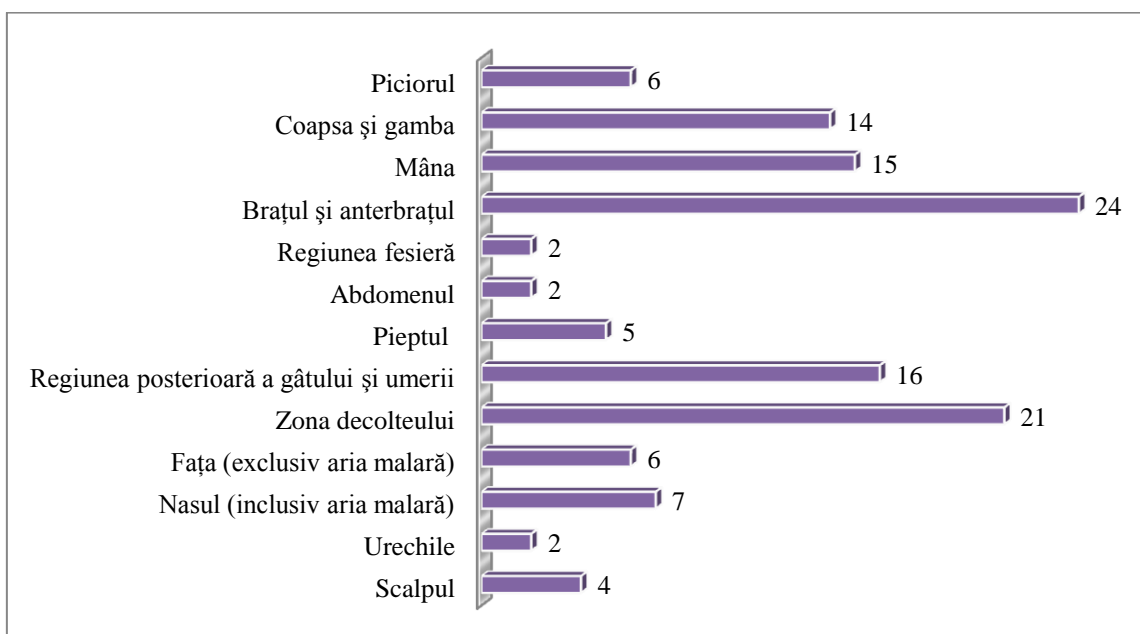


Fig. 3.16. Distribuția topografică a leziunilor depigmentare, conform CLASI.

Din cele prezentate în figură, remarcăm că depigmentarea a fost posibilă de a implica orice regiune anatomică, însă cu predilecție pentru extremitățile superioare, zona decolteului și extremitățile inferioare. Topografia depigmentării vine să dubleze localizarea predilectă a leziunilor cutanate lupice subacute, care vizează zonele expuse la razele UV (brațul și antebrațul, decolteul, regiunea posterioară a gâtului și umerii), ceea ce confirmă că depigmentarea este rezultatul afectării tegumentare lupice prin SCLE.

Cicatrizarea atrofică este un alt component al indicelui CLASI-lezare, care se apreciază conform intensității în cicatrizare atrofică simplă și cicatrizare atrofică severă sau paniculită. Aceste leziuni sunt consecința lupusului paniculită sau lupusului discoid localizat sau generalizat. Caracteristica modificărilor cicatriceale la pacienții incluși în cercetare, prin prisma leziunilor cicatrizante atrofice, este detaliată în figura 3.17.

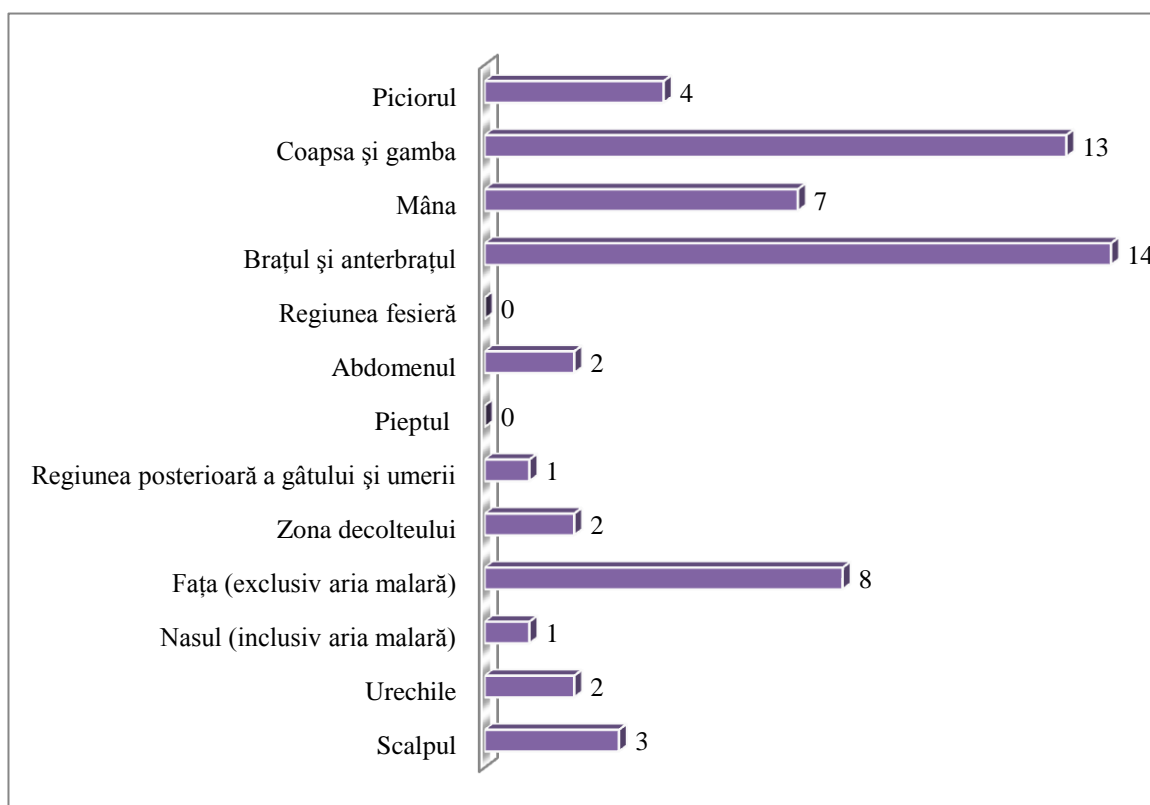


Fig. 3.17. Distribuția topografică a leziunilor cicatrice/atrofie/paniculită, conform CLASI.

Rezultatele, evidențiate și expuse în figură, vin să precizeze distribuția topografică a leziunilor de cicatrizare atrofică sau paniculită. Este de remarcat localizarea distală a leziunilor, cu interesarea membrelor superioare și inferioare (14 și, respectiv, 13 pacienți), dar și a feței (8 pacienți). Am analizat distribuția modificărilor cicatriceale comune pe aria corpului, care a demonstrat afectarea preponderentă a brațului și antebrațului, a coapsei și gambei și a

decolteului, regiuni ce concordă cu topografia lupusului discoid generalizat, dar și afectarea feței – rezultatul lupusului discoid localizat.

Ultimul component al indicelui CLASI-lezare este cicatrizarea scalpului apărută drept consecință a leziunilor de lupus discoid, această leziune am analizat-o la pacienții incluși în cercetare. Am identificat cicatrizări ale scalpului la 3 subiecți, dintre care 2 au avut leziuni într-un cadran și doar un pacient – în două cadrane.

Conform datelor de analiză asupra evidențelor relevate, conchidem că parametrii indicelui CLASI-lezare au avut o localizare predilectă pe membrele superioare și inferioare pentru toate categoriile de leziuni (cicatrizare hipertrofică sau atrofică, depigmentare), zona decolteului prin depigmentare și pe față prin cicatrizarea atrofică.

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 remarcat 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 3.18.).

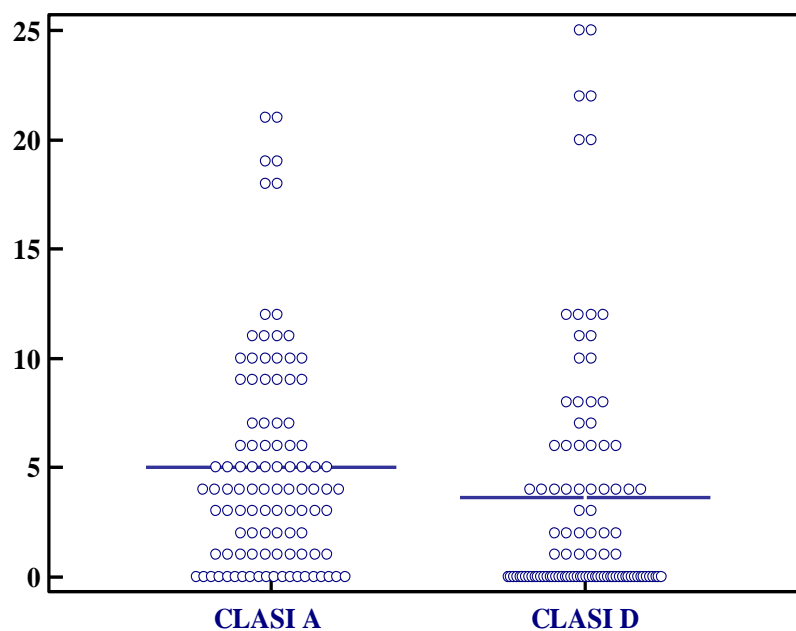


Fig. 3.18. Indicii CLASI-activitate și CLASI-lezare în lotul de cercetare.

În continuarea studiului, am fost interesați să corelăm componentele indicelui CLASI-activitate și lezare cu alți parametri ai bolii, așa cum sunt indicii de activitate a maladei, evaluarea globală de către medic (MGDA) și pacient (PGA) și durata LES. Rezultatele analizei corelative sunt prezentate în figura 3.19.

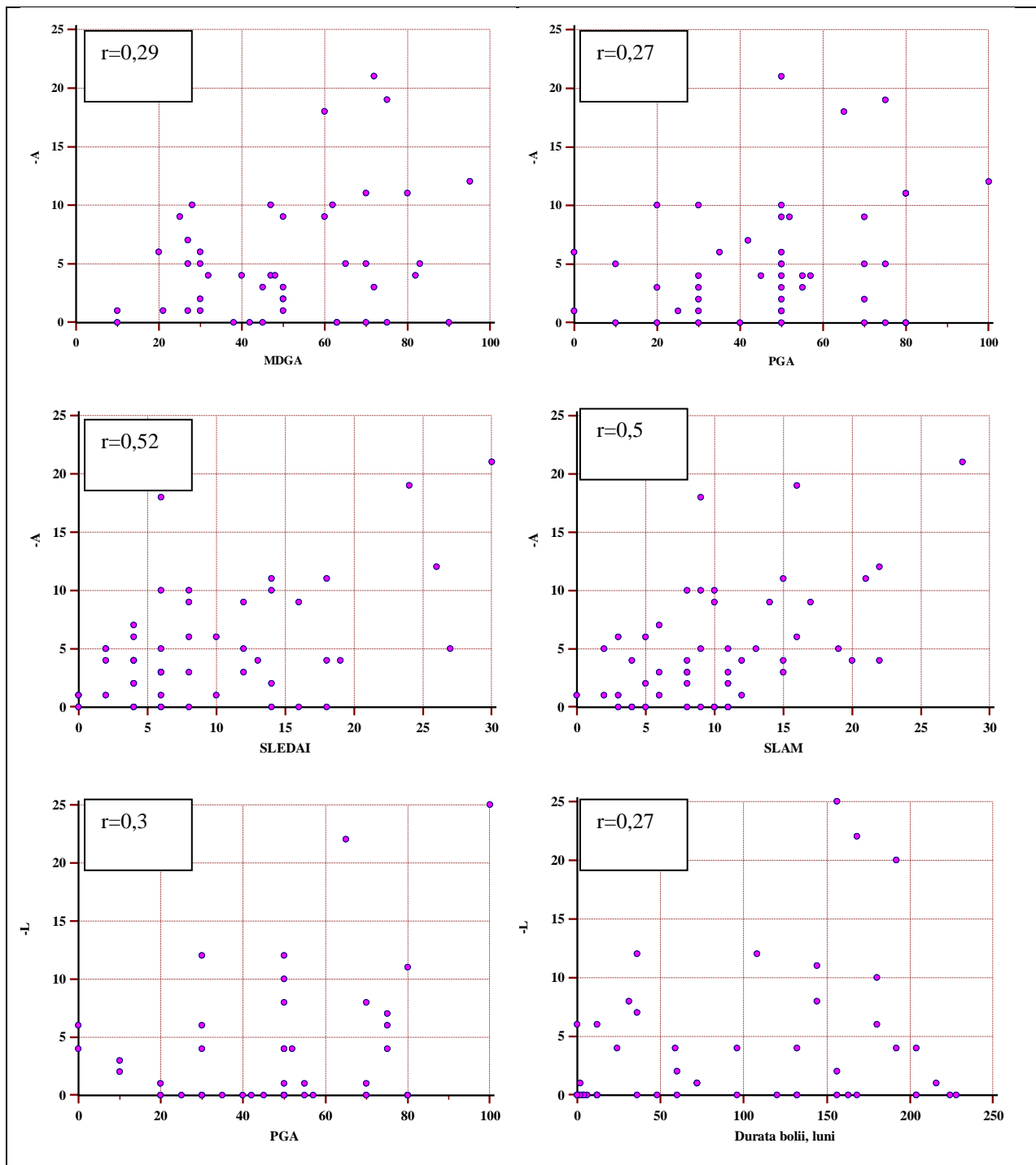


Fig. 3.19. Indicii de corelare între CLASI-activitate și lezare și parametrii LES.

În rezultatul analizei corelative, am stabilit că componenta de activitate a indicelui CLASI a înregistrat corelații pozitive, medii cu activitatea bolii cuantificată atât prin SLEDAI, cât și prin SLAM ($r=0,5$ și $r=0,52$, respectiv, $p<0,01$) și corelație pozitivă, slabă cu MGDA și PGA ($r=0,29$ și $0,27$, $p<0,01$). În ceea ce privește indicele CLASI-lezare, acesta a corelat pozitiv cu durata maladii ($r=0,27$, $p<0,01$) și PGA ($r=0,30$, $p<0,05$).

Totodată, rezultatele prezentate în figură au indicat corelații statistic semnificative între CLASI -activitate și indicii de activitate a LES, precum SLAM și SLEDAI, ceea ce confirmă că implicarea muco-cutanată are un rol important în activitatea maladiei și presupune tactica terapeutică ulterioară. Pentru componentul indicelui CLASI-lezare am stabilit o corelare pozitivă cu durata bolii ($r=0,27$, $p<0,05$), ceea ce sugerează că leziunile cutanate ireversibile apar și progresează pe durata evoluției bolii.

Concomitent, evaluarea globală de către medic (MGDA) a fost determinată de afectarea tegumentară activă ($r=0,29$, $p<0,05$), atunci când evaluarea globală de către pacient (PGA) a fost influențată de prezența leziunilor cutanate cronice ($r=0,3$, $p<0,05$). În așa mod, impactul leziunilor tegumentare s-a transpus asupra PGA, demonstrând că pacienții suportă povara afectării cutanate prin cicatrizări, depigmentări și hipertrofii, atunci când judecata medicală MGDA a luat în calcul afectarea cutanată activă, ceea ce presupune anticiparea progresiei spre cronicizare prin strategie terapeutică adaptată.

3.4. Descrierea morfopatologică a implicării tegumentare

În literatura modernă de specialitate am sesizat mai multe clasificări ale afectării cutanate în LES, însă până la momentul actual se utilizează clasificarea Dusseldorf, elaborată în 2003. Conform acestei clasificări, implicarea tegumentară se divizează în leziuni lupus-specifice: acută, subacută, cronică, lupus cutanat intermitent și leziuni buloase în cadrul lupusului și leziuni lupus-non-specifice [15]. Patologia cutanată lupus-non-specifică, precăutată la pacienții din cercetare, a inclus diverse forme de vasculită cutanată (livedo reticularis, fenomenul Raznaud, teleangiectazii periunghiale etc.), alopecia non-cicatriceală, sclerodactilia, prezența nodulilor reumatoizi, fotosensibilitatea, urticaria, eritema multiformă, acantosis nigricans, lichen planus, mucinoza papulo-nodulară și lupusul cretaceu. Din aceste considerente, am redirecționat vectorul cercetării spre evaluarea pacienților incluși în studiu, conform clasificării Dusseldorf.

Analiza leziunilor cutanate lupus-specifice în lotul de cercetare a determinat leziuni cutanate lupice acute de două tipuri: lupus cutanat acut localizat și lupus cutanat acut generalizat. Formele de lupus cutanat acut localizat au inclus rash-ul malar în fluture, iar formele generalizate au presupus evidențierea erupțiilor cutanate maculo-papulare generalizate sau, mai rar, necroliza toxică epidermică în cadrul LES.

În cadrul studiului, am constatat că 26 (25,5%) de pacienți au avut erupții malare la momentul cercetării, atunci când un număr impunător de pacienți - 79 (77,5%) au avut astfel de leziuni pe parcursul evoluției maladiei. Variantele morfologice ale implicării cutanate acute, regăsite la pacienții noștri, au fost rash-ul lupic prin fotosensibilitate și rash-ul lupic

maculopapular, prezente la momentul cercetării la 42 (41,2%) și, respectiv, la 23 (22,4%) dintre subiecți.



Fig. 3.20. Pacientă cu leziuni de tip rash malar și rash lupic prin fotosensibilitate.

- a) Eritem malar
- b) Eritem lupic prin fotosensibilitate, localizat pe antebraț

Formele de lupus cutanat subacut au fost prezente într-o proporție mai mică la pacienții noștri, astfel, am depistat leziuni subacute anulare la 4 pacienți și la un pacient am identificat lupus cutanat subacut papuloscuamos (Figura 3.21).

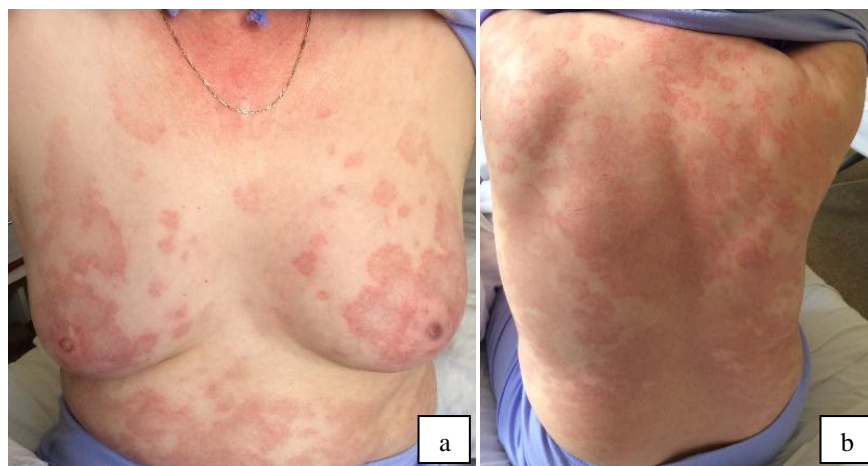


Fig. 3.21. Leziuni de tip lupus cutanat subacut.

- a) Leziuni anulare/policiclice cu tendință spre confluență, distribuite simetric la nivelul pieptului și abdomenului
- b) Leziuni anulare/policiclice cu tendință spre confluență, distribuite simetric la nivelul spatelui

Cercetarea noastră a continuat prin analiza implicărilor cutanate lupice cronice, care sunt pasibile de a produce lezare cutanată ireversibilă pe parcursul evoluției LES. La pacienții incluși în cercetare, am identificat lupus cutanat cronic în 9 cazuri (8,8%), concomitent, datele anamnestice au punctat prezența anterioară a acestor tipuri de leziuni la 12 (11,7%) pacienți. Tabloul morfologic regăsit la pacienții noștri a constat din lupus discoid generalizat (8 cazuri), lupus discoid localizat (1 pacient) și paniculită lupică (1 pacient).



Fig. 3.22. Lupus cutanat cronic.

- a) Lupus discoid localizat, morfologie anulară cu depigmentare centrală și eritem marginal, afectarea feței și a decolteului
- b) Lupus discoid cu morfologie anulară și zonă de atrofie centrală, afectarea antebrațului (lupus discoid generalizat)
- c) Lupus discoid cu morfologie anulară și tendință spre confluență, însoțită de depigmentare centrală și eritem marginal, afectarea antebrațului (lupus discoid generalizat)

În acest context, am considerat oportun să prezentăm cazul unei paciente cu LES și implicare cutanată lezională severă, care a presupus dificultăți de diagnostic în timp rezonabil.

Caz clinic nr.1

Pacienta B.E., 63 de ani, s-a adresat pentru consultație la reumatolog în decembrie 2016, având bilet de trimitere de la medicul de familie. La momentul consultului medical specializat, pacienta acuza prezența cicatricelor extinse pe trunchi, membrele superioare și membrele inferioare.

Anamnesticul bolii: primele semne ale bolii au debutat în 1996 odată cu apariția formațiunilor nodulare eritematoase, indolore cu localizare pe trunchi, fese, membre superioare

și inferioare. Evoluția leziunilor nodulare, în absența unui diagnostic cert și a tratamentului medicamentos ținut, timp de 5-6 luni de la debut a fost marcată prin creșterea progresivă în dimensiuni a acestora, urmată de ulcerare. Este de remarcat faptul că tabloul clinic al maladiei la debut nu a presupus prezența altor semne sau simptome patologice cu excepția căderii recente a părului.

Cu scopul de a stabili diagnosticul clinic, au fost indicate examene clinice și de laborator care au inclus examenul general al sângelui, sumarul urinei și examenul biochimic al sângelui – fără modificări patologice. Absența semnelor și simptomelor specifice unei maladii sistemice și rezultatele testelor imunologice specifice, care au confirmat prezența anticorpilor antinucleari ANA 1:100 (norma <1:100) și anti-ADNdc 7 UI/ml (norma <15 UI/ml), nu permis stabilirea diagnosticului de LES prin criteriile valabile la momentul vizitei ACR, 1997. Diagnosticul presupus la acea etapă a fost de paniculită nodulară idiopatică.

Totodată, persistența modificărilor patologice tegumentare timp de aproximativ 12 luni a presupus efectuarea biopsiei cutanate cu descrierea tabloului morfopatologic (1997). Rezultatul examenului a evidențiat atrofia epitelului pavimentos cu hipercheratoză, dezorganizarea și bazofilia fibrelor de collagen în stratul dermal subepitelial, focare de infiltrație limfocitară în țesutul adipos subdermal, atrofia și dispariția totală a anexelor pielii. În baza modificărilor regăsite a fost suspectat diagnosticul de lupus eritematos sistemic, paniculita lopică. Au fost efectuate repetat testele imunologice care au identificat ANA 1:100 și anti-ADNdc 133 UI/ml. Astfel, în prezența 3 criterii ACR, 1997 a fost stabilit diagnosticul de lupus eritematos sistemic probabil. Tratamentul de fond administrat: GCS în doză de 10 mg/prednisolon/echivalent pe zi și hidroxiclorochină 400 mg/zi.

Anamnestical vieții: din datele prezentate, am constatat că pacienta este locuitor rural, pensionară. Dintre factorii de risc identificați, au fost menționați: expunerea la razele UV.

Examenul obiectiv: stare generală de gravitate medie, atitudine activă, constituție normostenică, IMC – 24,1 kg/m², tegumente roz-pale cu cicatrici și zone de atrofie pe trunchi, fese, memrele superioare și membrele inferioare, alopecie difuză non-cicatriceală. Temperatura în fosa axilară: 36,6°C. Ganglionii limfatici periferici submandibulari, cervicali, supraclaviculari, subclaviculari, axilari și inghinali – nepalpabili. Edeme periferice absente. Zgomotele cordului ritmice, sonore, sufluri absente. Limba umedă, curată, abdomenul a fost moale, indolor, iar ficatul și splina nu au fost mărite în dimensiuni. Examenul reno-urinar nu a înregistrat modificări patologice. Examenul sistemului musculocheletic nu a identificat articulații dureroase sau tumefiate, deformări ale articulațiilor – absente. Conștiința pacientei a fost neschimbată, deficit senzitivomotor nu a fost identificat. Semnele vitale: FCC 60 b/min, TA – 118/70 mmHg.

Examenul paraclinic efectuat la momentul vizitei a identificat lipsa sindromului inflamator biologic (VSH 8 mm/h, PCR 6mg/dl), Ac anti-ANDdc 18 U/ml, ANA <1:100, iar fracțiile libere a complementului C3 și C4 în limitele normei. Analiza generală a sângelui și a urinei nu au înregistrat devieri de la limitele normale.

Rezultatul aplicării instrumentelor clinice: SLEDAI a fost de 4 puncte (în baza alopeciei, și creșterii Ac anti-ADN), iar SLAM a fost de 5 puncte, astfel activitatea maladiei a fost considerată joasă prin ambele instrumente. Indicele de lezare SLICC/ACR IL a fost de 1 punct prin prezența cicatricilor extinse/paniculită. Evaluarea de către pacientă PGA a fost de 56 mm, iar MDGA 17 mm, ceea ce semnifică că pacienta și-a supraapreciat starea sa globală.

Afectarea cutanată cercetată prin CLASI a demonstrat un scor de activitate CLASI-A de 1 de punct, interpretat drept afectare cutanată activă ușoară, atunci când scorul de lezare CLASI-L a fost egal cu 24 puncte, afectare cutanată lezională severă (Figura 3.23).

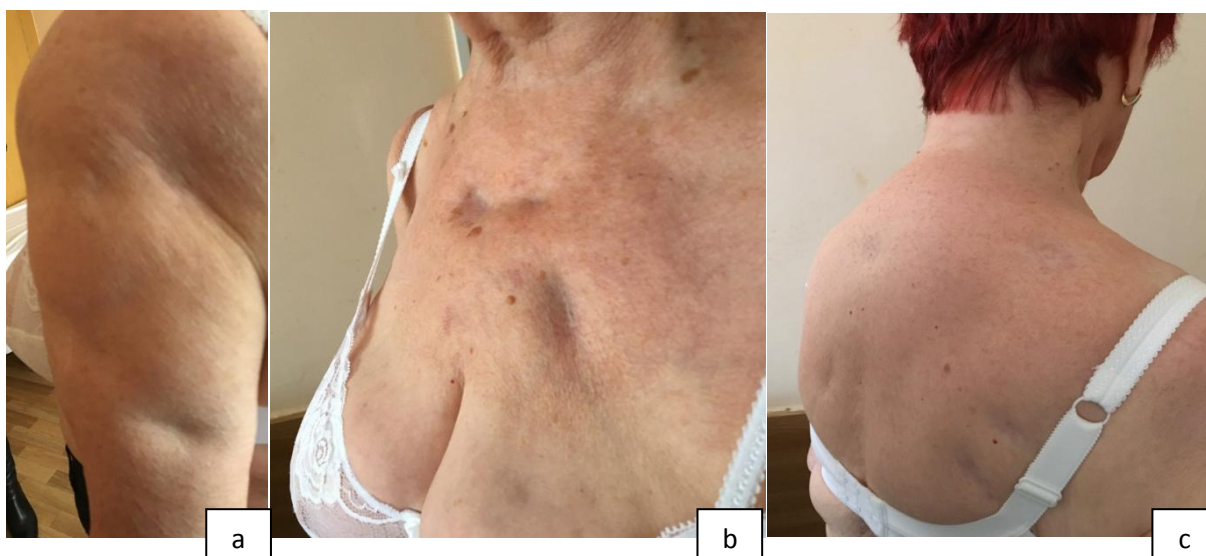


Fig. 3.23. Sechelele afectării cutanate prin paniculita lupică.

- a) Cicatrizare atrofică la nivelul brațului
- b) Cicatrizare atrofică la decolteului
- c) Cicatrizare atrofică la spatelui

Calitatea vieții, apreciată prin SF-8, a demonstrat componentul fizic normal (52,0 puncte), atunci când componentul mental a fost jos (28,3 puncte).

Rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice și aplicarea instrumentelor validate a permis stabilirea diagnosticului prin prisma criteriilor noi de clasificare a LES SLICC, 2012: Lupus eritematos sistemic, evoluție cronică, activitate înaltă SLEDAI - 4 puncte, SLAM - 5

puncte, SLICC/ACR IL - 1 punct, cu afectarea tegumentelor (paniculită lupică, alopecie difuză non-cicatriceală) și modificări imunologice (prezența ANA și anti-ADNdc).

Tratament: GCS în doză de 5 mg/prednisolon/echivalent pe zi și HCQ 200 mg/zi.

Rezumat: cazul clinic prezentat demonstrează debutul lupusului eritematos sistemic cu paniculita lupică, o afectare cutanată care presupune diagnostic diferențial dificil, stabilit abia peste 12 luni de la debutul propriu-zis al maladiei. Totodată, cunoașterea semnelor clinice de afectare cutanată cronică specifică ar direcționa gândul la o afectare sistemică, inclusiv în cadrul lupusului. În cazuri neclare indicarea în timp util a biopsiei cutanate este importantă pentru diagnostic deoarece paniculita lupică se poate fi rar primul semn al bolii.

O altă problemă ce rezultă din diagnosticul tardiv al LES, inclusiv tratamentul întârziat, sunt manifestările tegumentare cronice care au potențial de a progresa spre modificări ireversibile, așa ca cicatrizare și hipertrofii/atrofii tegumentare.

Astfel, în cazul pacientei B.E., diagnosticul de LES a fost stabilit peste un an de la debutul real al maladiei, ceea ce a presupus progresia paniculitei spre ulcerare cu cicatrizare atrofică extinsă. Aceste modificări sunt sechele ireversibile pe termen lung, notate prin indicele de lezare SLICC/ACR IL cu 1 punct și CLASI lezare cu 24 puncte, ceea ce indică leziune tegumentară severă. Prezența manifestărilor cutanate a influențat negativ nivelul calității vieții pacientei prin componentul mental al SF-8 doar de 28,3 puncte, raportat la media din populația generală de peste 50 puncte.

Pe lângă afectarea cutanată specifică pentru LES, am remarcat că pacienții noștri au prezentat și alte leziuni tegumentare, care pot fi încadrate în afectarea cutanată lupus-non-specifică. Este cunoscut că pacienții cu LES manifestă leziuni cutanate complexe de origine vasculară. Din aceste considerente, ne-am propus să cercetăm pacienții noștri prin prisma modificărilor cutanate vasculare. Astfel, am constatat că 57 (55,9%) dintre pacienți au avut leziuni cutanate vasculare la momentul cercetării, printre care a predominat fenomenul Raynaud (50 de pacienți), livedo reticularis (29 de pacienți), vasculită leucocitoclastică (4 pacienți), vasculită de tip urticarian (1 pacient), infarcte periunghiale (2 pacienți), tromboflebită (2 pacienți). Menționăm că subiecții au avut concomitent două sau mai multe manifestări cutanate vasculare.

În figura de mai jos sunt ilustrate cazuri de leziuni cutanate vasculare la pacienții incluși în cercetare.



Fig. 3.24. Leziuni cutanate lupice de tip vascular.

- a) Sindrom Raynaud
- b) Ulcerații digitale
- c) Vasculita vaselor mici, afectarea gambelor

Leziunile cutanate vasculare lupus-non-specifice constituie o dilemă diagnostică, deoarece se pot regăsi atât la pacienții cu LES, cât și în alte patologii autoimune, precum sindromul Sjogren, artrita reumatoidă, sclerodermia etc., astfel încât deseori necesită efectuarea diagnosticului diferențial prin proceduri speciale, cum este biopsia cutanată.

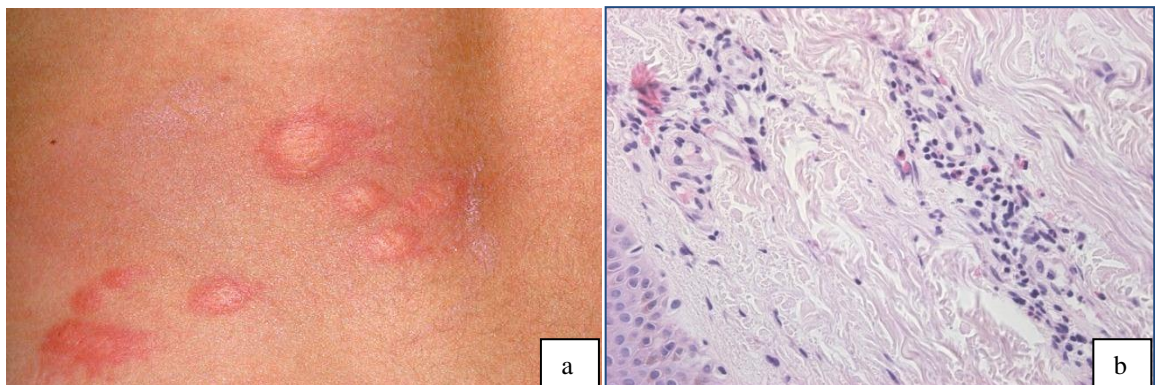


Fig. 3.25. Leziune cutanată de tip urticarian la un pacient cu LES.

- a) Erupție cutanată papulară, cu margini eritematoase, localizare pe spate
- b) Imagine morfopatologică: infiltrat inflamator perivascular (celule polinucleare și eozinofile)

O altă formă de afectare tegumentară lupică, clasificată drept leziune tegumentară non-lupus-specifică, este alopecia. Obiectivată și prin indicele CLASI, aceasta a fost regăsită la 20 de subiecți, 17 cu alopecie difuză non-cicatriceală și, respectiv, 3 cu alopecie cicatriceală (Figura 3.26.).



Fig. 3.26. Alopecie la pacienții cu LES.

- a) Alopecie cronică cicatricială cu afectarea regiunii parietale drepte
- b) Alopecie difuză non-cicatricială

Rezumând cele constatate, consemnăm ca pacienții incluși în cercetare au avut manifestări cutanate diverse, cele mai frecvente au fost lupusul cutanat acut cu forma rash lupic prin fotosensibilitate (41,%), mai rar au fost regăsite lupusul cutanat cronic (8,8%) și lupusul cutanat subacut (4,9%). Concomitent, o pondere importantă au avut-o manifestările tegumentare non-lupus-specifice, manifestate prin leziuni vasculare (55,9%) și alopecie (55,9%).

După cum este demonstrat, se impune importanța examenului clinic tegumentar minuțios al pacienților cu LES, pentru evidențierea și caracterizarea leziunilor cutanate cu scopul de a stabili corect diagnosticul la pacienții primari și de a aprecia activitatea maladiei, luând în considerare manifestările cutanate la pacienții cu LES.

3.5. 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 același timp, implicarea cutanată la pacienții cu LES ar putea agrava starea de bine a acestora, prin deteriorarea imaginii și autoaprecierii, ceea ce ar duce la diminuarea indicilor calității vieții.

Cu referire la acest compartiment, datele regăsite în articolele publicate au atestat că pacienții cu lupus cutanat au avut indici ai calității vieții inferiori pacienților cu alte maladii cutanate, precum vitiligo, acneea sau alopecia [181]. Totodată, în publicațiile de specialitate, nu am regăsit date despre corelarea afectării cutanate cu nivelul calității vieții la pacienții cu LES și afectare cutanată.

În baza celor menționate, ne-am propus drept obiectiv aprecierea calității vieții la pacienții cu LES în raport cu gradul de implicare tegumentară.

Literatura de specialitate recomandă diverse instrumente pentru reflectarea calității vieții la pacienții cu LES, de exemplu, calitatea vieții în lupus (Lupus Quality of Life - LupusQoL), calitatea vieții la pacienții cu LES (SLE-specific Quality of Life questionnaire - SLE-QoL), chestionarul LES calitatea vieții (LE Quality of Life questionnaire - L-QoL), chestionarul SF-36, SF-12, SF-8. 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 [182].

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 (Figura 3.27.).

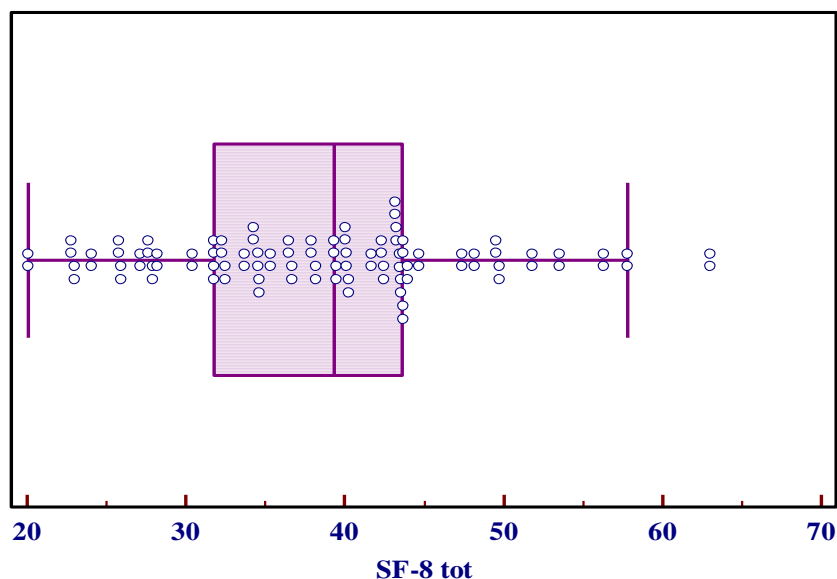


Fig. 3.27. Calitatea vieții la pacienții incluși în cercetare, conform SF-8.

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.

În materialul ce urmează am fost motivați să corelăm indicii calității vieții și componentele CLASI, rezultatele sunt prezentate în tabelul 3.8. pentru a aprecia impactul afectării cutanate asupra calității vieții pacienților lupici.

Tabelul 3.8. 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 maladiei pasibile de a diminua calitatea vieții, decât afectarea tegumentară. Prin urmare, a fost o provocare să studiem alte variabile ale bolii pentru determinarea factorilor de influență asupra calității vieții.

În tabel am inclus cei mai comuni indici cu impact pasibil asupra calității vieții, așa cum sunt numărul de criterii de clasificare SLICC, 2012, durata LES, evaluarea globală de medic și pacient PGA și MDGA, indicii de activitate a maladiei SLAM și SLEDAI, indicele de lezare SLICC/ACR IL, dar și anii de studii – variabilă socio-demografică (Tabelul 3.13.).

Tabelul 3.9. Corelarea calității vieții conform SF-8 și variabilelor LES

	SF-8 mental	SF-8 fizic	SF-8 total
Numărul de criterii de clasificare SLICC, 2012	0,12	-0,04	0,07
Durata bolii	-0,03	0,04	-0,01
Ani de studiu	0,23**	0,35*	0,32*
MDGA	-0,21	-0,63*	-0,46*
PGA	-0,43*	-0,60*	-0,62*
SLAM	-0,25**	-0,51*	-0,42*
SLEDAI	-0,17	-0,41*	-0,31*
Indicele de lezare SLICC/ACR IL	-0,18	-0,36*	-0,31*

Notă: **p<0,05, *p<0,01

Astfel, am observat că nivelul de educație al pacientului, exprimat prin anii de studiu, influențează în mod direct componentul fizic al calității vieții ($r=-0,35$, $p<0,01$), în așa mod: cu cât nivelul de educație este mai înalt, cu atât pacientul își apreciază starea sa fizică ca fiind mai agravată. Variabilele, care au influențat indicii SF-8, au fost activitatea maladiei și starea globală

a pacienților, apreciată atât de către pacient, cât și de medic. Astfel, componentul fizic al SF-8 a corelat semnificativ cu SLAM și SLEDAI ($r=-0,51$ și $r=-0,41$, respectiv, $p<0,01$), precum și cu PGA și MDGA ($r=-0,60$ și $r=-0,63$, respectiv, $p<0,01$). De menționat, că valoarea indicelui de lezare SLICC/ACR IL a influențat negativ numai componentul fizic al calității vieții ($r=-0,36$, $p<0,01$). Totodată, am observat că unica variabilă care a înregistrat corelare statistic semnificativă cu calitatea vieții, componentul mental, a fost PGA ($r=-0,43$, $p<0,01$), ceea ce semnifică că în aprecierea stării sale globale, pacientul este ghidat mai cu seamă de starea sa psihoemoțională, atunci când aprecierea globală de către medic este mai obiectivă și se bazează pe activitatea bolii și consecințele așteptate.

3.6. Concluzii la capitolul 3

1. Lupusul eritematos sistemic se poate instala la orice etapă a vieții adultului, însă cu o prevalență semnificativă la adultul tânăr (vârsta medie la debutul maladiei $35,5 \pm 14$ ani) și la persoanele de sex feminin (94,1%).

2. Aplicarea criteriilor de clasificare SLICC, 2012, a evidențiat sistemele și organele cel mai frecvent implicate în procesul autoimun (osteoarticular în 92,1%, cutanat în 88,2% și serozita în 56,8% dintre cazuri). Concomitent, cele mai frecvente anomalii imunologice depistate la pacienții noștri, au fost prezența auto-Ac anti-ADNdc (95,1%) și ANA (92,2%).

3. Implicarea muco-cutanată a constituit un semn important de debut al lupusului eritematos sistemic, manifestată prin rash malar (66,6%), rash lupic maculo-papular (9,8%), fotosensibilitate (43,2%), ulcerații nazale și/sau bucale (18,6%) și alopecia difuză non-cicatriceală (22,5%).

4. Aprecierea activității maladiei prin instrumente clinice SLAM și SLEDAI a evidențiat o predominare a pacienților cu activitate ușoară și moderată a lupusului eritematos sistemic (SLEDAI \pm SD $9,6 \pm 7,3$ și SLAM \pm SD $10,3 \pm 6,0$ puncte). Analiza corelativă a demonstrat corelații statistic semnificative, pozitive, moderate, între SLAM și SLEDAI, acești indici corelând și cu aprecierea globală de către medic și pacient. Aceste rezultate confirmă validitatea și comparabilitatea rezultatelor instrumentelor clinice aplicate.

5. Cuantificarea implicării cutanate la pacienții cu LES, prin utilizarea indicelui CLASI, a demonstrat că afectarea cutanată activă s-a manifestat prin erupții eritematoase localizate în zonele expuse la razele UV (față, decolteu, membrele superioare și inferioare), atunci când afectarea tegumentară lezională s-a manifestat prin depigmentări și cicatrice atrofice și hipertrofice localizate preponderent caudal (membrele superioare și inferioare).

6. Analiza morfologică a leziunilor tegumentare a rezultat prin evidențierea celor mai frecvente forme lupus-specifice și lupus-non-specifice. Printre leziunile lupus-specifice au predominat rash-ul lupic prin fotosensibilitate (41,%), mai rar au fost regăsite lupusul cutanat cronic (8,8%) și lupusul cutanat subacut (4,9%). Manifestările lupus-non-specifice au dominat tabloul cutanat prin leziuni vasculare (55,9%) și alopecie (19,6%), ceea ce sugerează necesitatea examenului clinic cutanat ținut pentru evidențierea acestor leziuni.

7. Calitatea vieții, apreciată prin SF-8, a fost diminuată prin componentele fizic și mental ($37,0 \pm 9,3$ și, respectiv, $40,0 \pm 13,9$ puncte). Indicii calității vieții nu au fost influențați de severitatea și aria implicării tegumentare. Am stabilit că activitatea înaltă a maladiei, un indice de lezare SLICC/ACR DI mai mare și un nivel mai înalt de educație condiționează aprecierea componentului fizic al calității vieții ca fiind jos.

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, care au întrunit criteriile noi de clasificare SLICC, 2012. 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 hidroxiclorochinei) și lotul de control L₀, care a inclus 51 de pacienți tratați prin metoda tradițională de medicație. Diagrama de flux CONSORT a pacienților studiați este ilustrată în figura 4.1.

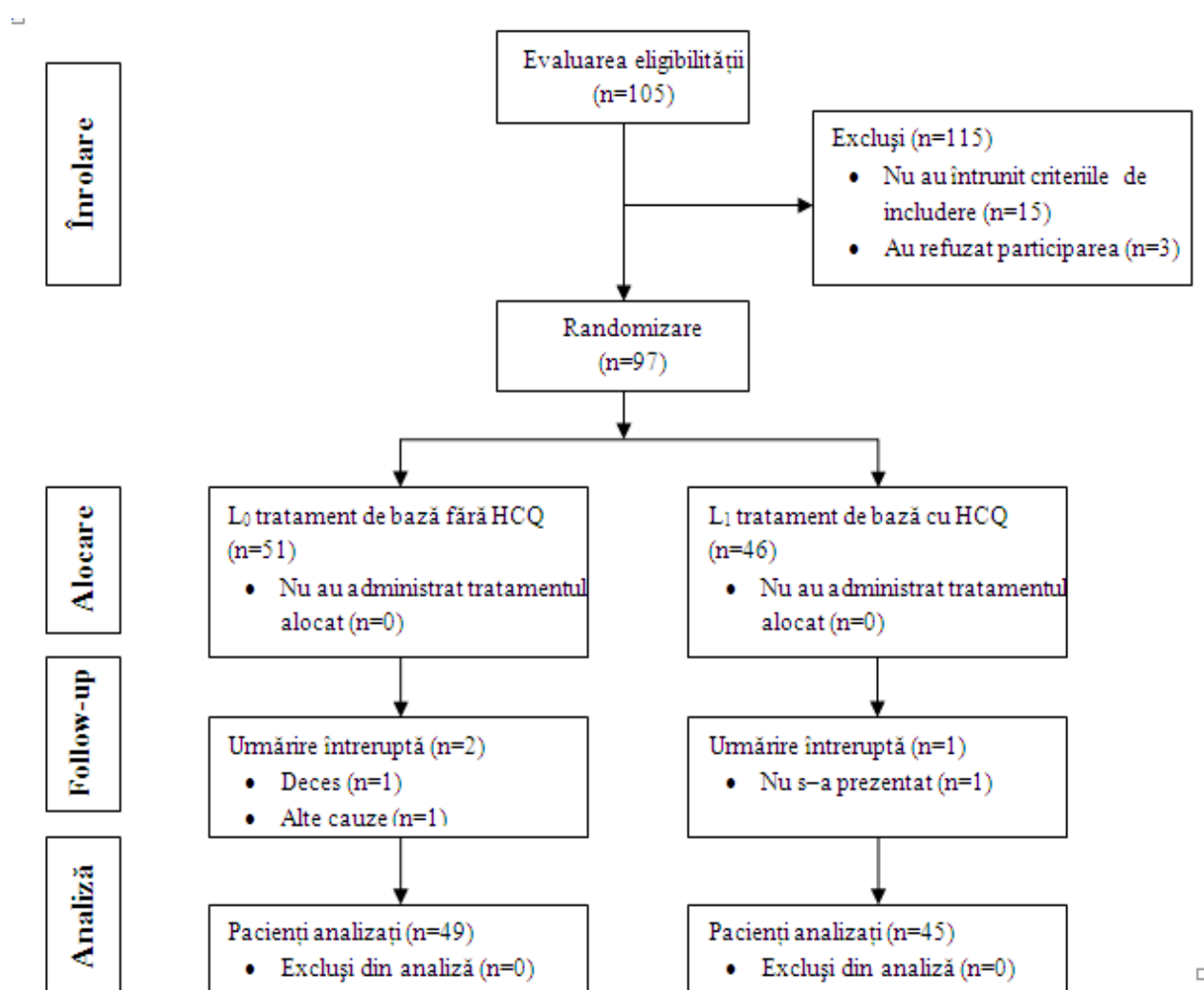


Fig. 4.1. Diagrama CONSORT a fluxului de pacienți.

După cum este ilustrat în figura de mai sus, la etapa înrolării, în cercetare au fost incluși 115 pacienți cu LES. Aplicarea criteriilor de includere și excludere din cercetare a rezultat prin excluderea a 15 pacienți, iar 3 pacienți au refuzat să participe în studiu din motive personale. Astfel, 97 de pacienți cu LES au fost randomizați în două loturi: L_0 și L_1 .

Din numărul total de pacienți, incluși în studiu la etapa inițială ($n=97$), pe parcursul a 12 luni de cercetare au decăzut 3 pacienți: astfel, L_0 la etapa finală îngloba 49 de pacienți, iar L_1 – 45 de pacienți. Cu toate că pacienții au fost monitorizați cu atenție, din lotul de cercetare L_0 , pe parcursul a 12 luni de studiu, au decăzut 2 subiecți: la primul subiect, pacienta B, 62 de ani, s-a întrerupt cercetarea între perioada T_0 și T_1 , prin decesul survenit din cauza complicațiilor infecțioase (pneumonie comunitară bilaterală, complicată cu septicemie), considerat eveniment advers serios.

Un alt pacient, O., 56 de ani, din lotul martor L_0 , a abandonat cercetarea după perioada T_2 , din cauza administrării medicamentului biologic Belimumab, ceea ce a presupus excluderea subiectului din cercetare pentru a asigura comparabilitatea datelor (în lotul de intervenție L_1 nu am inclus pacienți care beneficiau de tratament biologic).

În ceea ce privește lotul de intervenție, L_1 , pe parcursul duratei studiului, un subiect a decăzut în perioada T_1 – T_2 din cauza retragerii acordului informat (pacientul a plecat peste hotarele țării pentru o perioadă nedeterminată de timp). Astfel, pe baza datelor menționate mai sus, am calculat valoarea ratei de abandon din cercetare, care la etapa finală T_3 a constituit 3,1%, ceea ce se include în valorile admisibile, deci, rezultatele cercetării vor putea fi considerate valide [183]. La etapa finală, au fost analizate două loturi, L_0 – 49 de pacienți și, respectiv, L_1 – 45 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.

Prin prisma obiectivelor trasate, am analizat ambele loturi pentru a consemna dacă acestea sunt omogene prin caracteristicile clinico-statutare și de evoluție a lupusului eritematos sistemic, pentru a asigura comparabilitatea și validitatea rezultatelor obținute.

În tabelul 4.1. am reflectat datele obținute în grupele de pacienți și am analizat rezultatele cercetării. În tabel am prezentat caracteristica clinico-statutară a pacienților incluși în cercetarea prospectivă, analizată prin criteriul t-student pentru verificarea ipotezei de comparabilitate a loturilor.

Datele afișate reprezintă parametrii pe loturi, conform valorilor: sexul, vârsta medie la momentul cercetării și vârsta medie la debutul maladiei, durata medie a bolii și numărul de criterii de clasificare SLICC, 2012.

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

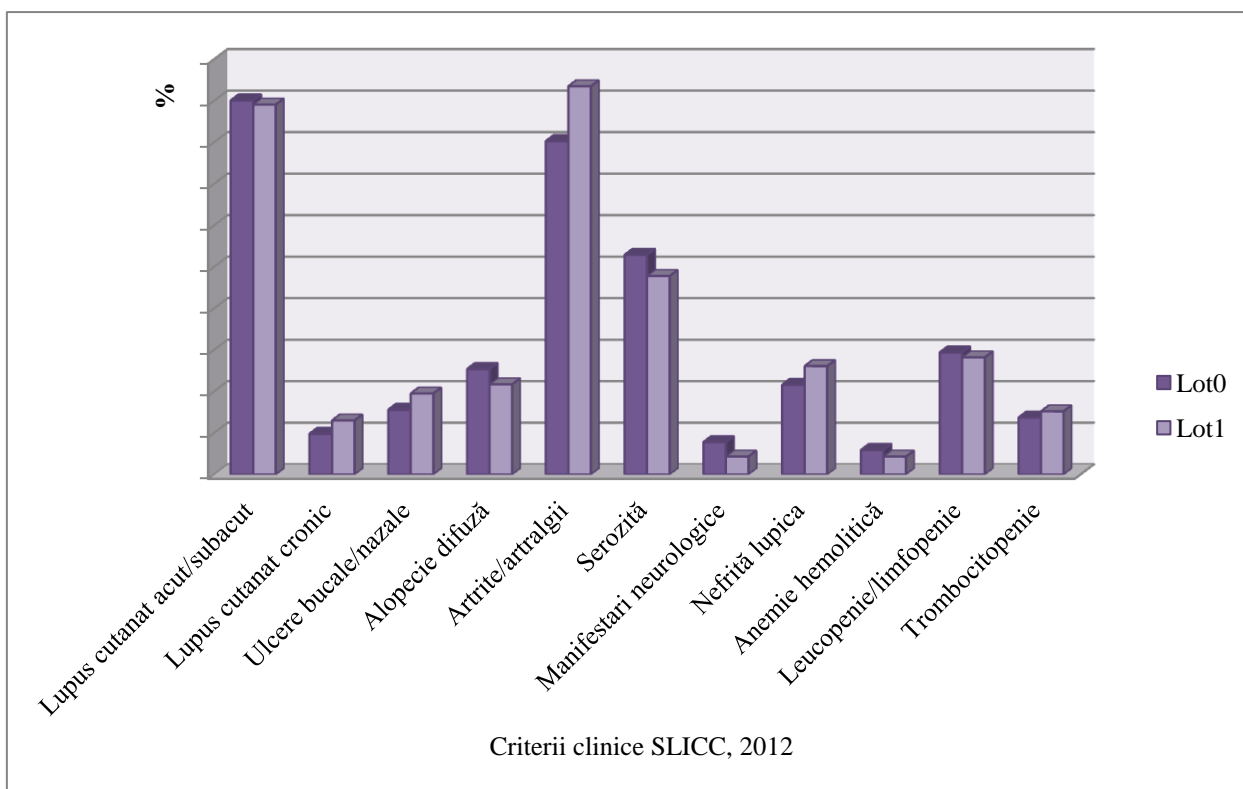
Parametrii evaluați	L ₀ , n ₀ =51		L ₁ , n ₁ =46		p
Sex					
• Feminin	49	96,1%	44	95,7%	p>0,05
• Masculin	2	3,9%	2	4,3%	
Vârsta medie, ani (±SD)	46,2 ± 12,2		40,0 ± 13,9		p>0,05
Vârsta la debutul maladiei, ani (±SD)	37,6 ± 13,2		32,3 ± 12,1		p>0,05
Durata maladiei, luni (±SD)	110,0 ± 73,3		96,9 ± 82,9		p>0,05
Greutate (masă), kg	66,3 ± 8,6		71,7 ± 7,2		p>0,05

În baza analizei datelor, am constatat că lotul L₀ a inclus 51 de pacienți, care a fost lot de control pentru L₁ – 46 de pacienți – lotul de cercetare. Raportul pe sexe a fost comparabil între loturi, constituind 24,5:1 în lotul de control și, respectiv, 22:1 în lotul martor.

Pacienții înrolați în cercetare au avut un diapazon larg de vârstă pentru momentul examinării, sugestiv pentru debutul maladiei. Analiza comparativă a loturilor a arătat vârsta mai tânără a pacienților din L₁: 46,2 ± 12,2 față de 40,0 ± 13,9 ani în L₀, diferența fiind însă statistic nesemnificativă (p>0,05). Vârsta medie la momentul cercetării a reflectat vârsta de debut al lupusului eritematos sistemic: 37,6 ± 13,2 ani pentru L₀ și 32,3 ± 12,1 ani pentru L₁. Loturile s-au dovedit a fi omogene din punct de vedere al duratei maladiei, L₀-110,0 ± 73,3 și L₁-96,9 ± 82,9 luni, respectiv, p>0,05. Astfel, putem conchide ca la momentul înrolării, T₀, loturile au fost omogene prin caracteristicile clinico-statutare.

Cercetarea noastră a avut drept obiectiv determinarea efectului tratamentului complex, inclusiv HCQ, asupra implicării tegumentare la pacienții cu LES. În lotul de studiu L₁ a fost administrat tratament cu hidroxiclorochină în doza recomandată de 6,5 mg/kg corp, dar nu peste 400 mg/zi [142]. Din aceste motive, am fost interesați să determinăm masa corporală la pacienții înrolați pentru a asigura a dozare corectă a medicamentului administrat. Am constatat că greutatea medie pentru loturile L₀ și L₁ a fost de 66,3 ± 8,6 și 71,7 ± 7,2 kg (p>0,05), ceea ce a presupus administrarea unei doze de 400 mg de HCQ zilnic, în două prize.

Aprofundând analiza concordanței și complementaritatea loturilor, am continuat prin determinarea implicărilor organelor și sistemelor, conform criteriilor SLICC, 2012. Numărul mediu de criterii de clasificare SLICC, 2012, a fost de $6,7 \pm 1,6$ și $6,9 \pm 1,9$ puncte pentru L_0 și L_1 , respectiv, $p > 0,05$. Am constatat că 80,3% în lotul L_0 și 93,5% dintre pacienți în lotul L_1 au avut implicare articulară, inclusiv afectare cutanată acută și subacută în 90,1% și 89,1% dintre cazuri pentru L_0 și, respectiv, L_1 . De notat că serozitele, manifestate prin pleurezie și pericardită, au constituit criteriul de clasificare pentru 52,9% și 47,8% dintre pacienți pentru lotul martor și, respectiv, lotul de cercetare. Am decelat o proporție similară între loturi pentru alopecie (25,4% vs 21,7%), ulcere bucale și/sau nazale (15,6% vs 19,5%) și nefrita lupică (21,6% vs 26,1%). Mai rar, au fost atestate leziuni cutanate cronice (9,8% vs 13,0%), manifestări hematologice (5,9% vs 4,3%), anemie hemolitică și trombocitopenie (13,7% vs 15,2%) și implicare neurologică (7,8% vs 4,3% dintre cazuri). Ulterior, am analizat proporția criteriilor de clasificare SLICC, 2012, între loturi, prin intermediul diferenței de proporție p , și am stabilit că grupele au fost omogene și comparabile pentru toate criteriile clinice ($p > 0,05$). Rezultatele analizei pe criterii în parte sunt prezentate în figura 4.1.



Notă: Nu s-a constatat diferență statistic semnificativă între L_0 și L_1 pentru parametrii examinați, $p > 0,05$

Fig. 4.2. Analiza comparativă a criteriilor de clasificare SLICC, 2012, în L_0 și L_1 .

Concomitent cu parametrii hematologici, componentele criteriilor de clasificare SLICC, 2012, am fost motivați să cercetăm și alți parametri de laborator, importanți pentru a compara loturile martor și de cercetare între ele (Tabelul 4.2.).

Tabelul 4.2. Parametrii de laborator în loturile formate după randomizare

Parametrii evaluați	L ₀ , n ₀ =51	L ₁ , n ₁ =46	p
Valoarea medie anti-ADNdc, U/ml (\pm SD)	160,2 \pm 272,6	207,2 \pm 130,2	p>0,05
Valoarea medie C3, g/l (\pm S D)	0,73 \pm 0,3	0,81 \pm 0,4	p>0,05
Valoarea medie VSH, mm (\pm SD)	23,3 \pm 13,8	24,3 \pm 15,9	p>0,05

Am reflectat asupra parametrilor imunologici anti-ADNdc și fracția liberă a complementului C3 din motiv că acești indici sunt parte componentă a criteriilor imunologice SLICC, 2012. Totodată, în literatura de specialitate, am remarcat că, pe lângă valoarea diagnostică, anti-ADNdc și fracțiile complementului liber C3 au un rol important în determinarea acutizărilor bolii, fiind marcheri specifici incluși în indicele SLEDAI [186,187,188].

Așadar, interpretând datele din tabel, am constat că anti-ADNdc a fost de 160,2 \pm 272,6 și 207,2 \pm 130,2 U/ml pentru L₀ și L₁, respectiv, p>0,05, iar complementul C3 pentru loturile L₀ și L₁ a fost de 0,73 \pm 0,3 și 0,81 \pm 0,4 g/l, respectiv, p>0,05.

Cu toate că VSH nu este reflectat în criteriile SLICC, 2012, și nici în SLEDAI, observând importanța acestui parametru în SLAM, dar și datele studiilor mari, precum LUMINA, Vila M, 2005, am decis să analizăm VSH în loturile randomizate [189]. Drept rezultat, am constatat că valorile medii ale VSH au fost majorate pentru ambele loturi, fiind de 23,3 \pm 13,8 pentru lotul de control și 24,3 \pm 15,9 pentru lotul martor (p>0,05).

În concluzie, putem constata că parametrii evaluați în grupele randomizate au avut valori comparabile, iar loturile au fost omogene ca distribuție pe sexe, vârstă la momentul cercetării și la debutul maladiei, durată medie a bolii și număr de criterii de clasificare SLICC, 2012.

Concomitent, analiza aferentă a criteriilor clinice SLICC, 2012, și a rezultatelor investigațiilor paraclinice importante, au permis identificarea a două loturi comparabile, care ulterior au fost analizate complex.

4.2. Parametrii clinici în loturile randomizate

Am continuat evaluarea clinică în loturile randomizate, în conformitate cu tratamentul de fond administrat pentru fiecare grup în parte. Pentru abordarea multilaterală a tabloului clinic în grupele formate, am desfășurat gradațiile de activitate ale lupusului, indicelui lezării organice și rezultatele evaluării globale de către medic, cât și de pacient.

Tabelul 4.3. Gradația parametrilor clinici în loturile examinate

Parametrii evaluați	L ₀ , n ₀ =51	L ₁ , n ₁ =46	p
Valoarea medie SLEDAI, puncte(± SD)	13,5 ±7,2	13,0 ±9,5	p>0,05
Valoarea medie SLAM, puncte (± SD)	11,6 ±7,7	13,8 ±2,7	p>0,05
Valoarea medie SLICC/ACR IL, puncte (± SD)	1,3 ±1,4	1,1 ±1,1	p>0,05
Valoarea medie PGA, mm (± SD)	58,2 ±18,0	37,7 ±25,3	p<0,05
Valoarea medie MGDA, mm(±S D)	55,7 ±14,1	46,7 ±10,7	p>0,05

După cum am menționat, am evaluat activitatea LES prin instrumentele clinice validate SLEDAI și SLAM, ulterior am comparat mediile și deviațiile standard pentru valorile obținute. Am consemnat că în loturi activitatea maladiei a avut valori comparabile, mediile înregistrate fiind de 13,5 ± 7,2 și 13,0 ± 9,5 pentru SLEDAI și de 11,6 ± 7,7 și, respectiv, 13,8 ± 2,7 puncte pentru SLAM,. Totodată, și indicele de lezare SLICC SLICC/ACR DI a fost similar pentru loturile L₀ și L₁ (1,3 ± 1,4 și, respectiv, 1,1 ± 1,1 puncte p>0,05).

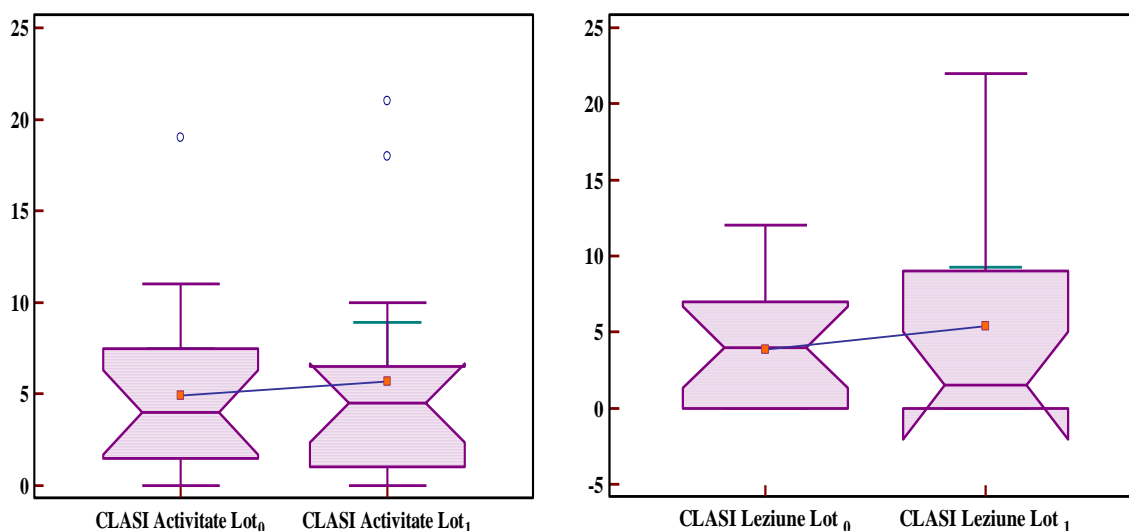
În conformitate cu criteriile de evaluare a pacienților cu LES OMERACT, am utilizat scala vizuală analogică pentru aprecierea evaluării globale de către medic și de pacient. Rezultatele evaluării PGA în două loturi (L₀ și L₁) au demonstrat că pacienții din lotul martor au apreciat starea lor ca fiind mai gravă decât în lotul de cercetare, valorile PGA pentru L₀ și L₁ fiind de 58,2 ± 18,0 și 37,7 ± 25,3 mm, respectiv, (p<0,05). În cadrul analizei rezultatelor MGDA, s-a constatat că medicii au apreciat starea globală a pacienților cu 55,7 ± 14,1 pentru L₀ și L₁ - 46,7 ± 10,7 mm, respectiv, p>0,05. Astfel, am constatat diferență pentru evaluările globale de către pacient între loturi cu discrepanță statistic semnificativă (p<0,05).

Pe baza acestor considerente, am cercetat în complex diferențele dintre loturi expuse în tabelul 4.2 și am conchis că loturile au fost similare prin majoritatea elementelor studiate

(SLEDAI, SLAM, SLICC/ACR DI, MGDA), unicul parametru, care atestă deosebiri, fiind evaluarea globală de către pacient. Conform opiniei noastre, PGA nu s-a dovedit a fi similar de sensibil în ambele loturi, comparativ cu alte instrumente clinice, deoarece acesta conține componentul subiectiv și nu reflectă în totalitate parametrii de activitate și severitate a bolii, fiind în corelare cu alți indici importanți, așa cum sunt fatigabilitatea, tulburarea anxios-depresivă și calitatea vieții. Conform celor menționate, am considerat loturile omogene și comparabile prin prisma instrumentelor clinice aplicate.

În continuare, conform designului studiului, ne-am propus să evaluăm prospectiv implicarea cutanată prin indicele CLASI și calitatea vieții între loturi. Prin urmare, relevăm că a fost imperativ să determinăm dacă la prima etapă a cercetării acești parametri au fost similari pentru loturile randomizate.

Inițial, după cum am enunțat, am studiat valorile medii și deviațiile standard pentru CLASI-activitate și CLASI-leziune în loturile martor și de cercetare. Figura de mai jos conține reprezentarea grafică a valorilor medii, intervalelor variaționale și a medianelor parametrilor CLASI-activitate și CLASI-leziune.



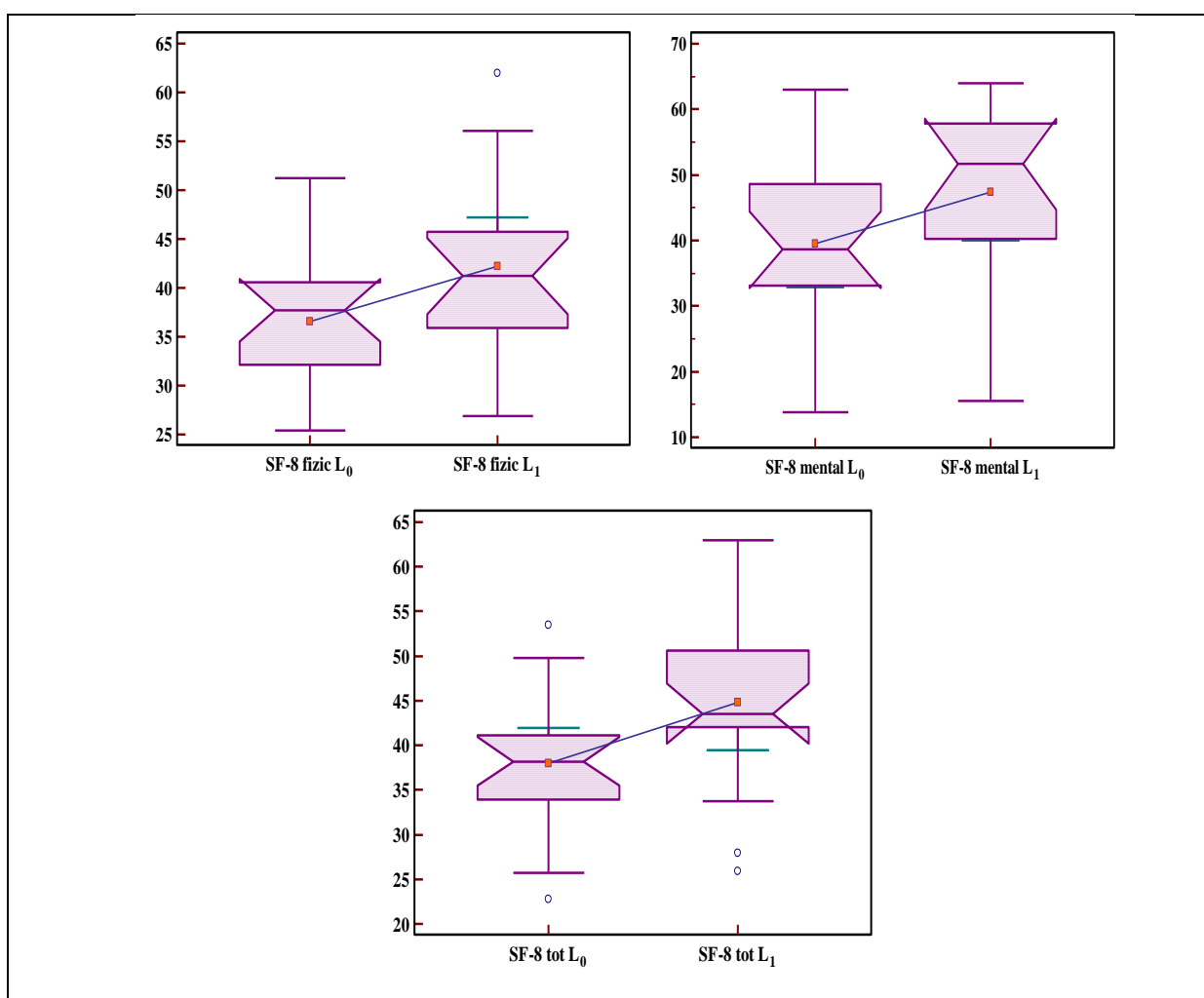
Notă: Nu s-a constatat diferență statistic semnificativă între L₀ și L₁ pentru parametrii examinați ($p > 0,05$)

Fig. 4.3. Compararea indicilor CLASI-activitate și CLASI-leziune între L₀ și L₁.

Am stabilit că valoarea indicelui CLASI-activitate \pm SD a fost de $5,0 \pm 5,1$ pentru L₀ și de $5,7 \pm 6,1$ pentru L₁ ($p > 0,05$). Pentru CLASI-leziune \pm SD, am înregistrat valori de $4,0 \pm 4,1$ și $5,3 \pm 7,2$ pentru L₀ și L₁, fără diferență statistic semnificativă între loturi ($p > 0,05$). În concluzie, loturile au fost omogene prin aria și severitatea afectării cutanate.

Ulterior, am analizat caracteristica calității vieții între loturi prin rezultatele chestionarului SF-8 total, SF-8 componentul fizic și SF-8 componentul mental (Figura 4.4).

Analizând complex calitatea vieții la pacienții din lotul martor și lotul de cercetare, am constatat că valorile medii pentru indicii calității vieții prin SF-8 au fost diminuate în ambele loturi, mai mult pentru componentul fizic decât pentru componentul mental. Astfel, am calculat valori medii \pm SD de $36,5 \pm 6,9$ și $42,2 \pm 9,4$ pentru componentul fizic, de $41,1 \pm 11,3$ și $47,3 \pm 13,7$ pentru componentul mental. SF-8 total a înglobat componentele fizic și mental, fiind de $39,8 \pm 7,3$ pentru L_0 și $41,8 \pm 10,1$ pentru L_1 . ($p > 0,05$), ceea ce ne-a permis să considerăm că loturile au fost comparabile și omogene prin prisma indicatorului calității vieții.



Notă: Nu s-a constatat diferență statistic semnificativă între L_0 și L_1 pentru parametrii examinați ($p > 0,05$)

Fig. 4.4. Analiza comparativă a rezultatelor SF-8 fizic, mental și total, între L_0 și L_1 .

În pofida faptului că scorurile calității vieții au fost mai mari pentru lotul de cercetate L_1 , diferența statistică dintre date nu a fost semnificativă.

4.3. Analiza regimurilor terapeutice în loturile randomizate

Cercetarea comparativă a loturilor randomizate a constituit analiza regimurilor 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 [134]. Rezultatele sunt afișate în tabelul 4.4.

Tabelul 4.4. 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 tabelul de mai sus, 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. Cu toate că remediile citostatice fac parte din algoritmul de tratament al LES și se includ în recomandările de tratament pentru lupusul cu afectare renală și neuropsihiatrică, propuse de grupul de lucru condus de prof. Bertias G., 2008 [134], acestea au fost administrate mai rar la pacienții noștri, indicațiile fiind bine monitorizate. Așadar, 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. Anticoagulantele 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 L_0 și L_1 , frecvent, date care concordă cu literatura actuală de specialitate [190].

În concluzie, conform randomizării aplicate, s-au format loturile martor L_0 și de cercetare L_1 , care, la etapa inițială, au fost comparabile după schemele terapeutice.

4.4. Caracteristica parametrilor de activitate a maladiei conform SLAM și SLEDAI și evaluarea globală de către pacient și medic în loturile randomizate

Acest subcapitol confirmă rezultatele extrase la etapele de evaluare intermediară (T1 – 3 luni și T2 – 6 luni) și etapa finală (T3 – 12 luni) de monitorizare a pacienților timp de 12 luni de tratament prin metoda tradițională (L_0) și metoda modificată prin suplimentarea cu hidroxiclorochină (L_1). Pentru a sistematiza rezultatele obținute și a asigura prelucrarea statistică corectă a materialului, am divizat convențional rezultatele obținute, conform randomizării, în următoarele componente:

- răspunsul apreciat prin activitatea maladiei, conform instrumentelor validate SLAM și SLEDAI și evaluarea globală de către pacient și de către medic, precum și indicii paraclinici de inflamație și imunologici;
- aprecierea răspunsului cutanat prin instrumentul CLASI;
- determinarea indicatorilor calității vieții prin SF-8 în grupele randomizate;
- determinarea răspunsului la tratament prin indicele SELENA/SLEDAI.

În secțiunea respectivă, este relatat randamentul tratamentului complex, inclusiv cu hidroxiclorochină, prin performanța criteriilor de activitate a maladiei, apreciată prin instrumentele validate SLAM și SLEDAI în grupele de studiu L_0 – grupul martor și L_1 – grupul de cercetare. Concomitent, am apreciat și indicii de evaluare globală a lupusului, evaluarea globală de către medic (MGDA) și de către pacient (PGA). Am apreciat dinamica parametrilor cercetați prin analiza rezultatelor obținute la etapa finală de examinare a pacienților (T3), comparativ cu prima etapă (T0) și etapele intermediare (T1 și T2).

Răspunsul clinic a fost apreciat prin modificarea fiecărui parametru pe parcursul etapelor de cercetare versus etapa inițială, stratificând diferența dintre valorile obținute prin evidențierea semnificației statistice ($p < 0,05$).

Conform rezultatelor prezentate în figura de mai jos, valorile indicelui de activitate SLEDAI au suportat modificări statistic semnificative pe durata studiului în ambele loturi.

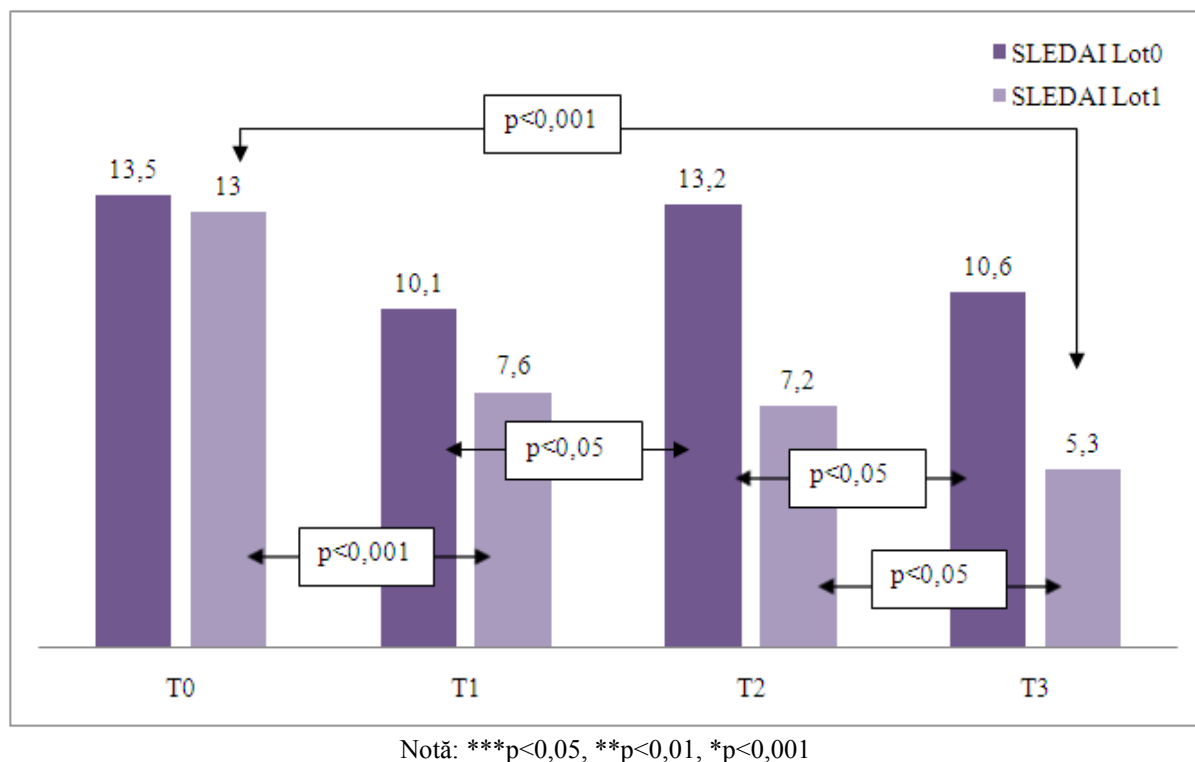


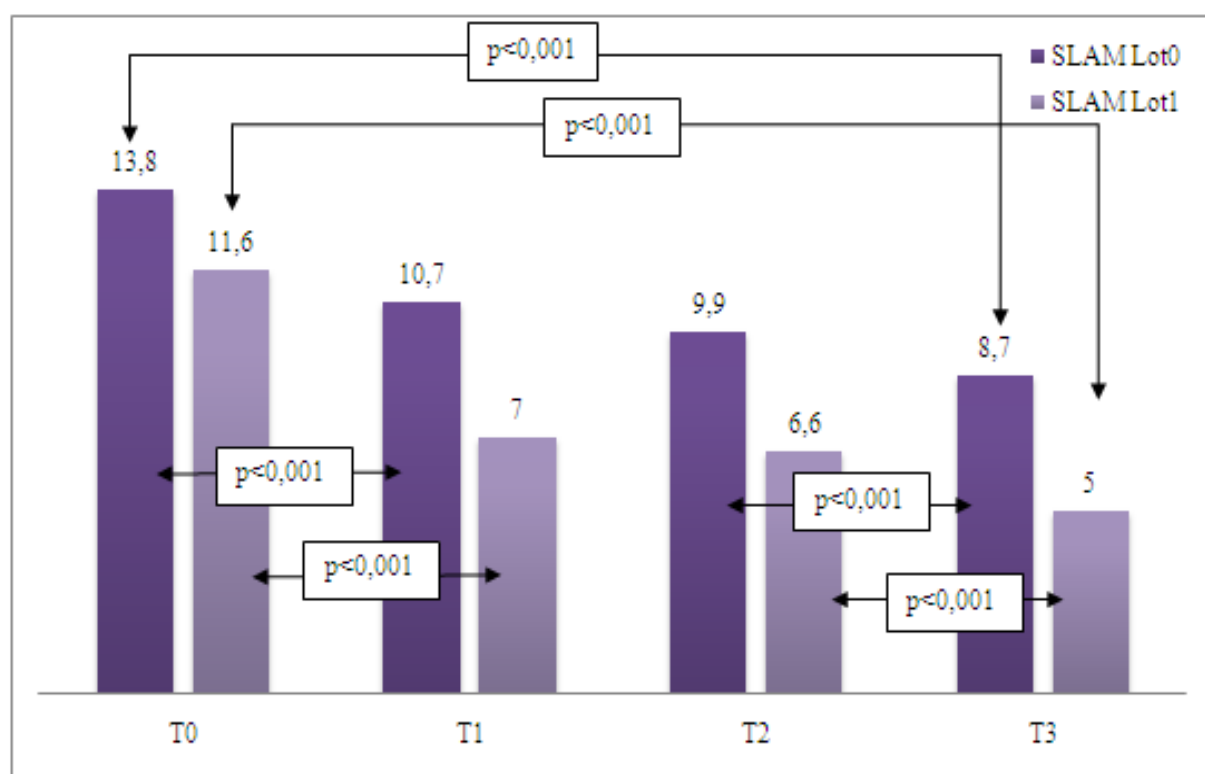
Fig. 4.5. Dinamica indicelui de activitate SLEDAI în loturile randomizate.

Este de menționat că la etapa inițială (T0), indicii SLEDAI au fost comparabili pentru ambele loturi. După 3 luni de tratament, am înregistrat o diminuare a activității LES în loturile randomizate, însă doar în lotul de cercetare L₁ diferența a fost statistic semnificativă, Δ SLEDAI fiind de -5,4, (p<0,001). Am analizat parametrii bolii după 6 luni de tratament și am constatat că activitatea maladiei, conform SLEDAI, a continuat să diminueze în lotul de cercetare L₁ cu -0,4 puncte, atunci când în lotul martor L₀, indicele SLEDAI a crescut cu +3,1 puncte, cu o valoare statistică semnificativă (p<0,05). După 12 luni de supraveghere, diferența între loturi a fost apreciată drept majoră, cu un SLEDAI de 10,6 ± 14,6 puncte în lotul martor și de 5,3 ± 3,6 puncte în lotul de cercetare, cu toate că în ambele grupuri s-a înregistrat o scădere a activității bolii de -2,6 și, respectiv, de -1,9 puncte (p<0,05).

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. Astfel, putem concluziona că adăugarea hidroxiclorochinei la tratamentul de bază al pacienților

cu LES contribuie la scăderea activității maladii, începând cu primele 3 luni de tratament, și durabilitatea efectului se menține pe parcursul a 12 luni calendaristice, ceea ce permite controlul eficient al activității lupusului eritematos sistemic.

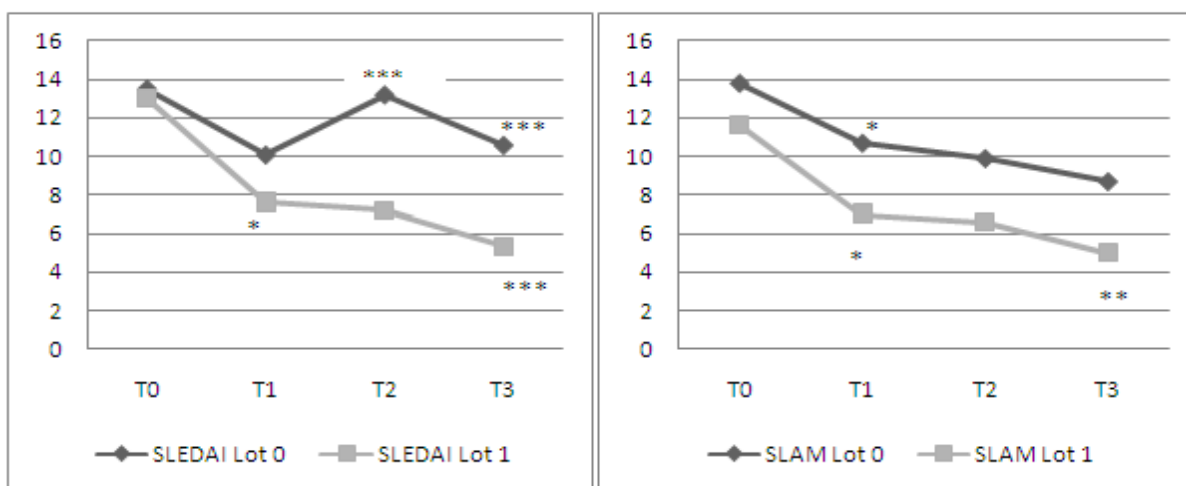
Odată cu determinarea indicelui SLEDAI, pentru a ne convinge de fiabilitatea rezultatelor obținute și pentru determinarea mai multor criterii clinice, care nu se conțin în SLEDAI, am aplicat un alt instrument validat de apreciere a activității maladii SLAM. Rezultatele dinamicii indicelui SLAM în loturile randomizate sunt prezentate în figura de mai jos.



Notă: *** $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,001$

Fig. 4.6. Dinamica indicelui de activitate SLAM în loturile randomizate.

Cuantificarea indicelui SLAM, la etapele de monitorizare T1 și T2, a semnalat scăderea acestuia în ambele loturi, însă cu valoare statistic semnificativă în primele 3 luni și la 12 luni de tratament. Concomitent, dinamica SLAM a demonstrat diferențe între grupuri, scăderi mai importante am înregistrat în lotul pacienților tratați cu hidroxiclorochină, astfel, Δ SLAM la 3 luni a fost de -1,2 versus -1,6 pentru loturile L₀ și L₁, iar Δ SLAM la 12 luni a înregistrat valori de -1,2 versus -3,3 puncte, respectiv, $p < 0,001$ pentru L₀ și $p < 0,01$ pentru L₁. În general, 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. 4.7. 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 4.7), am conchis că suplimentarea cu hidroxiclorochină la tratamentul de bază rezultă prin diminuarea mai importantă a activității bolii (prin SLAM și SLEDAI) față de lotul fără hidroxiclorochină, cu -7,7 vs -2,9 puncte prin SLEDAI și -6,6 vs -5,1 puncte prin SLAM ($p < 0,001$).

În conformitate cu obiectivele trasate și criteriile OMERACT, am analizat modificarea parametrilor PGA, concomitent cu MGDA, ceea ce presupune aprecierea globală de către pacient (indice cu o componentă majoră de subiectivitate) și aprecierea globală de către medic.

După cum este reflectat în tabelul 4.5, după evaluarea globală de către medic (MGDA), indicii au diminuat în ambele loturi, însă mai mult în lotul de cercetare, -9,0 versus -13,9 mm pentru L_0 și, respectiv, L_1 $p < 0,05$. Totodată, pentru PGA a fost constatată o dinamică semnificativă doar pentru lotul de control, atunci când acest indice a înregistrat o scădere de -5,6 mm la 12 luni de supraveghere, $p < 0,01$. Pentru lotul de cercetare L_1 , am constatat o creștere a PGA cu 6,4 mm, însă fără semnificație statistică.

În următorul pas, pentru a explica diferențele dintre dinamica PGA în loturile randomizate, am comparat valorile inițiale ale PGA și am constatat că aprecierea globală de către pacient a variat între loturi, fiind inițial mai mare în lotul martor ($58,2 \pm 18,0$ mm versus $37,7 \pm 25,3$, $p < 0,05$). Simultan, cu toate că în lotul martor (L_0) PGA a scăzut cu 5,6 mm, pacienții din lotul de cercetare (L_1) au menționat creșterea PGA în mediu cu 6,4 puncte, ceea ce poate fi explicat prin necesitatea procurării unui medicament nou (cheltuieli suplimentare) și administrarea acestuia la orele stipulate.

Tabelul 4.5. Analiza comparativă a PGA și MGDA în loturile randomizate

	T0	T1	T2	T3	Δ T0– T3
Lot ₀ PGA, mm	58,2 ± 18,0	42,5 ± 22,4	46,9 ± 22,8	52,6 ± 11,8	-5,6**
Lot ₀ Δ PGA, mm	-----	-15,7**	4,4	5,6	
Lot ₁ PGA, mm	37,7 ± 25,3	50,0 ± 10,7	40,0 ± 23,6	44,1 ± 29,0	6,4
Lot ₁ Δ PGA, mm	-----	12,3	-10,0	4,1	
Lot ₀ MDGA, mm	55,7 ± 14,1	51,5 ± 24,2	58,9 ± 29,1	46,6 ± 23,6	-9,0***
Lot ₀ Δ MDGA, mm	-----	-4,1	7,3	-12,3	
Lot ₁ MDGA, mm	48,5 ± 21,3	46,7 ± 10,7	40,2 ± 24,2	34,6 ± 18,9	-13,9**
Lot ₁ Δ MDGA, mm	-----	-1,8	-6,5	-5,6	

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

În concluzie, analiza tuturor indicilor obiectivi cu referire la activitatea maladiei (SLAM și SLEDAI) și evaluarea globală de către medic (MDGA) a permis constatarea îmbunătățirii acestora mai mult pentru lotul de cercetare versus lotul martor. Acest fenomen nu a fost decelat și pentru PGA, fapt explicat prin componenta subiectivă majoră a acestui parametru, care este influențat cu predilecție de alte fațete ale maladiei, așa cum sunt afectarea neurologică cu sindrom anxios-depresiv și cefalee cronică, prezența fibromialgiei, fatigabilității ș.a., acești factori fiind considerați parametri de confuzie.

Pentru a obține o imagine complexă a activității lupusului eritematos sistemic, am decis să analizăm separat unii parametri de laborator, sugestivi pentru pacienții cu LES. Prin urmare, am inclus în analiza statistică reactantul de fază acută VSH și markerii imunologici anti-ADNdc, fracțiile complementului liber C3 și C4. Dinamica acestor parametri a fost apreciată la vizitele T0, T2, T3 și T4.

Datele din tabelul 4.6 demonstrează modificările în timp ale anti-ADN, VSH și PCR la pacienții incluși în cercetare.

Tabelul 4.6. Dinamica principalilor indici de laborator în loturile randomizate

	T0	T1	T2	T3	ΔT0-T3
Lot ₀ anti-ADNdc, U/ml	160,2±272,6	222±01,6	206,1±104,5	187,0±256,7	16,8
Lot ₀ Δ ADNdc, U/ml	-----	61,8	-15,9	-19,1***	
Lot ₁ anti-ADNdc, U/ml	207,2±30,2	200,3±170,6	162,3±124,1	91,9±190,8	-115,3**
Lot ₁ Δ ADNdc, U/ml	-----	-6,9	-38**	-70,4*	
Lot ₀ VSH, mm/h	24,3±15,9	28,1±14,3	21,5±22,2	18,6±12,4	-5,7***
Lot ₀ Δ VSH, mm/h	----	3,8	-6,6	-2,9	
Lot ₁ VSH, mm/h	23,3±3,8	18,4±15,1	14,3±9,6	12,6±5,8	-7,1*
Lot ₁ Δ VSH	----	-4,9**	-4,1**	-1,7	
Lot ₀ PCR, mg/dl	19,6±3,8	27,1±21,2	18,8±15,6	16,2±30,1	-3,4
Lot ₀ Δ PCR, mg/dl	----	7,5	-8,3	-2,6	
Lot ₁ PC, mg/dl	22,0±0,5	21,4±17,8	16,2±0,3	17,9±27,3	-4,1
Lot ₁ Δ PCR, mg/dl	----	-0,6	-5,2	1,7	

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

De remarcat că valorile VSH au scăzut semnificativ în ambele loturi, însă mai mult în lotul pacienților care au administrat HCQ (VSH -5,7 mm/h în L₀ comparativ cu -7,1 mm/h în L₁), astfel încât, la etapa finală a cercetării (T3), valorile medii pentru L₀ au constituit 18,6 ± 12,4 mm/h, calificate drept medii înalte, contra valorilor medii pentru lotul de intervenție L₁ - 12,6 ± 5,8 mm/h (p<0,05).

În ceea ce privește anti-ADNdc, dinamica acestuia a înregistrat de asemenea diferențe: pentru lotul L₀ nu au fost constatate modificări semnificative între T0–T3, evoluția fiind, deci, considerată stabilă, atunci când în L₁ titrurile anticorpilor au scăzut cu -115,3 u/ml (p<0,01). Referitor la nivelul PCR, aceasta nu a fost reprezentativă între loturi.

Cu atenție deosebită am cercetat dinamica fracțiilor libere ale complementului C3 și C4, deoarece acestea servesc drept markeri sensibili în aprecierea activității maladiei și, deci, a răspunsului la tratament. Am divizat valorile C3 și C4 în două grupe: nivel seric normal și nivel seric scăzut.

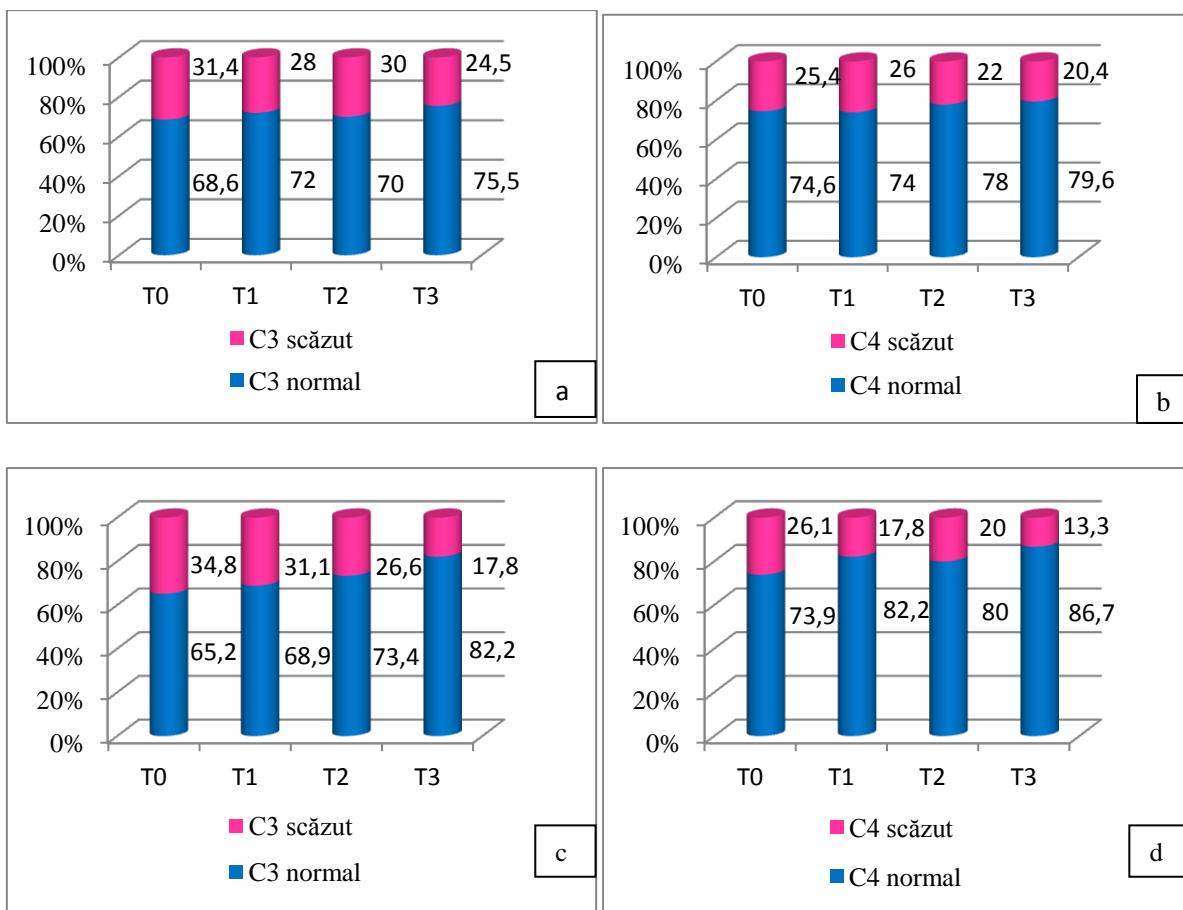


Fig. 4.8. Frațiile C3 și C4 în loturi.

- Valorile C3 la T0, T1, T2, T3 pentru L₀
- Valorile C4 la T0, T1, T2, T3 pentru L₀
- Valorile C3 la T0, T1, T2, T3 pentru L₁
- Valorile C4 la T0, T1, T2, T3 pentru L₁

Conform datelor ilustrate în grafic, se urmărește o tendință de creștere a fracțiilor libere ale complementului C3 și C4 în ambele loturi. Totodată, la compararea valorilor inițiale și finale T0-T3 am remarcat că un număr mai mare de pacienți au avut valori normale la 12 luni pentru lotul cu hidroxiclorochină, comparativ cu lotul fără hidroxiclorochină. În așa mod, la etapa T3, după 12 luni de supraveghere, pentru lotul fără hidroxiclorochină, s-a notat fracții ale complementului C3 și C4 scăzute în 24,5% și, respectiv, C4- 20,4% dintre cazuri, atunci când pacienții din lotul de cercetare L₁ la etapa T3, au avut C3 și C4 scăzute în 17,8% și 3,3% - C4 ($p < 0,05$). Analizând datele obținute din lotul total și reflectând asupra cercetărilor recente, am concluzionat că scăderea complementului prezintă fiabilitate în activitatea înaltă a bolii și poate fi utilizat drept indice de monitorizare a activității LES [189,190,191].

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 4.7. 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 4.6 reprezintă analiza afectărilor cutanate în loturile cercetate, prin componentele 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 hidroxiclorochina, 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.

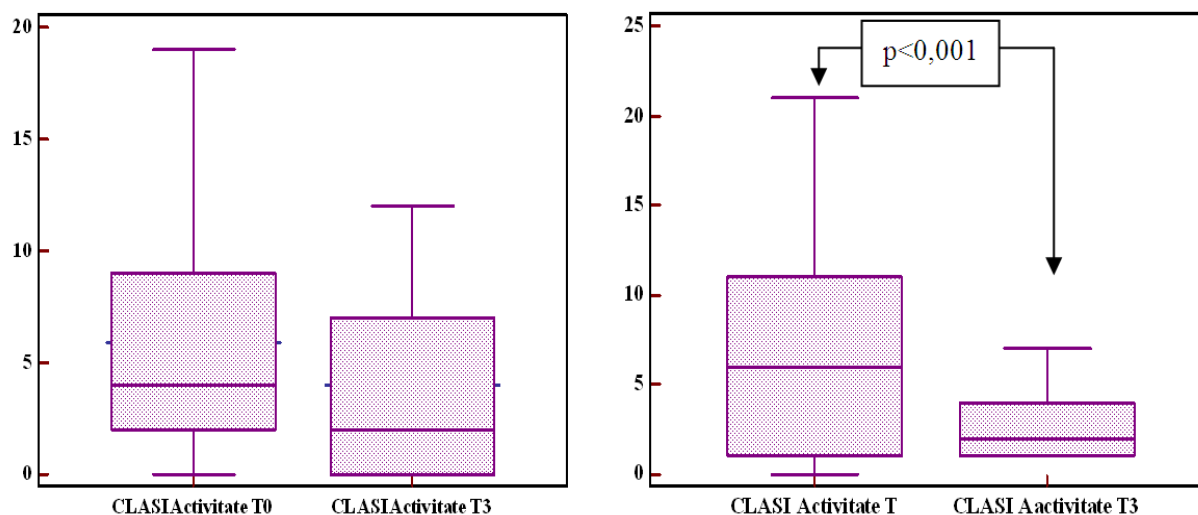


Fig. 4.9. Evoluția indicelui CLASI-activitate de la T0 la T3 în loturile randomizate.

a) CLASI-activitate de la T0 la T3 în L₀

b) CLASI-activitate de la T0 la T3 în L₁

Așadar, după cum este ilustrat în figură 4.9., prin analiza boxplot am identificat diferențele de evoluție a CLASI-activitate în loturile L₀ și L₁. Așadar, aria și extensia leziunilor cutanate active, apreciate prin CLASI, a demonstrat răspuns semnificativ ($p < 0,001$) de la momentul includerii în studiu și peste 12 luni de tratament doar pentru lotul de cercetare L₁, atunci când în lotul de referință, evoluția CLASI-activitate a fost neimportantă ($p > 0,05$).

Ulterior, am aprofundat cercetarea răspunsului cutanat prin aplicarea criteriilor de răspuns la tratament prin CLASI în ambele loturi și am comparat rezultatele obținute. Conform criteriilor descrise în literatura de specialitate, răspunsul cutanat este prezent la pacienții la care s-a constatat o diminuare a CLASI-activitate de cel puțin 4 puncte sau 20% [112].

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 ($p < 0,01$).

La etapa ulterioară de analiză, am considerat oportun să stratificăm indicele CLASI, conform severității afectării cutanate, astfel, un rezultat mai mic de 10 puncte pentru CLASI-activitate semnifică afectare tegumentară ușoară, un scor cuprins între 10-20 de puncte – afectare cutanată moderată și un scor ≥ 21 de puncte – afectare severă [192]. Pentru pacienții incluși în studiu, am separat afectarea cutanată prin CLASI la prima etapă de tratament și după 12 luni. Rezultatele au fost prezentate în figura 4.8.

modificarea gradului de afectare tegumentară, de la moderat sau sever la afectare ușoară, pentru majoritatea pacienților.

Așadar, rezultatele prezentate dictează necesitatea individualizării tratamentului, inclusiv în funcție de afectarea cutanată prin CLASI. În acest context, am considerat oportun să prezentăm cazul unei paciente cu LES și implicare cutanată activă severă, care a fost monitorizată timp de 12 luni.

Caz clinic nr.2

Pacienta M.C., 39 de ani, s-a adresat pentru consultație la reumatolog în mai 2015, având bilet de trimitere de la medicul de familie. La momentul consultului medical specializat, pacienta acuza erupții de față și membrele superioare, cădere recentă a părului și erupții ale mucoasei bucale.

Anamnestical bolii: primele semne ale bolii au apărut în martie 2014, sub formă de erupție de tip eritematos la nivelul brațelor, subfebrilitate, artralгии, motiv pentru care s-a adresat la medicul de familie. A fost efectuat examenul general al sângelui care a evidențiat anemie și leucopenie, în sumarul urinei – prezența eritrocituriei și proteinuriei selective. Testele imunologice specifice au confirmat ANA>1 :160 și anti-ADNdc 2334 U/ml, ceea ce a permis confirmarea diagnosticului de LES prin 7 criterii SLICC, 2012. Tratamentul de fond administrat: GCS în doză de 10 mg/prednisolon/echivalent pe zi, aspirină - 75 mg/zi, cure lunare de clexane 0,4 ml s/c și preparate de calciu.

Anamnestical vieții: din datele prezentate, am constatat că pacienta este locuitor urban, angajată pe normă întreagă. Dintre factorii de risc identificați, au fost menționați: expunerea la stres psihoemoțional, prezența LES la sora pacientei.

Examenul obiectiv: stare generală de gravitate medie, atitudine activă, constituție normostenică, IMC – 27,2 kg/m², tegumente roz-pale cu erupții malare eritematoase, erupții maculopapulare eritematoase pe brațe, alopecie difuză non-cicatriceală, ulcerații bucale și livedo reticularis pe membrele inferioare. Temperatura în fosa axilară: 37,2°C. Ganglionii limfatici periferici - nepalpabili. Edeme periferice absente. Examenul cardiopulmonar, digestiv și renourinar nu a înregistrat modificări patologice. Semnele vitale: FCC 86 b/min, TA – 122/86 mmHg. Sistemul musculoscheletal: NAT-0, NAD-0, mialgii difuze. Aparatul urogenital fără patologie. Sistemul nervos central: conștiința clară, orientarea temporo-spațială păstrată, deficit senzitivomotor absent.

Examenul paraclinic efectuat la prima vizită s-a notat prin VSH crescut 60 mm/h, Ac anti-ANDdc 2218 U/ml (norma < 15 U/ml), iar fracția liberă a complementului C3 joasă (0,77 mg/l). Analiza generală a sângelui și a urinei a fost în limitele normei, iar examenul biochimic al sângelui nu s-a remarcat prin devieri patologice.

Rezultatul aplicării instrumentelor clinice: SLEDAI a fost de 10 puncte (în baza afectării cutanate, creșterii Ac anti-ADN și scăderea C3), iar SLAM a fost de 13 puncte, astfel activitatea maladiei a fost considerată înaltă prin ambele instrumente. Indicele de lezare SLICC/ACR IL a fost de 0 puncte. Evaluarea de către pacientă PGA a fost de 50 mm, iar MDGA 72 mm, ceea ce semnifică că pacienta și-a subapreciat starea sa globală.

Afectarea cutanată cercetată prin CLASI a demonstrat un scor de activitate CLASI-A de 21 de puncte, interpretat drept scor foarte înalt, atunci când scorul de lezare CLASI-L a fost egal cu un punct. Calitatea vieții prin SF-8 a fost diminuată doar prin componentul fizic (32,8 puncte), componentul mental fiind comparabil cu media din populația generală (54,1 puncte).

Rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice și aplicarea instrumentelor validate a permis stabilirea diagnosticului de: Lupus eritematos sistemic, evoluție subacută, activitate înaltă SLEDAI - 10 puncte, SLAM - 13 puncte, SLICC/ACR IL - 0 puncte, cu afectarea tegumentelor (eritem malar, eritem lupic maculopapular, alopecie difuză non-cicatriceală, ulcerații bucale), a vaselor (livedo reticularis), articulațiilor (artralgii și artrite), rinichilor (glomerulonefrită lupică), sistemului hematopoietic (leucopenie).

Tratament: GCS în doză de 10 mg/prednisolon/echivalent pe zi, aspirină 75 mg/zi și cure lunare de clexane 0,4 ml s/c și preparate de calciu.

În continuare, pacienta și-a exprimat acordul informat de a participa în etapa prospectivă a cercetării, în rezultatul randomizării tratamentul de bază a fost suplimentat cu HCQ 400 mg/zi per os.

Pacienta a fost cercetată conform designului studiului la 3,6 și 12 luni. După 12 luni de supraveghere, în mai 2016, parametrii LES au fost următorii: Ac anti-ADN dc a scăzut la 39,7 U/ml, fracțiile libere ale complementului în limitele normei, activitatea maladiei a fost apreciată ca joasă, cu un SLEDAI de 2 puncte și SLAM, respectiv, de 4 puncte, indicele SLICC/ACR DI - 0 puncte.

Afectarea cutanată a înregistrat răspuns pozitiv, indicele CLASI A fiind doar de 2 puncte, atunci când CLASI L a rămas stabil cu un punct (Figura 4.10). Adăugarea HCQ la tratamentul de bază a permis diminuarea dozei de GCS de la 10 la 5 mg/prednisolon/echivalent/zi.



Fig. 4.10. Evoluția afectării cutanate de la T0 la T3 la o pacientă din L₁.

d) Perioada de înrolare, T0 (față, antebraț, scalp)

e) După 12 luni de supraveghere, T3 (față, antebraț, scalp)

Rezumat: cazul prezentat evocă spectrul de influență a unor medicamente de bază în tratamentul individualizat al pacientului cu lupus eritematos sistemic. Astfel, la pacientă a fost constatat LES cu afectarea cutanată, vasculară, renală și hematologică, precum și simptome constituționale la debut. Administrarea tratamentului de fond cu GCS, anticoagulante și antiagregante a înregistrat răspuns terapeutic pozitiv prin afectarea articulară, renală, vasculară, hematologică și a simptomatologiei generale, atunci când afectarea cutanată s-a ameliorat doar după suplimentarea tratamentului cu HCQ în doză calculată recomandată de 400/mg pe zi. Odată cu individualizarea tratamentului, s-a constatat diminuarea activității bolii prin SLAM și SLEDAI, ceea ce a permis scăderea dozei cumulative de GCS de la 10 la 5 mg/prednisolon/echivalent pe zi. Odată cu ameliorarea parametrilor de laborator, activității LES și afectării cutanate prin CLASI, am constatat o ameliorare a calității vieții la 12 luni de

supraveghere de la 32,8 la 47,6 pentru componentul fizic și de la 54,1 până la 59,7 - pentru componentul mental, comparativ cu perioada de înrolare.

O altă fațetă a implicărilor tegumentare la pacienții cu LES este afectarea cutanată prin depigmentări, atrofii/hipertrofii și cicatrizare. Aceste manifestări se includ în indicele CLASI-lezare, de aceea am fost tentați să analizăm dacă administrarea concomitentă a hidroxiclorochinei influențează direct aria și extensia leziunilor cutanate. Pe parcursul cercetării am marcat o diminuare a scorurilor CLASI-lezare în ambele loturi, însă mai important pentru lotul de intervenție, unde componentul lezional a scăzut cu -2,7 puncte ($p > 0,05$) pentru L_1 , versus lotul de control L_0 - numai -0,5 puncte ($p > 0,05$). De notat că schimbarea dinamică a indicelui CLASI-lezare nu a atins pragul de semnificație statistică, ceea ce putem explica prin involuția specifică lentă a leziunilor tegumentare atrofie/hipertrofie, cicatrizare și depigmentare și o perioadă de monitorizare de numai 12 luni.

Conform calculelor relatate, am concluzionat că suplimentarea tratamentului de bază cu hidroxiclorochină de durată ameliorează implicările tegumentare active la pacienții cu LES.

4.6. Aprecierea calității vieții prin instrumentul SF-8 în loturile randomizate

O direcție modernă de apreciere a consecințelor lupusului eritematos sistemic, inclusiv în 3 piloni, pe lângă determinarea indicilor de activitate și lezare, este aprecierea calității vieții. În lucrările noi de referință, s-a stipulat aplicarea pasibilă a altor instrumente de apreciere a calității vieții versus standardul de aur SF-36 [182,193]. Astfel, am fost interesați să folosim un instrument clinic nou fiabil, dar care reflectă atât componentul fizic, cât și cel mental al calității vieții [194].

Determinarea SF-8, indice compozit, reflectă impactul bolii și a tratamentului administrat asupra abilității pacienților de a duce un mod de viață obișnuit, ceea ce se transpune în nivelul de bunăstare fizică și mentală. În acest fel, ne-am propus să apreciem dinamica calității vieții în loturile supuse randomizării pentru a stabili dacă regimurile terapeutice administrate influențează nivelul calității vieții.

Am determinat că componentele indicelui SF-8 (fizic și mental și scorul SF-8 total) au înregistrat valori inferioare mediei din populația generală pe tot parcursul cercetării, media fiind sub 50 de puncte, ceea ce semnifică ca pacienții cu LES suportă povară fizică și mentală semnificativă. Indicii calității vieții nu au notat diferențe semnificative între loturi în perioadele intermediare de cercetare (3 și 6 luni). Paradoxal, în lotul de referință L_0 , valorile indicelui SF-8 fizic au crescut cu 4,8 puncte, atunci când SF-mental a scăzut cu 8,5 puncte ($p < 0,01$). Datele au fost ilustrate în tabelul 4.8.

Tabelul 4.8. Dinamica calității vieții apreciate prin SF-8 în loturile randomizate

	T0	T1	T2	T3	Δ T0–T3
Lot ₀ SF-8 fizic	36,5 ± 6,9	45,5 ± 3,7	41,4 ± 11,0	39,8 ± 6,0	4,8**
Lot ₀ Δ SF-8 fizic	----	10,4*	-4,1	-1,6	
Lot ₁ SF-8 fizic	42,2 ± 9,4	42,0 ± 8,2	42,4 ± 8,9	41,7 ± 12,0	0,3
Lot ₁ Δ SF-8 fizic	----	0,6	0,4	-0,7	
Lot ₀ SF-8 mental	41,1 ± 11,3	40,5 ± 9,6	40,1 ± 14,7	35,2 ± 14,2	-8,5**
Lot ₀ Δ SF-8 mental	----	-3,3	-0,4	-4,9	
Lot ₁ SF-8 mental	47,3 ± 13,7	43,9 ± 12,8	45,2 ± 6,6	40,1 ± 15,2	-4,8
Lot ₁ Δ SF-8 mental	----	-1,8	1,3	-4,3	
Lot ₀ SF-8 total	39,8 ± 7,3	43,0 ± 6,4	40,8 ± 8,6	37,5 ± 9,1	-1,9
Lot ₀ Δ SF-8 total	----	3,6	-2,2	-3,2	
Lot ₁ SF-8 total	41,8 ± 10,1	43,0 ± 8,6	43,9 ± 7,1	41,3 ± 11,7	-2,2
Lot ₁ Δ SF-8 total	----	-0,6	0,9	-2,5	

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

Am făcut o trecere în revistă a literaturii pentru a găsi explicație și raționamentul datelor obținute de noi. Astfel, literatura de specialitate nu dă valoare impactului afectării cutanate asupra calității vieții la pacienții cu LES.

Am notat că variabilele cu impact direct asupra calității vieții la pacienții cu LES au fost fatigabilitatea, fibromialgia, depresia și disfuncția cognitivă, atunci când, odată cu afectarea cutanată, activitatea maladiei și lezarea organică nu au corelat direct cu nivelul calității vieții [153,195,196,197,198].

În baza celor relatate anterior, am stabilit că administrarea hidroxiclorochinei la pacienții cu LES nu a influențat direct calitatea vieții acestora.

4.7. Determinarea indicelui de acutizare SELENA/SLEDAI

Prin prisma obiectivelor trasate, am urmărit răspunsul la tratament prin indicele SELENA/SLEDAI. Conform rezultatelor trialurilor clinice din ultimul deceniu analizate de noi, am sesizat că aplicarea instrumentelor de apreciere a răspunsului la tratament s-a dovedit a fi utilă în determinarea efectului terapeutic la pacienții cu LES. Din acest punct de vedere, am considerat oportun să aplicăm indicele de acutizare SELENA/SLEDAI, care este un instrument clinic elaborat pentru evaluarea episoadelor de acutizare în cursul evoluției lupusului și compară evoluția pacienților în loturile cercetate.

De notat că indicele SELENA/SLEDAI este un instrument validat, care permite atât aprecierea acutizărilor LES, cât și stratificarea lor în acutizări ușoare și severe. Drept variabile de referință pentru aprecierea acutizărilor servesc modificarea scorului SLEDAI peste 3 puncte pentru acutizarea ușoară și peste 12 puncte pentru acutizarea severă. De altfel, creșterea valorii PGA mai mult de 10 mm caracterizează acutizarea ușoară și peste 25 mm - acutizarea severă. Un alt component al SELENA/SLEDAI este instalarea sau agravarea manifestărilor pe sisteme de organe.

Impactul asupra managementului terapeutic a fost dictat de severitatea acutizărilor, astfel, în cazul acutizărilor ușoare s-a recomandat majorarea dozei de GCS, însă nu mai mult de 0.5 mg/kg/zi și/sau adăugarea AINS. Spre deosebire de acutizările ușoare, cele severe au necesitat abordare terapeutică agresivă prin suplimentarea tratamentului cu ciclofosfan, azatioprin, metotrexat și majorarea dozei de GCS peste 0,5 mg/kg/zi și/sau spitalizare [107,186,199].

În cadrul studiului nostru, indicele SELENA/SLEDAI a fost aplicat la T2 (6 luni) și T3 (12 luni). Datele acumulate evocă diferențe clare între rata și severitatea acutizărilor în loturile randomizate. Astfel, în lotul de referință L₀, după 6 luni de supraveghere, 14 pacienți au avut acutizare ușoară și 6 – acutizare severă. După 12 luni, am constatat că în lotul de referință 12 pacienți au avut acutizare ușoară și, respectiv, 4 - acutizare severă.

Spre deosebire de L₀, în lotul de tratament L₁, rata acutizărilor a fost semnificativ ($p < 0,05$) mai mică, așadar, la 6 luni 8 pacienți au cumulat scorul SELENA/SLEDAI sugestiv pentru acutizare ușoară și doar un pacient a manifestat acutizare severă. După 12 luni de supraveghere, în lotul L₁, am înregistrat 10 acutizări ușoare și nici un pacient nu a fost identificat cu acutizare severă.

Rezultatele au fost sistematizate și reprezentate grafic în figura 4.11.

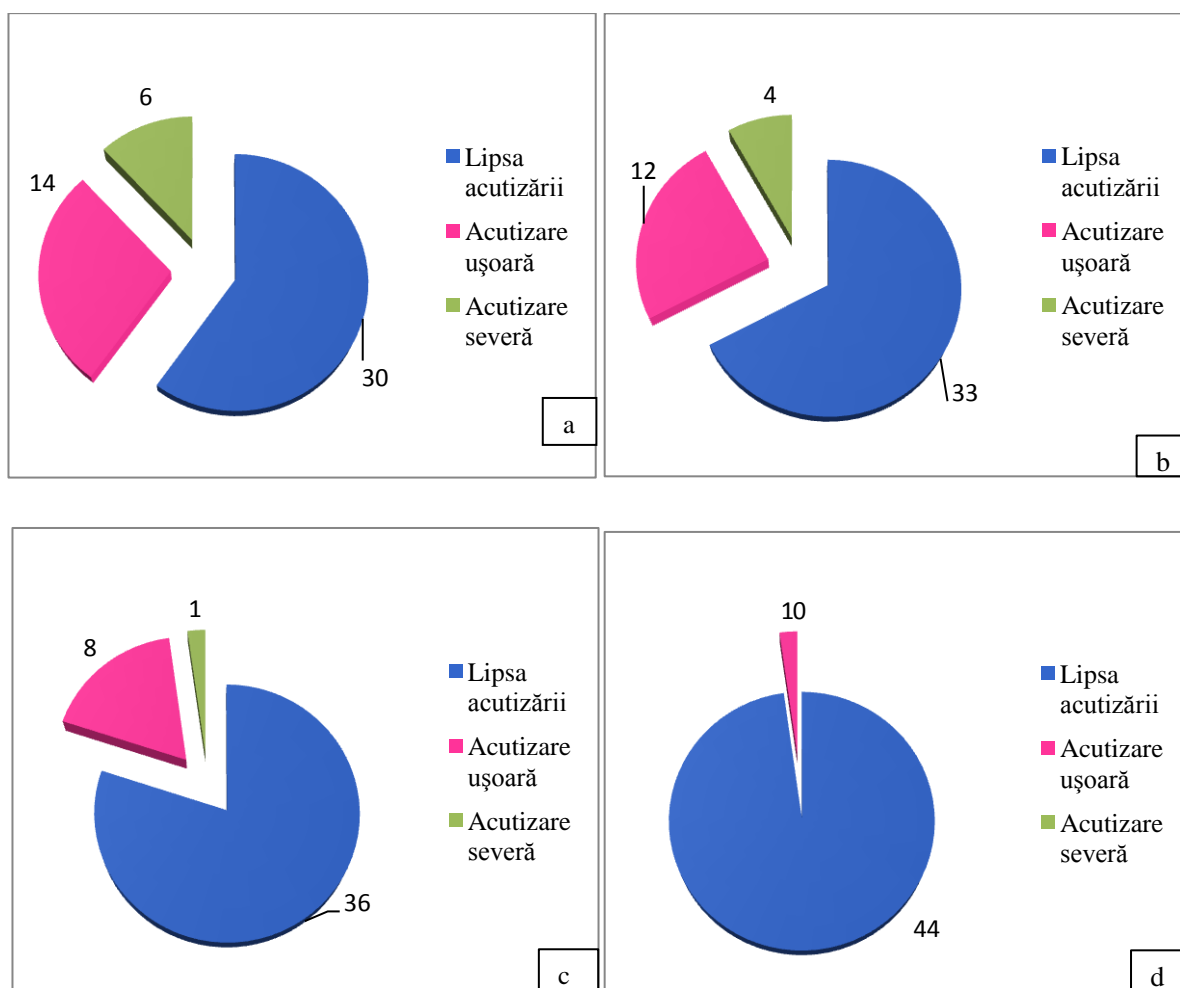


Fig. 4.11. Categorisirea afectării cutanate prin SELENA/SLEDAI la T2 și T3 în loturile supuse randomizării (nr. cazuri).

- a) SELENA/SLEDAI T2 pentru L₀
- b) SELENA/SLEDAI la T3 pentru L₀
- c) SELENA/SLEDAI la T2 pentru L₁
- d) SELENA/SLEDAI la T3 pentru L₁

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 4.9. 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 L_1 versus lotul de control L_0 , 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, deoarece acestea presupun modificarea strategiei terapeutice, a spitalizării neplanificate și, pe durata maladei, apariția modificărilor ireversibile de organ [200]. În modul acesta, am identificat că pacienții, care au suplimentat tratamentul de bază cu hidroxiclorochină (L_1), au manifestat un risc relativ 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 L_1 , 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.

Analiza regimurilor terapeutice relevă diferențe clare între abordarea pacienților din loturile de cercetare. 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 L_0 , a fost inițiată terapie cu citostatice (CYC), concomitent, nici un pacient din lotul de cercetare L_1 nu a necesitat tratament de novo cu citostatice. De remarcat că un pacient din L_0 , după perioada T2, a avut indicații de terapie biologică din cauza acutizării severe a LES prin glomerulonefrită lupică, de aceea, am considerat necesară retragerea subiectului din

cercetare pentru a asigura comparabilitatea loturilor (terapia biologică nu a fost disponibilă în măsură egală pentru toți pacienții incluși în cercetare, din cauza costurilor înalte). 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 GCS, opțiune terapeutică în caz de acutizări importante, a fost administrată la 10 pacienți din L₀ și doar unui pacient din L₁.

Managementul pacienților din cercetare a fost ilustrat în tabelul 4.10.

Tabelul 4.10. Managementul terapeutic al pacienților pe parcursul a 12 luni de supraveghere

	Lotul de referință L ₀	Lotul de cercetare 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

Odată cu modificarea schemei terapeutice și suplimentarea tratamentului medicamentos cu remedii citostatice sau majorarea dozei de GCS, se măresc și costurile maladiei, fapt evident în special în cazul spitalizărilor neplanificate, atunci când acestea se ridică până la o doime din costurile directe ale bolii [201,202]. De aceea, 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). Am confruntat datele noastre cu datele publicate în literatură și am sesizat că frecvența spitalizărilor raportată variază în limite largi, de la 11% la 80,0%, fapt explicat prin designul diferit al studiilor și definiția cazului de spitalizare [195].

Pentru pacienții noștri, cauzele spitalizării au fost reflectate conform indicațiilor, atunci când motivele pentru internarea neplanificată au fost acutizările severe, inclusiv nefrita lupică, evenimentele trombotice, precum complicațiile sindromului antifosfolipidic secundar și complicațiile infecțioase severe.

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.

Tabelul 4.10. Dozele medii cumulative de GCS în loturile randomizate (T0, T1, T2, T3)

	T0	T1	T2	T3	$\Delta T0-T3$
Lotul de referință L ₀					
Doza medie cumulativă, mg	12,6 ± 11,9	15,3 ± 13,7	17,4 ± 15,8	13,2 ± 16,7	+0,65*
Lotul de intervenție L ₁					
Doza medie cumulativă, mg	10,0 ± 7,8	13,3 ± 11,7	6,9 ± 3,6	6,6 ± 5,6	-3,4*

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

După cum am menționat în tabelul 4.10, dozele medii cumulative de GCS au suportat modificări de parcursul a 12 luni de cercetare. În lotul de control, am constatat majorarea dozelor de GCS în luna a șasea (preponderent din cauza pulsterapie cu GCS), cu o scădere ulterioară în luna a douăsprezecea. 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).

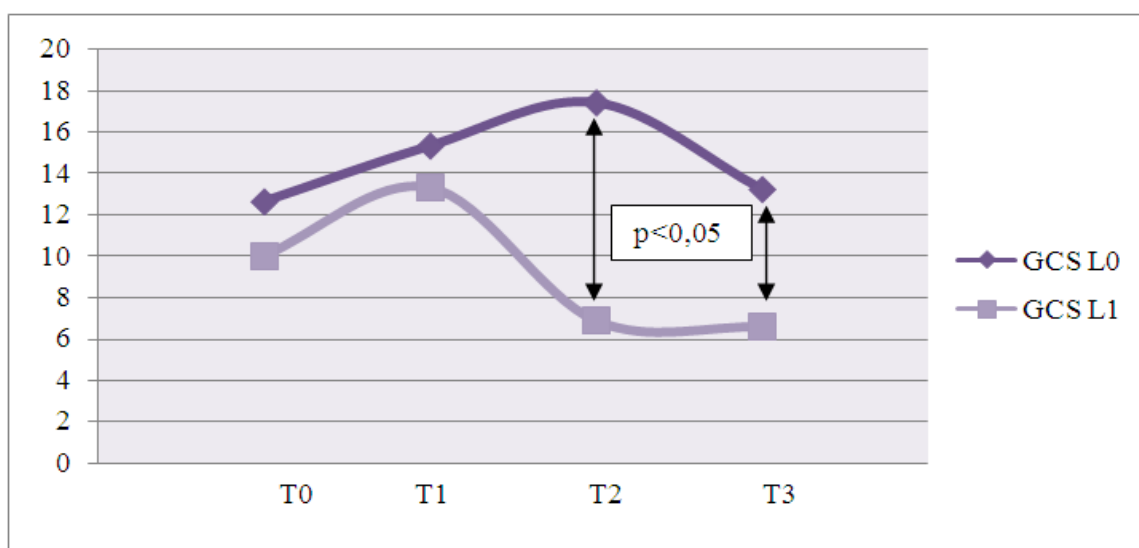


Fig. 4.12. Evoluția dozelor de GCS pe parcursul T0-T3.

După cum este ilustrat în figura de mai sus, dozele medii cumulative de GCS au fost comparabile între loturi în primele 3 luni de supraveghere (T0-T1). Peste 6 luni de supraveghere, însă, am înregistrat diminuarea dozelor pentru lotul de cercetare L₁ și această tendință s-a păstrat pe parcursul următoarelor luni (T2-T3). La sfârșitul cercetării, pacienții din loturi au avut doze medii cumulative de GCS de $13,2 \pm 16,7$ și $6,6 \pm 5,6$ mg/zi ($p < 0,01$). Scăderea dozelor medii cumulative de GCS a fost în concordanță cu principiile EULAR treat-to-target, stipulate în 2014 de către grupul de lucru condus de prof. Mathias Shneider, care prevede că tratamentul de întreținere a LES trebuie să țintească doze de GCS minime pentru controlul activității bolii [28].

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 4.11.

Tabelul 4.11. 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 [203], și, în consecință, nu au fost înregistrate cazuri de modificări caracteristice pentru toxicitatea retiniană a hidroxiclороchinei. 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 hidroxiclorochinei și citoliză hepatică la un pacient din L₀, explicată prin administrarea azatioprinei.

4.8. Concluzii la capitolul 4

1. 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 și regimul terapeutic. La evaluarea afectării cutanate prin CLASI și aprecierea calității vieții prin SF-8, nu am constatat diferențe semnificative între L₀ și L₁ (p>0,05).

2. Evaluarea activității LES prin SLEDAI ne-a permis să constatăm o diminuare a acestui indice de -7,7 puncte, în lotul L₁, atunci când în lotul L₀ activitatea maladiei a scăzut doar cu 2,9 puncte (p<0,05). Calcularea indicelui SLAM a demonstrat că pe parcursul a 12 luni de supraveghere, activitatea bolii a scăzut cu -5,1 puncte în L₀ și cu -6,6 puncte în lotul pacienților tratați cu hidroxiclorochină L₁, semnificativ mai mult în lotul L₁ (p<0,001). Odată cu activitatea maladiei, am sesizat o scădere a indicilor paraclinici VSH și anti-ADNdc în lotul L₁ față de L₀ (Δ VSH L₀ -7,4 vs L₁ -11,3 mm/h; Δ anti-ADN 16,8 dc L₀ vs L₁ -115,3 u/ml).

3. Am constatat o diminuare semnificativă a CLASI-activitate în L₁ de la 5,7 ± 6,1 puncte la etapa inițială la 2,8 ± 2,1 puncte după 12 luni, Δ CLASI-activitate a constituit -4,8 puncte, p<0,001. Pentru L₀, CLASI-activitate a diminuat cu -1,9 puncte (p>0,05). Indicele CLASI-lezare a scăzut în ambele loturi (-0,5 pentru L₀ și -2,7 pentru L₁) fără diferențe statistice semnificative (p>0,05).

4. Am determinat că toate componentele indicelui SF-8 (fizic, mental și SF-8 total) au înregistrat valori mai joase față de media din populația generală pe tot parcursul cercetării. Totodată, indicii calității vieții nu au notat diferențe semnificative între loturi în perioadele intermediare de cercetare (3, 6 și 12 luni). La pacienții tratați cu hidroxiclorochină L₁ nu am determinat diferențe între SF-8 de la T0 la T3, atunci când în lotul L₀, valorile indicelui SF-8 fizic s-a îmbunătățit cu 4,8 puncte, iar SF-mental a scăzut cu -8,5 puncte (p<0,01).

5. Analiza frecvenței și severității acutizărilor prin SELENA/SLEDAI a notat diferențe semnificative între loturi. Astfel, pe parcursul perioadei de supraveghere (12 luni), per total, pentru L₀ au fost înregistrate 36 de cazuri de acutizare, inclusiv 10 severe față de L₁ cu 18 acutizări, dintre care doar una severă (p<0,05). Riscul relativ pentru acutizare la pacienții din L₁ față de lotul de control L₀, estimat la 6 luni, a fost de RR=0,5, IC 95% 0,25 la 0,98, iar la 12 luni RR=0,49, IC 95% 0,25 la 0,94.

6. Evoluția activității LES în loturi a influențat regimul terapeutic în așa mod, încât doar în lotul de cercetare L₁ dozele cumulative de GCS au fost diminuate de la T0 la T1 cu -3,4 mg/zi, iar rata spitalizărilor pentru agravarea LES a fost semnificativ mai mică în L₁ (18% pentru L₀ și 2,2% pentru L₁, p<0,05).

7. 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.

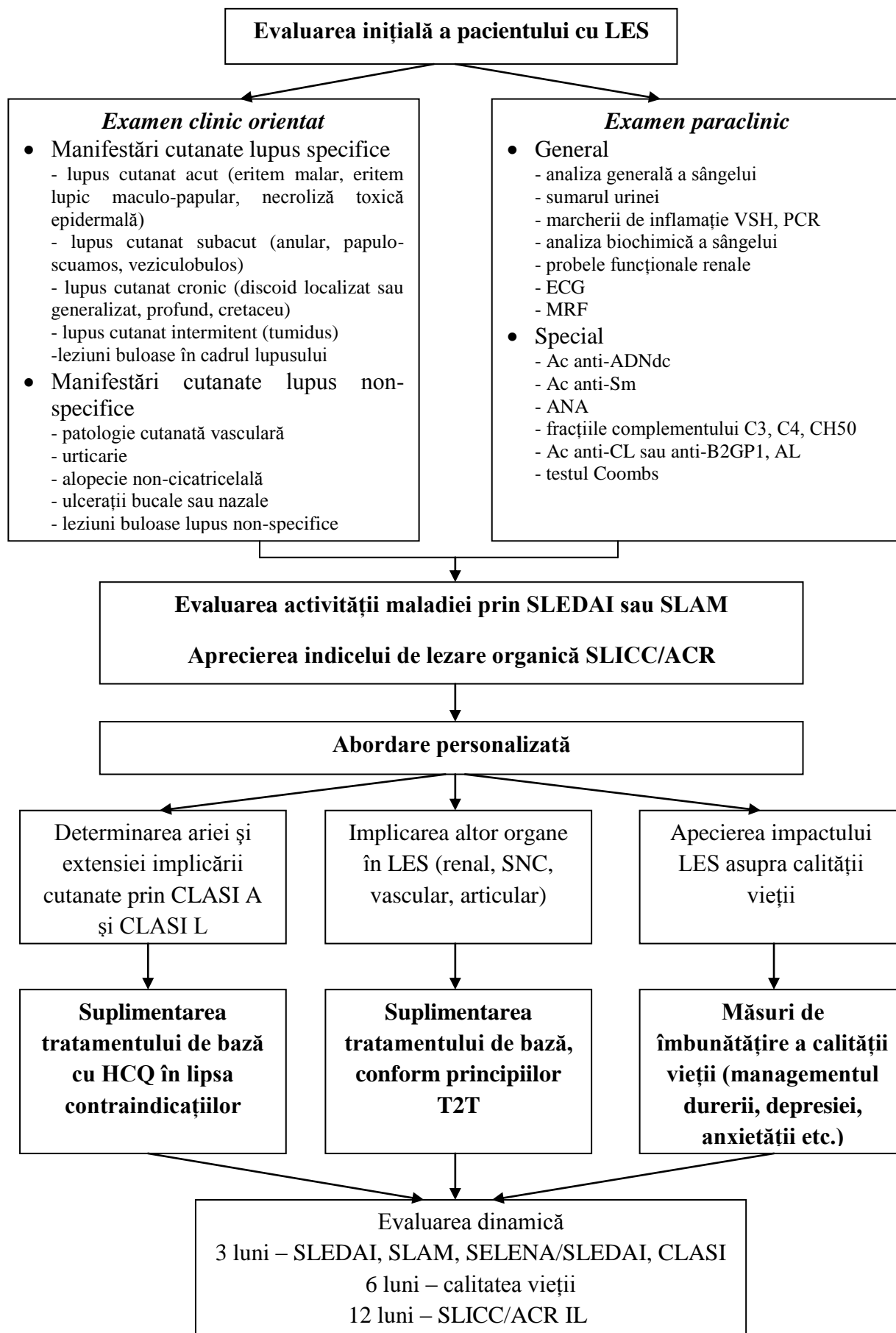


Fig.4.13. Algoritm de management al pacientului cu LES și afectare cutanată.

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 LES și implicare cutanată, 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. Somers E., 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.
3. 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.
4. Anuarul Statistic al Republicii Moldova. Chişinău: 2015, 196 p.
5. Ionescu R. Esentialul în Reumatologie, ediția a 2-a. Bucureşti: Almateea, 2007, 680 p.
6. Gropa L. Compendiu de reumatologie. Chişinău: Tipografia Sirius, 2009, 152 p.
7. Cojocaru M., et al. Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In: Mædica, 2011, vol. 6, p. 330-336.
8. Sadovici-Bobeică V. Afectarea sistemului digestiv la pacienții cu lupus eritematos sistemic. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2016, vol. 68, p. 25-29.
9. Mazur M. Lupusul eritematos sistemic. Ghid esențial. Chişinău: Prut internațional, 2011, 163 p.
10. Sadovici V., et al. L'effet de l'Hydroxychloroquine sur les manifestation cutanées chez les patients avec Lupus Érythémateux Sistemique. In: Archives of the Balkan Medical Union. The Official Journal of the Balkan Medical Union, 2013, vol. 48, supl. 3, p. 338-340.
11. Uva L., et al. Cutaneous Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In: Autoimmune Diseases, 2012, vol. 2012, p.1-15.
12. Kumar A., Ghosh A. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus in a tertiary referral center. In: Indian J Dermatol, 2009, vol. 54, p. 132-136.
13. Pons-Estel B., et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". In: Medicine (Baltimore), 2004, vol. 83, p. 1-17.
14. Pons-Estel G., 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.

15. Kuhn A., Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. In: *Journal of Autoimmunity*, 2014, vol. 48, p. 14-19.
16. 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.
17. Zeevi R., et al. Skin lesions: An indicator of disease activity in SLE? In: *Lupus*, 2001, vol. 10, p. 364–367.
18. Petri M. Dermatologic lupus: Hopkins Lupus Cohort. In: *Semin Cutan Med Surg*, 1998, vol. 17, p. 219–227.
19. Gladman D., et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. In: *J Rheumatol*, 2003, vol. 30, p. 1955–1959.
20. Verma S., 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.
21. Sadovici-Bobeică V., et al. Quality of life in patients with SLE and cutaneous involvement. În: *Annals of rheumatic diseases*, 2016, vol. 75, suppl. 2; AB0521.
22. Hale E., et al. 'Concealing the evidence': the importance of appearance concerns for patients with systemic lupus erythematosus. In: *Lupus*, 2006, vol. 15, p. 532–540.
23. 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.
24. Sadovici-Bobeică V., et al. The burden of systemic lupus erythematosus on patient's occupational activities. În: *Annals of rheumatic diseases*, 2016, vol. 75, suppl. 2; AB1054.
25. Bickers D., 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.
26. Meacock R., Dale N., Harrison M. The humanistic and economic burden of systemic lupus erythematosus : a systematic review. In: *Pharmacoeconomics*, 2013, vol. 31, p. 49-61.
27. Carter E., Barr S., Clarke A. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. In: *Nat Rev Rheumatol.*, 2016, vol.12, p. 605-620.
28. Van Vollenhoven R., 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.

29. Pons-Estel G., et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. In: *Semin Arthritis Rheum*, 2010, vol. 39, p. 257-268.
30. Borchers A., et al. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. In: *Autoimmun Rev*, 2010, vol. 9, p. 277-287.
31. Rees F., et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. In: *Ann Rheum Dis*, 2016, vol. 75, p. 136-141.
32. Danchenko N., Satia J., Anthony M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. In: *Lupus*, 2006, vol. 15, p. 308-318.
33. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2002, vol. 16, p. 847.
34. Jakes R., et al. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. In: *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, vol. 64, suppl. 2, p. 159-168.
35. Alonso M., et al. Sex differences in patients with systemic lupus erythematosus from Northwest Spain. In: *Rheumatol Int.*, 2014, vol.34, p. 11-24.
36. Crosslin K., Wiginton K. Sex differences in disease severity among patients with systemic lupus erythematosus. In: *Gend Med*, 2011, vol. 8, p. 365-371.
37. Alonso M., et al. Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study. In: *Medicine (Baltimore)*, 2011, vol. 90, p. 350-358.
38. Bertias G., Cervera R., Boumpas T. Systemic lupus erythematosus: Pathogenesis and clinical features. In: *EULAR textbook on Rheumatic Diseases*, 2012, p. 477-481.
Burgos PI., Alarcón GS. Late-onset Lupus: Facts and Fiction. In: *Future Rheumatol*, 2008, vol. 3, p. 351-356.
39. Stefanidou S., et al. Clinical expression and course in patients with late onset systemic lupus erythematosus. In: *Hippokratia*, 2013, vol. 17, p. 153-156.
40. Rovenský J., Tuchynová A. Systemic lupus erythematosus in the elderly. In: *Autoimmun Rev*, 2008, vol. 7, p. 235-239.
41. Mina R., Brunner H. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis Res Ther*, 2013, vol. 21, p. 218.
42. Mazur-Nicorici L., Sadovici V., et al. The outcomes of systemic lupus erythematosus triggered in children and adolescents. In: *Annals of rheumatic diseases*, 2015, vol. 74, suppl. 2; 1096 (AB0587).

43. Livingston B., Bonner A., Pope J. Differences in autoantibody profiles and disease activity and damage scores between childhood - and adult-onset systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. In: *Semin Arthritis Rheum*, 2012, vol. 42, p. 271-280.
44. Livingston B., Bonner A., Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. In: *Lupus*, 2011, vol. 20, p. 1345-1355.
45. Rekvig O., Van der Vlag J. The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: still not resolved. In: *Semin Immunopathol*, 2014, vol. 36, p. 301-311.
46. Mok C., Lau C. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: *Journal of Clinical Pathology*, 2003, vol. 56, p. 481-490.
47. Pathak S., Mohan C. Cellular and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus: lessons from animal models. In: *Arthritis Research & Therapy*, 2011, vol. 13, p. 241.
48. Marks S., Tullus K. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. In: *Pediatr Nephrol*, 2012, vol. 27, p. 1855-1868.
49. Rönnblom L., Pascual V. The innate immune system in SLE: type I interferons and dendritic cells. In: *Lupus*, 2008, vol. 17, p. 394-399.
50. Klippel J. *Primer on the rheumatic diseases*. 11th ed. Georgia, USA: Arthritis Foundation, 1997, p. 246–251.
51. Walport M., Davies K., Botto M. C1q and systemic lupus erythematosus. In: *Immunobiology*, 1998, vol. 199, p. 265–85.
52. Ramos P., et al. Genetic Factors Predisposing to Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. In: *Seminars in nephrology*, 2010, vol. 30, p. 164-176.
53. Mohan C., Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. In: *Nat Rev Nephrol*, 2015, vol. 11, p. 329-341.
54. Criswell L. Genome-wide association studies of SLE. What do these studies tell us about disease mechanisms in lupus? In: *EULAR textbook on Rheumatic Diseases*, 2012, 1302 p.
55. Grimaldi C. Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells. In: *Curr Opin Rheumatol*, 2006, vol. 18, p. 456-461.
56. Cutolo M., et al. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. In: *Lupus*, 2004, vol. 13, p. 635-638.
57. Petri M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. In: *Lupus*, 2008, vol. 17, p. 412-415.

58. Zen M., et al. Hormones, immune response, and pregnancy in healthy women and SLE patients. In: *Swiss Med Wkly*, 2010, vol. 3, p.187-201.
59. Sarzi-Puttini P., et al. Environment and systemic lupus erythematosus: an overview. In: *Autoimmunity*, 2005, vol. 38, p. 465-472.
60. Oke V., Wahren-Herlenius M. Cutaneous lupus erythematosus: clinical aspects and molecular pathogenesis. In: *J Intern Med*, 2013, vol. 273, p. 544-554.
61. Werth V. Cutaneous lupus: insights into pathogenesis and disease classification. In: *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2007, vol. 65, p. 200-204.
62. Achtman J., Werth V. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. In: *Arthritis Research & Therapy*, 2015, vol. 17, p.182.
63. Robinson E., Werth V. The role of cytokines in the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. In: *Cytokine*, 2015, vol. 73, p. 326-334.
64. Клюквина Н. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения. In: *Современная ревматология*, 2011, vo. 4, p. 25-30.
65. Клюквина Н., Насонов Е. Особенности клинических и лабораторных проявлений системной красной волчанки. In: *Современная ревматология*, 2012, vol. 4, p. 40-51.
66. Aggarwal R., et al. Distinctions Between Diagnostic and Classification Criteria?. In: *Arthritis Care & Research*. ,2015, vol. 67, p. 891-897.
67. Sebastiani G., et al. The Importance of an Early Diagnosis in Systemic Lupus Erythematosus. In: *Isr Med Assoc J*, 2016, vol. 18, p. 212-215.
68. Sebastiani G., et al. Early Lupus Project - A multicentre Italian study on systemic lupus erythematosus of recent onset. In: *Lupus*, 2015, vol. 24, p. 1276-1282.
69. Johnson S., et al. Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties. In: *Arthritis Rheum*, 2007, vol. 57, p. 1119-1133.
70. Felson D., Anderson JJ. Methodological and statistical approaches to criteria development in rheumatic diseases. In: *Baillieres Clin Rheumatol*, 1995, vol. 9, p. 253-266.
71. Cohen A., et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. In: *Bull Rheum Dis*, 1971, vol. 21, p. 643-648.
72. Fries J., Siegel R. Testing the "preliminary criteria for classification of SLE". In: *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1973, vol. 32, p. 171-177.
73. Tan E., et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis Rheum*, 1982, vol. 25, p. 1271-1277.

74. Harris E., et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. In: *Lancet*, 1983, vol. 26, p. 1211-1214.
75. Alarcón-Segovia D., et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. In: *Medicine (Baltimore)*, 1989 Nov, vol.68, p. 353-65.
76. Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis Rheum*, 1997, vol.40, 1725 p.
77. Petri M. Review of Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. In: *Rheum Dis Clin North Am*, 2005, vol. 31, p. 245-254.
78. Petri M., Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. In: *Lupus*, 2004, vol. 13, p. 829–837.
79. Yu C., Chang C., Zhang J. Immunologic and genetic considerations of cutaneous lupus erythematosus: a comprehensive review. In: *J Autoimmun*, 2013, vol. 41, p. 34-45.
80. Inês L., et al. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. In: *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, vol. 67, p. 1180-1185.
81. Amezcu-Guerra L., et al. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics and the 1997 American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus in a real-life scenario. In: *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, vol. 67, p. 437-441.
82. Tiao J., et al. Using the American College of Rheumatology (ACR) and Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) criteria to determine the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE). In: *J Am Acad Dermatol*, 2016, vol. 74, p. 862-869.
83. Cardinali C., et al. The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus--the Italian experience. In: *Lupus*, 2000, vol. 9, p. 417-423.
84. Vera-Recabarren M., et al. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients. In: *Br J Dermatol*, 2010, vol. 162, p. 91-101.
85. Albrecht J., et al. Dermatology position paper on the revision of the 1982 ACR criteria for systemic lupus erythematosus. In: *Lupus*, 2004, vol. 13, p. 839-49.

86. Alarcón G., et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. LUPus in MINority populations: NATURE vs. NURture. *Lupus*. 1999; 8(3):197-209.
87. Wallace D., Hahn BH. *Duboi's lupus erythematosus 7th edition*. Lippincott williams & wilkins. 2007, 1414 p.
88. Deng GM., Tsokos GC. Pathogenesis and targeted treatment of skin injury in SLE. In: *Nat Rev Rheumatol*, 2015, vol. 11, p. 663-669.
89. Privette ED., Werth VP. Update on pathogenesis and treatment of CLE. In: *Curr Opin Rheumatol*, 2013, vol. 25, p. 584-590.
90. Zahn S., et al. Ultraviolet light protection by a sunscreen prevents interferon-driven skin inflammation in cutaneous lupus erythematosus. In: *Exp Dermatol*, 2014, vol. 23, p. 516-518.
91. Kuhn A., et al. Photoprovocation in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter study evaluating a standardized protocol. In: *J Invest Dermatol*, 2011, vol.131, p. 1622-1630.
92. Kuhn A., Wenzel J, Weyd H. Photosensitivity, apoptosis, and cytokines in the pathogenesis of lupus erythematosus: a critical review. In: *Clin Rev Allergy Immunol*, 2014, vol. 47, p. 148-162.
93. Yu C., Gershwin ME., Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. In: *J Autoimmun*, 2014, vol. 48, p.10-13.
94. Crowson A., Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. In: *J Cutan Pathol*, 2001, vol. 28, p. 1-23.
95. Tsokos G. Systemic lupus erythematosus. In: *N Engl J Med*, 2011, vol. 365, p. 2110-2121.
96. Moulton V., Tsokos G. T cell signaling abnormalities contribute to aberrant immune cell function and autoimmunity. In: *J Clin Invest*, 2015, vol. 125, p. 2220-2227.
97. Shi Z., et al. Association of anti-acidic ribosomal protein P0 and anti-galectin 3 antibodies with the development of skin lesions in systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis Rheumatol*, 2015, vol. 67, p. 193-203.
98. Oke V., et al. High Ro52 expression in spontaneous and UV-induced cutaneous inflammation. In: *J Invest Dermatol*, 2009, vol. 129, p. 2000-2010.
99. Zampieri S., et al. Tumour necrosis factor α is expressed in refractory skin lesions from patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. In: *Ann Rheum Dis*, 2006, vol. 65, p. 545–548.

100. Kuhn A., Ruyicka T. Classification of Cutaneous Lupus. In: Cutaneous Lupus Erythematosus. Heidelberg: Springer, 2004, p. 53-58.
101. Giulliam J., Sontheimer R. Skin manifestations of SLE. In: Clin rheum Dis, 1982, vol. 8, p. 207-218.
102. Sadovici-Bobeică V. Afectarea cutanată în lupusul eritematos sistemic: clasificare și instrumente de diagnostic. În: Arta Medica. Chișinău, Moldova, 2016, vol. 1 (58), p. 11-14. Williams HC. Is a simple generic index of dermatologic disease severity an attainable goal? In: Arch Dermatol, 1997, vol. 133, p. 1451-1452.
103. Faust H., et al. Reliability testing of the dermatology index of disease severity (DIDS). An index for staging the severity of cutaneous inflammatory disease. In: Arch Dermatol, 1997, vol.133, p. 1443-1448.
104. Parodi A., et al. Measuring the activity of the disease in patients with cutaneous lupus erythematosus. In: Br J Dermatol, 2000, vol. 142, p. 457-460.
105. Thanou A., et al. Which outcome measures in SLE clinical trials best reflect medical judgment? In: Lupus Sci Med, 2014, vol. 1(1):e000005.
106. Griffiths B., Mosca M., Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. In: Best Pract Res Clin Rheumatol, 2005, vol. 19, p. 685-708.
107. Mikdashi J., Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. In: Arthritis Research & Therapy, 2015, vol. 17, p. 2-10.
108. Lam GK., Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. In: Clin Exp Rheumatol, 2005, vol. 23, suppl. 39, S120-32.
109. Albrecht J., et al. The CLASI (Cutaneous LE Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. In: The Journal of investigative dermatology, 2005, vol. 125, p. 889-894.
110. Bonilla-Martinez Z., et al. The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. In: Arch Dermatol, 2008, vol. 144, p. 173-80.
111. Krathen M., 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.

112. Klein R., et al. Development of the CLASI as a tool to measure disease severity and responsiveness to therapy in cutaneous lupus erythematosus. In: *Arch Dermatol*, 2011, vol. 147, p. 203-208.
113. Jolly M., et al, PLUS group. Quality of life in systemic lupus erythematosus: description in a cohort of French patients and association with blood hydroxychloroquine levels. In: *Lupus*, 2016, vol. 25, p.735–740.
114. Patsinakidis N., et al. Cutaneous characteristics and association with antinuclear antibodies in 402 patients with different subtypes of lupus erythematosus. In: *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016. [Epub ahead of print].
115. Böckle B., Stanarevic G., Sepp N. Detection of Ro/SS-A antibodies in lupus erythematosus: what does it mean for the dermatologist? In: *J Am Acad Dermatol*, 2013, vol. 68, p. 385-94.
116. Moura Filho J., et al. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. In: *An Bras Dermatol*, 2014, vol. 89, p. 118–125.
117. Nischal U., Nischal K., Khopkar U. Techniques of Skin Biopsy and Practical Considerations. In: *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 2008, vol. 1, p. 107-111.
118. Crowson A., Magro C. Cutaneous histopathology of lupus erythematosus. In: *Diagn Histopathol*, 2009, vol. 15, p. 157–185.
119. Walling H., Sontheimer R. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. In: *Am J Clin Dermatol*, 2009, vol. 10, p. 365-381.
120. Mysorekar V., et al. Role of direct immunofluorescence in dermatological disorders. In: *Indian Dermatol Online J*, 2015, vol. 6, p. 172-180.
121. Elbendary A., et al. Specificity of granular IgM deposition in folliculosebaceous units and sweat gland apparatus in direct immunofluorescence (DIF) of lupus erythematosus. In: *J Am Acad Dermatol*, 2016, vol. 75, p. 404-409.
122. Gangaram H., et al. Lupus band test in systemic lupus erythematosus. In: *Med J Malaysia*, 2004, vol. 59, p. 638-648.
123. Zecević R., Pavlović M., Stefanović D. Lupus band test and disease activity in systemic lupus erythematosus: does it still matter? In: *Clin Exp Dermatol*, 2006, vol. 31, p. 358-60.
124. 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.
125. Schur P., Massarotti E. *Lupus Erythematosus: Clinical Evaluation and Treatment*. New York: Springer, 2012, p. 62

126. Mok C., et al. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. In: *Arthritis Rheum*, 2011, vol. 63, p. 1182-1189.
127. Mallavarapu R., Edwin W. The History of Lupus Erythematosus. In: *South Med J*, 2007, vol. 100, p. 896-898.
128. Yildirim-Toruner C., Diamond B. Current and Novel Therapeutics in Treatment of SLE. In: *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2011, vol. 127, p. 303-314.
129. Dougados M., et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. In: *Ann Rheum Dis*, 2004, vol. 63, p. 1172–1176.
130. Muangchan C., et al. Treatment Algorithms in Systemic Lupus Erythematosus. In: *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, vol. 67, p. 1237-1245.
131. Xiong W., Lahita R. Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus. In: *Nat Rev Rheumatol*, 2014, vol. 10, p. 97-107.
132. Bertias 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.
133. Wallace D. The history of antimalarials. In: *Lupus*, 1996, vol.5, suppl 1:S2–3.
134. Hejazi E., Werth V. Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. In: *Am J Clin Dermatol*, 2016 Apr;17(2):135-46.
135. Chang A., Piette E., Foering K. Response to antimalarial agents in cutaneous lupus erythematosus: a prospective analysis. In: *Arch Dermatol*, 2011 Nov; 147(11):1261-7.
136. Cavazzana I., Sala R., Bazzani C. et al. Treatment of lupus skin involvement with quinacrine and hydroxychloroquine. In: *Lupus*, 2009 Jul; 18(8):735-9.
137. Yokogawa N., Tanikawa A., Amagai M. et al. Response to hydroxychloroquine in Japanese patients with lupus-related skin disease using the cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index (CLASI). In: *Mod Rheumatol*, 2013 Mar; 23(2):318-22.
138. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulphate in systemic lupus erythematosus. In: *N Engl J Med*, 1991, vol. 324, p. 150–154.

139. Williams H., et al. Comparison of hydroxychloroquine and placebo in the treatment of the arthropathy of mild systemic lupus erythematosus. In: *J Rheumatol*, 1994, vol. 21, p. 1457–1462.
140. Tsakonas E., et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. In: *Lupus*, 1998, vol. 7, p. 80–85.
141. Levy R., et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: a double-blind and placebo-controlled study. In: *Lupus*, 2001, vol. 10, p. 401–404.
142. Costedoat-Chalumeau N., et al., Group PLUS. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). In: *Ann Rheum Dis*, 2013, vol. 72, p. 1786-1792.
143. Kasitanon N., et al. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. In: *Lupus*, 2006, vol.15, p. 366–370.
144. Barber C., Geldenhuys L., Hanly J. Sustained remission of lupus nephritis. In: *Lupus*, 2006, vol.15, p. 94–101.
145. Clowse M., et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. In: *Arthritis Rheum*, 2006, vol. 54, p. 3640–3647.
146. Willis R., et al. Effect of hydroxychloroquine treatment on pro-inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort. In; *Lupus*, 2012, vol. 21, p. 10.
147. Carmichael SJ., Day RO., Tett SE. A cross-sectional study of hydroxychloroquine concentrations and effects in people with systemic lupus erythematosus. In: *Intern Med J.*, 2013, vol. 43, p. 547-553.
148. Costedoat-Chalumeau N., et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis Rheum*, 2006, vol. 54, p. 3284–3290.
149. Molad Y., et al. Protective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of an Israeli cohort. In: *Lupus*, 2002, vol. 11, p. 356–361.
150. Fessler B., et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. In: *Arthritis Rheum*, 2005, vol. 52, p. 1473–1480.
151. Sadovici V., et al. Is the quality of life influenced by the disease activity in patients with systemic lupus erythematosus? In: *Lupus 2014*, 9th European Lupus Meeting, A050.

152. Soroceanu A., Mazur-Nicorici L., Grib L., Sadovici V., Lisnic V., Cebanu M., Mazur M. Quality of Life in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in East Europe. In: *Lupus*, 2013, abstract supplement 22, p. 165-166.
153. 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.
154. Mazzoni D., Cicognani E., Prati G. Health-related quality of life in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study on the impact of problematic support and self-efficacy. In: *Lupus*, 2016, vol. 0, p. 1-7.
155. Jolly M., et al. Validation of the Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index (CLASI) using physician- and patient-assessed health outcome measures. In: *J Am Acad Dermatol*, 2013, vol. 68, p. 618-623.
156. Bazzan M., Vaccarino A., Marletto F. Systemic lupus erythematosus and thrombosis. In: *Thrombosis Journal*, 2015, vol.13, p.16.
157. Mok C., et al. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. In: *Arthritis Rheum*, 2005, vol. 52, p. 2774–2782.
158. Toloza S., et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. In: *Arthritis Rheum*, 2004, vol. 50, p. 3947–3957.
159. Wallace D. Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? In: *Arthritis Rheum*, 1987, vol. 30, p. 1435–1436.
160. De Leeuw K., et al. Traditional and non-traditional risk factors contribute to the development of accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. In: *Lupus*, 2006, vol. 15, p. 675–82.
161. Ho K., et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXVIII. Factors predictive of thrombotic events. In: *Rheumatology (Oxford)*, 2005, vol. 44, p. 1303–1307.
162. Ruiz-Irastorza G., et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. In: *Lupus*, 2006, vol. 15, p. 577–583.
163. Erkan D., et al. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. In: *Rheumatology (Oxford)*, 2002, vol. 41, p. 924–929.

164. Ruiz-Irastorza G., et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. In: *Ann Rheum Dis*, 2010, vol. 69, p. 20-28.
165. Global Database on Body Mass Index. World Health Organization, 2006.
166. Yee C., Farewell V., Isenberg D., et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. In: *Rheumatology (Oxford, England)*, 2011, vol.50 (5), p.982-988.
167. Mikdashi J., Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. In: *Arthritis Research & Therapy*, 2015, vol. 17(1) p.1-10.
168. 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.
169. Bonakdar Z., 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.
170. Dima A., et al. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? In: *Lupus*, 2016, pii: 0961203316651742. [Epub ahead of print]
171. Mak A., Tay S. Environmental factors, toxicants and systemic lupus erythematosus. In: *Int J Mol Sci*, 2014, vol. 15, p. 1643-1656.
172. Calvo-Alén., J et al. Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic US Cohort (LUMINA): XXIV. Cytotoxic Treatment Is an Additional Risk Factor for the Development of Symptomatic Osteonecrosis in Lupus Patients: Results of a Nested Matched Case–control Study. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2006, vol. 65, p. 785–790.
173. Collins C., et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. In: *Lupus Sci Med*, 2016, vol. 3, e000118.
174. Aksu K., Domnez A., Kese. Inflammation-Induced Thrombosis: Mechanisms, Disease Associations and Management. In: *Current Pharmaceutical Design*, 2012, vol.18, p.1478-1493.

175. Gebhart L., et al. Increased mortality in patients with the lupus anticoagulant: the Vienna Lupus Anticoagulant and Thrombosis Study (LATS). In: *Blood*, 2015, vol. 125, p. 3477-3483.
176. Durcan L., et al. Hydroxychloroquine Blood Levels in Systemic Lupus Erythematosus: Clarifying Dosing Controversies and Improving Adherence. In: *J Rheumatol*, 2015, vol. 42, p. 2092-2097.
177. Ruis-Irastorza G., et al. Glucocorticoid use and abuse in SLE. In: *Rheumatology*, 2012, vol. 51, p. 1145-1153.
178. Tugwell P., et al. OMERACT: An international initiative to improve outcome measurement in rheumatology. In: *Trials*, 2007, vol. 8, 38 p.
179. Leong K., et al. Discordant assessment of lupus activity between patients and their physicians: the Singapore experience. In: *Lupus*, 2010, vol. 19, p. 100-106.
180. Yen J., et al. Determinants of discordance between patients and physicians in their assessment of lupus disease activity. In: *J Rheumatol*, 2003, vol. 30, p. 1967-1976.
181. Cebanu M. Afectarea sistemului respirator în lupusul eritematos sistemic. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2015, p. 71-74.
182. Strand V., Chu A. Generic versus disease-specific measures of health-related quality of life in systemic lupus erythematosus. In: *J Rheumatol*, 2011, vol. 38, p. 1821-1823.
183. Kao LS., et al. Clinical Research Methodology I: Introduction to Randomized Trials. In: *Journal of the American College of Surgeons*, 2008, vol. 206, p. 361-369.
184. Floris A., et al. Predictors of flares in Systemic Lupus Erythematosus: Preventive therapeutic intervention based on serial anti-dsDNA antibodies assessment. Analysis of a monocentric cohort and literature review. In: *Autoimmun Rev*, 2016, vol. 15, p. 656-663.
185. Petri M., et al. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. In: *Arthritis Rheum*, 2013, vol. 65, p. 2143-2153.
186. Narayanan K., et al. Correlation between Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, C3, C4 and Anti-dsDNA Antibodies. In: *Medical Journal, Armed Forces India*, 2010, vol. 66, p. 102-107.
187. Vila M, et al. 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.

188. Iudici M., et al. Low-dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long-term retrospective cohort study. In: *Rheumatology (Oxford)*, 2016, vol. 55, p. 1623-1630.
189. Birmingham D., et al. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. In: *Lupus*, 2010, vol. 19, p. 1272-1280.
190. Ishizaki J., et al. Low complements and high titre of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus. In: *Rheumatology (Oxford)*, 2015, vol. 54, p. 405-412.
191. Li H., et al. Diagnostic value of serum complement C3 and C4 levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. In: *Clin Rheumatol*, 2015, vol. 34, p. 471-477.
192. Klein R., Morganroth PA., Werth VP. Cutaneous Lupus and the CLASI Instrument. In: *Rheumatic diseases clinics of North America*, 2010, vol. 36, p. 33-51.
193. Yazdany J. Health-related quality of life measurement in systemic lupus erythematosus: The LupusQoL, SLEQoL, and L-QoL. In: *Arthritis care & research*, 2011, vol. 63:S413-S419.
194. Ware J., et al. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey, Second Edition. Quality Metric Incorporated, 2011, p. 81-84.
195. Kiani A., Petri M. Quality-of-life measurements versus disease activity in systemic lupus erythematosus. In: *Curr Rheumatol Rep*, 2010, vol. 12, p. 250-258.
196. McElhone K., Abbott J., Teh L. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. In: *Lupus*, 2006, vol. 15, p. 633-643.
197. Mok C., et al. Effect of disease activity and damage on quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: a 2-year prospective study. In: *Scand J Rheumatol*, 2009, vol. 38, p. 121-127.
198. Duarte C., et al. Health-related quality of life in portuguese SLE patients: an outcome measure independent of disease activity and cumulative damage. In: *Acta Reumatol Port*, 2010, vol. 35, p. 30-35.
199. Romero-Diaz J., Isenberg D., Ramsey-Goldman R. Measures of Adult Systemic Lupus Erythematosus: Updated Version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American

- College of Rheumatology Damage Index (SDI). In: *Arthritis care & research*, 2011, vol. 63, p.10.
200. Conti F., et al. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort. In : *Lupus*, 2016, vol. 25, p. 719-726.
201. Lee J., Dhillon N., Pope J. All-cause hospitalizations in systemic lupus erythematosus from a large Canadian referral centre. In: *Rheumatology (Oxford)*, 2013, vol. 52, p. 905-909.
202. Petri M., Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. In: *J Rheumatol*, 1992, vol. 19, p. 1559-1565.
203. Marmor M., et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. In: *Ophthalmology*, 2011, vol. 118, p. 415-422.

ANEXE

Anexa 1

Tabelul 2.1 Criteriile de clasificare a lupusului eritematos sistemic SLICC (2012)

Criterii clinice	Criterii imunologice
<p>Lupus cutanat acut și subacut:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rash malar - Lupus bulos - Epidermoliza toxică ca variantă a LES - Rash lupic maculopapular - Rash lupic prin fotosensibilitate, în absența dermatomiozitei sau lupusului cutanat subacut (lupus psoriaziform fără indurare și/sau leziuni anulare policiclice, care dispar fără cicatrizare, însă care, uneori, pot lăsa depigmentare post-inflamatorie sau telangiectazii) 	Anticorpi antinucleari (ANA)
<p>Lupus cutanat cronic:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rash discoid localizat sau generalizat - Lupus hipertrofic (lupus verrucos) - Paniculită lupică (lupus profundus) - Lupus al mucoaselor - Lupus eritematos tumidus - Lupus chilblains - Lupus discoid/overlap lichen planus 	Anticorpi anti-AND dublu catenar
Ulcere bucale, nazale, linguale, în absența altor cauze precum vasculite, boala Behcet, infecții (herpes virus), boala inflamatorie intestinală, artrita reactivă sau alimente acide	Anticorpi anti-Smith (anti-Sm)
Alopecie difuză (fără cicatrizare)	AL, testul la sifilis fals +, anti-CL, anti-β2-GP1
Sinovită a două sau a mai multor articulații sau dureri în două sau mai multe articulații, asociate de redoare matinală de minimum 30 de minute	Scăderea complementului: C ₃ , C ₄ , CH ₅₀
<p>Serozite, caracterizate prin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pleurezie, efuzie pleurală sau frotăție pleurală - durere pericardică tipică, efuzie pericardică <p>frotăție pericardică sau pericardită la investigațiile paraclinice</p>	Testul Coomb direct pozitiv, în absența anemiei hemolitice
<p>Nefrită lupică:</p> <ul style="list-style-type: none"> - proteinurie > 500mg/24h sau - cilindri eritrocitari în urină 	
<p>Manifestări neurologice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - convulsii - psihoze - mononeurită multiplex - mielită - neuropatie periferică sau craniană - statut acut confuzional 	
Anemie hemolitică	
Leucopenie (<4000/mm ³ cel puțin o dată) sau limfopenie (<1000/mm ³ , cel puțin o dată)	
Trombocitopenie (<100.000/mm ³ , cel puțin o dată)	

Chestionarul de colectare a datelor
Fișa pacientului LES Nr. _____ data _____

Nume, prenume _____
 Adresa _____
 Tel. _____
 Anul nașterii _____

1	Vârsta (ani)	
2	Sexul: 1 - M; 2 - F	
3	Rasa: 1- europoidă; 2 - mongoloidă; 3 - negroidă	
4	Locul de trai: 1- rural; 2 - urban	
5	Asigurarea medicală: 1- nu; 2 – da; 3 - privată	
6	Starea civilă: 1- căsătorit/ă; 2 – văduv/ă; 3 – divorțat/ă; 4 – separat/ă; 5 – celibatar/ă; 6 coabitant/ă	
7	Componența familiei: 1- soț/soție; coabitant/ă; 2 - copil/copii; 3 - alte persoane; 4 – singur; 5 - locuiesc la azil; 6 - cu părinții	
8	Situația profesională la zi: 1 -angajat cu norma întreagă; 2 – angajat cu timp parțial; 3 – șomer/ă; 4 - în instruire/recalificare; 5 – casnică; 6 – pensionar/ă; 7- altele	
9	Situația profesională anterioară: 1 - angajat cu normă întreagă; 2 – angajat cu timp parțial; 3 – șomer/ă; 4 - în instruire/recalificare; 5 – casnică; 6 – pensionar/ă; 7- altele	
10	Studii (ani de școlarizare):	
11	Categoria de pensii: 1 - pensie temporară; 2 - pensie anticipată; 3 - pensie anticipată pentru pierderea capacității de muncă din anul... , grad de invaliditate cauzat de: a) maladii reumatice b) alte maladii; 4 - pensie pentru limită de vârstă din anul.....; 5 - pensionar angajat	
12	Criteriile LES SLICC, 2012: lupus eritematos cutanat acut/subacut, 1 - da, 2 - nu	
13	Lupus cutanat cronic: 1 - da; 2 - nu	
14	Ulceratii orale/nazale: 1 - da; 2 - nu	
15	Alopecie fara descuamare: 1 - da; 2 - nu	
16	Sinovită inflamatorie cu tumefierea a 2 și mai multe articulații, redoare matinală: 1- da; 2 -nu	
17	Serozite (pleurezie, pericardită): 1 - da; 2 - nu	
18	Afectare renală (proteină/creatinină sau proteină în 24 ore, cel puțin 500 mg/24 ore sau hematurie): 1- da; 2 - nu	
19	Afectare neurologică (convulsii, psihoze, mononeurite multiple, mielită, neuropatii periferice sau craniene, cerebrale {statut acut confuzional}): 1 - da; 2 - nu	
20	Anemie hemolitică: 1 - da; 2 - nu	
21	Leucopenie <4000/l sau limfopenie < 1000/L, trombocitopenie< 130000, cel puțin o data: 1 - da; 2 - nu	
22	Criterii imunologice - ANA pozitiv, 1 - da; 2 - nu	
23	Anti-ADNdc titrul: 1 - da; 2 - nu	
24	Anti-Sm: 1 - da, 2 - nu	
25	Anticorpi antifosfolipidici - AL, RWFP, aCL, anti-β2-glicoproteina-I: 1 - da; 2 - nu	
26	Testul pozitiv Coombs direct în absenta anemiei hemolitice: 1 - da, 2 - nu	
27	C3: 1 - da; 2 - nu	
28	C4: 1 - da; 2 - nu	

29	Durata bolii (de la momentul stabilirii diagnosticului, conform criteriilor ACR), ani:	
30	Debut la vârsta: 1. sub 18 ani; 2.19-30 ani; 3. 31-50 ani 4.> 50 ani	
31	Factori de risc, vaccină: 1 - da; 2 - nu	
32	Avort spontan: 1 - da; 2 - nu	
33	Menopauză: 1 - da; 2 - nu	
34	Anamnezic ereditar: 1 - da; 2 - nu	
35	Suprarăceală: 1 - da; 2 - nu	
36	Inducerea LES medicamente: 1 - da; 2 - nu	
37	Factori de risc generali, tabagism: 1 - da; 2 - nu	
38	Stres psihologic - 1, stres fizic - 2	
39	Expunerea la raze ultraviolete: 1 - da; 2 - nu	
40	Alți factori ce au indus LES: 1 - da; 2 - nu (se nominalizează)	
41	VAS	
42	SLEDAI	
43	SLICC - indicele de lezare a organelor	
44	PGA	
45	MDGA	
46	Scorul SF-8, componentul fizic:	
47	Scorul SF-8, componentul mental:	
59	Acutizare (flare) SELENA/SLEDAI:	
52	CLASI-acutizare:	
53	CLASI-leziune:	
54	CLASI- total:	
55	Morfologia lupusului cutanat, lupus eritematos cutanat acut:	
56	Lupus eritematos cutanat subacut (specificare): - localizat, 1 - da; 2 - nu - generalizat, 1- da; 2 - nu	
57	Lupus eritematos cutanat subacut (specificare): - anular, 1 - da; 2 - nu - papuloscuamos, 1 - da; 2 - nu - veziculobulos, 1 - da; 2 - nu - necroliză toxică epidermală, 1 - da; 2 - nu	
58	Lupus eritematos cutanat cronic (specificare): - discoid, 1 - da; 2 - nu - profund, 1 - da; 2 - nu - cretaceu, 1 - da; 2 - nu	
59	Lupus eritematos cutanat intermitent (tumidus): 1 - da; 2 - nu	
60	Leziuni buloase în cadrul lupusului: 1 - da; 2 - nu	
61	Patologie cutanată vasculară: - vasculită (leucocitoclastică, periarterita nodoasa-like), 1 - da; 2 - nu - vasculopatie (leziuni maladie Degos-like, atrofie albă secundară), 1 - da; 2 - nu - telangiectazie periunghială, 1 - da; 2 - nu - livedo reticularis, 1 - da; 2 - nu - tromboflebită, 1 - da; 2 - nu - fenomenul Raunaud, 1 - da; 2 - nu - eritromelalgie, 1 - da; 2 - nu	
62	Alopecie non-cicatriceală: 1 - da; 2 - nu	
63	Alte leziuni cutanate LE non-specific: 1 - da; 2 - nu (specificare)	
64	Sarcină și sechelele sarcinii: 1 - naștere; 2 - avort spontan; 3 - stagnare; 4 - altele	

65	Spitalizare cu LES, în ultimele 12 luni: 1 – nu; 2 - da; nr. zile de spitalizare....., în secția.....	
66	Luna internării: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	
67	Numărul total de zile lipsa de la muncă sau activități datorate LES, în ultimele 12 luni	
68	Anemia bolii cronice - 1; 2 - Fe; 3 - hemolitică	
69	VSH mm/h	
70	Colesterol: 1 - norma<5 2-> 5	
71	LDL: 1<2,6 norma 2>2,6	
72	HDL: 1>1,0norma 2<1,0	
73	Trigliceride: 1>2,0, 2<2,0	
74	Glucoză serică: 1 - norma<5.0 2-> 5.0	
75	Indicele masei corporale:	
76	Doza GCS administrată la momentul adresării (mg):	
77	Pulsterapie cu GCS: 1 - da; 2 - nu	
78	Doza cumulativă GCS (mg):	
79	Ciclofosamidă: 1 - da; 2 - nu	
80	Azatioprină: 1 - da; 2 - nu	
81	Micofenolat mofetil: 1 - da; 2 - nu	
82	Metotrexat: 1 - da; 2 - nu	
83	Heparine: 1 - da; 2 - nu	
84	Aspirină: 1 - da; 2 - nu	
85	RAINS: 1 - da; 2 - nu	
86	Ca Vit D3: 1 - da; 2 - nu	
87	Hidroxiclorochină (Plaquenil): 1 – da; 2 - nu Alt tratament: 1 - da; 2 - nu (specificare)	
88	Comorbidități: osteoporoză (densitometrie) - 1 - da, vârsta stabilirii; 2 - nu	
89	Diabet zaharat: 1 - da, vârsta stabilirii; 2 - nu	
90	Afectarea glandei tiroide: 1 - da, vârsta stabilirii; 2 - nu	
91	HTA: 1 - da, vârsta stabilirii; 2 - nu	
92	Sjogren: 1 - da, vârsta stabilirii; 2 - nu	
93	Raynaud: 1 - da, vârsta stabilirii; 2 - nu	
94	Sindrom antifosfolipidic secundar: 1 - da, vârsta stabilirii; 2 - nu	
95	Anemie 1 - da a) bolii cronice b) Fe, c) hemolitică 2 - nu	

Indicele de activitate a bolii SLEDAI

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

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

Indicele de măsurare a activității bolii SLAM

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

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

	Incapacitantă, meningită aseptică	3
Mialgie și/sau miozită	Absentă	0
	Ușoară	1
	Limitează unele activități	2
Artralгии din sinovite sau tenosinovite	Incapacitantă	3
	Absente	0
	Artralгии	1
	Inflamație obiectivă	2
	Limitarea funcției	3
Hematocrit	> 35%	0
	30-35%	1
	25-29.9%	2
	< 25%	3
Leucocite	> 3.500 per L	0
	2.000 - 3.500 per L	1
	1.000 - 2.000 per L	2
	< 1,000 per L	3
Limfocite	1.500 - 4.000 per L	0
	1.000 - 1.499 per L	1
	500 - 999 per L	2
	< 500 per L	3
Trombocite	> 150.000 per L	0
	100.000 - 150.000 per L	1
	50.000 - 99.999 per L	2
	< 50.000 per L	3
VSH (metoda Westergren)	< 25 mm/h	0
	25-50 mm/h	1
	51-75 mm/h	2
	> 75 mm/h	3
Creatinină serică sau clearance-ul creatininei	0.5 - 1.3 mg/dL; 80-100% clearance-ul creatininei normal	0
	1.4 - 2.0 mg/dL; 60-79% clearance-ul creatininei normal	1
	2.1 - 4.0 mg/dL; 30-60% clearance-ul creatininei normal	2
	> 4 mg/dL; < 30% clearance-ul creatininei normal	3
Sediment urinar	Normal	0
	6-10 Er sau Le în c/v; sau 1-3 cilindri granulari în c/v; sau 1-2 + proteinurie; sau < 0.5 g/L proteine în urina de 24 h	1
	11-25 Er sau Le în c/v; sau > 3 cilindri granulari în c/v; sau 3-4 + proteinurie; sau 0.5-3.5 g/L proteine în urina de 24 h	2
	>25 Er sau Le în c/v; sau > 4 + proteinurie; sau > 3.5 g/L proteine în urina de 24 h	3

Indicele de lezare a organelor SLICC/ACR Damage Index

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

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

Indicele de acutizare SELENA/SLEDAI

○ Acutizare moderată sau ușoară	○ Acutizare severă
□ Schimbare SLEDAI > 3 puncte	□ Schimbare SLEDAI > 12 puncte
□ Apariția/agravarea discoizului, fotosensibilitate, lupus profundus Vasculită cutanată, lupus bulos Ulcer bucal sau nazal Pleurită Pericardită Artrită Febră (LES)	□ Manifestări SNC noi sau agravate Vasculită Nefrită Miozită Pk < 60.000 Anemia: Hb <7% sau diminuarea Hb > 3% Dublarea dozei de prednisolon Prednisolon >0,5 mg/kg/zi, spitalizare
□ Majorare prednisolon, nu mai mult de >0.5 mg/kg/zi □ Suplimentarea tratamentului cu AINS sau HCQ □ ≥1,0 majorat PGA, nu mai mult de 2,5 cm	□ Prednisolon >0.5 mg/kg/zi □ Suplimentarea tratamentului cu ciclofosfan, azatioprină, metotrexat, spitalizare □ Majorarea PGA > 2,5 cm

Indicele de arie și severitate a lupusului eritematos cutanat (CLASI)

Localizarea anatomică	Activitate		Leziune	
	Eritem	Hipertrofie/ hipercheratoză	Depigmentare	Cicatrice/atrofie /paniculită
Scalpul	0-Absent 1-Roz 2-Rosu 3-Rosu întunecat, purpuriu, violaceu, crustat, hemoragic	0-absent 1-cicatrizare 2-aspect verucos/hipertrofic	0-absentă 1-prezentă	0-absent 1-cicatrizare 2-cicatrizări severe atrofice sau paniculită
Urechile				
Nasul (incl. aria malară)				
Fața (excl. aria malară)				
Zona decolteului				
Regiunea posterioară a gâtului și umerii				
Pieptul				
Abdomenul				
Regiunea fesieră				
Brațul și antebrațul				
Mâna				
Coapsa și gamba				
Piciorul				

Mucoasele

Depigmentare

Leziuni ale mucoaselor	Durata despigmentarilor după rezoluția leziunilor active
0-absente 1-prezente	<ul style="list-style-type: none"> ○ Depigmentarea se rezolvă în mai puțin de 12 luni (scorul depigmentării rămâne neschimbat) ○ Depigmentarea se rezolvă în mai mult de 12 luni (scorul depigmentării se dublează)

Alopecia

Căderea recentă a părului (în ultimele 30 de zile, raportată de pacient)	NB: dacă persistă concomitent leziuni active și cicatrice, se vor calcula ambele componente
1-da 0-nu	
Scalpul se divizează în 4 cadrane. Un cadran se consideră afectat dacă conține minimum o leziune	
Alopecia	Cicatrizarea scalpului
0-absentă 1-difuză, non-inflamatorie 2-focală sau difuză într-un cadran 3-focală sau difuză în două sau mai multe cadrane	0-absentă 3-într-un cadran 4-în două cadrane 5-în trei cadrane 6-afectează întregul scalp

Scorul de activitate =

Scorul de lezare =

Calitatea vietii SF-8

Marcati raspunsul corect prin colorarea cercului
--

Data:

Numele si prenumele pacientului:

1. Cum apreciați starea Dvs. de sanatate în ultimele 4 săptămâni?

<input type="radio"/> Excelentă	<input type="radio"/> Foarte bună	<input type="radio"/> Bună	Nici bună, nici rea	<input type="radio"/> Rea	<input type="radio"/> Foarte rea
---------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------------	----------------------------------

2. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, în ce măsură starea Dvs. fizică v-a împiedicat să desfășurați activitățile fizice obișnuite (mersul, urcarea scărilor etc.)?

Nu m-a împiedicat	<input type="radio"/> Puțin	<input type="radio"/> Moderat	<input type="radio"/> Mult	<input type="radio"/> Foarte mult
-------------------	-----------------------------	-------------------------------	----------------------------	-----------------------------------

3. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, în ce măsură starea Dvs. fizică v-a împiedicat să desfășurați activitățile zilnice obișnuite (inclusiv menajul casnic sau treburile gospodărești)?

Nu m-a împiedicat	<input type="radio"/> Puțin	<input type="radio"/> Moderat	<input type="radio"/> Mult	<input type="radio"/> Foarte mult
-------------------	-----------------------------	-------------------------------	----------------------------	-----------------------------------

4. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, cât de puternic ați simțit durerea fizică ?

Nu am simțit durere	<input type="radio"/> Foarte puțin	<input type="radio"/> Puțin	<input type="radio"/> Puternic	<input type="radio"/> Foarte puternic
---------------------	------------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	---------------------------------------

5. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, cât de multă energie ați avut ?

<input type="radio"/> Foarte multă	<input type="radio"/> Multă	<input type="radio"/> Moderat	<input type="radio"/> Puțină	<input type="radio"/> Foarte puțină
------------------------------------	-----------------------------	-------------------------------	------------------------------	-------------------------------------

6. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, în ce măsură starea fizică și emoțională a D-voastră v-a împiedicat să comunicați cu persoanele apropiate (rude, prieteni etc.)?

Nu m-a împiedicat	<input type="radio"/> Puțin	<input type="radio"/> Moderat	<input type="radio"/> Mult	<input type="radio"/> Foarte mult
-------------------	-----------------------------	-------------------------------	----------------------------	-----------------------------------

7. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, în ce măsură ați fost marcat/marcată de probleme emoționale (anxietate, depresie sau iritabilitate) ?

<input type="radio"/> Deloc	<input type="radio"/> Puțin	<input type="radio"/> Moderat	<input type="radio"/> Mult	<input type="radio"/> Foarte mult
-----------------------------	-----------------------------	-------------------------------	----------------------------	-----------------------------------

8. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, cât de mult problemele personale și emoționale v-au împiedicat să efectuați munca Dvs. obișnuită, studiile sau alte activități cotidiene?

Nu m-a împiedicat	<input type="radio"/> Puțin	<input type="radio"/> Moderat	<input type="radio"/> Mult	<input type="radio"/> Foarte mult
-------------------	-----------------------------	-------------------------------	----------------------------	-----------------------------------

Tabele de calcul pentru componentele CLASI-activitate și CLASI-leziune

Tabelul 1. Eruptiile cutanate de tip eritem prezente la pacienții din lotul de cercetare

Localizarea anatomică	Eritem 0-Absent	1-Roz	2-Rosu	3-Rosu intens, purpuriu, violaceu, crustat, hemoragic
Scalpul	86	13	3	0
Urechile	78	22	2	0
Nasul (incl. aria malară)	50	26	23	3
Fața (excl. aria malară)	53	25	22	3
Zona decolteului	60	24	13	5
Regiunea posterioară a gâtului și umerii	89	10	3	0
Pieptul	92	6	2	2
Abdomenul	97	4	0	1
Regiunea fesieră	100	2	0	0
Brațul și antebrațul	88	11	2	1
Mâna	75	12	14	3
Coapsa și gamba	94	3	5	0
Piciorul	101	1	0	0

Tabelul 2. Topografia și severitatea componentului CLASI- hipertrofie/hipercheratoză

Localizarea anatomică Hipertrofie/hipercheratoză	Hipertrofie/ hipercheratoză 0-absent	1-cicatrizare	2-aspect verucos/hipertrofic
Scalpul	98	1	3
Urechile	101	0	1
Nasul (incl. aria malară)	95	5	4
Fața (excl. aria malară)	100	2	0
Zona decolteului	102	0	0
Regiunea posterioară a gâtului și umerii	100	1	1
Pieptul	102	0	0
Abdomenul	100	2	0
Regiunea fesieră	102	0	0
Brațul și antebrațul	90	10	2
Mâna	101	1	0
Coapsa și gamba	99	3	0
Piciorul	102	0	0

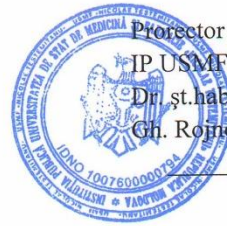
Tabelul 3. Topografia componentului CLASI depigmentare (n=102)

Localizarea anatomică Depigmentare	Depigmentare 0-absentă	Depigmentare 1-prezentă
Scalpul	98	4
Urechile	100	2
Nasul (incl. aria malară)	95	7
Fața (excl. aria malară)	96	6
Zona decolteului	81	21
Regiunea posterioară a gâtului și umerii	86	16
Pieptul	97	5
Abdomenul	100	2
Regiunea fesieră	100	2
Brațul și antebrațul	78	24
Mâna	87	15
Coapsa și gamba	88	15
Piciorul	96	6

Tabelul 4. Topografia și severitatea componentului CLASI cicatrici/atrofie/paniculită

Localizarea anatomică Cicatrici/atrofie/paniculită	cicatrici/atrofie /paniculită 0-absent	1-cicatrizare	2-cicatrizări severe atrofice sau paniculită
Scalpul	99	0	3
Urechile	100	0	2
Nasul (incl. aria malară)	101	1	0
Fața (excl. aria malară)	94	8	0
Zona decolteului	100	2	0
Regiunea posterioară a gâtului și umerii	101	1	0
Pieptul	102	0	0
Abdomenul	100	2	0
Regiunea fesieră	102	0	0
Brațul și antebrațul	88	14	0
Mâna	95	7	0
Coapsa și gamba	87	9	7
Piciorul	98	3	1

APROBAT



Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF "Nicolae Testemițanu"
Dr. șt.hab.med., profesor universitar
Gh. Roșoveanu

**ACT DE IMPLEMENTARE
A REZULTATELOR CERCETĂRILOR ȘTIINȚIFICE**

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** Algoritmul de evaluare a pacientului cu afectare cutanată, pirexie și implicarea altor organe și sisteme.
2. **Autor:** Sadovici-Bobeică Victoria, doctorand, Departamentul Medicină Internă, Disciplina Medicină Internă-semiologie, IP USMF "Nicolae Testemițanu".
3. **Sursa de informație:** Materialele tezei de doctor în științe medicale „Expresia cutanată și rolul ei în evoluția lupusului eritematos sistemic”; publicații la temă „The efficacy of hydroxychloroquine on skin involvement in patients with systemic lupus erythematosus: prospective, randomised study” în Moldavian Journal of Health Sciences, Chișinău, 2016, vol. 9, p.7-22. ISSN2345-1467.
4. **Unde și când a fost implementat:** În procesul didactic și activitatea științifică la Departamentul Medicină Internă, Disciplina Medicină Internă-semiologie, IP USMF "Nicolae Testemițanu", 2015-2016.
5. **Rezultatele și eficacitatea implementării:** Șeful Disciplinei Medicină Internă-semiologie, dr.șt.hab.med., profesor universitar, V. Istrati a întocmit acest act care confirmă implementarea rezultatelor ce reies din studiul doctorandei Sadovici-Bobeică Victoria în procesul didactic (cursuri și lecții practice) și cercetările științifice efectuate prin prisma obiectivelor trasate în teză. Datele prezentate sunt noi și importante pentru diagnosticul precoce, aprofundând cunoștințele curente referitor la conduita pacientului cu implicare cutanată și lupus eritematos sistemic.
6. **Obiecții și propuneri:** nu au fost înaintate.

Șef Departamentul Medicină Internă
Disciplina Medicină Internă-semiologie
IP USMF "Nicolae Testemițanu"
Dr. șt.hab.med., profesor universitar

V. Istrati



Semnătura V. Istrati
Confirm [Signature]
Serviciul resurse umane USMF

APROBAT:


Director IMSP Institutul de
Cardiologie
Dr. șt.med., conferențiar cercetător
V. Moscalu



**ACT DE IMPLEMENTARE
A REZULTATELOR CERCETĂRILOR ȘTIINȚIFICE**

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** Algoritm de conduită al pacientului cu implicare cutanată și lupus eritematos sistemic.
2. **Autor:** Sadovici-Bobeică Victoria, doctorand, Departamentul Medicină Internă, Disciplina Medicină Internă-semiologie, IP USMF "Nicolae Testemițanu".
3. **Sursa de informație:** Materialele tezei de doctor în științe medicale „Expresia cutanată și rolul ei în evoluția lupusului eritematos sistemic”; publicații la temă „The efficacy of hydroxychloroquine on skin involvement in patients with systemic lupus erythematosus: prospective, randomised study” în Moldavian Journal of Health Sciences, Chișinău, 2016, vol. 9, p.7-22. ISSN2345-1467.
4. **Unde și când a fost implementat:** În procesul curativ în secția nr.IV, Malformații Cardiace Congenitale, a IMSP Institutul de Cardiologie, 2015-2016.
5. **Rezultatele și eficacitatea implementării:** Șefa secției nr. IV, Malformații Cardiace Congenitale a IMSP Institutul de Cardiologie, Ana Știrbul a întocmit acest act care confirmă implementarea rezultatelor ce reies din studiul doctorandei Sadovici-Bobeică Victoria în procesul curativ în subdiviziunea respectivă. Datele prezentate sunt noi și importante, aprofundând cunoștințele curente referitor la conduita pacientului cu afectare cutanată și lupus eritematos sistemic.
6. **Obiecții și propuneri:** nu au fost înaintate.

Sef secție nr. IV, Malformații Cardiace Congenitale
IMSP Institutul de Cardiologie

 A. Știrbul

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

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

Numele, prenumele,

Sadovici-Bobeică Victoria

Semnătura

Data

CURRICULUM VITAE



Nume / Prenume – Sadovici-Bobeică Victoria

Data și locul nașterii – 11.06.1985, or. Chișinău, RM

Cetățenia – Republica Moldova

Educație și formare:

2014–2017 – Studii de doctorat, specialitatea Reumatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, RM.

2012–2014 – Studii în secundariat clinic, specialitatea Reumatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, RM.

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

2003–2009 – Studii universitare, facultatea Medicină Generală

Participări la conferințe științifice naționale și internaționale:

- Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, rezidenților și studenților a USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, Republica Moldova, 18-21/10/2016
- La 34^{ie}me Semaine Medicale Balkanique, Academie Roumaine. București, România, 7-7-10-2016.
- Salzburg Columbia Seminar in Internal Medicine. Salzburg, Austria, 17-23/07/2016
- Annual European Congress of Rheumatology ”EULAR 2016”. London, United Kingdom, 8 -11/06/2016.
- World Congress of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. Malaga, Spania, 14-17/04/2016.
- Al XIX-lea Congres al Ligii Panamericane de Reumatologie – PANLAR. 10-14/04/2016.
- The 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”. Chișinău, Republica Moldova, 12 - 14/05/2016.
- Al XXII-lea Congres Național de Reumatologie. București, România. 23-26/09/2015,
- The 4th Annual Meeting of the Lupus academy. Roma, Italia. 27/02/2015-01/03/2015.
- The 1st International conference on Non-communicable Diseases. Cluj-Napoca, România. 19-20/06/2015.
- Annual European Congress of Rheumatology ”EULAR, 2015”. Roma, Italia, 10 - 13/06/2015.
- Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților. Chișinău, 15-17/10/2014.
- The 9th European Lupus Meeting. Athens, Greece, 23 - 26/04/2014.
- The 5th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”. Chișinău, Republica Moldova, 14 - 17/05/2014.

- Al XXI-lea Congres Național de Reumatologie, 1-4/10/2014, București, România.
- European Respiratory Society Annual Congress. Barcelona, Spain, 7 -11/09/2013.
- The XIX-th Session of the Balcan Medical days and the second Congress of Emergency Medicine of the Republic of Moldova. Chișinău, Republica Moldova, 22 – 24/09/2013.

Lucrări științifice: Au fost publicate 45 de lucrări științifice la tema tezei (inclusiv 7 articole, 2 de autor).

Burse:

Bursa de excelență a Guvernului Republicii Moldova, 2016;

Bursa de cercetare doctorală „Eugen Ionescu” în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România, 2015 și 2016.

Membru – European Respiratory Society din 2013, European Academy of Allergy and Clinical Immunology din 2016, Membru al Consiliului Științific al al Consorțiului și ai Consiliului Școlii doctorale în domeniul Științe medicale din 2015.

Limbi cunoscute: româna – C2, rusa – C2, franceza – C1, engleza – B2

Date de contact: Republica Moldova, MD 2072, Chișinău, USMF „Nicolae Testemițanu”, Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165. Telefon de serviciu: (+373) 22 256 153, GSM (+373) 60344394.

E-mail: victoriasadovici@gmail.com