

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL
REPUBLICII MOLDOVA**

**INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 616.5-002.525.2 – 08: 614.2

MAZUR-NICORICI LUCIA

**INTERRELAȚIA CLINICĂ EVOLUTIVĂ ȘI IMPACTUL MEDICO-SOCIAL AL
LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC**

321.04 REUMATOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

CHIȘINĂU, 2018

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

Consultanți științifici:

REVENCO Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ. (321.04)

LOZAN Oleg, dr. hab. șt. med., prof. univ. (331.03)

Referenți oficiali:

IONESCU Ruxandra, dr. șt. med., prof. univ. UMF „Carol Davila” București, România

DAMAȘCAN Ghenadie, dr. hab. șt. med. (331.03)

GHINDĂ Sergiu, dr. hab. șt. med., prof. cercetător (324.03)

Consiliul științific specializat a fost aprobat de către Consiliul de Conducere al ANACEC prin decizia nr. 11 din 23 noiembrie 2018 în următoarea componență:

GROPPA Liliana, președinte, dr. hab. șt. med., profesor universitar

ROTARI Adrian, secretar științific, dr. șt. med., conferențiar universitar

CIOBANU Nicolae, dr. hab. șt. med., profesor cercetător

ȚURCANU Nelly, dr. hab. în sociologie, profesor universitar

CIOBANU Gheorghe, dr. hab. șt. med., profesor universitar

GUDUMAC Valentin, dr. hab. șt. med., profesor universitar

COBEȚ Valeriu, dr. hab. șt. med., profesor universitar

PALII Ina, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar

ODOBESCU Stela, dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător

Susținerea va avea loc la 07.02.2019, ora 12:00, în ședința Consiliului științific specializat DH 321.04 - 04 din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău MD- 2004).

Teza de doctor habilitat și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău MD- 2004) și pe pagina web a ANACEC (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 27 decembrie 2018.

Secretar științific al Consiliului științific specializat:

ROTARI Adrian dr. șt. med., conf. univ.

Consultanți științifici:

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

LOZAN Oleg, dr. hab. șt. med., prof.univ.

Autor:

MAZUR-NICORICI Lucia

REPERILE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Managementul lupusului eritematos sistemic (LES) presupune evaluarea activității bolii, lezarea organică și calitatea vieții, concomitent este necesar aprecierea comorbidităților și impactul medico-social al bolii. O problemă importantă revine evaluării costurilor reale, cele directe și indirecte. Totodată cercetătorii sunt interesați în definirea acutizării/exacerbării și constatarea remisiunii, care poate fi clinică, serologică sau remisiune medicamentos controlată și fără remedii. Starea clinică și serologică poate fi discordantă, evaluarea clinică este dificil comensurabilă, dar valoarea testelor imunologice rămâne definitorie. Cu toate că LES se divizează în afecțiuni cu evoluție moderată și severă, variabilitatea caracteristicilor clinico-serologice este semnificativă [3, 8]. Ultimele probe științifice atestă că activitatea lopică persistentă este una din cauzele majore de morbiditate și mortalitate, dar aceasta este influențată categoric de tratamentul cu glucocorticosteroizi și/sau imunosupresive. A fost dovedit că tendința spre activitate sau remisiune în primii ani de boală este predictor al consecințelor bolii peste timp, de altfel obținerea precoce a remisiunii se conjugă cu evoluția favorabilă a lupusului [1, 4, 7, 9, 10].

Pacientul cu lupus poate fi frecvent absent la muncă, se diminuează productivitatea lui de muncă și îi scad substanțial veniturile și poate conduce la pierderea altor avantaje – participarea la viața socială, angajarea, inclusiv un stil de viață activ, acces la rețelele sociale, stima de sine, iar în unele țări așa ca SUA, pierderea pensiei de vârstă. De altfel incapacitatea de muncă, abandonarea profesiei, în special prematur, sunt o consecință gravă a condițiilor de sănătate deteriorate prin boala lopică. Pentru individ, incapacitatea de muncă reduce veniturile. Pentru societate, incapacitatea de muncă înseamnă pierderea contribuției forței de muncă și creșterea costurilor programelor sociale.

Descrierea situației în domeniu și identificarea problemelor de cercetare. Rezultatele investigației populaționale, efectuate în diverse arii geografice estimează incidența și prevalența lupusului în America de Nord de la 23.2/100 000 persoane/ani și 241/100 000 populație. LES a fost descris pe toate cele 6 continente – Europa, America de Nord, America de Sud, Africa, Asia și Australia/Oceania. Prevalența este de la 20 până la 150 de cazuri la 100.000 populație [3,4,5]. De altfel, studiile epidemiologice au demonstrat că atât aria geografică, cât și rasa determină prevalența LES, influențând frecvența și severitatea manifestărilor clinice și de laborator. În Republica Moldova în 2017 au fost înregistrați 754 pacienți cu boli autoimune. Boala pare a fi mai frecventă în mediul urban decât în zonele rurale. În LES atât incidența, evoluția cât și pronosticul bolii sunt definite de factorii demografici, de situația socio-economică și de componența etnică a populației [6,7]. Etiologia fiind în studiere, se cunoaște că răspunsurile imune aberante innăscute joacă un rol semnificativ în patogeneza LES, contribuind atât la lezarea tisulară prin eliberarea citochinelor inflamatorii, cât și la activarea anormală a celulelor T și B, care induc producerea de autoanticorpi cu lezarea propriilor organe. Acizii nucleici ai autoantigenelor și

proteinele lor de legare sunt necesare pentru activarea specifică a antigenului autoactiv al limfocitelor autoreactive. Autoantigenele complexe cu autoanticorpii înrudiți contribuie direct la activarea celulelor imune native prin absorbția complexă a receptorilor Fc, implicarea inițială a receptorului antigenic al celulelor B, pe calea traficului endosomal, care angajează receptori de tip Toll intracelular (TLR), cu activarea ulterioară a celulelor B [2, 3].

Lupusul eritematos sistemic ca și proces autodeclanșat evoluează invariabil cu exacerbări și remisiuni, generând simptomatikă distructivă cu impact asupra capacității de muncă, vieții și statutului economic prin costurile ce le impune. Doar din investigațiile și evaluările medicale de rutină este dificil de a aprecia necesitățile reale ale pacientului cu lupus pentru a elabora un concept modern de management în LES ca și afectare cronică autoimună ce influențează negativ bunăstarea subiectului și statutul său social economic. În literatura de specialitate nu am întâlnit cercetări holistice care să utilizeze instrumente clinice moderne de evaluare a principalelor variabile ale lupusului în raport cu suportul social și statutul social-economic al pacientului marcat de boală cu debut juvenil și adult. Am considerat de interes științific abordarea sub multiplele sale aspecte LES și astfel ne-am propus realizarea unui studiu retrospectiv și prospectiv, longitudinal și multidimensional, care ar permite atât particularizarea manifestărilor clinice în evaluarea LES, cât și identificarea factorilor de influență sau protectivi asupra bolii.

Scopul studiului: Studiarea particularităților manifestărilor clinico-imunologice în dinamică la pacienții cu debut juvenil și adult și consecințele medico-sociale pentru ameliorarea nivelului individual, comunitar și public al sănătății pacienților cu lupus eritematos sistemic.

Obiectivele de cercetare:

1. Evaluarea expresiei clinice în raport cu activitatea, lezarea organică și durata bolii la pacienții cu LES cu debut la vârsta de copil și de adult.
2. Dimensionarea biomarkerilor, subtipurilor, exacerbărilor și corelarea acestora cu factorii precipitanți în lupusul eritematos sistemic.
3. Cercetarea statutului socio-economic și stabilirea corelațiilor acestuia cu dizabilitatea, calitatea vieții și statutul matrimonial în funcție de vârsta pacienților în debutul lupusului eritematos sistemic.
4. Fiabilitatea instrumentelor pentru evaluarea aderenței la tratament, a satisfacției și stării de bine generale în lupusul eritematos sistemic.
5. Estimarea consecințelor bolii în raport cu numărul de acutizări, comorbidități, adresări și internări în evoluția bolii.
6. Determinarea costurilor pacienților cu lupus și a factorilor predictivi pentru majorarea cheltuielilor.
7. Efectele supravegherii și instruirii pacienților la școala pacientului cu lupus eritematos sistemic în cadrul studiului realizat.

Metodologia cercetării științifice. În lucrare au fost analizate rezultatele cercetării prin prisma teoretico-științifică, în conformitate cu scopul și obiectivele propuse.

Din perspectiva realizării cercetării și respectarea obiectivelor trasate s-a efectuat un studiu de cohortă asupra pacienților cu lupus eritematos sistemic cu respectarea criteriilor de clasificare ale afecțiunii elaborate de Clinicile Internaționale de Colaborare asupra LES, SLICC, 2012. Examinarea a abordat pacienții prin 3 direcții importante, de asemenea s-au aplicat metode de laborator, citometria de flux, instrumente clinice moderne și au fost analizate în baza programele Microsoft Excel și MedCalc versiunea 12.7.0 prin procedee statistice.

Designul a fost conceput cu divizare în 2 etape: studiu transversal și studiu prospectiv-analitic. Cercetarea transversală cu descrierea unui lot de 212 pacienți cu LES confirmat, a fost împărțit conform vârstei de debut. Studiul prospectiv - analitic a fost condus prin evaluarea dinamică a pacienților, randomizați în 2 loturi: Lotul 1 – prin Școala pacientului cu LES și Lotul 2 – 107 pacienți, care nu au fost instruiți. Totodată evaluarea a presupus 5 vizite efectuate pe parcursul a 12 luni: vizita de înrolare – T0, vizita la 3 luni – T3, la 6 luni – T6, 9 luni – T9 și vizita la 12 luni – T12.

Noutatea și originalitatea științifică. În premieră au fost cercetați pacienții cu lupus eritematos sistemic multidimensional care a estimat impactul bolii și povara acesteia asupra pacientului făcând uz de metode moderne de investigare clinică, imunologică și de imunofenotipare a limfocitelor, fiind propusă o viziune nouă a mecanismelor imunopatogenetice a LES. O inițiativă proprie a fost compararea evoluției lupusului cu debut în copilărie și la adult și evidențierea subtipurilor bolii. Provocare investigațională a fost și evaluarea suportului social, a bunăstării și satisfacției pacientului cu lupus prin chestionare autoadministrate. Au fost calculate costurile directe reale ale bolii din perspectiva pacientului și cele indirecte – prin pierderea productivității de muncă, absenteismul și prezentismul persoanei afectate. În activitățile cotidiene. Au fost evidențiați factorii riscului de acutizare și spitalizare ce majorează cheltuielile de îngrijire a pacientului cu lupus eritematos sistemic.

Problema științifică importantă soluționată în teză. A fost identificat un prototip inedit de management clinic, social și economic personalizat al pacientului cu LES, prin care s-a ameliorat efectiv monitorizarea pacienților, s-a elaborat un model de abordare holistică a acestor pacienți pentru utilizare în practica clinică.

Semnificația teoretică. Rezultatele cercetării au elucidat aspecte contemporane în prezentarea clinică, imunologică și semnificația socială a maladiei, iar cuantificarea costurilor ce le implică lupusul eritematos sistemic cu debut la adult și la vârsta de copil, a delimitat diferențe ce specifică subtipurile bolii. S-au adus contribuții la conturarea verigii patogenetice prin imunofenotiparea limfocitară care a conjugat CD cu inflamația autoimună.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele cercetării în urma determinării importanței, precum și a analizei factoriale exploratorii, sugerează acordarea unei atenții sporite creșterii vizibilității, accesului pacienților la servicii de sprijin conexe ca și suport social și economic pentru gestionarea corectă și eficientă a LES. Analiza legăturilor existente între variabilele socio-demografice, psihologice, medicale și sa-

tisfacția pacienților cu LES, extinde aria cunoașterii privind impactul acestor varia-bile pentru particularul afecțiunii autoimune.

Implementarea rezultatelor. Rezultatele studiului au fost incluse în Protocolul Clinic Național „Lupusul eritematos sistemic”, se aplică în procesul didactic al De-partamentului Medicină Internă, în practica clinică a secției IV a Institutului de Car-diologie și la clinica de Asistență Medicală Primară a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Rezultatele cercetării au fost raportate la 31 forumuri naționale și internaționale:

- congrese internaționale: Congresele Naționale de Reumatologie al XXI-lea, al XXII, al XXIII (București, 2014 – 2016); „MedEspera” 5th, 6th, 7th, Chișinău, 2014–2018); The 9th European Lupus Meeting, (Atena, 2014); Anual European Congress of Rheumatology – EULAR, Paris, 2014; Roma, 2015; Londra, 2016); Anual Euro-pean Respiratory Society, Amsterdam, 2015; Paris, 2018); The Balkan Medical Wee-ks, Paris, 2015, București, 2016; Sofia, 2017; Atena, 2018); Conferința pediatriilor la a XXII-a, Chișinău, 2016); Bienala Sibiu-Chișinău, 2017); 12-th International Congress on SLE, (Melbourne, Australia, 2017); Congress of the PANLAR (Panama, Panama, 2016, Buenos Aires, Argentina, 2018); Conferința Națională de Pediatrie, București, 2018); Zilele Medicale Moinești, 2018), A XXI-a Conferință Europeană IAAH și a III-a Conferință Națională în domeniul sănătății adolescenților, (Chiși-nău, 2018).

- congrese naționale: Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală a Co-laboratorilor și Studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2014–2018; Societatea Republicană a Pediatriilor, (Chișinău, 2016); Congresul internștilor cu participare Internațională, (Chișinău, 2017).

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința comună a Departamentului Medicină Internă, Disciplina Cardiologie și Departamentul Pe-diatrie USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (proces verbal nr. 10 din 14.06.2018), Seminarul științific extern de profil Reumatologie proces verbal nr. 3 din 26.06.2018, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, Romania și Seminarul Științific de Profil Reumatologie 321.04 (proces verbal nr. 2 din 28.08.2018).

Publicații la tema tezei. Materialele studiului au fost reflectate în 43 de publicații științifice, inclusiv 20 articole în reviste recenzate, 5 publicații de autor; prezentări și comunicări rezumative la 7 conferințe științifice naționale și 24 internaționale.

Cuvinte-cheie: lupus eritematos sistemic, pediatric, instrumente, exacerbare, remisiune, complianța la tratament, calitatea vieții, statut social-economic, suport social, costuri directe și indirecte, povara bolii, scoala pacientului.

Sumarul compartimentelor tezei. Lucrarea este expusă pe 194 pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, 5 capitole de cercetări originale, concluzii și recomandări practice, indice bibliografic (211 titluri), 63 figuri, 42 tabe-le, 19 anexe, 6 imagini.

CONȚINUTUL TEZEI

INTRODUCERE

Compartimentul Introducere abordează aspectele teoretice ale constructelor analizate în cadrul cercetării, importanța problemei abordate, scopul și obiectivele studiului, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor și sumarul compartimentelor tezei.

1. STATUTUL CLINIC, SOCIAL ȘI ECONOMIC ȘI ABORDAREA COMPLEXĂ A PACIENTULUI CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC (Revista literaturii)

În acest compartiment de studiu se analizează un bloc masiv de publicații de specialitate care reflectă evoluția conceptelor, criteriilor de diagnostic, aspectele epidemiologice ale LES. Sinteza viziunilor contemporane privind epidemiologia și etiopatogenia lupusului eritematos sistemic a delimitat și analizat lucrările ce se referă la expresia lupusului eritematos sistemic, la abordările moderne în diagnosticul clinic și paraclinic, care au redefinit parametrii de activitate a bolii, au demonstrat valoarea unor noi biomarkeri pentru pronosticul evolutiv al bolii.

Motivat de intenția de a purcede pe calea unei modalități novatoare de abordare medico-socială complexă a pacientului cu lupus, autorul a cercetat scrupulos publicațiile care se referă direct sau tangențial la determinantele adresabilității și internărilor pacienților, la patternul comorbidităților în cadrul bolii, tratamentul și complianța la principalele medicamente, la particularitățile LES cu debut al bolii juvenil și adult. Au fost studiate în esență și lucrările ce expun poziții conceptuale cu referire la povara socială a lupusului eritematos sistemic și a celor cu aprecieri, sugestii și consemnări cu referire la valoarea instruirii pacienților care să poată beneficia de toate oportunitățile curative elaborate în ultimele decenii.

2. METODE GENERALE ȘI SPECIALE DE EXAMINARE A PACIENȚILOR DIN LOTURILE DE STUDIU

2.1. Caracteristica clinică-statutară a lotului de studiu

Lotul selectat a fost evaluat conform protocolului de cercetări prezentat schematic pe designul studiului, făcând uz de metode generale și speciale de investigare. Examinarea generală a inclus: anchetarea, examenul clinic, antropometria, hemograma, glicemia, lipidograma, proteina C reactivă, factorul reumatoid și VSH.

Criteriile de includere în cercetare:

- Prezența a 4 sau mai multe criterii de clasificare ale LES SLICC, 2012
- Obținerea acordului informat al pacientului

Criteriile de excludere:

- Refuzul pacientului
- Maladii Lupus-like

Anchetarea s-a efectuat conform unui chestionar elaborat de autor, care a fixat datele despre vârsta pacienților la momentul vizitei și la debutul bolii, durata manifestărilor maladiei, predispoziția ereditară, factorii de mediu nociv, fiind interceptați factorii care ar fi putut favoriza patologia sistemică. De asemenea, s-a realizat evaluarea pe mai multe dimensiuni a impactului social al bolii prin determinarea situației profesionale prezente și în trecut a pacienților, notarea nivelului de studii și veniturile acestora.

S-a realizat un studiu descriptiv, de caz-control și de cohortă: Studiul descriptiv asupra eșantionului integral a tins să descrie evoluția incidenței, prevalenței, dizabilității și mortalității pacienților cu lupus eritematos sistemic.

Metode de prelucrare matematico-statistică.

Concludența diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați s-au estimat după criteriul t-Student. Metoda de analiză discriminatorie (AD) este una din oportunitățile matematice de identificare a imaginilor (prototip) prin analiza retrospectivă, din care derivă repere prognostice de mare siguranță. Analiza discriminatorie prevede elaborarea unui set de funcții liniare F_j ale vectorului X . Informativitatea fiecărui component al vectorului X s-a determinat prin calcularea criteriului statistic F-Fischer. Datele obținute au fost procesate computerizat, cu aplicarea setului de programe statistice Microsoft Excel la CP "Pentium-4".

Chestionarea a fost efectuată conform unei fișe speciale elaborate, care include date demografice, vârsta, sexul, vechimea bolii, predispoziția eredocolaterală, prezența factorilor de risc, tratamentul administrat, cât și despre starea generală a pacientului. Examenul paraclinic a inclus investigații generale și speciale (fig. 2.1).

Indicele de Activitate a Lupusului Eritematos Sistemic (SLE Disease Activity Index - 2K SLEDAI-2K) este un indice cantitativ cu 24 parametri ce reflectă starea a 9 sisteme și organe. Ponderea fiecărui parametru clinic s-a apreciat de la 1 la 12 puncte. Sumarea punctelor obținute de fiecare item oferă un scor total, scorul maxim posibil fiind de 105 puncte. Indicele de Activitate a Lupusului Eritematos Sistemic cu coeficientul Glucocorticosteroid (G) SLE Disease Activity Index -2KG (SLEDAI-2KG) similar SLEDAI - 2K și un coeficient aparte, obținut din doza de GCS administrată de către pacient. Evaluarea globală a maladiei a fost apreciată prin indicii de Evaluare globală a Pacientului - Patient Global Assessment (PGA) și de Evaluarea Globală de către Medic (MGDA), evaluați prin scala VAS.

Indicele lezării organelor SLICC/ACR s-a calculat la fiecare examinare, concomitent cu SLEDAI-2KG. Suma afectării organelor și sistemelor a inclus starea a 12 organe cu aprecierea de la 1 la 7 puncte, scorul maxim - 47 de puncte.

Siguranța Estrogrnică în LES Evaluarea Națională (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment -SELENA/SLEDAI) este un instrument clinic elaborat pentru evaluarea episoadelor de acutizare în cursul evoluției lupusului, fo-

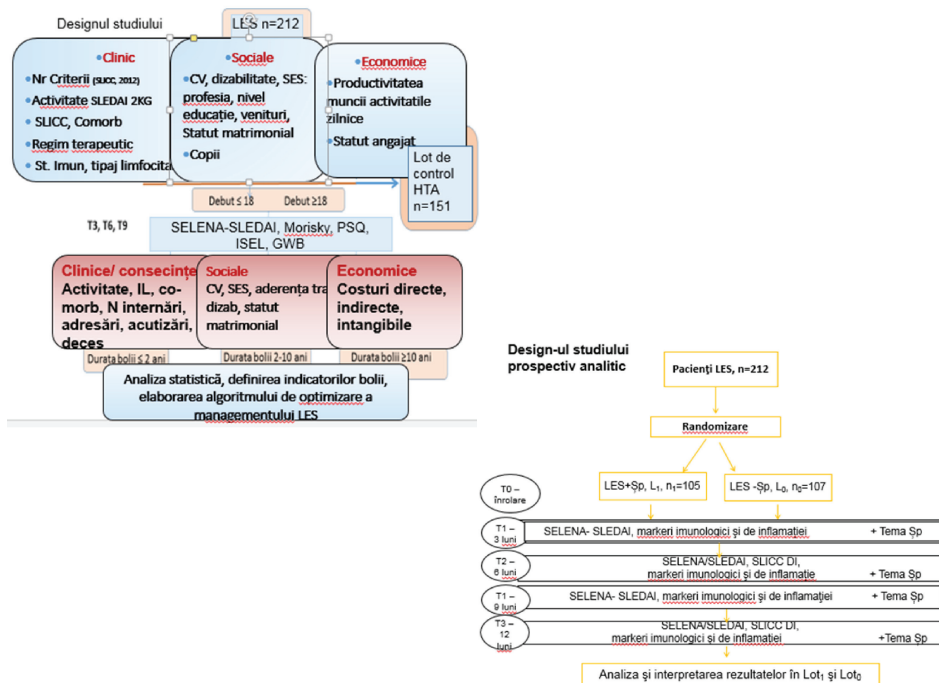


Figura 2.1. Design-ul studiului

losit pentru monitorizarea pacienților de-a lungul timpului și pentru estimarea răspunsului la intervenții terapeutice. Acumularea unui scor mai mare de 3 puncte, indică o acutizare severă. Calitatea vieții a fost estimată prin intermediul scorului SF-8, instrument generic de măsurare a stării de sănătate. Determinarea costurilor: directe (costurile resurselor utilizate pentru tratamentul bolii) și indirecte (valoarea resurselor pierdute din cauza bolii). Aprecierea gradului de independență în activitățile zilnice a fost efectuată prin indicele Katz, care presupune evaluarea capacității de activități zilnice pe șase domenii. Pacienții care la momentul cercetării s-au declarat angajați, au completat Chestionarul de evaluare a Pierderii Productivității Muncii din cauza lupusului – Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: (WPAI-lupus). Acesta a evaluat pierderea capacității de muncă în baza ultimelor 7 zile, prin 6 itemi. Ulterior s-a apreciat gradul de satisfacție a pacienților cu lupus, pentru a comenta calitatea serviciilor medicale prin Chestionarul de apreciere a Satisfacției Pacientului - Patient Satisfaction Questionnaire III (PSQIII), alcătuit din 50 de itemi grupați în 7 subscale. Scoruri mai mari indică o satisfacție crescută.

Pacienții cu LES comportă diferite comorbidități, de aceea în chestionarul de evaluare au fost incluse întrebări referitor la numărul absolut al bolilor concomitente, prin utilizarea indicelui de comorbidități Charlson, care determină ponderea comorbidităților și evaluează povara bolii. Indicele Bunăstării Generale (General

Well Being - GWB) reprezintă un chestionar autoadministrat, care pune în evidență senzațiile subiective despre bunăstarea sau suferința psihologică, determinate de pacientul înșiși, 22 de întrebări și acoperă 6 dimensiuni. Interpretarea rezultatelor a fost efectuată prin scorul total de la 0 la 110 puncte, partiționat în 3 dimensiuni 0-60 estimată drept suferință/stres sever/ă; 61-72 - suferință/stres de grad moderat și între 73 și 110 se emite stare de bine. Am utilizat și 2 seturi de întrebări de ordin social, elaborate de noi pentru chestionarea subiecților până la includerea în studiu și la finalizarea acestuia, fiecare set a conținut 5 întrebări cu răspunsuri modelate, estimate în puncte. Suma punctajului mai mare a indicat o competență mai mare a pacientului despre boală.

2.2 Caracteristica generală a lotului de cercetare

Cohorta de pacienți a fost omogenă după criteriul de rasă, proporția femeii/bărbați - 12:1, specifică maladiei conform datelor afișate în literatura de specialitate. În cele din urmă, 107 (50,48%) pacienți locuiesc în sate, alți 105 (49,52%) - în Chișinău și alte orașe ale Republicii Moldova, inclusiv 14 (6,60%) au reședință în regiunea transnistreană. În lotul de studiu au fost 19 (8,97%) găgăuzi și 3 (1,41%) bulgari. Beneficiari de asigurare medicală au fost peste 90 la sută din pacienți, inclusiv 3 (1,41%) au avut asigurare medicală privată.

Am fost motivați să analizăm lotul de cercetare conform caracteristicilor de vârstă a pacienților în debutul bolii, la momentul cercetării, inclusiv vechimea bolii, intervalul dintre adresarea la medic și stabilirea diagnosticului de lupus. Astfel la inițierea cercetării mediana de vârstă a pacienților a fost 42 de ani (i-v 16 și 65 ani). Vechimea afectului a reflectat un interval extins de evoluție a lupusului de la o lună până la 295 de luni (24 de ani). Cu referire la intervalul de la primele manifestări atribuite lupusului, perioada de adresare la medic, până la confirmare a diagnosticului de LES și inițierea tratamentului convențional, am constatat că cel mai devreme lupusul eritematos sistemic a fost stabilit ca și diagnostic peste 3 săptămâni de la primul simptom pus pe seama lupusului, și până la 35 de luni, durata în care boala deja avea mai multe simptome, caracteristice lupusului. Elementul revelator și conjugat cu timpul este instalarea unor semne ale bolii la etapa de preconsult care nu l-au determinat pe pacient să se adreseze la medic, după care a mai urmat un interval necesar pentru investigații și stabilirea diagnosticului de lupus.

3. PROFILUL DE MANIFESTĂRI ALE LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC EVALUATE PRIN INSTRUMENTE CLINICE

În cadrul studiului descriptiv asupra lupusului eritematos sistemic au fost analizate atent datele demografice, clinice, paraclinice și rezultatele evaluării prin instrumente clinice. Investigația s-a efectuat atât la debutul bolii, cât și în perioada de stare a bolii, adică pe durata investigației, la timpul inițial - T0 și ulterior - la 3, 6, 9 și 12 luni. Datele celor 212 pacienți incluși în cercetare au fost placardate în tabele de codificare, elaborat și aprobat la Comitetul de etică al USMF „Nicolae Testemițanu”.

Am analizat pașii care i-au efectuat pacienții din momentul instalării primului simptom, conferit lupusului, până la consultația cu medicul, stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului adecvat, conform recomandărilor T2T (treat-to-target) (fig. 3.1).

Analiza datelor din figură relevă că cel puțin 4 ani în urmă până la stabilirea lupusului 102 pacienți au sesizat simptome ce pot fi atribuite retrospectiv lupusului eritematos sistemic. Astfel, cu un an înainte de adresare la medic 37 (36,28%) de subiecți au manifestat simptome de febră, erupții cutanate, hipersensibilitate la razele solare, dureri articulare și pierdere ponderală

Totodată, cu doi ani până la stabilirea diagnosticului încă 31 (30,40%) subiecți au avut simptome ce puteau fi considerate proprii lupusului, cu 3 ani mai devreme alți 29 (28,44%) subiecți au avut manifestări asemeni lupusului și cu 4-5 ani până la precizarea bolii încă 5 (4,91%) persoane și-au dat seama că semnele remarcate pot fi referite lupusului, însă la acel moment nu a fost stabilit diagnosticul de lupus din cauza adresabilității joase, dar și numărului de criterii insuficiente, iar datele clinice nu s-au îmbinat cu biomarkerii și nu a fost inițiat tratamentul adecvat. Reiterăm că de la momentul adresării pacientului la medicul de familie până la stabilirea diagnosticului de lupus au fost necesare examinări repetate, investigații paraclinice și consultații la diverși specialiști, astfel că precizarea diagnosticului s-a întins până la 4 luni. În primele 3 și 6 luni de la adresare la doctor diagnosticul a fost stabilit la 72 (33,97%) și respectiv 56 (26,42%) pacienți. De altfel, până la 6 luni de boală, timpul când nu se instalează lezări organice ireversibile, 128 (60,38%) pacienți au administrat tratament antiinflamator. În următoarele 6 luni boala s-a recunoscut la încă 56 (26,42%) pacienți și pe durata următorului an (12 luni) la alte 20 (9,44%) cazuri au fost etichetate ca și lupus. Menționăm că în primul și al doilea an de boală la 184 (86,79%) și 20 (9,44%) pacienți, respectiv a fost inițiat tratamentul conform ghidurilor moderne emise pentru LES. Deci, în intervalul a 24 de luni (2 ani), timp care se poate considerat lupus precoce, diagnosticul s-a confirmat și s-a indicat tratament rațional la 204 (96,23%) pacienți. Doar la 8 (3,77%) pacienți diagnosticul a fost stabilit definitiv abia peste 25-35 de luni.

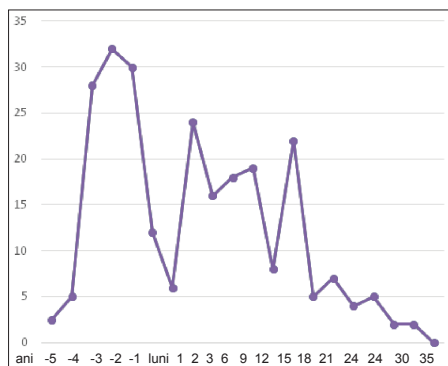


Figura 3.1. Caracteristicile simptomelor lupusului în timp

3.2. Eșantionarea pacienților în concordanță cu vârsta de debut al lupusului

La etapa de configurare a lotului de studiu am redat vârsta stratificată a instalării LES la pacienții din cercetare (fig. 3.2).

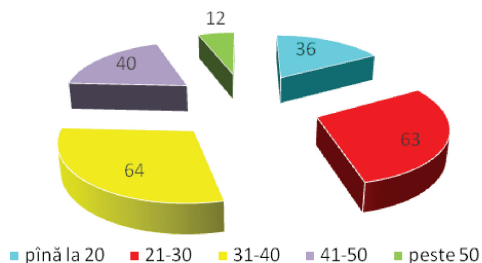


Figura 3.2. Parametrii de vârstă la debutul LES

Datele ilustrate în figură dovedesc instalarea bolii de tip descendent, ponderea bolii fiind între 21 și 40 de ani, preponderent la femei, de vârstă fertilă, dar se poate instala și la adolescenți. Rezultatele cercetării au apreciat că 19 (8,97%) pacienți la debut au avut sub 18 ani, iar 12 (5,66%) pacienți erau peste 50 ani.

Un alt set de indicatori evaluați pe itinerarul studiului a vizat criteriile de clasificare a LES, emise de SLICC și validate în 2012, astfel că s-au aplicat criterii moderne de cercetare a bolii, estimat în tab. 3.1. Astfel manifestările clinice la debutul bolii, redade prin criteriile clinice ale lupusului, au relevat un tablou amplu al bolii. Cea mai frecventă manifestare a pacienților cu lupus eritematos sistemic a fost afectarea cutanată, prezentată prin erupții cutanate acute la 65,10% pacienți, manifestări urmate ca incidență de serozite (pleurezie/pericardită) și manifestări articulare - 38,67 și, respectiv, 33,97% cazuri.

Tabelul 3.1. Aprecierea manifestărilor clinice prin prisma criteriilor SLICC, 2012

Indicii	Abs.	%
Afectare cutanată acută	138	65,10
Afectare cutanată cronică	44	7,55
Sinovită	72	33,97
Ulcerații bucale/nazale	36	16,98
Alopecie	52	24,52
Serozită	82	38,67
Afectare renală	32	15,09
Afectare neuropsihiatrică	36	16,98

De notat că o manifestare importantă tegumentară a fost alopecia difuză sau în focar, deslușită la etapa precoce la ¼ cazuri ce conferă valoare acestui semn și diferențiază cercetarea de față prin spectrul larg de elemente analizate în contextul criteriilor noi, emise în 2012. Totodată ulcerările bucale sau nazale ca și manifestări s-au întâlnit la 24,52 și, respectiv, 16,98% din cazuri. Afectarea renală și neuropsihică s-a decelat la 15,09 și, respectiv, 16,98 % din cazuri. Astfel în studiul realizat criteriile clinice noi sunt descrise în mod punctual.

Studiul a continuat cu analiza criteriilor paraclinice la pacienții incluși în lotul de cercetare, examinând fiecare element aparte, inclusiv indicii hematologici ca și parte componentă a criteriilor de clasificare. Modificările de laborator implicate în acest proces au fost cele ce țin de limfopenie, prezentă la 50,94% și de leucopenie - la 41,50% din pacienții cu lupus. De menționat că anemia s-a atestat la aproximativ

jumătate dintre persoanele cercetate. În aceeași ordine de idei, am remarcat un caz clinic unde LES a debutat cu sindromul Evans care reiterăm că s-a prezentat ca fiind manifestare inițială în LES.

În materialul ce urmează am prezentat spectrul și caracteristica cantitativă a indicilor imunologici ca și criterii noi de clasificare a lupusului, 2012 (tab.3.2).

Tabelul 3.2. Criteriile imunologice aplicate la pacienții cu lupus (SLICC, 2012)

Indicii evaluați	Abs.	%
ANA	163	76,88
Anti ADN dc	204	96,20
Anti Sm	n=52/11 exam.	21,15
Anticoagulantul lupic	64	30,18
Anticardiolipin Ig A	54	25,47
Anticardiolipin Ig G	46	21,69
Anti B2 GP I	n=206 /49	23,79
Fracția C3	138	65,09
Fracția C4	82	38,68
Complementul CH50	36	16,98
Coombs pozitivă	13	6,14

Premisele diagnostice oportune au fost demarcate prin excedența anti ADN cu intervale variaționale 26-4000 și ANA 1/100 - 1/2400 în 96,20 și, respectiv, 76,88% de cazuri. Totodată s-a fixat depriarea fracțiilor complementului C3, C4 și elevarea celor de CH50 în 38,68%, 56,09% și, respectiv, 16,98% de cazuri.

Deja de la primele dovezi am remarcat specificitatea, sensibilitatea și siguranța criteriilor imunologice ce înglobează ANA, anti ADN, aCL, fracțiile complementului - valoare a biomarkerilor de control pentru diagnosticul și monitorizarea activității și viabilității pacienților cu LES, componenta de bază fiind reprezentată de majorarea anti ADNdc. La circa 26% pacienți au fost atestate o serie de anormalități principale pentru diagnostic - AL, aCL Ig G și Ig M și Anti B2 glicoproteina I, prezențe care anunță posibilitatea trombozelor arteriale sau venoase și/sau instalarea SAFL.

De remarcat valoarea testului Coombs, necesar de apreciat în favoarea diagnosticului de LES pentru precizarea prezenței anemiei hemolitice, care s-a înregistrat la 18,86% pacienți. Dintre anticorpii care sunt potențiali predictorii ai complicațiilor precoce am reușit să evaluăm anti Sm din perspectiva exercițiului de previziune la 52 pacienți și s-a dovedit că la 11 (21,15%) din ei testul a fost pozitiv.

În conformitate cu obiectivele trasate, am continuat investigația în ideea de a aprofunda cunoștințele referitor la etiologia bolii prin elucidarea factorilor ei declanșatori, de aceea lucrarea ca și proiect multidimensional a analizat datele din diverse puncte de vedere, astfel că am inclus în chestionatul elaborat și administrat de noi itemi care descifrează în detaliu anamneza pentru a evidenția principalii triggeri

ai bolii. Din cele atestate se conturează principalii factori, asociați cu declanșarea lupusului – stresul psihic (50,95%), influența razelor ultraviolete (43,40%) și muncă încordată peste puteri sau epuizantă (33,97%). Materialul analizat prin prisma ariei locative reflectă prevalența stresului fizic ca și trigger la locuitorii satelor și a celui psihologic la trăitorii din orașe, iar influența razelor solare a fost identică în ambele grupuri. Referitor la ereditate, am găsit în familiile a 18 (8,49%) pacienți ce suportă LES. O altă variabilă de interes a fost fumatul, care se pretează drept factor de risc și în instalarea lupusului. La momentul cercetării fiecare al 16-lea pacient a fumat de la 4 la 20 țigarete/zi. Am considerat indispensabil să urmărim un factor fiziologic care perturbază fondul hormonal - sarcina ce se finalizează cu naștere sau avort. Am descoperit că la 6 (2,87%) femei boala s-a instalat la 6-18 săptămâni după naștere, iar la 3 (1,44%) - după avort spontan sau medical. Datele relatate evocă rolul nesemnificativ al sarcinii și avortului în declanșarea lupusului în cadrul studiului desfășurat.

Activitatea bolii, indicele lezării și calitatea vieții sunt 3 piloni magistrali de evaluare a LES pe care se bazează managementul strategic al pacienților în reumatologie. În funcție de activitatea bolii am încadrat pacienții în 4 loturi – statut de remisiune (0 puncte, cu sau fără tratament cu GCS) depistat numai la 4 (1,89%), activitate joasă (≤ 4 puncte) – la 72 (33,96%), activitate moderată (între 6 și 10 puncte) – la

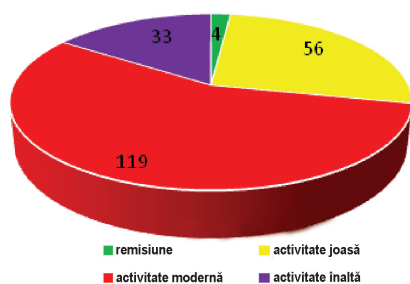


Figura 3.3. Activitatea lupusului estimată prin SLEDAI-2KG la T0

104 (49,05%) și activitate înaltă (≥ 10 puncte) - în 32 (15,10%) de cazuri. Ne-am axat cercetarea pe dezvoltarea noului concept de divizare a activității LES după un instrument recent emis și validat - SLEDAI-2KG, care a presupus încorporarea dozei de glucocorticoid în indicele de activitate a LES. Rezultatele investigației noastre cu referire la distribuirea activității lupusului conform SLEDAI-2KG aplicat în cercetare sunt redată pe figura 3.3.

Conform SLEDAI-2KG la timpul primei vizite (T0) în remisiune erau doar 4 (1,89%) pacienți. Lotul cu o stare a bolii definită drept statut de activitate joasă a bolii (Lupus Low Disease Activity Status-LLDAS) a inclus 56 (26,42%) de pacienți. Pe când cu activitate moderată și înaltă au fost 119 (56,13%) și, respectiv, 33 (15,56%) de pacienți. Conform proiectului de studiu, pacienții cu lupus au fost reevaluați la T3, T6, T9 și T12, activitatea bolii fiind estimată prin SLEDAI-2KG (fig. 3.4). În dinamică subcurativă numărul de pacienți în remisiune de la timpul primei vizite și pe parcursul monitorizării de 12 luni a variat nesemnificativ de la 1,89 la 3,77% cazuri. La etapa T12 lotul total de 212 pacienți s-a stratificat precum urmează: cu remisiune erau 8 (3,77%), cu activitate a bolii joasă – 102 (48,11%) și cu activitate moderată – 94 (44,34%) pacienți. Am considerat drept un rezultat semnificativ diminuarea numărului de pacienți cu activitate înaltă de la 68 (32,97%) la 7 (2,34%) cazuri ($p < 0,005$).

De consemnat că la timpul inițial – T0 calculele pentru activitatea după SLEDAI-2K au subestimat nivelul ei real, de vreme ce SLEDAI-2KG face posibilă calcularea activității obiective prin includerea dozei de GCS ce presupune modificarea respectivă a tratamentului (fig. 3.4). Considerăm că SLEDAI-2KG acoperă golurile în tactica de management, dacă monitorizarea se reia la fiecare 3 luni. De notat că numai SLEDAI-2KG permite evaluarea pacienților în dinamică, și din considerentele date utilizarea acestui instrument clinic pare a fi de perspectivă. Prin cercetarea valorii medii și a indicilor extremi am dedus un scor mediu de activitate a bolii de $8,50 \pm 9,4$ (intervale variaționale 0-21) puncte.

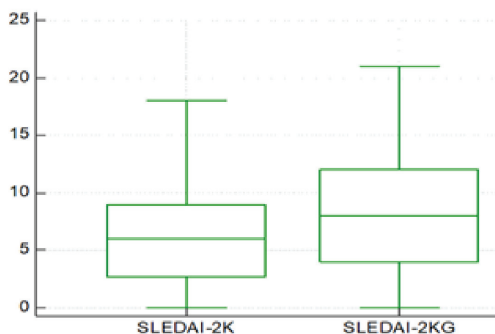


Figura 3.4. Corelarea activității LES prin SLEDAI-2K și SLEDAI-2K

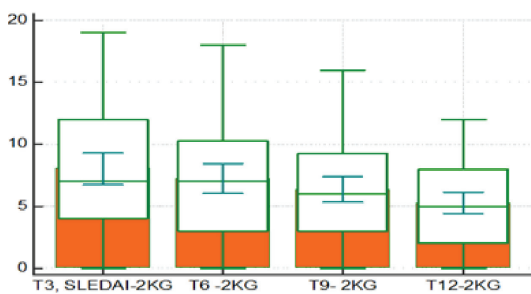


Figura 3.5. Activitatea procesului lupic apreciată în timp prin SLEDAI-2KG

da de investigare. Am comparat indicele SLEDAI -2KG de activitate a bolii cu un indicator sugestiv cum este VSH, fiind motivați de rezultatele cercetării LES în cadrul studiului LUMINA XXIX. Datele noastre confirmă corelarea activității evaluată prin SLEDAI-2KG cu nivelele crescute ale VSH. Astfel putem afirma că VSH majorat la un pacient cu lupus asimptomatic indică evaluarea lui aprofundată. În continuare am comparat activitatea bolii cu afectarea renală, care este responsabilă de pronosticul bolii cu toate că nefrita lopică a fost o afectare mai rară printre pacienții din lotul de studiu. Corelarea activității lupusului cu clearance-ul sanguin al creatininei este una slabă ($r=0,238$).

În conformitate cu obiectivele trasate am încercat să explicăm fenomenul de diminuare a activității lupusului după 12 luni de supraveghere, interpretând prin monitorizarea la 3 luni și adaptarea tratamentului individualizat. De altfel crearea

Rezultatele cuantificate ale activității bolii au fost ilustrate pe diagrama box-plot, utilizând indicele SLEDAI-2KG (fig. 3.5). De altfel pe durata cercetării reluate la fiecare 3 luni am verificat pacienții prin criteriile SLEDAI-2KG atât clinic, cât și prin cercetările serologice – indicatorii principali ai bolii. Datele prezentate în diagramă au demonstrat diminuarea activității bolii pe perioa-

structurii ”Școala pacientului cu lupus”, a avut drept obiectiv instruirea pacienților la diverse etape de evoluție a bolii. În cadrul școlii s-au instruit 105 pacienți cu LES de la 3 până la 10 ani. La fiecare vizită, concomitent cu îndeplinirea chestionarelor conform protocolului, pacienții au fost investigați paraclinic și s-a demonstrat că în pofida stării subiective bune se detectă VSH și antiADN dc crescut, fracțiile complementului scăzute – relevanțe care au semnalat activitate și au necesitat modificarea tratamentului. Deși se cunoaște faptul că aderența la tratament scade pe vechimea bolii, în cadrul școlii noastre am notat o creștere de complianța la tratament. Cu toate acestea, în cadrul studiului sunt cel puțin 7 (3,30%) pacienți, care, în pofida tratamentului adecvat, se prezintă cu lupus de activitate înaltă. Considerăm că acest lot de pacienți este pasibil pentru tratament modern, mai agresiv cu vaccinuri sau preparate biologice.

În aceeași ordine de preocupări am apelat și alți doi indici, acceptați în reumatologie pentru evaluarea stării globale: PGA și MDGA, care înseamnă aprecierea stării generale a pacientului cu lupus evaluat ulterior prin scala VAS. De altfel, utilizarea simultană a două sau mai multe instrumente validate de apreciere a stării generale a presupus compararea lor prin aprecierea coeficientului de corelare intra-clasă după Pearson. Rezultatele au fost analizate prin prisma intensității de corelare și semnificația statistică. Conform informației analizate, s-a constatat o corelație moderată pozitivă, statistic concludentă, între itemii de apreciere PGA și MDGA ($r=0,540$, $p<0,05$). Reiterăm că aprecierea medicului a fost diferită de aprecierea emisă de către pacient în circa 20% de cazuri, ceea ce se explică prin faptul că doctorul

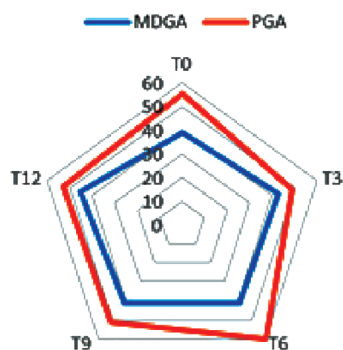


Figura 3.6. Dinamica indicilor evaluării globale PGA și MDGA

mizează atât pe semnele subiective cât și pe datele obiective, inclusiv cele de laborator. În continuare am comparat prin corelare datele obținute la evaluarea stării globale (PGA și MDGA) cu cele ale activității lupusului (SLEDAI-2K și SLEDAI- 2KG), examinată în fig. 3.6. Datele din figură au demonstrat cum că evaluarea globală a bolii a corelat cu activitatea ei. În sumar, procesarea statistică a urmărit semnificația itemilor în vederea identificării stării generale a pacientului prin prisma semnalmentelor de activitate a bolii, confruntate cu datele autoaprecierii pacientului, dar și de către medic. În rezultat am decelat legătura existentă între activitatea bolii și starea pacientului observat.

Dimensiunea indicelui de acutizare SELINA-SLEDAI. În conformitate cu sarcinile studiului inițiat, am insistat să urmărim dinamica procesului lopic prin aplicarea scorului de acutizare SELINA-SLEDAI, momentul fiind potrivit pentru a compartimenta severitatea bolii în grupul cercetat. Pe parcursul evolutiv al bolii

s-au determinat modificări de activitate comparativ cu prima vizită între 6 și 9 luni de supraveghere. Menționăm și faptul că pe durata monitorizării pacienților au intervenit unii factori declanșatori de activitate: avorturi spontane, infecții secundare, suprarăcire, stres sau modificări hormonale.

Am ținut să apreciem și probabilitatea instalării diverselor forme de acutizări, ceea ce presupune evaluarea prognostică a lupusului, scop pentru care am segregat pacienții în 2 loturi: pacienți cu debut pediatric și adult, utilizând principalii indici de caracteristică a bolii (tab. 3.3).

Tabelul 3.3. Evaluarea riscului de acutizări în lupusul la adult și cel pediatric

Itemii cercetați	Riscul Relativ – RR	Interval de confidență 95% – IC	p
Acutizare LESa la T0	0,43	0,26 la 0,88	≤ 0,05
Acutizare LESp la T0	0,29	0,25 la 0,91	0,001
Acutizare LESa T3	0,45	0,25 la 0,84	≤ 0,05
Acutizare LESp T3	0,28	0,17 la 0,76	≤ 0,001
Acutizare LESa T6	0,51	0,28 la 0,95	≤ 0,05
Acutizare LESp T6	0,41	0,18 la 0,80	0,001
Acutizare LESa T9	0,52	0,26 la 0,93	≤ 0,05
Acutizare LESp T9	0,44	0,24 la 0,85	0,001
Acutizare LESp T12	0,33	0,21 la 0,54	≤ 0,05
Acutizare LESa T12	0,38	0,29 la 0,57	≤ 0,05

Riscul de acutizare a fost relativ mai mic în cadrul lupusului pediatric, mai cu seamă după 6 și 9 luni de supraveghere a pacienților cu intervale de confidență strânse.

Am analizat consecințele ireversibile ale bolii instalate pe durata evoluției, ca și complicații ale bolii ca atare, dar și efecte adverse ale medicamentelor utilizate în tratament, utilizând IL SLICC/ACR. Sinteza datelor obținute a pus în evidență lipsa injuriilor organice ireversibile la 105 (49,52%) pacienți. Am fost preocupați să apreciem în cazul pacienților noștri tipurile de lezare și organele țintă implicate în procesul patologic (fig. 3.7).

Astfel am conturat spectrul de afectări ireversibile ale organelor și am constatat că cea mai frecventă afectare a vizat sistemul nervos central - 89 (41,98%) de pacienți, urmat de sistemul cardiovascular - 45 (21,22%), pulmonar - 25 (11,79%) și apoi implicarea sistemului musculo-scheletic 24 (11,32%) și cutanat 17 (8,02%).

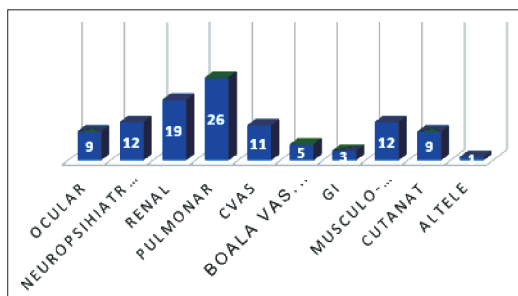


Figura 3.7. Tipurile de lezare organică

Din analiza datelor ce se referă la implicarea în procesul patologic a sistemului musculo-scheletal și a pielii, am dedus, că prezentau semne de artrită erozivă și deformantă 5 (2,36%) pacienți, osteoporoză complicată cu fractură sau tasarea vertebrelor – în 24 (11,32%) cazuri, necroza avasculară aveau alți 7 (3,30%) pacienți din studiu, iar alopecie cicatricială s-a diagnosticat în 12 (5,66%) cazuri, paniculită - la 9 (4,25%), ulceratii cutanate - la 6 (2,83%) subiecți. Menopauză precoce au semnalat 14 (6,60%) femei cu lupus instalat. De notat că diabetul zaharat s-a constatat la 16 (7,55%), iar malignizarea - la doar 3 (1,42%) persoane cu lupus. Concluzionăm că în cadrul lupusului modificările ireversibile, identificate prin Indexul lezării organice SLICC/ACR IL, s-au atestat la nivelul organelor și sistemelor, mai frecvent acestea erau afectări neurologice, cardiovasculare și pulmonare, articulațiile și pielea fiind mai puțin implicate în modificările ireversibile.

La examinarea pacienților din studiu am constatat diferite variante de debut al lupusului, continuând analiza am intenționat ca datele obținute în cadrul studiului să fie suprapuse cu subtipurile relatate în literatura afișată și apoi raportate la subgrupuri.

Lupusul convențional a inclus asocierea cu Sindromul Sjogren (SS) - 29 (13,68%) și Fenomenul Raynaud - 34 (16,03%), am decelat și alte 4 subtipuri. Subtipurile atestate de noi la debutul bolii: tromboza venelor profunde pe fond de lupus – 9 (4,24%), lupus al articulațiilor – 13 (6,13%), lupus tumidus – 4 (1,88%) și lupus paniculită sau profundus, diagnosticat în 8 (3,77%) cazuri (fig. 3.8).

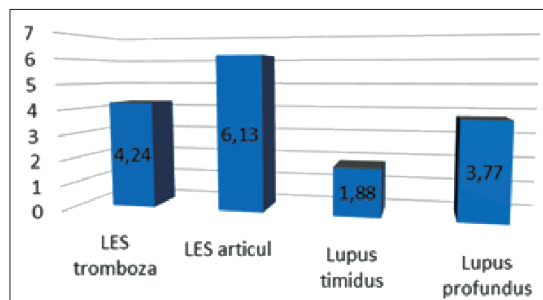


Figura 3.8. Subtipurile LES la debut

Pornind de la ipoteza decelării unor particularități în evoluția acestor pacienți, o altă variabilă de interes a fost cercetarea diferențierii în agregare (cluster differentiation - CD), astfel am analizat moleculele CD la pacienții din subtipurile menționate - tromboza venelor profunde, lupusul articular, lupus tumidus și profundus (total 34 pacienți - 16,03%).

Drept lot de control au fost 35 de pacienți cu lupus convențional, dar la suprapunerea subtipurilor de lupus cu CD obținute nu am constatat corelări. Am aprofundat apoi cercetarea prin explorarea factorilor intrinseci pentru elucidarea verigilor patogenetice de la nivelul limfocitelor. Am fost interesați să cercetăm moleculele proteice de pe limfocitele T și B prin aprecierea CD, cercetați la 67 pacienți prin calcularea valorilor medii și indicii de corelare. Am analizat rezultatele parvenite din evaluarea T-limfocitelor care se conjugă cu CD3+, CD4+ și CD8 pe T-limfocite, și conexiunile lor. În același context am investigat CD19 și CD 20 - set ce determină activitatea B-limfocitelor. Rezultatele afișate denotă că CD3 este la nivel mediu versus norma-

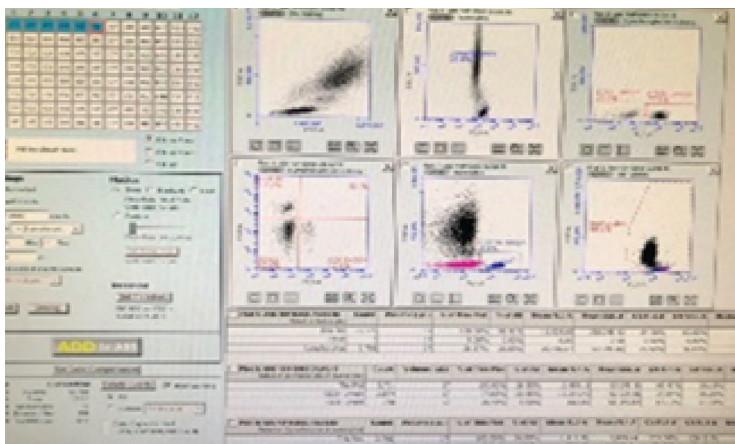


Figura 3.9. Citometria de flux a pacientei cu LES

tivele acestui item (603-2990), de altfel diferența între CD3+ CD4 și CD3+ CD8 a constituit – 43,4 ceea ce denotă diminuarea funcției reglatorii a T-limfocitelor. Totodată CD4/CD8 au constituit nivele joase de 1,1 (i-v 1,5-2,1), ceea ce confirmă că T limfocitele imunoreglatorii sunt hipoactive. Am evaluat evidențele de pe B-limfocite, care enunță despre activitatea înaltă a acestora 72,91 (i-v 65-79), B limfocitele fiind capabile să emită autoanticorpi în exces (fig. 3.9).

Am efectuat acest studiu având și obiectivul de a contribui la dezvoltarea conceptului de potențial mecanism ce implică modificări ale expresiei receptorilor de celule T, semnalarea postreceptorului și stresul oxidativ care favorizează activarea T limfocitelor în lupus. Evaluarea expresiei CD19 și CD20 asupra celulelor B a fost efectuată prin citometrie în flux. În continuarea cercetării am testat gradul de corelare a CD examinate cu așa indici ca și nivelul VSH, doza cumulativă de GCS, scorul fatigabilității și proteinuria. La pacienții incluși în studiu numărul de CD4+ T-reglatorii au fost diminuate pe fondal de activitate moderată și înaltă comparativ cu lupusul în remisiune sau activitate joasă.

Atitudini terapeutice la pacienții cu lupus incluși în studiu. Am analizat atent medicația pacienților cu LES și am segregat remediile în grupuri mai frecvent utilizate în lupusul eritematos sistemic. Medicația s-a examinat la timpul inițial (T0), apoi după 3, 6, 9 și 12 luni de monitorizare asupra celor 212 pacienți din studiu. În topul celor 5 medicamente administrate la debutul studiului se includ GCS, inclusiv puls terapie, la 52,83% cazuri, antiagregante, anticoagulante, Ca și HCQ. S-a conturat și topul celor 10 medicamente utilizate preferențial la pacienții cu lupus, indicate pentru hipertensiune arterială ca complicație a bolii - la 36,31%, remediile imunosupresive-44,75%, vascularele și antidepresantele cu 18,8 și, respectiv, 12,2% și antiinflamatorii nesteriodiene (9,44-27,83%) cazuri. Cca 2/3 (74,05%) din pacienți au administrat tratament adjuvant cu remedii cum ar fi cremele de protecție solară sau cele ce conțin GCS, geluri analgezice și lacrimi artificiale.

Am analizat cum a evoluat medicația și pe itinerarul de monitorizare la 3, 6 și 9 luni și la ieșirea din studiu. De altfel la 12 luni de supraveghere în topul celor 5 medicamente rămânea același set de remedii cu schimbarea poziției HCQ de la 53,30% cazuri (din locul 5) spre 71,69% (locul 4) în clasamentul medicamentelor administrate de pacienții cu LES.

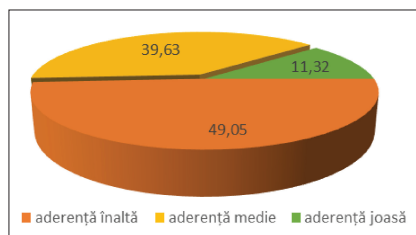


Figura 3.10. Complanța la tratament

medie, pentru că au schimbat regimul terapeutic, dozele preconizate și ciclurile de administrare (fig. 3.10).

Cea mai bună complianță s-a stabilit pentru tratamentul cu GCS: indicații pentru tratamentul cu GCS peroral au avut 209, dintre care 196 (93,78%) subiecți l-au și administrat, puls terapie au necesitat 132, dar s-au pretat la acest tratament 123 (93,18%), medicația cu doza joasă de aspirina și hidroxyclochină a fost respectată de 92,31 și 91,56 %, respectiv (tab.3.13). Am constatat că complianța la tratamentul imunosupresiv este joasă, determinată probabil atât de argumentarea insuficientă oferită de către prestatorii de servicii medicale, cât și de lipsa acestor medicamente în farmacii (Azatioprina/Ciclofosfamida) sau de costul lor înalt (Mycophenolat Mofetil).

Parte componentă a studiului a devenit și urmărirea corelării indicilor de aderență cu variabilele principale ale bolii. Am evaluat aderența la tratament cu activitatea bolii în corelare și cu anii de studii ai bolnavului, constatând relații de asociere negativă. Totodată constatăm, că pe măsură ce crește aderența la tratament, activitatea maladiei este în descreștere și starea globală a pacientului este mai bună.

Indexul de comorbidități Charlson (ICC). Fiind motivați de enunțul că LES asociază comorbidități semnificative cu impact redutabil asupra calității vieții am procedat calcularea Scorului Indicelui de Comorbidități Charlson (ICC) cu 17 itemi. ICC se califică cu 0 în lipsa comorbidităților - la 96 (45,28%) pts, punctaj de 1-2 aveau 68 (32,08%), de 3-5 - 46 (21,70%) și mai mare de 5 puncte - 2 (0,94%) cazuri. Prin rezultatele evaluării pacienților am constatat comorbidități la 116 (54,72%).

Am analizat distribuția ICC conform vârstei pacienților și am obținut că printre pacienții de până la 30 ani comorbidități asociate lupusului nu s-au identificat. În intervalul de vârstă 31 - 40 ani s-au găsit 16 (7,55%) pacienți cu ICC =1 punct, la vârstă între 41 și 50 ani - 56 (26,42%) pacienți care au avut în mediu scorul ICC=1,65. Astfel putem concluziona că odată cu trecerea timpului și înaintarea în vârstă ICC

are tendință de creștere. Am coroborat ICC și cu vechimea bolii, segregând durata bolii. Astfel la 16 (13,80%) pacienți cu durată bolii sub 2 ani ICC s-a apreciat cu numai un punct, 17 (14,66%) pacienți cu vechimea bolii de 2-5 ani - 1,43, subiecții cu durată lupusului între 5 și 10 ani aveau ICC = 2,5,

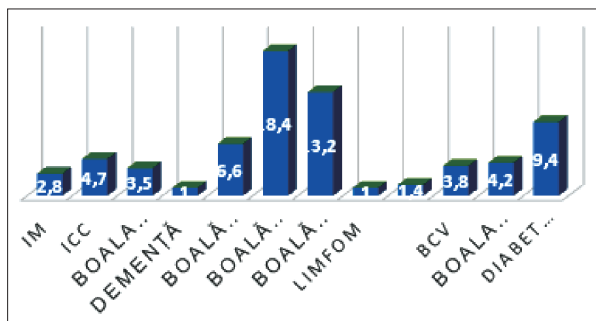


Figura 3.11. Spectrul de comorbidități atestate în cadrul LES

peste 10 ani au fost 58 (50,0%) – ICC măsura 2,47 puncte. În materialul următor am considerat oportun să confruntăm ICC cu alte boli concomitente care pot fi factori de risc pentru diminuarea calității vieții și speranței de viață. Desprindem probe sugestive pentru tendința de majorare a IMC, prezența HTA la circa 62% pacienți și dislipidemia – atestată la peste 65% cazuri. Am luat în calcul și alte stări patologice care acompaniază lupusul, astfel am constatat, că 36 (16,98%) pacienți pe durata studiului au suportat diverse infecții, inclusiv herpes Zoster (5), erizipel (6), pneumonie (12) și pielonefrită (18). În sumă, ICC crește odată cu vârsta și durată bolii, și se asociază cu alte stări morbide cu impact negativ asupra pacientului ce poate fi discutat ca predictor al pronosticului rezervat (fig. 3.11).

În cele ce urmează am analizat fatigabilitatea invocată la momentul primei examinări și în dinamică - o manifestare semnificativă ce se regăsește printre pacienții cu lupus și s-a estimat prin Scala de Severitate a Fatigabilității (FSS) și Scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Bolilor Cronice – Fatigabilitatea (FACIT-Fatigue scale) autoadministrată. Rezultatele au prezentat itemi cu intervale variaționale largi de la 12 la 82 mm. Am separat rezultatele fatigabilității în 4 nivele: jos 0-25 (24 pacienți), medie 26-50 (64), înaltă 51-75 (92) și foarte înaltă - peste 75 mm (32) pacienți. În sumă rezidă că 188 pacienți au avut fatigabilitate de di-ferită intensitate. Menționăm că am evaluat pacienții la aceeași vizită, consecutiv, prin 2 instrumente clinice validate de estimare a fatigabilității și am remarcat că SSF este un instrument mai subiectiv comparativ cu FACIT. Astfel, peste ¼ dintre pacienții cu lupus au invocat senzația de fatigabilitate conjugată cu o oboseală marcată și prelungită, însoțită de slăbiciune fizică, scăderea capacității de muncă, astenie, slăbiciune și epuizarea puterilor sau lipsă de fermitate și energie. În continuare am insistat să precizăm și alte probleme de sănătate ce ar putea genera fatigabilitatea, apreciind că 2 (0,95%) pacienți aveau hipotireoză, iar 12 (5,66%) aveau hemoglobina sub nivelul de 10 g/l. Ne-a preocupat și corelarea fatigabilității cu activitatea bolii, PGA și MDGA, cercetarea demonstrând că autoevaluarea de către pacient - PGA se corelează slab cu activitatea bolii definită prin SLEDAI-2KG și fatigabilitatea dedusă din FACIT. De altfel

și evaluarea emisă de către medic s-a corelat moderat cu fatigabilitatea FACIT. Am continuat prin a corobora datele clinice cu tulburările de somn și cu alte manifestări ale lupusului așa ca durerea, fatigabilitatea, GCS și depresia în lupus. Tulburările de somn s-au corelat cu vechimea bolii ($p=0,001$), dizabilitatea funcțională ($p = 0,001$), SLEDAI-2kG ($p = 0,001$), cu severitatea durerii ($p = 0,002$). Cu toate acestea, analiza de regresie liniară multivariată, SLEDAI-2kG și SLICC/ACR au fost singurii predicatori semnificativi asociați cu un nivel mai ridicat de tulburare a somnului, cu durata maladiei ($p = 0,001$) și dizabilitatea ($p = 0,001$).

Particularitățile de evoluție a LES cu debut juvenil și la vârsta de adult.

Lupusul eritematos sistemic la copii este o boală cu aceeași etiologie, patogenie, manifestări clinice și criterii de diagnostic similare celor aplicate la adulți. Pornind de la raționamentul diferențierii particularităților lupusului cu debut în copilărie și la adult, am acumulat materialul clinic ce a inclus un lot de 19 cu diagnosticul pediatric, dintre aceștia 15 provin din localități rurale, iar 4 din municipii. În lotul astfel delimitat debutul bolii s-a produs la vârste cuprinse între 12 și 17 ani (mediana de vârstă $15,88 \pm 6,28$ ani și vechimea medie a bolii de $119,54 \pm 98,67$ (1-264) luni) dovadă despre prevalența dominantă a debutului bolii la etatea de pubertate și adolescența. Pacienții antrenați în studiu provin dintr-o arie geografică largă - Zona Nord, Centru și de Sud a Republicii. În studiul nostru, LES a fost declanșat în rezultatul unor factori presupuși: infecții frecvente - în 6 cazuri, reacții alergice la 2 subiecți, expunere la soare în 4, iar în alte 7 cazuri nu au fost definite cauzele.

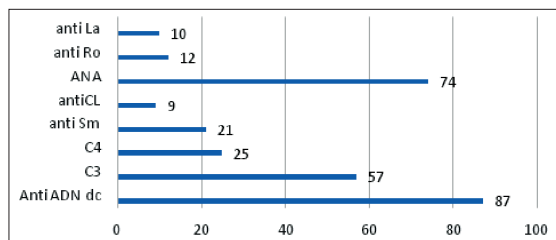


Figura 3.12. Relevanța testelor imunologice aplicate în LES juvenil (SLICC, 2012)

un caz (5,2%). Pe de altă parte, am fost curioși să analizăm și modificările imunologice detectate la pacienții noștri cu debut în copilărie. Astfel, testele determinate acestora au fost ANA, anti ADN dc, anti Sm, antiCL, antoRo, antiLa, fracțiile joase C3 și C4 ale complementului. De altfel, doar în 5,2 % cazuri s-au înregistrat supra-valorii ale nivelului de anticorpi anticardiolipinici (fig. 3.12). Am analizat și intervalul de timp de la debutul simptomelor până la momentul confirmării diagnosticului, apreciat în medie ca fiind de $3,8 \pm 2,24$ luni, cu valori minime de ½ lună și maxime de 4 luni. Circa 25% dintre pacienții cu LESp au fost diagnosticați după 3 luni ce au debutat simptomele (tab. 3.4).

Manifestările clinice mai frecvent determinate în debutul bolii au fost febra (11 cazuri - 57.89%), artralgiile (16 - 84.21%), eritemul facial, astenia, scăderea ponderală. S-au evidențiat și cele mai rare manifestări raportate în lotul studiat: pericardita - două cazuri (8,51%), trombocitopenia și pierderea ponderală - câte

Tabelul 3.4. Caracteristica demografică, clinică și indicii sociali ai pacienților din studiu

Parametri investigați	LESp	LESa	P
Vârsta la debut, ani	35,63±12,90 (i.v.19-59)	15,88±6,22 (iv 13-18)	< 0,05
Vechimea bolii, luni	134,07±126,08 (i.v.3-442)	119,54±99,67 (1-264)	<0,05
Vârsta la momentul cercetării, ani	44,12±13,49 (i-v 18-68)	29,40±3,56 (19-35)	<0,05
T-T0 intervalul debut-emiterea diagnosticului, luni	15,61±18,02 (i.v.0,5-38)	2,68±2,56 (iv1-4)	<0,05
Numărul de criterii la debut, ≥9 6-8 4-5	6 (5,31%) 65 (57,53%) 42 (37,17%)	12 (63,15%) 6 (31,58%) 1 5,27%)	P≤0,001 P≤0,05 p≤0,001
Statut profesional Angajat cu normă întreagă Part-Time Șomer Pensionar Casnic Studiază	30 (26,55%) 27 (23,90%) 20 (17,70%) 6 (5,31%) 25 (22,13%) 5 (4,43%)	2 (10,53%) 8 (41,11%) 0 0 6 (51,38%) 3 (15,79%)	p≤0,05 p≤0,05 p≤0,001 p≤0,001 p≤0,05 p≤0,05
Anii de studii/ media, % ≤9 ani 10-13 ani - școala medie, colegiu, liceu ≥14 ani de studii universitare, masterale/ doctorale	13,49 (iv 8-22) 11 (9,4%) 59 (52,22%) 43 (38,06)	13,86 (iv 9-21) 6 (31,58%) 7 (36,85) 6 (31,58)	p≥0,05 p≤0,001 p≤0,001 p≤0,05
Venituri, media /lei ≥ 8001 (salariu mare) 4351-8000 media pe economie 1601-4350 coșul minim de consum ≤1600 salariu sau pensie minimă	3440,91±233,54 9 (7,97%) 34 (30,09%) 38 (33,63%) 32 (28,32%)	2405,72±123,65 0 5 (26,32%) 8 (42,11%) 6 (51,38%)	p≤0,05 p≤0,001 p≥0,05 p≤0,05 p≤0,05

* LESP = lupus eritematos sistemic cu debut pediatric; LESa = lupus cu debut la adult.

Analiza datelor demonstrează predominarea sexului feminin, din aria rurală și urbană au provenit 97,7 și 67,4 %, respectiv. Referitor la intervalul debut-stabilirea diagnosticului, măsurat în luni, a evidențiat un timp mult scurt - 2,68 luni în lotul de LESp. Rezultatele au notat că nivelul de educație mediu al pacienților este cel cu durata de circa 13 ani în ambele loturi, cu intervale variaționale (i-v) de 8-22 ani. Prin prisma statutului social-economic am desprins că în grupul cu LESp studii de liceu/colegiu au obținut doar 1/3 din pacienți, pe când în lotul cu LESa au fost 52,22% ($p \leq 0,05$), de altfel numărul pacienților ce au urmat studii universitare și postuniversitare s-a determinat de asemenea mai mare în grupul de LESa ($p \leq 0,05$). Discrepanțele statutului social între loturi au fost determinate de variabilele SES, care s-au înregistrat la adulți de 12,19 puncte, pe când la copii – de 10,29, diferență ce se corelează negativ cu veniturile pacienților ($r = -0,23$, $p \leq 0,001$). Am fost interesați să analizăm tipurile de activitate a procesului lupic la pacienții incluși în studiu. Astfel am dedus că în lotul de cercetare activitatea bolii se încadrează în 3 grupuri: lupus cu activitate înaltă, statut de activitate joasă a bolii și remisiune. Conform definiției 2 pacienți din lotul LESp și 6 LESa s-au încadrat în remisiune cu punctajul SLEDAI 2K- 0. Statutul de activitate joasă a lupusului au întrunit 56,8%, unde SLEDAI a însumat ≥ 4 puncte, fără afectare organică importantă, $PGA \leq 1$ (0-3), fără simptome de exacerbare a bolii și doza de CGS $\leq 7,5$ mg/zi. Debutul juvenil a fost raportat drept factor crucial ce a compromis frecventarea școlii, realizarea academică, ocuparea forței de muncă și stabilirea independenței.

În materialul ce urmează ne-am concentrat să cercetăm indicele internărilor pacienților cu lupus, durata acestora, perioada și cauzele spitalizărilor. De notat că în anul 2017 de studiu au fost internați 42 pacienți cu LES, dintre care 18 – la Institutul de Cardiologie și 6 în alte instituții medicale, astfel că indicele de spitalizare a constituit 0,12 pacient /an. Comparativ cu 2014, când în serviciile date au fost internați 87 pacienți (54 și, respectiv, 33), indicele de spitalizări s-a constatat de 0,41 pacient/an. Relația internărilor cu anotimpurile a determinat cum că pacienții se internează în toate lunile anului, dar cel mai frecvent lunile februarie și noiembrie. Adresabilitatea în acești 4 ani a fost înaltă, constituind 3052 vizite/212 pacienți (3,6 vizite per an).

Conchidem din cele analizate că utilizarea instrumentelor clinice poate stratifica gravitatea bolii și presupune modificarea tratamentului convențional. Comorbidițiile diminuează calitatea vieții pacientului cu lupus prin implicarea în procesul patologic a organelor și sistemelor, la care concură și efectele adverse ale medicamentelor administrate. Evidențierea subtipurilor evolutive și depistarea factorilor ce favorizează exacerbarea a presupus identificarea lor precoce și prevenția acutizării. Lupusul instalat în copilărie este mai agresiv la debut, dar tratamentul ordonat și rațional determină un prognostic favorabil.

4. ABORDAREA SOCIALĂ A PACIENTULUI CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

Concomitent cu analiza simptomelor convenționale ale afectului lopic, ne-am propus să investigăm în detaliu impactul medico-social complex al maladiei, folosind un model conceptual temeinic din punct de vedere științific. Această revizuire evidențiază disponibilitatea și necesitatea măsurărilor generale și specifice ale statutului social, calității vieții sociale și de familie a pacienților cu lupus, oferind o perspectivă utilă pentru aprecierea rezultatelor studiului realizat.

4.1. Estimarea statutului matrimonial și a componenței numerice a familiilor pacienților

Am analizat statutul marital al subiecților incluși în cercetarea noastră, componența familiei, cu cine locuiesc și am constatat că 144 (67,92%) au fost căsătoriți, 16 (7,54%) sunt văduvi, 40 (18,86%) - divorțați și 12 (5,66%) erau celibatari - fie că nu au avut vârsta legală de căsătorie, fie că nu au avut statut civil ce oprește persoana în intenția de a încheia o familie legitimă.

S-a mai constatat că 24 (11, 32%) pacienți locuiesc singuri, 59 (27,83%) – cu soțul, 32 (15,10%) – cu copilul, prin urmare în 43% de cazuri familia era constituită din 2 membri. De notat că 72 (33,97%) pacienți locuiesc în familii compuse din 3 membri (soțul și un copil), numai la 9 (4,25%) familia a avut 2 sau 3 copii. De altfel, 16 (7,55%) pacienți locuiesc cu părinții (au vârsta de 13-42 de ani), totodată atât minorii, cât și maturii în dificultate de boală beneficiază de suport paternal. Rezumăm că familiile pacienților cu lupus sunt reduse la 1-2 membri în puțin peste jumătate de cazuri, de vreme ce familii complete soț, soție și un copil s-au înregistrat în numai 1/3 de cazuri. La etapa următoare am analizat statutul matrimonial în loturile cu debut la copil și adult (fig. 4.1).

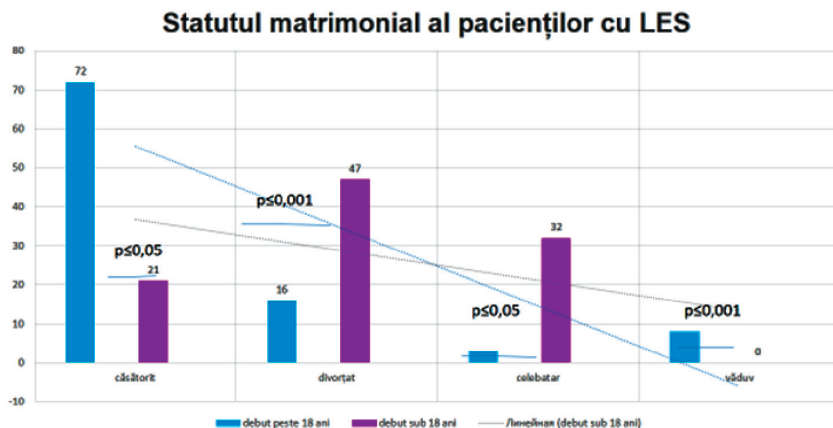


Figura 4.1. Statutul matrimonial al pacienților cu lupus
(debut adult - lotul 1, debut pediatric - lotul 2), %

Din datele afișate în figură desprindem, că pacienții căsătoriți au predominat în lotul 1–72% versus lotul 2 - 21 %, divorțați au fost 16 și, respectiv, 47%. Persoanele celibatare– circa 1/3 (31,57%) - erau predominant cu lupus pediatric, în timp ce văduvii – aproximativ 8% de cazuri – erau din lotul de pacienți cu debutul bolii la vârsta de adult. Am sesizat că părintele bolnav de lupus are remușcări sau non satisfacție de sine - atât prin paleta lui de vulnerabilitate (costuri pentru medicamente, consultații, însoțitor și transport la consult) impuse de condițiile medicale, cât și prin mustrarea de conștiință că copilul are sarcini și responsabilități mai mari ca semenii lor. La acestea se adaugă stresul psihologic, privându-i bucuria activităților personale și sociale (teatru, prieteni, schi etc.). Datele analizate au presupus că dificultățile produse de boala parentală reprezintă un factor de risc suplimentar în raport cu problemele proprii de adaptare emoțională și comportamentală. Am fixat și faptul că la cei 19 pacienți cu lupus pediatric s-au născut 11 copii - rata natalității fiind estimată de 0,57. Rezultate mai sugestive s-au depistat în familiile cu lupus la etapa de adult - rata natalității acestora fiind mai înaltă de 1,45.

Statutul social și economic al pacienților cu debut de lupus juvenil și adult.

Statutul socio-economic (SES) este o măsură economică și sociologică ce reflectă experiența de muncă a unei persoane și poziția economică și socială a individului sau a familiei acestuia față de ceilalți cetățeni, bazată pe venit, educație și ocupație. Cercetarea noastră sub acest aspect s-a centrat pe cele 3 dimensiuni ale (SES) – scorul educațional, care presupune durata studiilor și onorificul, calculat în puncte; scorul ocupațional ce ierarhizează și delimitează profesiile, și venitul familiei, calculele fiind efectuate conform scorului Kuppuswamy.

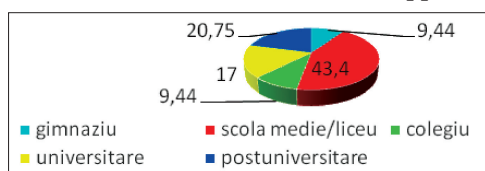


Figura 4.2. Nivelul de studii ale pacienților cu LES

Din materialul în care am analizat anii de studii urmați de pacienții cu lupus se desprinde un diapazon larg de ani de studii (între 8 și 22 de ani), partiționate în studii gimnaziale, liceale, colegiale și universitare, completate cu studii postuniversitare – masterat, rezidențiat sau doctorat (fig. 4.3).

Materialul redat în figură conturează prevalența subiecților cu studii în școala medie/liceu sau colegiu (fig. 4.2.). Peste o treime din cei investigați au avut studii universitare și post-universitare și numai aproximativ 10% cu studii gimnaziale, prezentate de cote similare în ambele loturi (10,36 și 10,51%), școală medie sau liceu au absolvit mai frecvent subiecții cu lupus adult – 48,69% versus 36,83% de cazuri. Colegiul a fost mai preferat în grupul cu lupus pediatric –21,05 față de 11,39% la adult. Studii masterale au urmat 36 (16,98%) în lotul cu lupus de adult și, respectiv, 6 (2,83%), inclusiv specialitatea de doctor cu diploma de internatură sau rezidențiat. De menționat că 2 (0,94%) pacienți au făcut studii doctorale și au grad științific de doctor. Dintre pacienții incluși în cercetare 46 (21,70%) au urmat studii în perioada când erau deja bolnavi, 11 (5,19%) pacienți și-au continuat studiile universitare sau

postuniversitare pe durata cercetării realizate de noi.

Rezultatele incluse în fig. 4.3. sugerează că profesii cu titluri onorifice au deținut 2 pacienți cu scor educațional sumar de 14 puncte, studii universitare și postuniversitare aveau 78 de pacienți cu scor educațional de 468 puncte, acesta fiind cel mai consistent lot. Pacienți cu studii liceale și colegiale au fost în număr de 52, ei având scorul educațional de 260 puncte, au absolvit școala medie 60 de pacienți - scor educațional sumar de 240 puncte, studii gimnaziale aveau 20 de pacienți - scor educațional de 60 puncte. Astfel scorul educațional mediu a fost circa 5 puncte cu intervale variaționale de la 14 la 468 puncte.

Din considerentul că statutul socio-economic include și profesiunea persoanei am analizat și tipurile de ocupații ale pacienților incluși în cercetarea realizată. Am respectat în acest sens exigențele indicelui SES Kuppuswamy pentru profesiuni, care distinge profilul de profesie, semiprofesie, fermier, muncitor calificat sau necalificat și șomer. Am atestat 26 (12,27%) de pacienți cu dizabilitate de boală ce nu erau angajați în câmpul muncii, alți 4 (1,89%) nu activau fiind pensionari de vârstă. Profilul de îndeletniciri profesionale ale celor 184 pacienți cu LES este larg și la momentul investigației 25 (13,74%) aveau profesii de profesori școlari, doctori, contabili, 41 (22,53%) dețin semiprofesii (asistente medicale), 48 (26,38%) sunt fermieri, 8 (4,40%) sunt muncitori calificați, încă 28 (15,39%) - muncitori necalificați și 32 (17,56%) sunt șomeri.

Am continuat prin estimarea scorului ocupațional, calculat în puncte: 250 - profesie; 246 puncte - semiprofesie; 240 puncte - fermieri; 32 puncte - muncitori calificați; 56 puncte - muncitori necalificați și 32 puncte - șomeri. Astfel suma acumulată pentru scorul ocupațional a constituit 856 (4,71 puncte per pacient) (fig. 4.4).

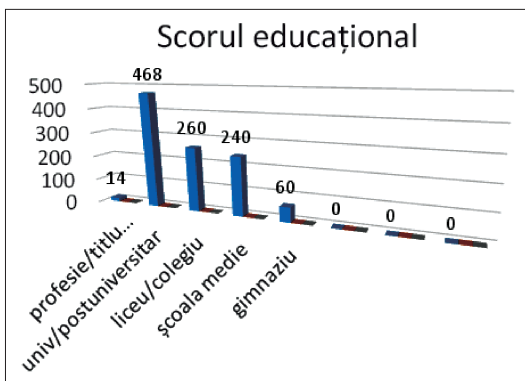


Figura 4.3. Scorul educațional al pacienților cu LES

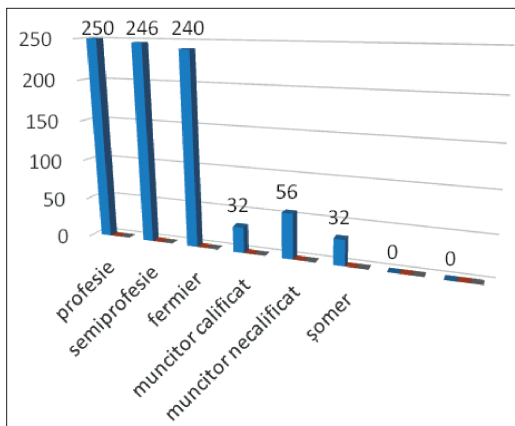


Figura 4.4. Scorul ocupațional al pacienților cu LES

Conform datelor prezentate grafic, cele mai înalte scoruri ocupaționale au obținut pacienții cu profesie, semiprofesie și fermierii din Republica Moldova, acestea însumând 250, 246 și, respectiv, 240 de puncte. De notat că muncitorii și șomerii au acumulat 32-56 puncte, constatate drept joase. Pentru a completa SES am notat și meditat asupra veniturilor pacienților cuprinși în cercetare. În acest scop am luat drept reper coșul minim de consum pe țară din 2017 care a constituit 1862 lei și valoarea salariului mediu pe economie - 5600 lei MD (Anuarul statistic al Republicii Moldova, 2018). În acest compartiment am abordat structura veniturilor în bugetul familiilor pacienților cu LES, acestea fiind separate în venituri personale, venitul din gospodărie și din cofinanțări, astfel suma lor a constituit venitul anual al familiei pacientului. Totodată am fost interesați să analizăm venitul mediu/lunar în lotul de studiu și am decelat că familiile pacienților cu lupus au avut venituri de 5137,73±777,7 lei MD. În continuare am segregat veniturile în 2 loturi de subiecți: în lotul I s-au referit pacienții angajați ziua deplină sau part-time și lotul II - pacienți ce nu activează, fiind clasați ca și șomeri, casnice, pensionari sau invalizi.

Venitul lunar fix al persoanei cu lupus a fost de 2632,94 (0-12000) lei sau 31595,28 în an, comparativ cu venitul mediu pe țară de 5600 lei lunar sau 67200/an (în anul 2017), evidențe din care deducem că venitul mediu anual al unui pacient cu lupus a fost de numai 47,02% din venitul lunar mediu pe economie. În materialul ce urmează am evaluat în comparație veniturile pacienților cu lupus – domiciliați în aria rurală și cea urbană (tab. 4.1).

Tabelul 4.1. Veniturile comparate ale pacienților cu LES locuitori ai zonelor rurale și urbane.

Venituri estimate	Pacienții LES rurali	Pacienții LES urbani
Venitul fix	2194,12±151,89/luna 26329,44±124,76	3071,76±217,41 36861,12±188,76
Venit din gospodărie	1059,00±115,55 12708,0±245,4	332±391,80 3984±244,33
Cofinanțări	2353,33±247,48 28239,96±133,8	1267, 65±421,24 15211,80 ±344,88

Am continuat cercetarea prin aprecierea veniturilor pacienților incluși în studiu partiționând salariul, pornind de la salariu lunar mediu pe economie din anul 2017 (5600 lei MD), în salariu foarte mare 16020-22400 lei MD, salariu mare 8001-16019 lei MD, mediu/mare 5600-8000 lei MD, mediu 5600 lei MD, mediu/jos - 1862-5599 lei MD și sub coșul minim de consum – mai puțin de 1862 lei MD.

Investigația a urmat prin aprecierea clasei social-economice conform punctajului obținut la sumarea punctelor din scorul educațional, ocupațional și venituri. După rezultatul obținut, am respectat clasele socio-economice și am diferențiat pacienții pe 5 clase socio-economice: 26-29 puncte - înaltă (I), 16-25 - înaltă /medie (II), 11-15 - medie/joasă (III), 5-10 - clasa joasă/medie (IV) și sub 5 puncte ca

și clasă socio-economică inferioară (V). Cuantificarea scorului SES total a semnalat indici de la 4 la 22, astfel că pacienții întruniți în studiu au avut diverse nivele ale itemului, remarcând că scor înalt nu s-a decelat la nici un pacient examinat. Scorul jos s-a obținut numai în 4 (1,88%) cazuri, pacienții fiind la pensie de vârstă sau cu dizabilitate de boală, fără ajutor material din partea familiei, beneficiind de suport social în volum redus, care nu sunt mulți în fiecare localitate, dar care au nevoie de suport social-economic din partea administrației publice locale, a ONG-urilor sau a semenilor mai înstăriți.

Finalitatea cercetării a fost calcularea clasei socio-economice de la unu la cinci. A prevalat apartenența bolnavilor cu lupus la clasa medie/joasă, urmată de cea joasă/medie, ce fac împreună circa 2/3 din pacienții examinați în cadrul cercetării desfășurate de noi. Reiterăm că din subiecții urmăriti în studiu circa 1/3 din ei se includ în clasa înaltă/medie pe ierarhia socială. Subiecții înglobați în clasa joasă/medie cu punctaje între 5 și 9 sunt circa 1/4, iar clasa inferioară, notată cu mai puțin de 5 puncte, a cuprins doar 4 (1,89%) pacienți.

Aprecieri suportului social al pacienților cu LES

Suportul social este un proces prin care relațiile interpersonale promovează starea de bine psihologică, acesta fiind interpretat și ca factor psihosocial ce pare a influența consecințele bolii. Cercetarea a fost focusată pe evaluarea aspectelor complexe ale bolii, inclusiv impactul ei asupra pacientului. Pentru evaluarea situației reale am recurs la analiza chestionarelor admise pentru suportul social, autoadministrat de subiecții investigați din mai multe unghiuri așa ca și suportul prin analiza situației, cel disponibil și tangibil, utilizând un instrument validat - Lista de Evaluare a Suportului Interpersonal (Interpersonal Suport Evaluation List – ISEL): evaluarea situației și informarea despre nevoile cotidiene a unui suferind de lupus prin posibilitatea pacientului să poată apela în caz de necesitate; disponibilitatea persoanelor din anturajul pacientului cu lupus care au avut intenția de a acorda un suport presupus, necesar subiectului de acompaniere la evenimente habituale sau mondene; și sprijinul tangibil - ajutorul efectiv acordat unei persoane cu lupus. Reiterăm că ISEL conține 12 întrebări cu 4 răspunsuri posibile notate de la 0 la 3 puncte. Din cele apreciate suportul social acordat pacienților cu lupus a variat de la 16 la 31 puncte, media constituind 29,92 puncte din 36 posibile. Am calculat punctajul total obținut prin raportarea la punctajul maxim posibil, rezultatele obținute configurează că pacienții din studiu au obținut 60,89% din cel posibil. Aprecieri suportului social s-a efectuat prin separarea în cele 3 dimensiuni:

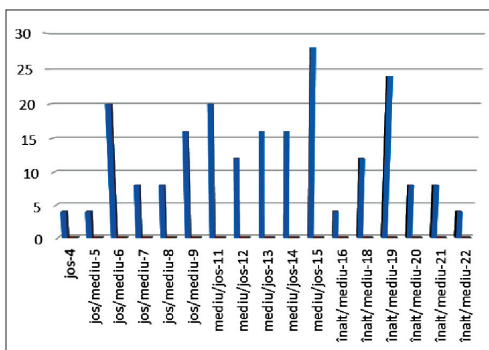


Figura 4.5. Scorul total al SES în lupus

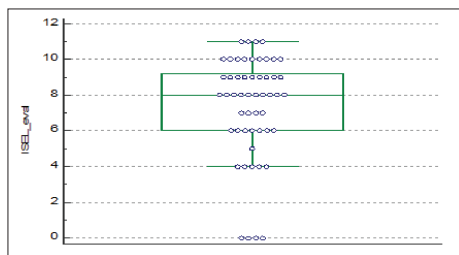


Figura 4.6. Suportul de evaluare în lupus

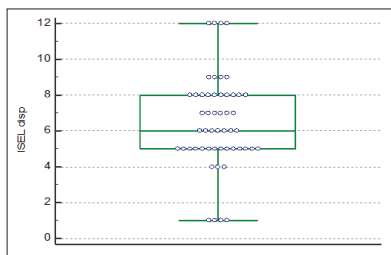


Figura 4.7. Suportul disponibilității în lupus

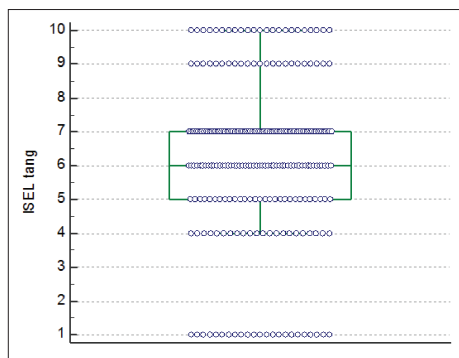


Figura 4.8. Suportul tangibil în lupus

Datele placardate în figura 4.8 denotă că valoarea medie a constituit 7,5 puncte, indice diminuat, ceea ce confirmă că un suport adecvat nu a fost acordat. Am rânduit evaluarea prin aprecierea disponibilității (fig. 4.6–4.7) persoanelor din anturajul pacienților pentru acordarea suportului psihologic – de ex. să însoțească persoana la film sau la patinaj. Indicele 6,4 puncte (i-v 1-12; max 12, este sub nivelul de intenție a persoanelor de a se implica prin susținere.

Dinamica indicelui ISEL analizată la 12 luni de urmărire a pacienților incluși în studiu, a constituit 18,56 puncte, rezultatele fiind mai joase comparativ cu indicii din startul investigației. Din materialul prezentat desprindem că pe durata evoluției bolii suportul acordat de anturaj este în scădere 6,19 (i-v 1-10) puncte. Suportul social acordat este jos, constituind circa 60 % din suportul ce ei îl necesită, deci un pacient cu lupus poate aștepta doar real cel mult puțin peste o jumătate din suportul social de care are nevoie.

Aprecierea satisfacției, bunăstării și calității vieții pacienților din studiu.

Am continuat prin evaluarea satisfacției pacientului prin Chestionarul de Satisfacție a Pacientului (Patient Satisfaction Questionnaire- PSQ III). Analiza cantitativă a fost realizată după rezultatele PSQ III, concepute pentru a evalua cele mai fine modificări ale satisfacției. Am investigat fiecare element insolit (sui generis) prin prisma a 7 domenii în comparație cu valorile minime și maxime prezentate de cercetătorii ce au emis acest instrument și le-am suprapus cu rezultatele obținute la pacienții din lotul de control cu HTA (tab. 4.2).

Tabelul 4.2. Satisfacția pacientului cu LES și HTA

Itemii PSQ III	Valoarea medie LES	Valorile mini și maxi	Valoarea medie HTA	P	R
Satisfacția generală	19,30 ± 4,44 12-28	6-30	21,13±3,21	>0,05	0,39
Tehnici	29,49±7,11 12-42	10-50	23,19±6,12	<0,05	0,56
Relații interpersonale	21,47±5,10 12-32	7-35	19,1±2,91	>0,05	0,61
Comunicare	21,25± 4,11 8-24	5-25	19,34±2,33	<0,05	0,55
Aspectele financiare	23,06±6,56 8-37	8-40	26,19±5,22	<0,05	0,41
Timpul petrecut cu medicul	6,60±1,18 4-9	2-10	7,90±6,56	<0,05	0,78
Accesul la servicii medicale, disponibilitate, confort	34,75±6,76 18-56	12-60	29,4±2,55	>0,05	0,64

Astfel cea mai înaltă satisfacție au avut pacienții cu lupus prin accesul la servicii medicale - 34,75, urmat de satisfacția tehnică - 34,75 puncte, totodată menționăm că pacienții cu HTA au avut satisfacție mai înaltă de asemeni pentru accesul la servicii medicale și aspectul financiar, notate cu 29,40 și 26,19 puncte. Niveluri joase de satisfacție au prezentat ambele grupuri de pacienți prin timpul petrecut cu medicul 6,6 și 8,90 puncte în lupus și HTA, respectiv.

Aprecierea în dinamica a itemilor de satisfacției la T0, T3, T6, T9 și la finalul cercetării – peste 12 luni de monitorizare – T12, a identificat că satisfacția are o ușoară tendință de elevare cu referire la relațiile interpersonale, comunicarea și timpul petrecut cu doctorul au crescut, fapt explicat și prin digitalizarea sistemului de sănătate din țară care face mai accesibilă informația despre pacient, eliberând doctorul de unele funcții birocratice de texte pe hârtie. În acest context notăm că suportul financiar prin medicamente compensate este jos, cercetările de rigoare nu sunt indicate conform protocolului, astfel pacienții nu sunt asigurați cu tehnica medicală în cadrul spitalelor de stat, nu sunt secții de recuperare și tratament opțional, totodată accesul la serviciile medicale a fost uniform pe durata studiului. Ulterior am comparat valorile minime și maxime pe domenii ale satisfacției (fig. 4.9).

Estimarea rezultatelor PSQ impune atenției compartimentul satisfacție generală, aspecte tehnice și relații interpersonale care au fost similare cu media populațională. Pentru compartimentul comunicare, am obținut un scor relevant de 16,4±0,3 puncte. Totalurile au determinat că medicii acordă timp și suport medical satisfăcător fiecărui pacient cu un nivel de comunicare înfatuat între medic și pacient, dar fiecare pacient are o relație a sa cu doctorul și un prag de sesizare a asistenței medicale.

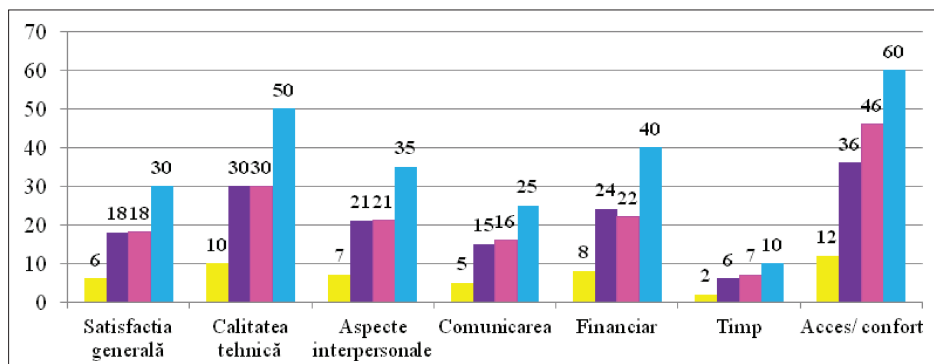


Figura 4.9. Punctajele de apreciere a satisfacției pacienților PSQIII

Am considerat oportun analiza datelor de satisfacție în dinamică (tab. 4.3.)

Tabelul 4.3. Punctajul indicelui de satisfacție a pacientului cu lupus, în dinamică

Itemii PSQ III	Valoarea medie T0	T3	T6	T9	T12	R
Satisfacția generală	19,30 ± 4,44 12-28	19,99	21,12	22,14±3,21	25,11	0,4
Aspecte tehnice	29,49±7,11 12-42	28,32	29,10	27,77	30,66	0,2
Relații interpersonale	21,47±5,10 12-32	22,19	25,66	24,34±2,91	27,89	0,21
Comunicarea	21,25± 4,11 8-24	21,11	22,32	22,89±2,33	23,00	0,3
Aspectele financiare	23,06±6,56 8-37	22,45	23,11	26,49±5,22	29,00	0,1
Timpul petrecut cu medicul	6,60±1,18 4-9	5,88	6,76	7,20±3,56	8,33	0,7
Accesul la servicii medicale	34,75±6,76 18-56	35,22	36,00	39,4±2,55	41,33	0,3

Consemnăm că pe durata studiului satisfacția pacienților denotă tendință de creștere - statistic semnificativ.

În fig. 4.10 am prezentat indicii de satisfacție a pacientului comensurată la prima vizită de inițiere a studiului și la finele lui – timpul T12.

Am cercetat și asupra unui alt instrument generic, utilizat în studiile consacrate bolilor cronice, inclusiv în lupus - Indicele Bunăstării Generale (Global Well Being-GWB), chestionar auto-administrat, ce se concentrează pe sentimentele subiective în intervalul de timp din ultima lună și suferința psihologică proprie. Chesti-

onarul include 18 itemi care acoperă șase dimensiuni: anxietatea, depresia, starea generală de sănătate, bunăstarea, autocontrolul și vitalitatea sau dinamismul cu scor de la 0 la 110. Am secționat punctajul pe trei nivele de stres: scorul de 0-60 reflectă o „suferință severă”; 61-72 anunță despre un „stres moderat”, iar segmentul notat cu 73 până la 110 puncte exprimă starea de „foarte de bine (fig. 4.11).

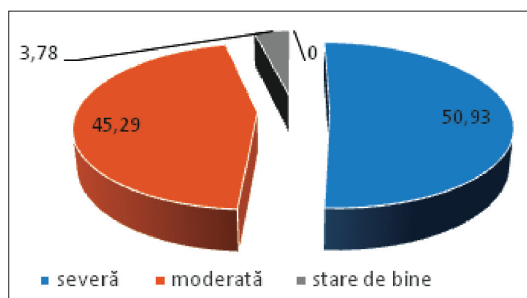


Figura 4.11. Rezultatele evaluării bunăstării pacienților cu LES

portul de evaluare, apartenență și cel mai important și mai consistent – suportul tangibil al pacientului cu lupus - a fost suportul parvenit din partea familiei, prietenilor, colegilor și vecinilor. De notat că pentru a estima povara lupusului eritematos sistemic am procedat la evaluarea calității vieții prin instrumente facil de completat pentru acești pacienți așa ca forma restrânsă a SF-36, redată prin SF-8, respectând domeniile de evaluare a calității vieții - dimensiunea mintală și fizică, ce a demonstrat, că în lupus suferă mai cu seamă componentul fizic - 35,6, de vreme ce componentul mintal este situat sub indicele de calitate a vieții normale, constituind 41,4 (cu variații largi). Am continuat să explorăm urmărind corelarea indicilor de calitate a vieții pe domeniul fizic și mintal (tab. 4.4.)

Tabelul 4.4. Corelarea calității vieții cu principalii indici clinici ai lupusului

Parametrii evaluați	Fatigabilitatea FACIT	SF 8 fizic	SF8 mintal	MDGA
SF mintal	0,22	0,28		0,39
SF fizic	0,68		0,28	0,56
FACIT		0,68	0,22	0,58
MDGA	0,58	0,56	0,39	

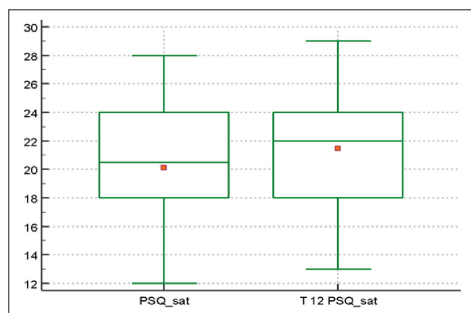


Figura 4.10. Satisfacția pacientului cu lupus în dinamică

Datele din figura 4.11 relevă, că 108 (50,95%) pacienți au anunțat despre o stare severă, 96 (45,28%) – stare moderată și 8 (3,7%) pacienți au constatat la auto-evaluare că au o stare foarte bună. Valoarea medie a GWB a crescut, constituind 67,45, versus 62,91 puncte la T0 și, respectiv, T 12. Ca și concluzie remarcăm că suportul social tradus prin su-

Datele ilustrate în tabel pot fi comentate astfel, domeniul mintal al CV corelează slab cu MDGA, fatigabilitatea și SF fizic, de vreme ce dimensiunea fizică a CV corelează strâns cu fatigabilitatea și MDGA, ceea ce presupune că la pacienții cu lupus CV este diminuată de ambele domenii - fizic și mintal, mai pronunțat pe cel fizic prin dizabilitatea frecventă, care invocă schimbarea locului de muncă sau abandonarea lui în pofida costurilor înalte ale bolii.

Raționamentul cercetării indicatorilor de calitate a vieții la pacienții cu lupus implică poziționarea pacientului în dependență de implicarea unor așa simptome ca depresia, disfuncția cognitivă, anxietatea, conjugate cu componentul mintal al calității vieții, iar fatigabilitatea, activitatea maladiei, comorbiditățile pun amprentă asupra componentului fizic. Principalul reper este mediul social unde acesta își desfășoară activitatea, familia, inclusiv biserica, care pot interveni prin a diminua efectele dezastruoase ale maladiei.

5. DETERMINANTELE SOCIAL-ECONOMICE ALE LES

În conformitate cu sarcinile trasate, la evaluarea fiecărui pacient cu lupus concomitent cu datele clinice și angajamentele sociale am reflectat și asupra cheltuielilor, din perspectiva pacienților, datele acumulate fiind incluse în fișa de cercetare, care au servit drept sursă informativă pentru evaluările ulterioare. Totodată, costurile asociate bolii reprezintă cheltuielile medicale și non-medicale, precum și pierderile ce derivă din scăderea productivității muncii, suscitată de o problemă de sănătate, care se calculează prin însumarea costurilor directe, celor indirecte și tangibile. Costurile intangibile sunt determinate de durere, suferință sau desfigurare. De notat că în cheltuielile directe s-au inclus costurile medicale și non-medicale, iar lipsa productivității muncii s-a conjugat cu costurile indirecte. Astfel costurile indirecte au fost determinate de zilele de absență la serviciu din cauza bolii, dizabilitate sau abandonarea locului de muncă, pensionarea precoce, de concediile medicale sau absența neremunerată de la locul de muncă. Totodată costurile directe non-medicale includ transportarea pacientului la investigații sau tratament, cheltuielile pentru asistentul social sau îngrijitor. Cele mai importante costuri derivă din instalarea dizabilității

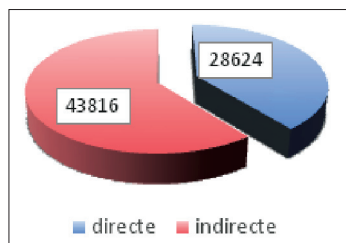


Figura 5.0. Raportul costurilor totale directe și indirecte în lotul de studiu

pe motiv de boală, suportul material din alocațiile sociale fiind la nivel inferior comparativ cu salariul.

Prin prisma sarcinilor propuse am apreciat costurile directe la pacienții din grupul de studiu, care au constituit în mediu $28624 \pm 112,89$ lei MD per an și au variat de la 1587 până la 49181 lei/an. Totodată am evaluat costurile indirecte care s-au dovedit a fi mai mari, constituind $43816,88 \pm 202,16$ lei MD, variind între 21908 și 58421 lei MD (fig. 5.0).

Datele din figura 5.0 evidențiază cum că costurile indirecte prevalează (60,48%) față de cele directe (39,52%). De notat că lotul de pacienți cu cheltuieli directe mici a vizitat medicul de familie o dată în an, nu au efectuat investigații pentru stabilirea diagnosticului în anul precedent studiului, au luat medicamente ocazional și a preferat tratament cu medicamente din surse umanitare. Costurile indirecte au constat din zile de concediu medical, absența de la serviciu neachitată sau din pensionarea prematură. În cele ce urmează am evaluat costurile directe și indirecte în lotul de studiu, bolnavii fiind monitorizați în regim de ambulatoriu. Cheltuielile medii directe și indirecte au constituit $17116 \pm 688,06$ și, respectiv, $18296 \pm 234,56$ lei MD/an, adică 48,33% versus 51,67%,/an la pacienții ambulatoriu cu intervale variaționale de la 1045 la 11670 lei/lunar.

Pentru evaluarea mai completă a cheltuielilor am recurs la aprecierea costurilor pacienților spitalizați. În anul 2017 numărul de internări a fost de 24 (11,32%) din 212 pacienți investigați în cadrul studiului realizat. Distribuția numărului de zile de spitalizare a fost între 2 și 18 zile, în mediu $7,45 \pm 2,29$ zile. Ulterior am estimat ponderea costurilor directe și indirecte pentru pacienții spitalizați, care au însumat costuri directe de 11508 lei MD/an (31,08%) drept costuri directe și 25520 lei MD/an (68,92%) – drept costuri indirecte. Rezultatele apreciate anunță că din totalul de 37028 lei MD 31,08% au fost costuri directe și 68,92% - costuri indirecte, ceea ce înseamnă de 2,2 ori mai mult decât costurile directe. Costuri directe mari s-au acumulat de la pacienți cu intervenții chirurgicale, cu tromboze, accident vascular cerebral și cu activitate înaltă a bolii. Costurile indirecte au crescut prin numărul de zile de concediu medical, care a fost de 27,5 (i-v 0-88), ceea ce determină un cost estimat la 25520 lei MD.

Am notat de altfel că calitatea vieții evaluată cu o medie pentru domeniul fizic de 38,98 și de 40,65 – pentru cel mental s-a corelat negativ cu numărul de zile de concediu medical din ultimul an ($p=0,014$). Cu cât numărul de zile de absenteism de la locul de muncă, determinat de lupus este mai mare, cu atât scorul de calitate a vieții este mai scăzut și invers.

Am continuat prin aprecierea structurii costurilor pacientului cu lupus (fig.5.1).

Structura cheltuielilor directe relevă că 33,09% au fost costurile impuse de medicamente, cele pentru spitalizări – 22,08%, consultații – 4,92%, investigații – 23,06%, fizio/chinetoterapie și alte proceduri – 4,23%, transport – 5,91%: alte cheltuieli directe au constituit circa 2,41%.

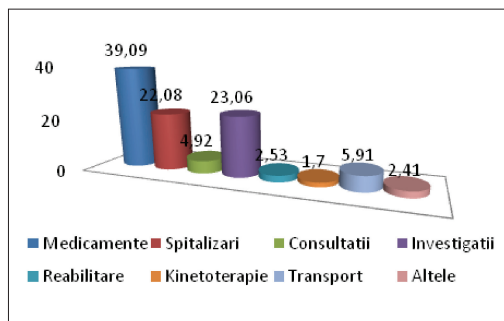


Figura 5.1. Structura cheltuielilor directe (%)

Datele rezidă că cea mai mare cotă-parte revine cheltuielilor pentru tratament - 33,09% și investigații - 23,06%, în staționar se cheltuiesc 22,08% din suma totală. Tratamentul alternativ precum fizioterapia și chinetoterapia cere până la 5 % din costurile directe.

În primii 2 ani de boala din costurile totale 56% - costurile directe, determinate de spitalizări în 38%, medicamente 8,5%, vizite la medic și alte cheltuieli. La pacienții cu vechimea bolii până la 5 ani costurile directe au fost mai joase, însă cu vechimea bolii mai mare de 10 ani au fost în creștere. Pacienții vizati s-au adresat în primul rând medicilor de familie - 207 (97,64%), au fost consultați de reumatolog - 171 (80,66%), dermatolog, nefrolog și neurolog 42 (19,81%), 11 (5,19%) și 18 (8,49%), respectiv și alți 23 (10,85%) au beneficiat de fizio/chinetoterapie, după caz dintre pacienți.

În urma analizei numărului de vizite la medici s-a constatat că au fost efectuate 1229.60 (5,8) vizite la medicul de familie, la reumatolog - 678,4 (3,2 vizita medie a pacientului), dermatolog - 42 (0,2), nefrolog - 11 (0,05), neurolog - 18 (0,08) și la chinetoterapeut - 23 (0,11), astfel pe primul loc ca frecvență sunt vizitele pacientului cu boală cronică la medicul de familie - $5,8 \pm 0,5$ vizite (1 - 8 vizite în decursul ultimei 12 luni), urmat de reumatolog cu $3,2 \pm 0,1$ vizite/pacient în an.

Am urmat prescripția obiectivelor și am analizat predictorii majorării costurilor (tab. 5.0)

Tabelul 5.0. Potențialii predictorii ai majorării costurilor totale

Variabila estimată	R	P
Vârsta	0,04	$p > 0,05$
Vechimea bolii	0,04	$p < 0,05$
Indicele activității	0,2	$p < 0,01$
BMI	-0,007	$p > 0,05$
Indicele Charlson	0,02	$p > 0,05$
VAS	0,19	$p < 0,05$
PGA	0,17	$p < 0,05$
Indicele de independență Katz	0,02	$p > 0,05$
GWB	-0,11	$p > 0,05$

Conform rezultatelor obținute, este evident că severitatea bolii, nivelul durerii apreciat prin VAS și starea globală a pacientului presupun invariabil și efecte de creștere a costului, dar ca valoare statistică factorii presupuși nu au avut o influență directă asupra costurilor. Am fost interesați să apreciem costurile indirecte ce reprezintă pierderea productivității de muncă care se clasifică în cazul angajaților ca incapacitate temporară de muncă, absenteism și incapacitate permanentă de muncă - dizabitate, iar pentru non angajați - ca incapacitate temporară și permanentă de muncă. Menționăm că din totalul de persoane angajate - 93 (36,3%) - 54 (21,1%) au fost nevoiți să-și schimbe locul de muncă din cauza lupusului.

Un indice important pentru aprecierea costurilor indirecte este absenteismul. Numărul total de zile lipsă de la muncă sau din activitățile cotidiene a constituit 5380 de zile (i-v 0-365). S-a dovedit că costurile indirecte pentru un pacient au fost de la 0 la 12 870 de lei MD, cu o medie de 2281 ± 698 lei MD per pacient pe an. Am analizat statutul angajării la muncă, apreciind că lucrători cu norma întreagă au fost circa 35%, nu lucrează 14%, motivele principale fiind incapacitatea fizică impusă de boală - în 51% cazuri (tab. 5.1).

Tabelul 5.1. Statutul de angajat și non-angajat al subiecților din cercetare

1. Statut de angajat	Abs./%
Lucrător cu norma întreagă	76 (35.84)
Part time lucrător	38 (17.93)
Concediu medical	12 (7.07)
Dizabilitate	131 (61,79)
Nu lucrează dar caută de lucru	7 (3.31)
Nu lucrează și nici nu caută de lucru	21 (9.91)
Student	5 (2,35)
2. Motivul pentru care nu lucrează	
Afect lupic	108 (51.08)
Nu pot găsi un loc de muncă cu abilitățile mele	6 (2,83)
Alte probleme de sănătate	3 (1.41)
Vârsta de pensionare	5 (2.35)
Preferințe personale	9 (4,25)
Motive familiale	2 (0.94)

Rezultatele au pus în evidență că peste 1/3 pacienți lucrează cu normă deplină, și cea mai importantă cauză că ei nu activează este însuși lupusul.

Tabelul 5.2. Parametrii statutului de angajat și posturile ocupate de subiecții din studiu

Sector de lucru	Angajat n=136	Ex-angajați n=76
Business și finanțe	4 (2.94)	2 (2.63)
Știință, sănătate și educație	43 (31.62)	13 (17.10)
Vânzări și servicii	81 (59.55)	58 (76.31)
Manufacturi, meserii și transport	8 (5,88)	3 (3,95)

Respondenții incluși în investigația realizată au activat în sfera de servicii, în sănătate, educație și sistemul financiar. Sub 20 ore pe săptămână au lucrat 28%, așezați circa 50%, în întreprinderi cu mai puțin de 25 angajați – 64% cazuri. Etapa succesivă a fost repartizarea variabilelor de angajarea în câmpul muncii (fig. 5.2)

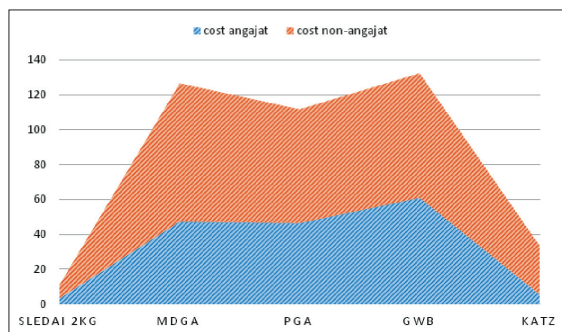


Figura 5.2. Variabilele maladiei în dependență de statutul de angajat

Am explicat acest fenomen prin faptul că starea fizică evaluată de medic și pacient (MDGA și PGA) și bunăstarea - GWB a pacienților angajați la muncă este mai înaltă, iar activitatea bolii - mai joasă și, respectiv, acești pacienți cheltuiesc mai puțin din bugetul familiei pentru managementul bolii. Datele despre costurile lunare se conjugă cu cheltuielile anuale

care la pacienții antrenați în câmpul muncii au constituit 44045,21 lei MD, de vreme ce pacienții care nu pot lucra au avut costuri pentru îngrijiri medicale mai mici 29363,47 (intervale variaționale 1045-66200) lei MD.

În cele ce urmează am comparat rezultatele de estimare a costurilor între grupurile de pacienți cu domiciliu în zone rurale și urbane (tab.5.3).

Tabelul 5.3. Costurile estimate pentru zonele rurale și urbane

Costuri	Rural	Urban	P
Directe/lună	1287,10± 602,21	1432,23 ±219,79	<0,05
Directe /an	15445,21± 126,16	19178,78± 96,15	<0,05
Indirecte/lună	1587,53±1885,15	2063,79±159,98	<0,05
Indirecte/an	19050,43±68,66	24765,56±58,55	<0,05

Raportul costurilor anuale indirecte și directe în ariile rurale și cele urbane a fost unul similar, constituind rata de 1,53. S-a procedat la calcularea costului unei acuti-zări și am inclus tratamentul cu GCS în doza de 40 mg, puls terapia în 3 prize, utilizarea de consumabile, transportarea, consultarea medicului și asistentei medicale și am obținut 4164 de lei MD, inclusiv 3437 lei MD pentru medicamente.

Următoarea acțiune în cadrul studiului a fost calcularea datelor obținute din chestionarul cu referire la productivitatea muncii și diminuarea activității pentru LES - Lupus versiunea 2.0 (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Lupus V2.0 WPAI: SLE). În lotul de studiu 136 subiecți s-au declarat ca fiind angajați, iar rezultatele au reflectat absenteismul - de la 0 la 11 ore (27,5%) cu media de 9±2,76%, prezentismul fiind apreciat de 33±3,15 % (i-v 10-50). Prin analiza domeniului pierderii productivității generale în condiții de domiciliu, locul de muncă și în viața socială am constatat 38±1,72% (i-v 10-60%). Povara LES asupra subiecților angajați în câmpul muncii se asociază cu absenteism major, productivitate de muncă diminuată, ceea ce înseamnă un randament inferior și un potențial modest pentru activitățile cotidiene. Prezența unor așa manifestări ca fatigabilitatea, comorbiditățile (HTA, osteoporoză) au impact semnificativ asupra stării de bine a pacien-

tului cu lupus și presupun cheltuieli mari din resursele acordării asistenței medicale. În cele ce urmează ne-am propus să analizăm absenteismul versus prezenteismul în dependență de activitatea bolii (fig. 5.3)

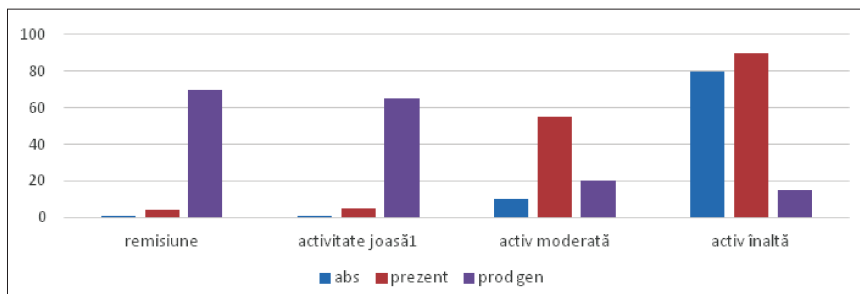


Figura 5.3. Productivitatea muncii la subiecții din cadrul studiului

Cercetarea a continuat cu aprecierea pierderii productivității de muncă din cauza LES. Astfel, bolnavii angajați au lipsit de la serviciu pe parcursul ultimei săptămâni până la 60% din orele de muncă (absenteismul a fost de 64% cu i-v de la 10 la 99%). Pierderile ce țin de productivitatea generală - la serviciu, acasă și în relațiile sociale – au constituit în total 70% de cazuri.

Din datele prezentate în tabel rezultă că indicii, precum productivitatea totală de muncă și cea generală sunt dependenți de diversitatea simptomelor bolii, dar și de intensitatea durerii sesizate de către pacient. Astfel, am comparat costurile și s-a dovedit că costurile indirecte sunt mai mari decât cele directe, ipoteză din cauza absenței de la muncă (fig. 5.4).

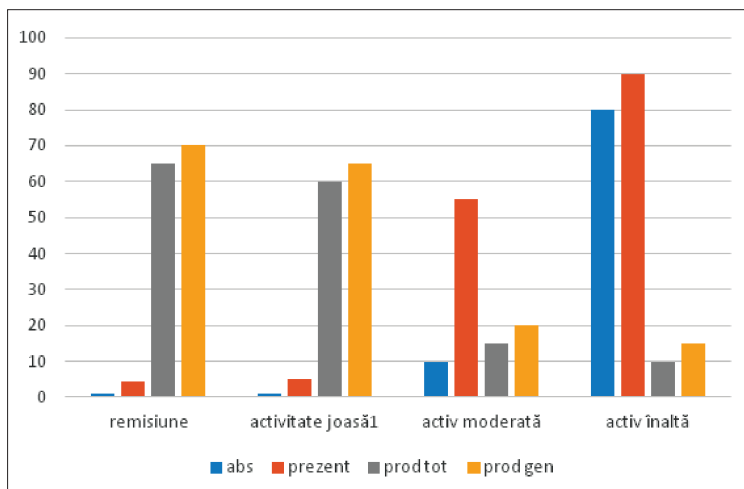


Figura 5.4. Reducerea productivității de muncă față de activitatea bolii după SLEDAI 2KG

Datele afișate presupun un nivel minor de absenteism în remisiune și pe fond de activitate joasă a bolii – cota acestuia este pe măsura majorării activității LES. Aparte am analizat prezenteismul în loturile formate și am constatat că la pacienții cu remisiune și activitate joasă acest indicator a fost mic, dar a atins cote de 55-75% în loturile cu activitate moderată și înaltă a maladii. Astfel, absenteismul în valoare de peste 50% semnifică pierderi de 55-75% din timpul dedicat muncii ($\chi^2=2,5$; $p<0,05$). Pe de altă parte, prezentismul, care redă scăderea productivității pe durata orelor de lucru, a avut indicatori înalți în grupele cu activitate moderată și înaltă, dar odată cu activitatea crescută scade productivitatea totală ($\chi^2=10,6$; $p<0,05$) și astfel este un indicator important al indicelui de povară a bolii. În cele ce urmează, prin regresie logistică am coroborat așa parametri ca fatigabilitatea - FACIT, activitatea SLEDAI-2kG, MDGA, VSH, anti ADNdc majorat, ICC și locul de trai (Tab. 5.4)

Tabelul 5.4. Factorii predictivi pentru declinul productivității muncii la pacienții cu LES

Variabile considerate	Factorii predictivi	R ²	F	P
Absenteismul	Fatigabilitatea	0,17	18,42	0,001
	Activitatea	0,22	4,8	0,003
	MDGA	0,26	4,5	0,003
Prezenteismul	Anti ADNdc	0,36	18,2	0,05
	Locul de trai	0,42	4,9	0,08
	GWB	0,29	5,1	0,002
Productivitatea totală de muncă	CV mintal	0,25	4,9	0,001
	ISEL	0,31	4,6	0,02
	SELENA-SLEDAI	0,32	4,2	0,001
Productivitatea generală	CV fizic	0,34	4,5	0,001
	SLICC	0,41	4,0	0,01
	Gender	0,44	5,3	0,54

Rezultatele placardate în tab. 5.4 presupun că productivitatea totală de muncă și productivitatea generală depind de calitatea vieții, de acutizări și lezarea organică, dar aceasta nu este influențată de gender. Absenteismul și prezenteismul sunt relaționați cu fatigabilitatea și GWB, dar așa indicatori ca locul de trai, suportul social și nivelul antiADNdc nu au valoare predictivă. La analiza corelației acestor doi indicatori ai costurilor am depistat că indicele de corelare a constituit OR =7,44, IC 95% =2,02-133,3, $p=0,005$. Totodată valoarea acestor parametri este independentă una de alta (tab. 5.5).

Tabelul 5.5. Potențialii predictorii ai costurilor indirecte în lupus

Variabile considerate	R	P
Vârsta	0,1	p>0,05
Vechimea bolii	0,1	p>0,05
Activitatea bolii	0,43	p<0,001
BMI	0,01	p>0,05
Indicele Charlson	0,3	p<0,001
VAS	0,07	p>0,05
PGA	0,05	p<0,05
Indicele de independență Katz	-0,3	p<0,05
GWB	-0,3	p<0,01

Din datele afișate în tabel se observă, că factorii predictivi pentru creșterea costurilor indirecte cumulează activitatea luposului, prezența comorbidităților, de asemenea și gradul de dependență evaluat prin indicele Katz, dar și a indicelui bunăstării generale GWB. Astfel am constatat că activitatea bolii, comorbiditățile și starea generală joasă sunt predictorii importanți ai creșterii costurilor indirecte.

În materialul ce urmează ne-am propus să analizăm opinia pacienților cu lupus eritematos sistemic incluși în studiul realizat de noi cu referire la importanța educației terapeutice și paramedicale. Astfel la inițierea studiului pacienții au fost intervievați printr-un set de întrebări incluse în 2 chestionare specifice elaborate. O anchetă conținea 5 întrebări cu răspunsuri modelate. Chestionarul a fost remis la 212 pacienți cu LES la prima vizită pentru includerea în cercetare. Am primit 206 anchete cu răspunsuri complete și 6 anchete cu răspunsuri incomplete, ulterior procesat răspunsurile, iar rezultatele sunt descrise în figura 5.5 și 5.6.

După analiza chestionarelor am constatat că 138 (65,09%) sunt la curent cu semnificația instruirii prin școala pacientului, dar au fost și 57 (30,65%) femei care nu au avut cunoștință despre existența școlii pacientului ca și educație terapeutică. După

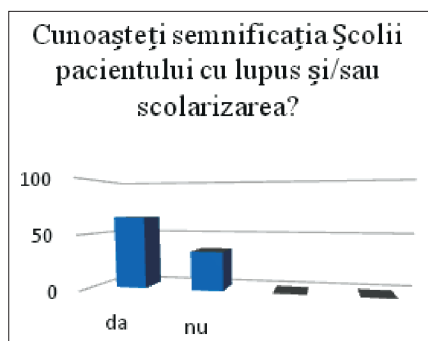


Figura 5.5. Rezultatele pretestării pacienților cu LES

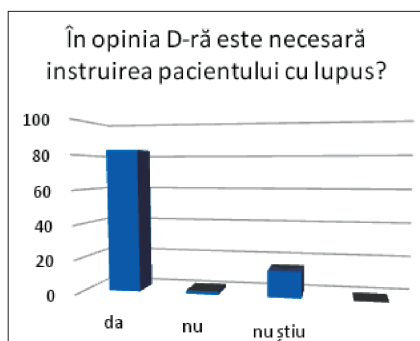


Figura 5.6. Rezultatele testării pacienților cu LES

cum atestă chestionarul, opinia despre necesitatea instruirii subiecților cu lupus s-a segregat în 3 grupuri: 176 (83,02%) consideră școala de bun augur, alți 4 (1,88%) cred că nu este nevoie de instruire, iar 32 (15,10%) subiecți au declarat că nu știu răspunsul. În continuare la întrebarea *Care a fost scopul D-ră de a vă instrui?* Au fost selectate următoarele variante de răspuns:

1. Să aflu mai multe despre boala lupus - 84,91%
2. Să cunosc metodele de tratament - 92,45%
3. Să fac cunoștință cu alți bolnavi de lupus - 39,15%
4. Să discut cu alți bolnavi despre boala mea - 10,85%
5. Să primesc consiliere - 45,28%

Din răspunsurile primite am desprins că cel mai popular răspuns a fost ”să cunosc metodele de tratament”, invocate ca și doleanță de către 196 (92,45%) de pacienți. De altfel, din răspunsurile date de pacienții cu lupus despre importanța și necesitatea „Școlii lupusului” am concluzionat că cel mai important motiv pentru a frecventa școala a fost instruirea, care s-a tradus prin dorința de comunicare cu pacienți similari, cu medicul, alți prestatori de servicii medicale și de a obține consiliere.

Temele selectate pentru școala pacientului cu lupus au fost: ”Fluturii zboară la diverse înălțimi”, ”Dieta în lupus” și ”Când ai lupus faceți ceea ce puteți, cu ceea ce aveți, acolo unde sunteți”.

În materialul ce urmează am analizat răspunsurile la alte 5 întrebări din anchetă pacienților cu lupus la finalizarea „Școlii pacientului cu lupus”, care s-a compus din 4 ședințe pe durata anului de monitorizare (la fiecare 3 luni). La Școala pacientului cu lupus au participat toți pacienții incluși în studiu, dar din motive personale la toate ședințele au asistat numai 105 pacienți din studiul realizat de noi. Conform sarcinilor cercetării și din raționamentul de valoare a educației pacientului cu lupus am chestionat pacienții după finisarea școlii conform întrebărilor. Din cele 105 audiente ale cursului aplicat 96 (90,49%) au răspuns afirmativ la întrebarea „s-au adevărit așteptările cu referire la instruirea în cadrul școlii”, nu a semnalat o singură pacientă (0,95%) și nu știu au spus 9 (8,56%) din acestea. Pacienții din școala pacientului au avut un răspuns de valoare socială mai înaltă. Concluzia evaluării poate fi redată prin importanța mare a întrunirilor cu pacienții, dar și prin economisirea timpului doctorului care oferă informații colective și abordează mai multe teme. La întrebarea „Ce v-a plăcut mai mult la școală” se puteau da până la 3 răspunsuri, ele s-au prezentat precum urmează: temele au fost pe placul a 64 (60,95%), discuțiile despre tratament le-au interesat pe 19 (18,10%), au salutat posibilitatea de a comunica – 59 (56,19%), au consemnat oportunitatea de a depăși singurătatea legată de boală – 43 (40,95%), s-au familiarizat cu metodele de tratament – 26 (24,76%), s-au bucurat de cunoștința cu alți pacienți cu lupus – 32 (30,47%), de consiliere au beneficiat 75 (71,42%) și cursurile parcurse le-au redat încrederea în sine la 44 (41,90%) din paciențele instruite la „Școala pacientului cu lupus”.

Rezultatele studiului procesate matematic prin claustrizare au evidențiat o formulă care a partiționat itemii în factori de risc și factori protectivi. Această elaborare a constituit subiectul unui de brevet de invenție, deus la AEGPI (fig. 5.7).

Prin prisma obiectivelor trasate, după procesarea și interpretarea rezultatelor obținute în studiul realizat, am edificat un model de abordare a pacientului cu LES (fig. 5.8).

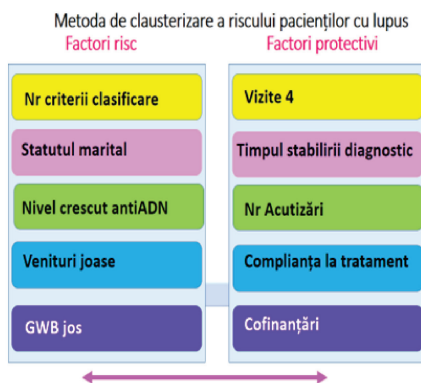


Figura 5.7. Aprecierea pronosticului bolii și a riscului de deces

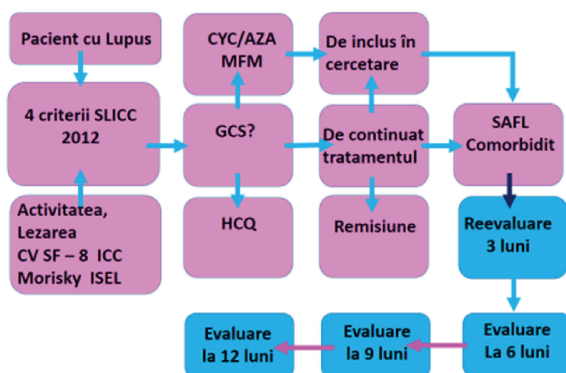


Figura 5.8. Model de abordare a pacientului cu LES

Astfel dacă pacientul respectă 4 dintre criteriile noi de clasificare, se poate emite diagnosticul de LES. Ulterior pentru a aborda pacientul personalizat se evaluează activitatea bolii, calitatea vieții și statutul social. La inițierea tratamentului în faza timpurie a bolii se decide tratamentul cu GCS, doza, regimul și durata. Dacă rezultatul tratamentului cu GCS este unul pozitiv se continuă dozarea după schema convențională de administrare a GCS pentru a obține remisiune. Dacă se constată acutizare sau afectări de noi organe tratamentul se poate suplimenta cu HCQ sau se face apel la remedii citostatice. În cazul ineficacității remediilor convenționale pacientul se poate include în programe de tratament cu anticorpi monoclonali admiși în reumatologie, vaccinuri care sunt în stadiul de cercetare sau pacientul se înglobează în program de cercetare cu medicamente experimentale. Pacienții cu LES trebuie reevaluați la fiecare 3 luni pentru a aprecia activitatea bolii și optimizarea tratamentului. De notat că în asocieri cu SAFL, anemia bolii cronice se iau în calcul comorbiditățile, care au fost incluse în managementul strategic al pacienților cu boli cronice autoimune pe exemplul LES.

CONCLUZII GENERALE

1. Expresia clinică a pacienților cu lupus eritematos sistemic incluși în studiu a fost asociată cu o multitudine de condiții determinate de trei repere: activitatea, lezarea organică și calitatea vieții. Astfel, debutul lupusului pediatric s-a notat cu activitate mai înaltă ($p \leq 0,001$), preponderent la vârsta de adolescent, acesta a indus lezare organică cu complicații ireversibile ($p \leq 0,05$), iar boala are o influență majoră asupra calității vieții pe domeniul mintal ($p \leq 0,001$) și fizic ($\leq 0,05$), ceea ce confirmă valențele medico-sociale ale maladiei fiind amenințătoare pentru sănătatea publică începând din copilărie.
2. Selectarea celor mai importante variabile responsabile de impactul bolii la pacienții cu lupus eritematos sistemic a delimitat următoarele circumstanțe: 1) vârsta pacientului la debutul bolii ($p \leq 0,001$), 2) timpul stabilirii diagnosticului ($p \leq 0,05$), 3) doza cumulativă de GCS ($p \leq 0,001$) și statutul social economic ($p \leq 0,05$), fenomen ce reflectă importanța actului medical și dimensiunea de povară a bolii.
3. Evaluarea debutului lupusului eritematos sistemic prin specificul manifestărilor la debut a permis delimitarea lor în subgrupe: lupus eritematos sistemic convențional (75,47%), lupus cu debut la copii (8,51%), lupus articular (6,13%), tromboza venelor profunde relatate lupusului (4,24%), lupus paniculită (3,77%), lupus tumidus (1,88%), evidențe ce denotă prudența insuficientă în procesul de diagnostic al unei maladii sistemice cu risc sporit de lezare organică.
4. Modificarea răspunsului imun a fost confirmată prin statutul imunologic. Tipajul limfocitar al CD-lor limfocitelor B a reflectat creșterea valorilor lor, rezultând prin majorarea autoanticorpilor preponderent aADN dc ($p \leq 0,05$), ANA ($p \leq 0,001$) și diminuarea fracțiilor complementului C3 ($p \leq 0,001$), C4 ($p \leq 0,05$), atunci când CD-le limfocitelor-T se conjugă cu menținerea inflamației, exprimată prin VSH crescut ($p \leq 0,001$) și activitatea înaltă a bolii ($p \leq 0,05$), ce confirmă prezența mecanismelor autoimune la stimularea antigenică pe fundalul insuficienței celulare imune al limfocitelor T.
5. Cercetarea realizată a constatat un nivel precar al statutului social economic al pacienților cu lupus ce a debutat în copilărie, estimat ca fiind mediu/jos, acesta se traduce prin dizabilitate mai mare ($p \leq 0,001$), nivel de educație mediu ($p \leq 0,05$) și venituri mai joase comparativ cu media pe economie ($p \leq 0,001$). Debutul juvenil a fost raportat ca și factor crucial ce a compromis frecventarea școlii, realizarea academică, angajarea în câmpul muncii și capacitatea de autoîntreținere ($p \leq 0,05$), condiții care impun abordarea personalizată a pacientului cu LES prin prisma statutului social-economic.
6. Aplicarea instrumentelor clinice validate a pus în evidență fiabilitatea lor de utilizare în evaluarea complianței la tratament, bunăstării și satisfacției, care este diminuată din perspectivă financiară ($p \leq 0,05$). Vârsta tânără la debut a pacienților cu lupus eritematos sistemic s-a corelat fidel cu complianța înaltă la tratament ($p \leq 0,05$). Pe parcursul evoluției bolii complianța scade; nivelul de educație înalt corelează moderat cu complianța la tratament ($r=0,36$, $p \leq 0,05$). Totodată s-a estimat o corelare slabă cu activitatea bolii ($p \leq 0,05$), nivelul de anticorpi antinucleari ($p \leq 0,001$) și nivelul scăzut al C3 ($p \leq 0,05$).
7. Evaluarea cheltuielilor la pacienții cu lupus eritematos sistemic a dedus costuri substanțiale indirecte (43816 lei MD) per pacient/an mai mari decât cele directe (28624

lei MD) per pacient/an ($p \leq 0,05$). La pacienții cu debut juvenil s-au notat costuri diminuate din motive că veniturile în perioada de maturitate sunt mai mici decât la adulți (OR-0,2, IC 0,07-0,69, $p=0,0009$). Este limitată și lista de medicamente compensate din bugetul asigurărilor medicale obligatorii de sănătate pentru pacienții cu lupus eritematos sistemic.

8. Analiza consultațiilor în dinamică a pacienților cu lupus eritematos sistemic a presupus prevenția acutizărilor de la 2 la 0,7 pe an ($p \leq 0,05$), evoluție ce a diminuat numărul de internări de la 54 la 18 și a scăzut cheltuielile ($p \leq 0,001$), s-a estimat și o tendință de micșorare a comorbidităților. În cadrul cercetării, pe durata monitorizării pacienților cu lupus eritematos sistemic a crescut numărul pacienților cu remisiune (3,88%) și drept rezultat important a fost diminuarea pacienților cu activitate înaltă de la 32% la 3 %, efect datorit consultațiilor și investigațiilor sistematice care au optimizat tratamentul.
9. Eficacitatea școlarizării pacienților cu lupus eritematos sistemic s-a constatat după creșterea complianței la tratament ($p \leq 0,001$), a bunăstării ($p \leq 0,05$), comunicării ($\leq 0,05$), și după fortificarea suportului emoțional cu repercusiuni benefice asupra vieții familiale și profesionale.
10. Problema științifică soluționată în studiu a constatat în: determinarea particularităților manifestărilor clinice, imunologice pe durata unui an la pacienții lupici cu debut juvenil și adult și estimate consecințele sociale precum și economice ale suferinței. Au fost selectate cele mai importante variabile responsabile de impactul bolii, cu enunțarea subgrupurilor din perspectiva manifestărilor la debut. Prin cercetări fundamentale imunologice a fost demonstrat rolul celulelor T și B limfocitare și a subpopulației lor, activarea proceselor autoimune și menținerea inflamației. Rezultatele cercetării au permis elaborarea modelului de conduită și optimizarea tratamentului pentru ameliorarea calității vieții. Au fost estimate costurile directe și indirecte reale ale pacienților din studiu. Rezultatele studiului au reliefat factorii de prognostic evolutiv al bolii, factorii protectivi și cei de risc prin metoda de claustrizare, inclusiv riscul de deces al pacienților cu LES ce incită planificarea bugetului.

RECOMANDĂRI PRACTICE

La nivel național:

- Aplicarea intervențiilor cu referire la complianța în tratament prin factorii identificați cu impact important asupra sănătății populației.
- Dezvoltarea Registrului Național al bolilor difuze țesutului conjunctiv.
- Susținerea proiectelor științifice pentru maladiile sistemice relateate prevenției lor în familiile cu anamneză ereditară grevată.
- Acordarea suportului social pacientului cu maladii sistemice prin consiliere psihologică.
- Asigurarea finanțării adecvate, extinderea listei medicamentelor compensate pentru tratamentul bazat pe dovezi. Planificarea anuală în bugetul național consolidat a cotei pentru pacienți cu boli autoimune.

Pentru asistență medicală primară (medici de familie):

- În cazul testelor imunologice anormale, pacienții vor fi înrolați în grupuri de urmărire pe termen lung, pentru monitorizare clinică și de laborator.

Pentru asistență medicală specializată:

- Utilizarea în practica clinică a indicelui de activitate SLEDAI-2KG
- Abordarea personalizată a pacientului cu LES prin prisma statutului social-economic și costurilor presupuse
- Reducerea disparităților în domeniul prestării de servicii medicale
- Evidențierea factorilor de risc și factorilor protectivi pentru acutizări pentru determinarea pronosticului bolii și riscului de deces, acționând prin măsuri de consiliere și terapeutice

BIBLIOGRAFIE

1. Midgley A, Beresford M. Increased expression of lowdensity granulocytes in juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients correlates with disease activity. *Lupus*. 2016 Apr; 25(4):407- 11. doi: 10.1177/0961203315608959.
2. Choi J, Sang T, Craft J. The Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus – An Update. *Curr Opin Immunol*. 2012 Dec; 24(6): 651–657.
3. Bertsias G, Salmon J, Boumpas D. Therapeutic opportunities in SLE. *Ann Rheum dis*. 2010; 69:1603–1611.
4. Tsokos G. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011; 15:2110–2121. doi: 10.1056/NEJMra1100359.
5. Tan E., Cohen A., Fries J. et al. Special article: the 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–1277.
6. Gladman D., Urowitz M., Goldsmith C. et al. The reliability of the Systemic Lupus Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:809–813.
7. Sutton E., Davidson J., Bruce I. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec;43(3):352-61. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.003.
8. Zen M., Iaccarino L., Gatto M. et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2117-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207347.
9. Doria A., Gatto M., Zen M. et al. Optimizing outcome in SLE: treating-to-target and definition of treatment goals. *Autoim Rev* 2014; 13:770–7. doi :10.1016/j.autrev.2014.01.055.
10. Bertsias G., Ioannidis J., Boletis J. et al. 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. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:195– 205. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.070367>.
11. Urowitz M. et al, Prolonger clinical remission *The Journal of Rheumatology* 2014, 19 Oct.p. 1808-1816.
12. Van Vollenhoven R., Voskuil V., Bertsias G. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Annals of the Rheumatic Diseases*. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209519.
13. Mazur-Nicorici L. Impactul medico-social al lupusului eritematos sistemic. Chișinău: Tipografia “Impressum”, 2018. 370 p.

14. Mazur- Nicorici L. Misterul trecutului biomarkerilor și lumina viitorului lor în lupusul eritematos systemic. În: Reumatologia pediatrică. Sub redacția Revenco N. Chișinău: Tipografia "Reclama", 2018. p 167-181.
15. Carter E., Barr S., Clarke A. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. Summary of SLE cost studies. Nature Re-views Rheumatology (2016), doi:10.1038/ nrrheum.2016.137.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE, ȘTIINȚIFICO-METODICE, DIDACTICE

- **Monografie monoautor:**
- 1. **Mazur-Nicorici Lucia.** Impactul medico-social al lupusului eritematos sistemic. Chișinău: Tipografia „Impressum”, 2018. 370 p
- **Articole în reviste științifice internaționale cotate SCOPUS, PUBMED**
- 2. **Mazur-Nicorici L.,** Sadovici-Bobeică V., Loghin-Oprea N. et al. Disability in systemic lupus erythematosus. In: Archives of the Balcan Medical Union. București, 2018, vol 53 (1), p. 35-40. ISSN 1584-9244.
- 3. Grejdieru A., Samohvalov E., **Mazur-Nicorici L.** et al. The musculoskeletal system involvement in patients with infective endocarditis. In: Archives of the Balcan Medical Union. București, 2018, vol 53 (2), p. 35-40. ISSN 1584-9244.
- 4. **Mazur-Nicorici L.,** Sadovici-Bobeică V., Garabajiu M. et al. Therapeutic adherence in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. In: Romanian Journal of Internal Medicine. București, 2018, p. 1-13.
- 5. **Mazur-Nicorici L.,** Revenco Ninel. Statutul socioeconomic al pacienților cu lupus eritematos sistemic. În: Romanian Journal of Pediatrics. București, 2018, vol. LXVII, N. S2, p. 23-29. ISSN 1454- 0398.
- 6. Șalaru V., Sadovici V., **Mazur-Nicorici L.** ș. a. Abordări moderne în managementul pacientului cu osteoartrita genunchiului. In: Archives of the Balkan Medical Union. The Official Journal of the Balkan Medical Union. Chișinău, 2014, vol. 49, supl.1, p. 174-187. ISSN 0041-6940.
- **Articole publicate în reviste din Registrul Național al revistelor de profil cu indicarea categoriei:**
- Categoria B**
- 7. **Mazur-Nicorici L.,** Garabajiu M., Sadovici-Bobeică V. ș. a. Evaluarea activității lupusului eritematos sistemic. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2017, vol.3 (73), p.146-150. ISSN 1729-8687.
- 8. Sadovici V., Șalaru V., Rotaru T., **Mazur-Nicorici L.** ș.a. Conversia testelor- screening pentru tuberculoză în timpul terapiei biologice la pacienții cu maladii articulare inflamatorii. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2018, 1-2 (75-76), p. 45-49. ISSN 1729-8687.
- 9. Vetrilă S., **Mazur-Nicorici L.,** Grib L., Mazur M., Spinei L. Particularități și perspective de monitorizare a pacienților cu risc cardiovascular în asistența medicală primară. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2018, 1 (58), p.18-22. ISSN 1857-0011.
- 10. **Mazur-Nicorici L.** Caleidoscopul manifestărilor gastrointestinale în lupusul eritematos sistemic. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chiș-

- nău, 2017, vol. 4 (74), p.43-49. ISSN 1729-8687.
11. Loghin-Oprea N., Vetrilă S., **Mazur-Nicorici L.** ș.a. Sistemul digestiv la pacienții cu miopatii inflamatorii. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2017, 4 (74), p. 40-43. ISSN 1729-8687.
 12. Sadovici-Bobeică V., Garabajiu M., Loghin-Oprea N., Mazur M., Vetrilă S., **Mazur-Nicorici L.** Paniculita - element de diagnostic diferențial dificil al patologiilor sistemice. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2017, 2 (54), p.162-165. ISSN 1857-0011.
 13. Garabajiu M., Mazur M., Sadovici-Bobeică V., Caun. E., **Mazur-Nicorici L.** Sindromul Evans- manifestare inițială nespecifică a lupusului eritematos sistemic. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2017, 2 (54), p.166-169. ISSN 1857-0011.
 14. Toncoglaz M., Cebanu M., **Mazur-Nicorici L.**, Ciobanu Gh. Crizele hipertensive în populația urbană prin prisma medicului de urgență. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2017, 2 (54), p.162-165. ISSN 1857-0011.
 15. Garabajiu M., Mazur M., Sadovici-Bobeică V., Caun E., **Mazur-Nicorici L.** Sindromul Evans – manifestare inițială nespecifică a lupusului eritematos sistemic. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2017, vol.2 (54), p.166-169. ISSN 1857-0011.
 16. Sadovici-Bobeica V., **Mazur-Nicorici L.**, Garabajiu M. ș.a. Efectul hidroxiclorochinei asupra implicării cutanate la pacienții cu lupus eritematos sistemic: studiu prospectiv, randomizat. În: Moldovan Journal of Health Sciences. Chișinău, 2016, vol. 9 (3), p 7-21. ISSN 2345-1467.
 17. **Mazur-Nicorici L.**, Grib L., Felecico T. ș.a. O viziune contemporană a lupusului eritematos sistemic. În: Curierul medical. Chișinău, 2012, nr. 3 (327), p. 242-246. ISSN 1875- 0666.
 18. Mazur M., **Mazur-Nicorici L.** Sindromul antifosfolipidic: opțiuni diagnostic și curative. În: Curierul medical. Chișinău, 2012, nr. 3 (327), p. 247-251. ISSN 1875- 0666.
 - **Categoria C**
 19. Sadovici V., Cebanu M., Salaru V., **Mazur-Nicorici L.** ș. a. Patologia tiroidiană autoimună la pacienții cu lupus eritematos sistemic. Revista literaturii. În: Arta Medica. Ediție specială. 2014, nr. 2 (53), p.120-122. ISSN: 1810-1852.
 20. Vetrilă S., **Mazur-Nicorici L.**, Moșneaga M., Mazur M. Complanța pacienților cu risc cardiovascular în opinia medicilor de familie. În: Arta Medica. Conferința științifică „Centrul Medical „Galaxia” la 20 de ani”. Chișinău, 2018, nr. 2 (67), p. 12-14. ISSN 1810-1852.
 - **Teze în materialele congreselor, conferințelor, simpoziunelor științifice internaționale (peste hotare)**
 21. Garabajiu M., Sadovici –Bobeica V., **Mazur-Nicorici L.** et al. Relationship between disease activity index scores and physical global assessment in early and non-early systemic lupus erythematosus. In: Annals of the Rheumatic Diseases. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018. Amsterdam, Olanda, vol. 77, Suppl. 2, p.399, THU0364.
 22. Loghin-Oprea N., Vetrilă S., **Mazur-Nicorici L.** et al. How does the duration of the disease influence the quality of life. In: Annals of the Rheumatic Diseases. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018. Amsterdam, Olanda, vol. 77, Suppl. 2, p. 1528, AB0789.

23. **Mazur-Nicorici L.**, Garabajiu M., Sadovici- Bobeica V., Revenco N. et.al. Constituting a family is challenging for systemic lupus erythematosus patients from the Republic of Moldova. In : Journal of Clinical Rheumatology. Buenos Aires, Argentina, 2018, vol. 24, Nr. S3, p. 668, S56.
24. Mazur M., **Mazur-Nicorici L.**, Sadovici-Bobeică V. et al. Assessment of the risk of flares in systemic lupus erythematosus. In: Lupus Science Medicine. Melbourne, Australia, 2017, suppl.1. A101-A102, p. 318.
25. Garabajiu M., Sadovici-Bobeică V., **Mazur-Nicorici L.** et al. Relationship between disease activity index scores and subjective assessments in early systemic lupus erythematosus. In: Ann Rheum Dis. Madrid, Spain, 2017, vol.76, suppl.2, p.884, SAT0296.
26. Cebanu M., Șalaru V., Sadovici-Bobeică V., Pașali M., Loghin-Oprea N., Mazur M., **Mazur-Nicorici L.** et al. Are the pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus associated with higher prevalence of comorbidities? In: Ann Rheum Dis. Madrid, Spain, 2017, vol.76, suppl. 2, p.309, THU0279.
27. **Mazur-Nicorici L.**, Garabajiu M., Sadovici-Bobeică V. et al. Pacientul cu lupus tinde spre activitate joasă sau remisiune? In: Rom Journal of Rheum. București, Romania, vol.26, suppl.1, p. 59. ISSN 1843-0791.
28. Sadovici V., Baerwald Ch., Cebanu M., Pasali M., **Mazur- Nicorici L.** et al. Is the quality of life influenced by the disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. In: Lupus an International Journal., 9th European Lupus Meeting. Atena, Greece, 2014, vol. 23, nr. 5, p. 467-468.
29. Cebanu M., Mazur M., **Mazur-Nicorici L.** ș. a. Pulmonary arterial hypertension in patients with systemic lupus erythematosus in Moldova Lupus Study. 9th European Lupus Meeting. In: Lupus an Internatioal Journal. Atena, 2014, vol.23, nr. 5, p. 475.
30. **Mazur Nicorici L.**, Revenco N., Baerwald Ch., Vetrila S. et al. Time to diagnosis in SLE. 9th European Lupus Meeting. In: Lupus An International Journal. Atena, 2014, vol.23, nr. 5, p. 467.
31. Cebanu M., Sadovici V., Salaru V., **Mazur-Nicorici L.** ș. a. Factorii predictivi ai leziunilor organice la pacienti cu lupus eritematos sistemic [Predictive factors for organic lesions in patients with systemic lupus erythematosus]. În: Revista Română de Reumatologie, 2014, vol. XXIII, supliment, p. 54-55.
32. Șalaru V., **Mazur-Nicorici L.**, Sadovici V. et al. Cost-eficiența kinetoterapiei în tratamentul complex al gonartrozei. În: Revista Română de Reumatologie, 2015, vol. XXIV, supliment 2, p. 50-52.
33. Sadovici V., Cebanu M., **Mazur-Nicorici L.** et al. Cost-eficiența kinetoterapiei în tratamentul complex al gonartrozei. În: Revista Română de Reumatologie, 2015, vol. XXIV, supliment 2, p. 60-51.
34. **Mazur-Nicorici L.**, Revenco N., Cebanu M. et al. Why do patients with lupus have disability? In: Archives of the Balcan Medical Union. 2014, suppl. 1, 49. A27. ISSN 0041-6940.
35. Sadovici V., Cebanu M., Salaru V., **Mazur-Nicorici L.** et al. Osteoporosis and osteoporotic fractures in patients with SLE in Republica of Moldova. In: Osteoporosis international with other metabolic bone diseases. WCI-IOF-ESCEO. 2015, vol. 26, suppl.1, p 361.
36. Cebanu M., Sadovici V., Salaru V., **Mazur-Nicorici L.** et al. The appropriateness of Saint George's Respiratory Questionnaire in patients with systemic lupus erythema-

- tusus and respiratory system involvement. In: European respiratory journal. Official scientific journal of the ERS. 26th International Congress. Amsterdam, Netherlands 2015, Vol. 46 suppl. 59, PA2530. ISSN 1399-3003.
37. **Mazur-Nicoric L.**, Cebanu M., Sadovici V. et autres. Les consequences du Lupus Erythemateux dissemine pediatrique. Dans: Archives de l'Union Medicale Balkanique. La XX-emesession des Journees Medicales Balkaniques. 2015, suppl. I, p. A62. ISSN 0041-6940.
 38. **Mazur-Nicorici L.**, Sadovici-Bobeică V., Baerwald Ch. et autres. La charge socio-economique des maladies rhumatologiques les plus importantes. Dans: Arhive de l'Union Médicale Balkanique, Livre des résumés. București, România, 2016, suppl.1. A61. ISSN 0041-6940. Garabajiu M., Sadovici-Bobeică V., Mazur M., **Mazur-Nicorici L.** The rate and reason for hospitalizations in systemic lupus erythematosus patients. In: Arhives of the Balkan Medical Union. Sofia, Bulgaria, 2017, vol. 52, suppl.1, p. ISSN 1584-9244.
 39. Sadovici-Bobeică V., Garabajiu M., **Mazur-Nicorici L.** et al. The association between hydroxycloquine use and frequency and severity of SLE flares in MoLuStudy: results from a prospective, observational study. In: Arhives of the Balkan Medical Union. 35 Balkan Medical Week. Athens, Greece, 2018, vol. 53, suppl.1, p. S61. ISSN 1584-9244.
 40. Sadovici- Bobeica V., Salaru V., **Mazur-Nicorici L.** et al. Conversion of tuberculosis sceening tests during biological therapy in patients with theumatic diseases: what' s beyond screening values? In: European respiratory journal. Official scientific journal of the ERS. 26th International Congress. Paris, France. 2018, Vol. 46 suppl. 59, P339. ISSN 1399-3003.
 41. Cebanu M., Sadovici V., Salaru V., **Mazur-Nicorici L.** et al. The psychological well-being among patients with systemic lupus erythematosus and pulmonary involvement in Moldova Lupus Study. Archives of the Balkan Medical Union. 2014, suppl. 1, 49. A89. ISSN 0041-6940.
 - **Manuale pentru învățământul universitar**
 42. **Mazur-Nicorici L.** Lupusul eritematos sistemic. În: Medicina Internă. Sub redacția Babiuc C., Dumbravă V. vol. 2. Chișinău: Balaron SRL, 2007. p. 154-167.
 43. **Mazur-Nicorici L.** Misterul trecutului biomarkerilor și lumina viitorului lor în lupusul eritematos sistemic. În: Reumatologia pediatică. Sub redacția Revenco N. Chișinău: Tipografia "Reclama", 2018. p. 167-181.
 - **Ghiduri metodice/ metodologice**
 44. **Mazur-Nicorici L.** Afectarea pulmonară în lupusul eritematos sistemic. În: Ghid esențial. Lupusul eritematos sistemic sub redacția Minodora Mazur. Chișinău: Tipografia "Prut Internațional", 2011. 248 p.
 45. **Mazur-Nicorici L.** Definiția și criteriile de diagnostic ale lupusului eritematos sistemic. În Ghid esențial. Lupusul eritematos sistemic. Sub redacția Minodora Mazur. Chișinău: Tipografia "Prut Internațional", 2011. 248 p.
 - **Protocoale clinice**
 46. Protocolul clinic național "Lupusul eritematos sistemic la adult". PCN – 318. Chișinău, 2018. 48 p.
 47. Protocolul clinic național "Miopatiile inflamatorii idiopatice la adult". PCN - 319. Chișinău, 2018. 56 p.

ADNOTARE

Mazur-Nicorici Lucia *Interrelația clinică evolutivă și impactul medico-social al lupusului eritematos sistemic*. Teză de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2018.

Structura tezei. Lucrarea a fost expusă pe 194 pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, 5 capitole de cercetări originale, concluzii și recomandări, indice bibliografic (211 titluri), 63 de figuri, 42 de tabele, 19 anexe. Rezultatele cercetării au fost prezentate în 47 de publicații. **Cuvinte-cheie:** lupus eritematos sistemic, suport social, costurile directe și indirecte, statut social, acutizări, povara bolii, lupus pediatric, complianța la tratament, școala pacientului.

Domeniul de studiu: Reumatologie.

Scopul studiului: Studiarea particularităților manifestării clinico-imunologice în dinamică la pacienții cu debut juvenil și adult și consecințele medico-sociale pentru ameliorarea nivelului individual, comunitar și public al sănătății pacienților cu LES.

Obiectivele studiului: Evaluarea expresiei clinice în raport cu activitatea, lezarea organică și vechimea bolii la pacienții cu LES la vârsta de copil și la adult; Dimensionarea biomarkerilor, subtipurilor, exacerbarilor și corelația cu factorii precipitanți în lupusul eritematos sistemic; Cercetarea statutului socio-economic și stabilirea corelației cu dizabilitatea, calitatea vieții și statutul matrimonial în funcție de vârsta pacienților la debut; Fiabilitatea instrumentelor de evaluare a aderenței la tratament, a satisfacției și a bunăstării generale în lupusul eritematos sistemic; Determinarea costurilor pacienților cu lupus și a factorilor predictivi pentru majorarea cheltuielilor; Estimarea consecințelor bolii în raport cu numărul de acutizări, comorbidități, adresări și internări în evoluția bolii; Efectele supravegherii și instruirii pacienților prin școala pacientului cu lupus eritematos sistemic în cadrul studiului realizat.

Noutatea și originalitatea științifică: În premieră pentru Republica Moldova pacienții cu lupus au fost cercetați multidimensional în cadrul unui studiu transversal și prospectiv, care a estimat impactul bolii și povara acesteia asupra pacientului făcând uz de metode moderne de investigare clinică, imunologică și de imunofenotipare a limfocitelor. A fost propusă o viziune nouă de abordare a mecanismelor imunopatogenetice de acutizare a LES. A fost specificată valoarea instrumentelor uzual aplicate în reumatologie pentru estimarea semnificației clinice, sociale și economice. O inițiativă de premieră este compararea evoluției lupusului cu debut în copilărie și la adult și evidențierea subtipurilor bolii. O inițiativă investigațională a fost și evaluarea suportului social, a bunăstării și satisfacției pacientului cu lupus prin chestionare autoadministrate. Au fost calculate costurile directe reale ale bolii din perspectiva pacientului și cele indirecte - prin pierderea productivității de muncă, instalarea dizabilității, prin absenteismul și prezentismul persoanei afectate în activitățile cotidiene. Au fost evidențiați factorii riscului de acutizare și spitalizare ce majorează cheltuielile de îngrijire a pacientului cu lupus eritematos sistemic.

Problema științifică importantă soluționată în teză. A fost identificat un prototip inedit de management clinic, social și economic individual al pacientului cu LES, prin care s-a ameliorat efectiv monitorizarea pacienților, a fost elaborat un model de abordare holistică a acestor pacienți pentru utilizare în practica clinică.

Semnificația teoretică. Rezultatele cercetării au elucidat aspecte contemporane în prezentarea clinică, imunologică și semnificația socială a maladiei, iar cuantificarea costurilor ce le implică lupusul eritematos sistemic cu debut la adult și la vârsta de copil, a delimitat diferențe ce specifică subgrupurile de evoluție a bolii. Lucrarea a adus aport la conturarea verigii patogenetice prin imunofenotipare limfocitară care a conjugat CD cu inflamația autoimună

Valoarea aplicativă. Rezultatele studiului au fost repere pentru elaborarea factorilor de risc și protectivi în lupus, contribuții pentru ameliorarea statutului social-economic la adult și copil.

Implementarea rezultatelor: Rezultatele studiului au fost incluse în Protocolul Clinic Național „Lupusul eritematos sistemic”, se aplică în procesul didactic al Departamentului Medicină Internă, în practica clinică a secției IV a Institutului Cardiologie și la clinica de Asistență Medicală Primară a USMF „Nicolae Testemițanu”.

SUMMARY

Mazur -Nicorici Lucia "Clinical and evolutive interrelation and the medical-social impact of systemic lupus erythematosus". PhD thesis habilitated in Medical Sciences, Chisinau, 2018.

Structure of the thesis. The thesis contains 194 pages of main text divided into: introduction, 5 chapters of original researches, conclusions and recommendations, bibliography of 211 sources, 63 figures, 42 tables, 19 appendices. The results of the research were presented in 47 publications.

Key words: systemic lupus erythematosus, social support, direct and indirect costs, social status, flares, burden of disease, pediatric lupus, treatment compliance, patient education.

Domain of research: Rheumatology

Aim of the study: To study the particularities of the clinical-immunological manifestations in dynamics in patients with juvenile and adult onset and the medical and social consequences for improving the individual, community and public health level of patients with systemic lupus erythematosus.

Study objectives: Evaluation of clinical expression in relation to activity, organ damage and duration of disease in SLE patients at child and adult onset; Level of biomarkers, subtypes, exacerbations and correlation with precipitating factors in systemic lupus erythematosus; Researching the socio-economic status and establishing correlation with disability, quality of life and matrimonial status according to the age of the patients at the onset; Reliability of tools to assess adherence to treatment, satisfaction and general wellbeing in systemic lupus erythematosus; Determining the costs of patients with lupus and predictive factors for increasing expenditure; Estimation of the consequences of the disease in relation to the number of exacerbations, co-morbidities, addresses and hospitalizations in the evolution of the disease; Effects of patient surveillance and training of SLE through patient school in the accomplished study.

Scientific novelty and originality: In premiere for the Republic of Moldova, lupus patients were plural approach in a transversal and prospective study and is remarkable through estimated the impact and its burden on the patient by using modern methods. The value of instruments commonly used in rheumatology for the estimation of clinical, social and economic significance has been specified. For the first time, the development of childhood and adult onset lupus and the subtypes of the disease were compared. An investigative initiative was also the assessment of the social support and satisfaction by self-administered questionnaires. The direct and indirect costs of the disease from the patient's perspective were calculated - through loss of work productivity, disability, absenteeism and the presence in everyday activities. There were highlighted the factors of the accrual and hospitalization risk that increase the care costs of the patient with systemic lupus erythematosus.

The scientific problem solved in the thesis. A personalized management model has been developed and identified a unique prototype of individual, clinical, social and economic management of the SLE patient, effectively improving patient monitoring and contribute to optimize the behavior of these patients for use in clinical practice.

Theoretical significance. The results elucidated contemporary aspects in the clinical, immunological and social significance of the disease, and costs associated with SLE with onset in adult and childhood. The results of the research contributed to the contouring of the pathogenetic link by lymphocyte immunophenotyping which conjugate CD with autoimmune inflammation.

Applicative value of the study. The results of the study have created a new direction for improving the socio-economic status of patients with systemic lupus erythematosus by argumentation the validity and information of the clinical tools for their application in the clinical practice.

Results implementation: The results of the study were included in the statement of National Clinical Protocol „Systemic lupus erythematosus”, applied in the didactic process of the Department of Internal Medicine, in the clinical practice of the IV Department of the Cardiology Institute and the Primary Care Clinic SUMPh „Nicolae Testemițanu”.

РЕЗЮМЕ

Мазур–Никорич Лучия ”Клиническая эволюционная взаимосвязь и медико-социальное воздействие системной красной волчанки”. Диссертация на соискание доктора медицинских наук, Кишинёв, 2018.

Структура диссертации. Работа представлена на 194 страницах электронного текста и состоит из: введения, 5 глав оригинала, выводов, практических рекомендаций, библиография (211 источника), 63 рисунков, 42 таблиц, 19 приложений. Результаты исследования были опубликованы в 47 научных работах.

Ключевые слова: системная красная волчанка, педиатрическая, социальная поддержка, прямые и косвенные затраты, социальный статус, бремя болезней, школа пациентов.

Область исследования: Ревматология

Цель исследования: Изучить особенности клинико-иммунологического проявления в динамике у пациентов с детским и взрослым началом, медицинские и социальные последствия для улучшения индивидуального, сообщества и общественного здоровья пациентов с системной красной волчанкой.

Задачи исследования: Оценка клинического выражения в отношении активности, органического повреждения и время заболевания пациентов СКВ в детском и взрослом возрасте; Определение биомаркеров, подтипов, обострений и корреляции с осаждающими факторами при системной красной волчанке; Изучение социально-экономического статуса и установление корреляции с инвалидностью, качеством жизни и брачным статусом в зависимости от возраста пациентов в дебюте болезни; Надежность инструментов для оценки приверженности лечению, удовлетворенности и общего благополучия при системной красной волчанке; Определение расходов больных с волчанкой и факторов прогноза для их уменьшения; Оценка последствий заболевания в связи с количеством обострений, сопутствующих заболеваний, обращение к врачу и госпитализаций в развитии болезни; Эффекты наблюдения за больными и обучение через школу пациентов с системной волчанкой в проведенном исследовании.

Научная новизна: Впервые у пациентов с волчанкой Республики Молдова была исследована в поперечном и проспективном исследовании, влияние бремени болезней на больных, использованы современные клинические, иммунологические методы и иммунофенотипирование лимфоцитов. Была указана ценность клинических инструментов. Впервые было сравнено развитие волчанки в детском и взрослом возрасте и выявлены подтипы заболевания. Исследовательская инициатива была также оценкой социальной поддержки. Прямые и косвенные затраты на заболевание с точки зрения пациента. Были отмечены факторы риска обращения и госпитализации.

Важность решенной научной проблемы. Была разработана персональная модель мажнжента, был идентифицирован прототип индивидуального наблюдения за больным СКВ, эффективно улучшающий мониторинг пациентов.

Теоретическая значимость. Результаты исследования выявили современные аспекты клинической, иммунологической и социальной значимости заболевания и количественную оценку затрат, связанных с СКВ, с началом болезни во взрослом и детском возрасте, определяющими подгруппы болезни. Работа способствовала контурированию патогенетического вызывания иммунофенотипирования лимфоцитов с аутоиммунным воспалением.

Прикладная значимость. Результаты исследования создали новое направление для улучшения социально-экономического статуса пациентов с СКВ.

Внедрение в практику. Результаты исследования были включены в национальном клиническом протоколе „Системная красная волчанка”, применяются в педагогическом процессе клинической практике IV отделения Института Кардиологии и в клинике первичной медицинской помощи ГУМФ им. „Николая Тестемицану”.

MAZUR-NICORICI LUCIA
INTERRELAȚIA CLINICĂ, EVOLUTIVĂ ȘI IMPACTUL MEDICO-
SOCIAL AL LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC
321.04 REUMATOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar: 25.11.2018

Formatul hârtiei A4

Hârtie ofset. Tipar digital

Tiraj 100 exemplare

Coli de tipar: 2,0

Comanda nr.74

Tipografia
„Impressum”
Str. Hristo Botev 9, mun. Chișinău, MD-2043
tel. 022-56-84-70