

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

Teză de doctor habilitat în științe medicale

**Consultanți
științifici:**

Ninel Revenco,
dr. hab., profesor universitar,
Departamentul Pediatrie

Oleg Lozan,
dr. hab., profesor universitar,
Școala de Management

Autor:

Lucia Mazur-Nicorici

CHIȘINĂU, 2018

© Lucia Mazur-Nicorici 2018

CUPRINS

ADNOTARE	5
SUMMARY.....	6
PEZIOME.....	7
LISTA ABREVIERILOR.....	8
INTRODUCERE.....	10
1. STATUTUL CLINIC, SOCIAL ȘI ECONOMIC ȘI ABORDAREA COMPLEXĂ A PACIENTULUI CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC (Revista literaturii).....	16
1.1. Sinteza datelor și evoluția cercetărilor asupra lupusului eritematos sistemic.....	16
1.2. Considerații fiziopatologice și patogenetice ale afectării sistemelor de organe în lupus.....	21
1.3. Paternul clinico-imunologic în contextul bolii.....	28
1.4. Particularitățile subtipurilor lupusului.....	32
1.5. Expresia comorbidităților la pacienții cu LES.....	33
1.6. Abordarea terapeutică și complianța la principalele medicamente în LES.....	38
1.7. Particularitățile LES cu debut pediatric și adult.....	45
1.8. Delimitări conceptuale asupra statutului socio-economic și povara bolii la pacienții cu LES.....	53
1.9. Aspecte metodologice în estimarea costurilor determinate de boală la pacienții cu LES.....	59
2.0. Consemnări asupra instruirii pacienților cu LES.....	60
2.1. Concluzii la capitolul 1.....	63
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....	
2.1. Caracteristica lotului de studiu: grupul de cercetare, de control, etapele și design-ul.....	65
2.2. Metode generale și speciale de examinare ale pacienților investigați.....	66
2.3. Suportul imunologic și imunofenotiparea în cercetarea realizată.....	68
2.4. Fiabilitatea instrumentelor clinice utilizate.....	70
2.5. Tehnicile evaluării statutului socio-economic.....	72
2.6. Metodologia estimării costurilor.....	73
2.7. Metodele de evaluare statistică pentru analiza rezultatelor.....	74
2.8. Concluzii la capitolul 2.....	74
3. PROFILUL MANIFESTĂRILOR ÎN EVOLUȚIA LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC.....	75
3.1. Exteriorizarea parametrilor clinico-statutari a pacienților cu lupus în lotul de studiu.....	75
3.2. Eșantionarea subiecților în concordanță cu vârsta de debut a lupusului.....	78
3.3. Gradația de informativitate a instrumentelor clinice de evaluare a pacienților.....	83
3.4. Estimarea statutului imunologic în corelare cu subtipurile lupusului.....	98
3.5. Atitudini terapeutice la pacienții cu lupus incluși în studiu.....	101
3.6. Estimarea comorbidităților în cadrul LES	108
3.7. Aprecierea fatigabilității și somnului la pacienții cu LES.....	112
3.8. Particularitățile de evoluție a lupusului cu debut în copilărie și la vârsta de adult.....	114
3.9. Concluzii la capitolul 3.....	128
4. ABORDAREA SOCIALĂ A PACIENȚILOR CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC	
4.1. Estimarea suportului social și impactul bolii asupra statutului matrimonial și al familiei	130
4.2. Evaluarea statutului social și economic al pacienților cu debutul lupusului la adult și copil	134
4.3. Aprecierea satisfacției, bunăstării și calității vieții pacienților din studiu.....	146
4.4. Cuantificarea dizabilității în lotul de studiu.....	156

4.5. Concluzii la capitolul 4.....	159
5. DETERMINANTELE SOCIO-ECONOMICE ALE BOLII ASUPRA PACIENȚILOR CU LES.....	161
5.1. Aprecierea costurilor bolii și factorii predictivi ai majorării acestora.....	161
5.2. Analiza productivității muncii la pacienții cu LES.....	166
5.3. Rolul instruirii pacienților cu lupus eritematos sistemic	178
5.5. Concluzii la capitolul 5.....	184
CONCLUZII GENERALE.....	185
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	188
BIBLIOGRAFIE.....	189
ANEXE.....	206
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	248
CURRICULUM VITAE.....	249

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 dinamica 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. Pentru prima dată se reflectă 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 LES.

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 în elaborarea factorilor de risc și protectivi în lupus, contribuții pentru ameliorarea statutului socio-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 of the disease and its burden on the patient by using modern methods of clinical, immunological and immunophenotyping of lymphocytes. A new vision of approaching immunopathological mechanisms of SLE stress was proposed. 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, welfare and satisfaction of the patient with lupus by self-administered questionnaires. The direct costs of the disease from the patient's perspective and the indirect ones were calculated - through loss of work productivity, the installation of disability, absenteeism and the presence of the person affected 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 of the research elucidated contemporary aspects in the clinical, immunological and social significance of the disease, and the quantification of the costs associated with systemic lupus erythematosus with onset in adult and childhood, delineated differences specifying the subgroups of disease evolution. 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 **хабилитат медицинских наук, Кишинэу, 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, социальная поддержка, прямые и косвенные затраты, социальный статус, обострения, бремя болезней, педиатрическая волчанка, соблюдение режима лечения, школа пациентов.

Область исследования: Ревматология

Цель исследования: Изучить особенности клинико-иммунологического проявления в динамике у пациентов с ювенильным 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. Было предложено новое видение иммунопатологических механизмов обострения волчанки. Была указана ценность инструментов, используемых в ревматологии для оценки клинического, социального и экономического состояния. Впервые было сравнено развитие волчанки в детском и взрослом возрасте и выявлены подтипы заболевания. Исследовательская инициатива была также оценкой социальной поддержки, благосостояния и удовлетворенности пациента при помощи анкетами вводимыми больными. Прямые и косвенные затраты на заболевание с точки зрения пациента были рассчитаны за счет потери производительности труда, установки инвалидности, абсентеизма и презентеизма. Были отмечены факторы риска обращения и госпитализации, которые увеличивают затраты на лечение пациента с системной красной волчанкой.

Важность решенной научной проблемы. Была разработана персональная модель менеджмента, был идентифицирован уникальный прототип индивидуального, клинического, социального и экономического наблюдения за больным СКВ, эффективно улучшающий мониторинг пациентов и помогающий оптимизировать их отслеживание, для использования в клинической практике.

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 связывания иммунофенотипирования лимфоцитов с аутоиммунным воспалением.

Прикладная значимость. Результаты исследования создали новое направление для улучшения социально-экономического статуса пациентов с СКВ, утверждая достоверность и информацию клинических инструментов для их применения в практике врача.

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 «Николае Тестемицану».

LISTA ABREVIERILOR

aCL - Anticorpi anticardiolipinici

aADNdc - Anticorpi anti-ADN dublu catenar

ACR - Colegiul American de Reumatologie

AL - Anticoagulantul Lupic

ANA - Anticorpi antinucleari

C3, C4 - Frațiile complementului C3, C4

CD - Clusterul de diferențiere (Cluster of differentiation)

CYC - Ciclofosamidă

CV - caliatea vieții

EULAR - Liga Europeană Împotriva Reumatismului (European League Against Rheumatism)

GCS - Glucocorticosteroizi

GLADEL - Grupul Latino-American de Studiu al Lupusului (Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)

GWB - Starea Generală de Bine (General Well Being)

HCQ - Hidroxiclorochină

ICAM - Adeziunea Moleculară InterCelulară (Inter Cells Adhesion Molecule)

IFN – Interferon

IL - interleuchine

IMC - Indicele masei corporale

LES - Lupus eritematos sistemic

LUMINA - Lupus în Minorități, Natura vs. Formare (Lupus in Minorities: NAture vs. Nurture)

MDGA - Evaluarea globală de către medic (Medical Global Assessment)

MMF - Micofenolat mofetil

OMS - Organizația Mondială a Sănătății

OMERACT - Măsurarea Rezultatelor in Reumatologie (Outcome Measurement in Rheumatology)

PCR - Proteina C reactivă

PD -L1 - Moarte Programată - LiganrProgramed Death Ligant

PGA - Evaluarea globală de către pacient (Patient Global Assessment)

PSQ - Chestionarul de Satisfacție a Pacientului (Patient Satisfaction Questionnaire)

SAFL - Sindromul antifosfolipidic

SELENA/SLEDAI - Siguranța estrogenilor în evaluarea națională a lupusului eritematos

SES - statutul Socio-Economic

SLEDAI-2K - Indicele activității LES (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)
SLEDAI-2KG - Indicele activității LES și GCS (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity)

SF – Forma Scurtă (Short Form)

SLICC - Clinicile Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)

SLICC/ACR DI - Indicele de Lezare a Clinicilor Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index)

SSF - Scala Severității Fatigabilității (Fatigability Severity Scale)

TLR - Tool-like receptors

VAS - Scala Vizual Analogică (Visual Analog Scale)

VSH - Viteza de sedimentare a hematiilor

WPAI - Work Productivity and Activity Impairment (Deprecierea Productivității și Activității de Muncă)

INTRODUCERE

Actualitatea temei. Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor [1,2]. Datele din literatură despre prevalența LES variază în funcție de populația studiată: vârstă, sex, rasă, etnie și origine geografică. Concomitent managementul lupusului presupune evaluarea activității bolii, lezarea organică și calitatea vieții. Studiul la distanță necesită aprecierea comorbidităților și impactul medico-social al bolii asupra pacienților cu lupus eritematos sistemic. O problemă importantă revine evaluării costurilor reale directe și indirecte a LES. Totodată cercetătorii sunt interesați în definirea acutizării/exacerbării și a noțiunii de remisiune, care poate fi completă - clinică, serologică, remisie medicamentos controlată și boală fără remedii. Starea clinică și serologică poate fi în discordanță, astfel că evaluarea clinică este dificil comensurabilă, dar valoarea testelor imunologice rămâne cea definitorie. Cu toate că lupusul se divizează în boală moderată și severă, variabilitatea caracteristicilor ei clinico-serologice este semnificativă. Este cunoscut că activitatea lupică persistentă este una din cauzele majore ale morbidității și mortalității în cadrul lupusului, dar aceasta este determinată și de tratamentul cu glucocorticosteroizi și/sau imunosupresoare. S-a demonstrat cum că tendința spre activitate sau remisiune în primii ani de boală este un predictor al consecințelor bolii în timp, de altfel obținerea precoce a remisiei se conjugă cu evoluția favorabilă a lupusului [34].

Indicele lezării organice include anormalitățile ireversibile instalate pe durata bolii ce reflectă profunzimea procesului și severitatea lui, care la rândul-le dictează nivelul de calitate a vieții. Astfel monitorizarea lezării organice cumulative reflectă dizabilitatea. În studiul LUMINA a fost demonstrat că, durata bolii, activitatea înaltă și sărăcia au fost predictorii de dizabilitate de muncă (53, 183). În același timp la pacientul cu lupus se înregistra absenteismul, presenteismul, diminuarea productivității muncii și scăderea venitului. Incapacitatea de muncă, încetarea lucrului în special prematur, este o consecință gravă a condițiilor de sănătate. Pentru individ, incapacitatea de muncă reduce veniturile și poate conduce la pierderea altor avantaje - participarea la viața socială, angajarea la muncă, inclusiv un stil de viață activ, acces la rețele sociale, stima de sine, iar în unele țări așa ca SUA, pierderea pensiei de vârstă. Pentru societate, incapacitatea de muncă înseamnă pierderea contribuției forței de muncă și creșterea costurilor programelor sociale. Deși LES este o boala relativ puțin frecventă, influența dizabilității și sistarea lucrului se poate prelungi pe o perioadă lungă de timp, având în vedere debutul său tipic în anii tineri de viață, apti de muncă. În cadrul analizei rezultatelor studiilor efectuate s-a desprins că de la 16% [104] până la 48% [181] pacienți cu lupus nu lucrează din motivele bolii de bază, iar după 20 de ani de boală 63%

pacienți sunt cu dizabilitate [178]. Drept predictorii pentru dizabilitate au fost presupuși sexul feminin, vârsta tânără, nivelul de instruire sub nivelul mediu, cerințe fizice sau intelectuale exagerate.

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. Totodată incidența și prevalența lupusului eritematos sistemic raportate în studiile publicate enunță discrepanțe semnificative între datele diferitor țări. Lupusul a fost descris pe toate cele 6 continente – Europa, America de Nord, America de Sud, Africa, Asia și Australia/Oceania. Prevalența pentru lupusul eritematos sistemic este de la 20 până la 150 de cazuri la 100.000 populație. La femei, ratele de prevalență variază de la 164 (europoizi) până la 406 (afroamericani) la 100.000 populație [3, 4, 5]. Ca urmare a îmbunătățirii diagnosticului bolii, incidența aproape că s-a triplat în ultimii 40 de ani ai secolului XX. Ratele de incidență sunt estimate de la 1 la 25 la 100.000 în America de Nord, America de Sud, Europa și Asia. În Europa și SUA prevalența lupusului a fost estimată de la 12.5 până la 78.5 cazuri/ 100.000 populație, rata femei:bărbați fiind de 9:1. 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 au fost înregistrați 754 pacienți cu boli autoimune [6]. Boala pare a fi mai frecventă în mediul urban decât în zonele rurale. LES, cu toate că este răspândit în toate zonele geografice ale lumii, dar atât incidența, cât și evoluția și pronosticul lui sunt definite important de factorii demografici, de situația socio-economică și de componența etnică a populației [7]. Totodată s-a semnalat că răspunsurile imune aberante înnașcute joacă un rol semnificativ în patogeneza LES, contribuind atât la lezarea tisulară prin eliberarea citokinelor inflamatorii, cât și la activarea anormală a celulelor T și B autoreactive, aceasta din urmă conducând la producerea exagerată de autoanticorpi invocând lezarea organelor. Acizii nucleici autoantigenici și proteinele lor de legare sunt necesare pentru activarea specifică a antigenului auto-activ al limfocitelor autoreactive. Autoantigeni complecși cu autoanticorpi înrudiți contribuie, de asemenea, direct la activarea celulelor imune innascute prin absorbția complexă a receptorilor Fc, implicarea inițială a receptorului antigenic al celulelor B de către autoantigeni, pe calea traficului endosom, care angajează receptori de tip Toll intracelular (TLR), cu activarea ulterioară a celulelor B [20, 32]. Din aceste motive lupusul eritematos sistemic decurge cu exacerbări și remisiuni, provocând atât semne clinice, cât și impact asupra activității de muncă, vieții sociale și cheltuielilor din cauza bolii. Din investigațiile prezentate este dificil de a aprecia necesitățile reale ale pacientului cu lupus pentru a elabora un concept modern al LES, boală cronică autoimună care influențează bunăstarea subiectului, statutul

social economic jos și presupune costuri mari. Cercetări holistice cu utilizarea instrumentelor clinice moderne de evaluare a principalelor variabile ale lupusului în raport cu suportul social, statutul social economic, pacienți cu debutul bolii pediatric și adult nu au fost afișate în literatura de domeniu. Reieșind din cele menționate, ne-am propus realizarea unui studiu retrospectiv și prospectiv, longitudinal și multidimensional, care ar permite atât particularizarea manifestărilor clinice, evaluarea complexă a LES, cât și identificarea factorilor de influență asupra bolii.

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 lupus eritematos sistemic

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea expresiei clinice în raport cu activitatea, lezarea organica și durata bolii la pacienții cu LES cu debut pediatric și la vârsta de adult
2. Dimensionarea biomarkerilor, subtipurilor, exacerbărilor și corelația cu factorii precipitanți în lupusul eritematos sistemic.
3. Cercetarea statutului socio-economic și stabilirea corelației cu dizabilitatea, calitatea vieții și statutul matrimonial în funcție de vârsta pacienților la debut.
4. Fiabilitatea instrumentelor în evaluarea aderenței la tratament, satisfacției și a 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.

Noutatea și originalitatea științifică: din perspectiva unui studiu pluridimensional al impactului bolii și povara ei asupra pacientului cu lupus a fost realizat prin studiu retrospectiv și prospectiv. În premieră în Republica Moldova a fost evaluat un eșantion de pacienți cu lupus prin metode clinice și imunologice moderne și aplicate instrumente clinice validate în mai multe dimensiuni. A fost realizată fenotiparea, iar rezultatele par a contribui la dezvoltarea conceptului de potențial mecanism patogenetic ce implică modificări ale expresiei receptorilor, semnalarea postreceptorului și conexiunilor, ce favorizează activarea T limfocitelor în lupus. Este posibil că

CD19 și CD20 reglează emiterea în exces a autoanticorpilor, iar CD4 +, CD8 + reglează inflamația asociată lupusului prin intermediul T limfocitelor. Inițiativă de premieră a fost compararea evoluției lupusului cu debut în copilărie și la adult. O direcție investigatională nouă a fost evaluarea suportului social al pacientului cu lupus prin instrumente auto-administrate. Au fost calculate costurile reale ale bolii din perspectiva pacientului, productivitatea muncii, absenteismul, prezenteismul la lucru și activitățile cotidiene. Au fost evidențiați factorii de risc ai acutizărilor și spitalizării ce conduc la majorarea cheltuielilor pentru un pacient cu lupus eritematos sistemic.

Problema științifică importantă soluționată în teză: modelarea prototipului de management individual în contextul clinic, social și economic al lupusului, care a ajutat la remedierea monitorizării pacienților pentru aplicarea în practica clinică a rezultatelor obținute; a fost elaborat astfel un model de abordare pluridimensională a pacientului cu lupus.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: Rezultatele studiului au argumentat necesitatea și informativitatea aplicării instrumentelor clinice prin prisma a trei dimensiuni – pentru evaluarea multidimensională a unui pacient cu LES. Investigația realizată va contribui la configurarea unui prototip de evaluare holistică a pacientului cu lupus ce decurge cu exacerbari și remisiuni.

Implementarea rezultatelor: rezultatele studiului au fost incluse în Protocol Clinic Național „Lupusul eritematos sistemic”, precum și în activitatea didactică a Departamentului Medicină Internă, se aplică în practica secției IV a Institutului de Cardiologie și în clinica de Asistență Medicală Primară a USMF ”Nicolae Testemițanu”.

Rezultatele cercetării au fost raportate la 18 forumuri naționale și internaționale:

- La congrese internaționale: The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”, Chișinău, 2018; XX Congress of the Pan-American League of Rheumatology, XIX Congress of the Pan-American League of Rheumatology, Buenos Aires, Argentina 2018; al XXI-lea Congres Național de Reumatologie, București, România, 2014; The 33rd Balkan Medical Week And The Days Of The Central Military Emergency University Hospital, București, România, 2014; The 9th European Lupus Meeting, Atena, Grecia, 2014; Annual European Congress of Rheumatology – EULAR, Paris, Franța, 2014; The 5th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”, Chișinău, 2014; Annual European Congress of Rheumatology – EULAR, Roma, Italia, 2015; al XXII-lea Congres Național de Reumatologie, București, România, 2015; European Respiratory Society International Congress, Amsterdam, Olanda, 2015; The 34rd Balkan Medical Week, Paris, Franța, 2015; XIX Congress of the Pan-American League of Rheumatology, Panama, Panama 2016; The 6th

International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”, Chişinău, Moldova, 2016; Annual European Congress of Rheumatology – EULAR, Londra, Marea Britanie, 2016; The 35th Balkan Medical Week, Bucureşti, România, 2015; al XXIII-lea Congres Naţional de Reumatologie, Bucureşti, România, 2016.

- La congrese naţionale: Zilele Universităţii şi Conferinţa Ştiinţifică Anuală a Colaboratorilor şi Studenţilor USMF „Nicolae Testemiţanu”, Chişinău, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018; Congresul interniştilor cu participare Internaţională, Chişinău 2017.

Teza a fost discutată, aprobată şi recomandată spre susţinere la şedinţa comună a Departamentului Medicină Internă, Disciplina cardiologie şi Departamentul Pediatrie IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu” din Republica Moldova (proces verbal nr. 10 din 14.06.2018), Seminarul Ştiinţific Extern de Profil Reumatologie (proces verbal nr. 3 din 26.06.2018) şi Seminarul Ştiinţific de Profil de Reumatologie 321.04 (proces verbal nr. 2 din 28.08.2018). Publicaţii la tema tezei. Materialele studiului au fost reflectate în 47 de publicaţii ştiinţifice, inclusiv 20 articole în reviste recenzate, 5 publicaţii de autor; prezentări şi comunicări rezumative la 8 conferinţe ştiinţifice naţionale şi 21 internaţionale. Cuvinte-cheie: lupus eritematos sistemic, complianţa tratamentului, statut socio-economic, suport social, instrumente de evaluare a bolii, exacerbare şi remisiune, costuri directe şi indirecte, şcoală pacientului, comorbidităţi, calitatea vieţii. Sumarul compartimentelor tezei. Lucrarea este expusă pe 194 pagini de text electronic şi se compartimentează în: introducere, 6 capitole, concluzii şi recomandări practice.

Indicele bibliografic citează 211 de surse literare. Teza este ilustrată cu 23 de tabele, 44 de figuri.

În Capitolul 1 s-a efectuat o sinteză a datelor expuse în literatura de specialitate referitoare la lupusul eritematos sistemic prin istoricul dezvoltării cercetărilor, expresia clinică, criteriile de clasificare a bolii, precum şi instrumentele de evaluare modernă a afectării sistemice la pacienţii cu LES. S-a pus accent pe evidenţele recente de management al pacienţilor cu lupus, inclusiv pe suportul social, statutul social economic al pacientului cu lupus, şi s-au demonstrat metodele de estimare a costurilor. În Capitolul 2 au fost descrise designul studiului, metodele de cercetare şi investigare a pacienţilor, criteriile de includere şi excludere din cercetare, caracteristica generală a pacienţilor incluşi în studiu şi metodele de analiză statistică aplicate. Materialul acumulat a fost analizat statistic, utilizând programele Microsoft Excel şi MedCalc.

În Capitolul 3 au fost analizate şi descrise, în figuri şi tabele, rezultatele acumulate în cadrul cercetării transversale efectuate asupra unui lot de 212 pacienţi cu LES. Au fost apreciate

caracterele clinico-paraclinice ale pacienților cu LES în funcție de activitate, acutizări și subtipurile în două loturi de pacienți cu debut în copilărie (lupus pediatric) și debut la adult (lupus adult-convențional), regimurile terapeutice, evidențiind top-5 și top-10 medicamente și interpretate datele evaluării prin instrumente clinice în dinamică. Date aparte au fost depistarea moleculelor mici –grupuri de diferențiere CD pe T-B-limfocite și valăarea lor patogenetică.

În Capitolul 4 au fost prezentate rezultatele studiului prospectiv în vederea estimării suportului social, statutului social-economic și partiționate clasele sociale de pacienți cu LES, în funcție de debutul bolii și area de trai. Au fost discutate diferențele dintre loturi prin prisma calității vieții, a statutului de dizabilitate și a impactului bolii asupra pacientului cu lupus.

În Capitolul 5 au fost prezentată aprecierea productivității muncii la pacienții cu lupus prin absenteism și prezenteism, au fost calculate costurile bolii și predictorii majorării lor, estimată satisfacția pacienților, apoi a fost analizată și povara bolii asupra pacientului cu lupus și au fost aduse argumente pentru organizarea instruirii pacientului cu LES prin școlarizare.

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

1.1. Sinteza datelor și evoluția cercetărilor asupra lupusului eritematos sistemic

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor [1,2].

Incidența și prevalența lupusului eritematos sistemic raportate în studiile publicate enunță discrepanțe semnificative între datele diferitor țări. Lupusul a fost descris pe toate cele 6 continente (Europa, America de Nord, America de Sud, Africa, Asia și Australia (Oceania) [3,4,5]. Analiza incidenței și prevalenței maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv în Republica Moldova a demonstrat că din 2013 până în 2017 s-a constatat o descreștere nesemnificativă. Astfel incidența a fost de la 94 la 74 subiecți, respectiv în 2013-2017. Referitor la prevalență se atestă în 2013-745/an maladii difuze ale țesutului conjunctiv, inclusiv prevalența la adult și copil a constituit 725 și 20 pacienți, respectiv și 754 cazuri, inclusiv la adult și copil 740 și 14 subiecți în 2017. Date statistice diferențiate pentru lupus separat nu sunt incluse în Anuarul Statistic al Republicii Moldova [6].

Am continuat investigarea prin aprecierea numărului de pacienți internați în Institutul Cardiologie secția specializată - IV. Astfel din 2013 până în 2017 au fost internați 189 pacienți cu lupus eritematos sistemic. Pe durata studiului am constatat că numărul pacienților internați a descrescut de la 54 internări anual (a. 2013) la 18 (a.2017) pacienți. Analiza datelor epidemiologice asupra incidenței și prevalenței LES, existente în literatura de specialitate, a prezentat variații în limite largi, în funcție de populația studiată, aria geografică, metodele de recrutare în cercetare și criteriile de clasificare utilizate pentru identificarea cazurilor de LES. Astfel, studiile publicate până în anul 2000, asupra populației adulte din Europa, au identificat o prevalență de la 1,0 până la 4,7 de cazuri la 100.000 de persoane/an, atunci când cercetările efectuate după anul 2000 au estimat rata prevalenței bolii de la 7 la 68 de cazuri la 100.000 locuitori/an [6].

Diferențele semnificative dintre datele de prevalență publicate până și după anul 2000 ar putea fi explicate, în mare parte, prin criteriile de clasificare ale maladii, utilizate drept definiție de caz cu lupus eritematos sistemic. Astfel, cercetările realizate până în anul 2000 au utilizat criteriile de clasificare ARA 1982, în timp ce studiile publicate după 2000 au folosit criteriile ACR 1997, care permit includerea cazurilor mai ușoare de boală constatăm că datele de prevalență mai mare din studiile recente se explică prin ameliorarea tehnicilor de diagnosticare a pacienților cu LES și includerea pacienților cu lupus formă ușoară, precum și prin creșterea speranței de viață a acestor bolnavi [8]. Concomitent, am studiat datele epidemiologice prezentate pentru alte populații decât cele europene și am dedus că incidența și prevalența bolii crește în populațiile de origine

afro-americană, afro-caraibeană, hispanică și asiatică față de populația europeană, unde predomină rasa europoidă. Astfel, cercetările au identificat o diferență semnificativă ale indicilor epidemiologici, constatând că la populația europoidă prevalența bolii a fost de 3-4 ori mai redusă decât la populațiile hispanice, afro-americane și asiatice [9,10,11].

Astfel, s-a constatat că incidența lupusului în ultimii 40 ani s-a triplat și aceasta se datorează ameliorărilor diagnosticului aduse de formele ușoare ale bolii. S-a demonstrat că rata incidenței în America de Nord, America de Sud și Europa se înscrie în intervale ce variază de la 2 la 8/100000 populație per an. Femeile sunt afectate de 9 ori mai des decât bărbații, iar afro-americanii și metișii din America Latină au o morbiditate mai înaltă decât caucazienii. S-a demonstrat că boala se produce mai frecvent în ariile urbane ca în cele rurale [74]. Debutul bolii survine în 20 % de cazuri sub vârsta de 18 ani, la 65% – între 18 și 55 de ani și la 15 % – după 55 ani. Într-o lucrare recentă aparținând lui Pamuk O. (2016), care a urmărit incidența și prevalența bolii în Turcia, s-a constatat că incidența anuală medie a LES a fost de 444/100.000 (femei – 8,4/100.000, bărbați – 0,6/100.000). Prevalența generală – 51,7/100.000 (femei – 97,7/100.000, bărbați – 7/100.000) [12]. La nivel mondial, prevalența LES a fost de 72,8 de cazuri la 100.000 de locuitori, iar incidența bolii este de la 5,5 cazuri anual per 100.000 de locuitori [3].

Etiologia și patogenia lupusului sunt în permanentă cercetare. LES fiind o boală autoimună prototipică se caracterizează prin implicarea multiplelor organe și sisteme în prezența autoanticorpilor. Totodată lupusul are severitate variabilă, cu evoluție prin acutizări și remisii. A fost demonstrat că în perioada preclinică, până la 5 ani, se pot depista autoanticorpi comuni pentru maladiile autoimune. La analiza a 633 probe serice de la 130 de pacienți care au dezvoltat ulterior LES în timpul războiului din SUA, 115 (88%) din LES s-a găsit cel puțin un autoanticorp prezent într-o probă de pre-diagnosticare a serului. În unele cazuri, acest autoanticorp inițial a fost prezent până la 9,4 ani (în medie 3,3 ani) înainte de stabilirea diagnosticului de lupus. Anticorpii anti-nucleari, anti-fosfolipidici, anti-Ro și anti-La au fost semnificativ mai devreme (media - 3,2 ani) decât anticorpii anti-Sm și anti-nRNP (1,2 ani). Anticorpii anti-DNA_{dc} au apărut, în medie, cu 2,2 ani înainte de diagnosticare, în timp ce anticorpii anti-ribozomali P și anti-C1q au fost detectabili în medie cu 1,1 și respectiv 1,4 ani înainte de diagnostic dintre pacienții care au avut cel puțin două (n = 26), 73% (n = 19) creșteri ale nivelurilor de anticorpi anti-DNA_{dc} în timp ce s-au orientat spre diagnostic (media = 227 (13)). S-a observat în mod obișnuit că autoanticorpi sunt prezenți înainte de stabilirea diagnosticului de lupus și prezintă o creștere a numărului a anticorpi specifici care conduc la diagnostic [13].

Lezarea timpurie este relatată mai cu seamă la boala prin eritem fixat, alopecie, disfuncții cognitive, osteoporoză, de vreme ce lezarea tardivă este relatată în special la tratament, de altfel ca și instalarea aterosclerozei timpurii, infecțiilor ori trombozei. Etiologia lupusului eritematos

sistemic include componentele genetice și cele ale mediului ambiant, iar sexul feminin influențează direct patogenia bolii. Factorii genetici se confirmă prin incidența lor de 30 ori mai înaltă la rudele pacienților cu lupus în riscul de a dezvolta boala versus persoanele fără rudenie. Rata genelor descoperite în lupus a crescut considerabil în ultimii ani odată cu dezvoltarea unui Studiu Extins de Asociere a Genomului – SEAG (Genom Wide Association Study – GWAS), prin utilizarea a sute și mii de markeri ai polimorfismului unui nucleotid. SEAG a confirmat importanța asociației genelor cu răspunsul imun și inflamația în lupus (HLA-DR, PTPN22, STAT4, IRF5, BLK, OX40L, FCGR2A, BANK1, SPP1, IRAK1, TNFAIP3, C2, C4, C1q, PXX), DNA refacerea – (TREX1), aderența celulelor inflamatorii la endoteliu (ITGAM), răspunsul tisular la injurii (KLK1, KLK3). Rezultatele obținute au pus în evidență importanța receptorilor Toll-like (TLR) și a interferonului de tip 1 (IFN-1) de semnalizare a căilor de producere a inflamației autoimune. Rezultatele obținute au pus în evidență importanța receptorilor Toll-like (TLR) și a interferonului de tip 1 (IFN-1) de semnalizare a căilor de producere a inflamației autoimune. Unii dintre locii genetici pot explica nu numai susceptibilitatea la boală, dar, de asemenea, și severitatea ei. Este cunoscut că STAT4 este un factor de risc genetic pentru artrita reumatoidă și LES, și tot acesta se asociază cu LES sever. Una dintre componentele-cheie ale aceste căi este TNFAIP3, care se crede implicat în cel puțin șase boli autoimune, inclusiv LES. Este posibil să crească riscul de LES la administrarea contraceptivelor orale (riscul relativ este 1,9 comparativ cu non-utilizatorii).

Răspunsul imun contra antigenelor nucleare endogene este unul caracteristic pentru lupus. Realizarea autoantigenelor prin celulele apoptotice, care sunt prezente, ca și celulele dendritice anti T-limfocite, ce le determina activitatea [14,15]. Celulele T-activate, la rândul lor, ajută celulele B să producă anticorpi împotriva auto-constituenților prin secreția citochinelor proinflamatorii IL 10 și IL 23, dar și prin celulele superficiale ale moleculelor așa ca și CD40-ligant și CTLA-4 [16,17]. Datele mai noi stipulează prezența mecanismelor de independență a celulelor T, dar susțin și teoria stimulării prin combinarea lor cu receptori B celulelor și semnalul TLR [fig.1.1].

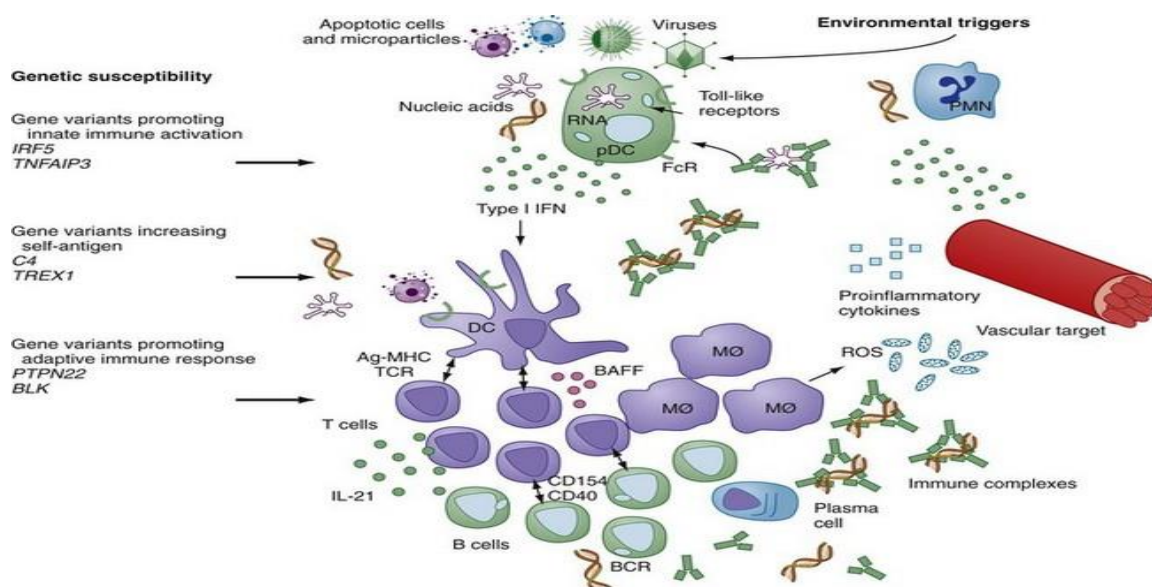


Figura 1.1 Patogenia LES (<https://musculoskeletalkey.com/etiology-and-pathogenesis-of-systemic-lupus-erythematosus>)

Hiperproducerea de IFN-alfa și TNF contribuie la aprofundarea lezării tisulare. La rândul lor, acești mediatori împreună cu celulele ce îi produc (macrofagi, leucocite, celule dendritice și limfocite) rămân subiect de discuție în privința potențialei terapii țintite în lupus [2, 18, 19]. De altfel, se discută rolul important al factorilor de expresie locală a inflamației, prin expresia neutrofilelor, prin Moarte Programată Ligant-1 (Programed Death PD-L-1) sau, ca exemplu, deficitul de kallikriene poate periclita abilitatea rinichilor de protejare a lezării, ceea ce reduce activitatea limfocitelor (fig.2). În final, injuriile vasculare se asociază cu ateroscleroza precoce, iar frecvența expresiei neutrofilelor prin PD-L-1 a fost semnificativ crescută la pacienții cu LES și titru înalt de ANA, anti-nRNP/Sm, cu markeri inflamatori, cu activitate înaltă conform SLEDAI, mai mult decât atât, PD-L-1 a descrescut semnificativ după numai 15 zile de tratament regulat cu GCS și imunosupresori [fig. 1.2]. În concluzia studiului s-a constatat, că frecvența expresiei neutrofile PD-L1 este majorată la pacienții cu LES, ceea ce se corelează cu activitatea și severitatea bolii și aceștia din urmă pot servi ca și feedback negativ în mecanismul ce previne lezarea potențială a țesuturilor cauzată de răspunsul autoimun excesiv, atunci când homocisteina și IFN-alfa diminuează funcția endoteliului și descrește posibilitatea celulelor endoteliale precursorii de a-și repara prejudiciile [20, 21].

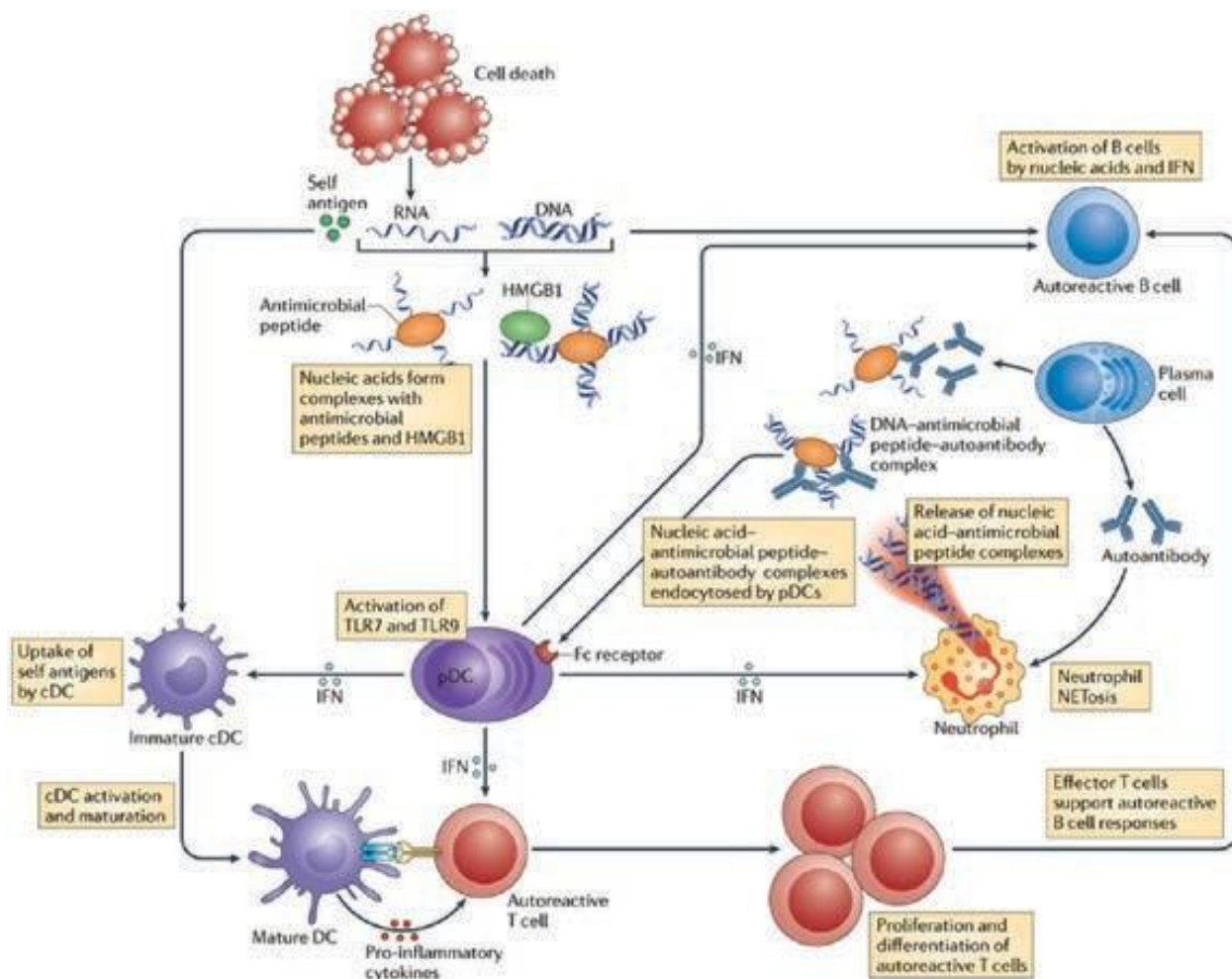


Figura 1.2. Mecanismul patogenic al LES (după, nature.com)

Lipoproteinele de densitate moleculară înaltă (HDL) cu efect proinflamator prin disfuncția lor, mediată de anticorpi, de asemenea este implicată în repararea defectuoasă a endoteliului. Variantele patogene ale activării imunotirozinei (Immuno-Tyrosin Activation Motif – ITAM) afectează legarea cu Molecule de Adeziune Intercelulară (InterCellular Adhesion Molecules – ICAM-I) și pot crește aderența leucocitelor la celulele endoteliale activate. Afectarea degradării AND ca rezultat al mutației 3 exanucleazei-1 reparate (Repair Exanuclease1-TREX1), creșterea cantității de ADN monocatenar derivat din retro-elemente endogene în celule endoteliale poate activa răspunsul ADN la stimulatorul IFN alfa și pot leza frontal vasele prin mediere imună [22]. Complexitatea imuno-reglării anormale constatată la pacienții cu LES face dificilă identificarea cu certitudine a elementelor imuno- patologice. Este cert că formarea autoanticorpilor și infiltrarea țesuturilor cu cellule mononucleare sunt manifestări cardinale ale acestei boli. Procesul eventual începe cu necroza fibrinoidă, injuriei vasculare, se poate afecta pielea și sistemul urinal, ce reflect degenerarea celulelor bazale.

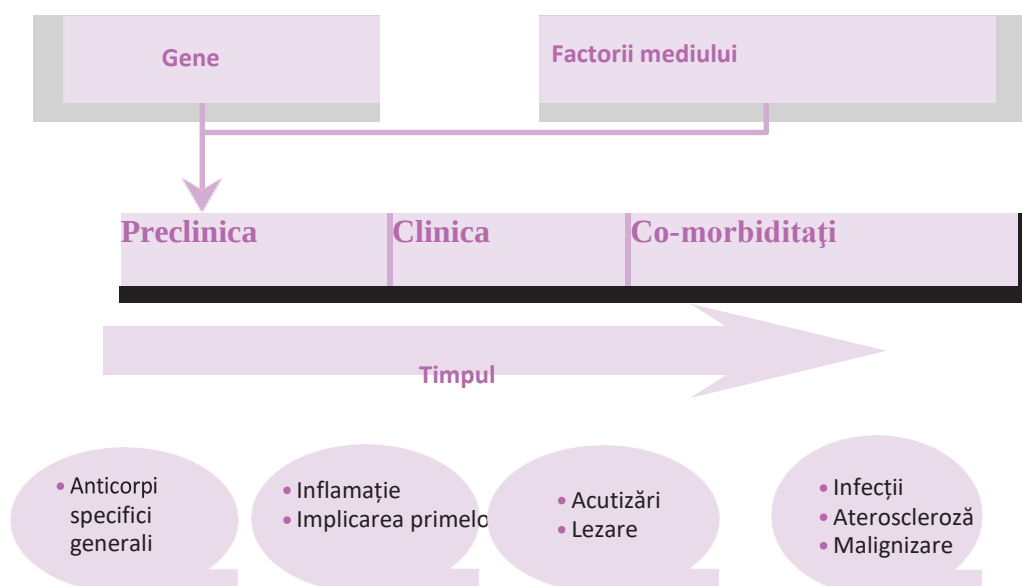


Fig. 1.3. Istoricul natural al LES [Bertsias G, 2010]

Un studiu de mare cohortă multi-etnică a 5317 cazuri control, cu 5.337 cazuri de LES la adult și 769 de cazuri de LES pediatric a dat confirmarea a două gene de risc în LES: PTPN22 (proteintirozin fosfataza non-receptor – gena 22) și IRF5 (reglementare cu gena de interferon – factorul 5). De asemenea, au fost descriși cinci loci de risc pentru LES: (G1 receptor al celulelor killer lectinei-like) KLRG1, IL-16, PTPRT (tirozin-protein fosfataza T), TLR8 (Toll-like receptor 8) și caspaza 10 (fig. 1.3) [23]. Patogenia LES rămâne o zonă vibrantă de cercetare la debutul precoce în lupus, ceea ce poate fi asociat cu un număr crescut de alele de risc al susceptibilității lupusului și poate explica parțial severitatea crescută a LESp comparativ cu LES la adult [24, 25].

1.2. Considerațiuni fiziopatologice și patogenetice ale afectării sistemelor de organe în lupus eritematos sistemic

Primele criterii de clasificare a lupusului eritematos sistemic au fost publicate de către Asociația Americană de Reumatologie (American Rheumatism Association - ARA) în 1971. Ulterior în 1982 au fost publicate criteriile revizuite de clasificare ale lupusului eritematos sistemic (ARA, 1982). Modul de stabilire a lupusului eritematos sistemic este prezența a 4 și mai multe manifestări ce se instalează în serie sau simultan pe durata oricărei perioade de observare a pacientului. În 1997 Colegiul American de Reumatologie (ACR) a actualizat criteriile revizuite în 1982 pentru lupusul eritematos sistemic [26]. Grupul Clinicilor de Colaborare Internațională asupra Lupusului Sistemic (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics - SLICC), care este un grup de experți internaționali de consens dedicat cercetării clinice în LES, a propus revizuirea criteriilor curente pentru a determina diagnosticul clinic în lupus ca un panel de consens între reumatologi, dermatologi și nefrologi. Grupul SLICC a întreprins o revizuire a criteriilor de clasificare LES pentru a aborda mai multe probleme de când au fost dezvoltate criteriile în 1982. Evaluarea formală a SLICC pentru LES și limitări ale criteriilor ARA, 1982 este rezumată în

lucrarea Petri M, 2004, ulterior au fost redactate și validate în 2012. Criteriile de clasificare SLICC presupun ca un pacient sa respecte cel puțin 4 din 17 criterii, inclusiv cel puțin 1 din 11 criterii clinice și unul dintre cele șase criterii imunologice, sau nefrita dovedită la biopsie, compatibilă cu LES, în prezența anticorpilor antinucleari sau anti-ADNdc.

Așadar, cooperarea valoroasă în cadrul grupului SLICC a rezultat cu redefinirea criteriilor confuze și validarea noilor criterii de clasificare a LES în 2012. Evaluarea LES se bazează pe 3 piloni de esență – activitatea procesului, lezarea organică și calitatea vieții. Măsurarea activității bolii în LES este un indice important pentru evaluarea stării de sănătate, a consecințelor bolii, a diferenței între grupele de pacienți, a răspunsului la tratamentul nou și pentru evaluarea longitudinală a bolii în trialurile observaționale și clinice. Instrumentele validate și actualizate au fost elaborate și puse la dispoziția cercetătorilor începând cu anii 1980. Studiile recente au demonstrat fiabilitatea și validitatea lor pentru clasificarea și monitorizarea grupelor de pacienți în studii controlate.

Referitor la Indeele activității bolii în LES (systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 [SLEDAI-2K]), scopul acestui instrument este cel de a măsura activitatea bolii la pacienții cu lupus eritematos sistemic. Versiunea originală a SLEDAI a fost elaborată în 1985 la Toronto de către membrii Conference on Prognosis în SLE, Canada, și dezvoltată de Bombardier C et al. (1992) pentru cercetare la 10 zile [27].

Ulterior, în 2002 a fost publicată modificarea indexului SLEDAI pentru a reflecta boala activă persistentă care anterior fusese considerate evenimente noi sau recurente (SLEDAI-2K) [28]. Indeele reflectă manifestări specifice în organe/sisteme cu 24 de elemente care acoperă acele 9 sisteme de organe, marcate prin prezența lor în ultimele 10 zile. Două sisteme pot înscrie maxim 3 puncte fiecare, 2 sisteme pot înscrie maxim 4 puncte fiecare, 3 sisteme pot înscrie maxim 2 puncte fiecare și încă 2 sisteme pot înscrie maxim 1 punct fiecare. Mai nou, în 2010 s-a dovedit că datele SLEDAI-2K pentru un termen de 30 de zile au fost similare cu SLEDAI-2000 cu 10 zile înainte de o vizită pentru variabilele clinice și de laborator [29]. [tab. 1.1].

Tabelul 1.1 **Indicele de activitate a bolii SLEDAI**

Semne	Caracteristica	Scor
Cefalee	Pronunțată, persistentă, poate fi migrenoasă, ce nu răspunde la analgezice opioide	8
Deregări ale circulației cerebrale	AVC recent, în condițiile excluderii cauzelor aterosclerotice	8
Vasculite	Ulcere, gangrenă, noduli dureroși falangieni, infarcte periunghiale	8
Artrite	> de 2 articulații cu semne de inflamație, tumefiere	4
Miozite	Dureri musculare proximale, slăbiciune asociată cu creșterea CFC sau date ale electromiografiei/biopsiei	4
Cilindrurie	Cilindri granuloși sau eritrocitari	4
Hematurie	> 5 eritrocite c/v excluzând infecțiile și alte cauze	4
Proteinurie	> 0,5 g/l în 24h	4
Piurie	> 5 leucocite în c/v cu excluderea infecțiilor	4
Erupții cutanate	Erupții cu caracter inflamator	2
Alopecie	Creșterea focarelor sau căderea difuză a părului	2
Ulcere pe mucoase	Orale și/sau nazale	2
Pleurită	Durere pleurală în cutia toracică, îngroșarea pleurei	2
Pericardită	Depistată auscultativ, ECG, EcoCG	2
Hipocomplementemie	↓C3,C4,CH50 sub limita inferioară de referință a laboratorului	2
Anti-ADNs	Peste valoarea de referință a laboratorului	2
Febră	> 38 C, excluderea infecțiilor	1
Trombocitopenie	< 100.000, excluderea cauzelor medicamentoase	1
Leucopenie	<3000 leucocite mmc, excluderea cauzelor medicamentoase	1

Notă: Se calculează punctajul total. Vor fi evaluate modificările apărute în ultimele 10 zile. Scorul maxim este 105, rareori evaluările depășesc 40 de puncte. Administrarea este efectuată de medicul specialist, scorul se calculează prin aditiv simplu, iar intervalele variaționale sunt de 0–105 puncte.

În 2017 a fost propus indicele de activitate SLEDAI-2KG, care presupune activitatea în puncte cu incorporarea dozei de GCS (coeficientului), unde 7.5 mg corespund la 2 puncte; 10-12.5 - 3; 15 mg - 4; 20-22.5 - 5; 25-30 mg - 6; 32.5-42.5 - 7 și 45-50 mg - 8 puncte [30]. Leziunile organelor au fost evaluate la momentul inițial și la monitorizarea ulterioară de către grupul Clinicele Internaționale de Colaborare în Lupusul Sistemic/ACR. Ca urmare a definițiilor emise de Gladman D et al., prejudiciul a fost clasificat ca fiind legat sau independent de corticosteroizi. Mai mult decât atât, factorii de risc, alții decât corticosteroizii, de exemplu, antecedentele personale și de familie, cum ar fi bolile cardiovasculare și diabetul, au fost luate în considerare în atribuirea daunelor aduse de corticosteroizi, prejudiciul a fost înregistrat ca fiind independent de corticosteroizi. Evoluția lupusului eritematos sistemic este caracterizată, după cum am menționat, prin remisiuni și exacerbări. În studiul de cohortă prospectiv au fost analizați 3 indici de activitate a bolii – MDGA, indicele de activitate în Lupus (LAI – Lupus Activity Index) și LES Indexul de Activitate al Bolii (DAI – Disease Activity Index), propus de Universitatea din Toronto, unde în 1987 au fost monitorizați trimestrial 185 de pacienți cu lupus. Astfel a fost propusă definiția acutizării LES și descrierea epidemiologiei bolii. Exacerbarea a fost definită ca o schimbare cu mai mult de 1.0 la evaluarea globală efectuată de medic a activității bolii (măsurată pe o scară de 0–3) de la vizita precedentă sau dintr-o vizită efectuată în ultimele 93 de zile [31,74].

Un alt pilon al evaluării pacienților cu lupus este dictat de acumularea pe măsura evoluției bolii a leziunilor ireversibile la nivelul diferitor organe. Acest lucru a dus la elaborarea de către membrii Clinicilor Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic și aprobarea de către ACR a indicelui de lezare a organelor (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index/American College of Rheumatology - SLICC/ ACR DI). Remarcăm că studiile de validare au demonstrat că acumularea precoce a unui scor înalt al acestui indice este predictivă pentru creșterea mortalității, iar leziunile la nivelul sistemelor pulmonar și renal al indicelui lezării sunt asociate cu prognostic nefavorabil în LES. Într-un studiu observațional longitudinal, a fost constatată asociere semnificativă dintre acumularea leziunilor și vârsta, durata bolii, tratamentul cu GCS și imunosupresante, însă nu și cu factorul gender, activitatea bolii sau tratamentul cu antimalarice. Astfel, indicele SLICC/ACR DI este un instrument important de măsurare a complicațiilor LES și este complementar instrumentelor de măsurare a activității bolii. Măsura lezării la pacienții cu LES, manifestare cu durata de cel puțin 6 luni, poate fi o urmare a tratamentului în LES sau alte complicații care pot fi regasite în LES, de exemplu, fractura. Interpretarea scorului și gama de scor se include între 0 și 46 puncte. La diagnostic (prin definiție), scorul indicelui lezării este 0. Prezența lezării este evaluată cu scorul de un punct la mai mare (În 1996 a fost publicat Indicele Lezării organice în LES după SLICC/ACR DI Gladman D, 1996 [32]. De altfel lucrările mai noi după o analiză impunătoare au declarat că IL crește pe durata bolii și

este predictor al mortalității, se asociază cu activitatea bolii, tratamentul cu GCS și imunosupresoare [33].

Remisiunea este scopul final și singurul deziderat efectiv real în evoluția lupusul eritematos sistemic. Analiza datelor afișate în studiile de domeniu denotă că în principal specialiștii urmăresc în cazul acestei maladii frecvența remisiunilor, durata lor și predictorii acutizărilor. Am evaluat sub acest aspect studiul de cohortă realizat în perioada 1987–2014 care a încadrat 2307 pacienți cu aplicarea definițiilor DORIS ale remisiunii clinice și remisiunii complete (care necesită serologie negativă) – remisiunea clinică cu tratament (ROT) și remisiunea completă cu tratament [34]. Pacienții au fost observați cel puțin trimestrial. Pacienții care nu erau în remisiune la intrarea în studiu au fost urmăriți prospectiv. S-a folosit metoda Kaplan-Meier pentru a estima timpul de remisiune și timpul de la remisiune la acutizare. Regresia Cox a fost utilizată pentru a identifica factorii asociați inițial cu timpul pentru remisiune, ajustarea pentru activitatea bolii și tratamentul de bază al lupusului eritematos sistemic [35, 36].

În studiul efectuat sub conducerea Zen M. (2015) remisiunea prelungită a fost definită în timp, pe durata de cel puțin cinci ani consecutivi și este lesne de considerat că orice perioadă de remisiune „prelungită” este arbitrară, acest cut-off (remisiune) a fost clinic semnificativ, oferind un interval de timp considerabil în defavoarea lezării organice, rezultând astfel cu o evidentă diferență între pacienții în remisiune și cei activi. Ca și concluzie a studiului realizat de M. Zen s-a demonstrat că 37% dintre pacienții caucazieni diagnosticați cu LES după 1990 au prezentat o remisiune prelungită în timpul monitorizării care a fost asociată cu un rezultat mai bun în ceea ce privește acumularea leziunilor. Glomerulonefrita, vasculita și manifestările hematologice au fost principalii predictorii independenți ai absenței remisiunii prelungite, ea fiind asociată cu mai puține lezări acumulate, comparativ cu boala fără remisiune, ea la rândul ei fiind un factor de risc independent pentru lezarea organică ulterioară. Deoarece pacienții cu remisiune cu corticosteroizi, chiar și la doze mici, au avut tendința de a acumula mai multe leziuni, decât pacienții în remisiune prelungită, care au fost fără corticosteroizi, pentru a evita tratamentului cu corticosteroizi de lungă durată, în cazuri de boală cronică inactivă (CQD), ar putea fi considerat ca scop pentru tratamentul țintă la acești pacienți preparate biologice, posibil Ritiximab sau Bilimumab [37].

În datele literaturii contemporane s-a reiterat că remisiunea prelungită și completă clinic, laborator și fără tratament în lupus (peste 5 ani) este rară, iar studiul a prezentat date de 12 cazuri din 703 (1,7%) pacienți cu lupus [38]. Discuții suplimentare care implică experți în LES și pacienți au identificat patru domenii critice cu privire la care definițiile remisiunii sunt divergente și nu există consens clar: activitatea clinică a bolii, activitatea serologică, durata bolii și tratamentul.

De altfel a fost propusă o nouă noțiune de Statutul de Activitate Joasă a Bolii (Low Lupus Disease Activity Status – LLDAS). Acest conceput a fost recent propus de Colaborarea Asia-

Pacific Lupus (Asia-Pacific Lupus Collaboration – APLC). Foarte important, pentru cercetările viitoare în acest domeniu, este recunoscut faptul că LLDAS și remisiunea sunt stări asociate cu morbiditate și mortalitate redusă se bazează pe activitatea clinică a bolii, activitate serologică (hipocomplementemie și anticorpi anti-ADNdc), tratamentul cu GCS și imunosupresoare [39]. Întrucât remisia clinică privind tratamentul permite indici serologici, prednisone < 5 mg pe zi și tratament imunosupresor, remisia-fără-tratament este mai strictă și exclude activitatea serologică, prednisonul și utilizarea imunosupresoarelor. Cu toate acestea, o analiză retrospectivă a datelor colectate prospectiv, folosind criteriile DORIS, a confirmat dificultatea realizării și susținerii remisiunii – chiar și atunci când definiția mai puțin strictă este folosită remisie pe tratament. LLDAS este definit de un SLEDAI-2K ≤ 4 , fără nici o activitate în sisteme de organe majore, anemie hemolitică sau activitate gastro-intestinale; nici o activitate nouă a bolii lupus, comparativ cu evaluarea anterioară de un medic, evaluare globală SELENA-SLEDAI (scala 0–3) ≤ 1 ; un curent prednisolon (sau echivalent), doza ≤ 7.5 mg pe zi; și doze standard de întreținere prin medicamente imunosupresive și agenți biologici aprobați [109].

Pacienții cu lupus prezintă caracteristici clinice eterogene, incluzând afecțiuni de febră, stare generală de rău, scădere ponderală, oboseală și fotosensibilitate. Conform Scalei Piper, 2007 fatigabilitatea a fost definită ca "o oboseală corporală neobișnuită, anormală sau extremă, disproporționată sau fără legătură cu activitatea sau efortul" [40, 41]. Studiile au arătat că 53-80% dintre pacienții cu LES au identificat oboseala ca fiind unul dintre simptomele lor primare [42]. Când a fost evaluată severitatea oboselii, scorurile au fost similare cu observațiile anterioare la pacienții cu alte afecțiuni cronice, cum ar fi boala Lyme și scleroza multiplă, și mai mari decât în populația generală. Una dintre cauzele majore ale morbidității la pacienții cu LES este oboseala cronică, debilitantă, scăderea calității vieții, creșterea riscului de dizabilitate de muncă și costuri excedente [43, 44].

Etiologia oboselii în populația lupusului este multifactorială și este asociată cu activitatea fizică, obezitatea, calitatea somnului, depresia, anxietatea, starea de spirit, disfuncția cognitivă, insuficiența vitaminei D, comorbiditățile legate de LES în sine sau tratamentele utilizate pentru a gestiona lupusul. S-ar suspecta că, lupusul, ca și boală cronică, ar contribui la oboseală, însă constatările au fost mai confidențiale, unele dintre acestea arătând o asociere pozitivă semnificativă, altele cu slabă sau fără asociere [45, 46]. Burgos P. și colab. a studiat relația dintre activitatea și oboseală în populația LES, utilizând Indexul de activitate a lupusului eritematos sistemic și oboseala prin utilizarea FSS. Oboseala este o manifestare a acestor afecțiuni, care sunt în mod obișnuit exprimate în LES și pot reflecta o reducere a capacității generale la acești pacienți, mai degrabă decât boala activă în sine. Fatigabilitatea la pacienții cu lupus nu se corelează cu activitatea bolii [47].

În lucrările mai noi s-a stipulat că deși oboseala poate fi măsurată doar subiectiv, impactul oboselii asupra calității vieții este încă important. Oboseala este foarte frecventă ca și simptom în lupus, experimentat de până la 90% dintre pacienți și descrisă ca dizabilitantă în circa 50%. De asemenea, a fost depistat corelare negativă cu ambele dimensiuni (componentă fizică și mentală calității vieții prin scorul SF-36 [48].

Au fost revizuite cincisprezece instrumente diferite de evaluare a fatigabilității, concentrându-se pe valabilitate, fiabilitate și capacitate de reacție, precum și corelații între oboseală și cofactori, cum ar fi activitatea bolii, depresia, durerea și somnul. Instrumentele clinice incluse în studiu au inclus formularul FSS, Formularul scurt al chestionarului privind studiul rezultatelor medicale, plus un element pentru oboseală, Scala de auto-eficacitate la oboseală (FSES), Subclasa de vitalitate sub formă scurtă SF-36, Evaluarea multidimensională a oboselii, Oboseala multidimensională, VAS de oboseală, Instrumentul de evaluare a oboselii FAI prin VAS-oboeseală. Ei au sugerat că o îmbunătățire sau un răspuns de scădere cu <15% în FSS a fost considerat important din punct de vedere clinic.

Fatigabilitatea ca și acuză frecventă a pacienților cu lupus necesită măsurarea ei pentru îmbunătățirea utilizării în studiile clinice [49, 50]. Măsurătorile îmbunătățite ale asteniei unificate vor facilita studiile ulterioare privind oboseala și vor ajuta la ghidarea terapiei. S-a dovedit că intervențiile nefarmacologice și farmacologice au fost eficiente, în mod minim și moderat, în ameliorarea oboselii. Lista potențialelor ramificații ale activității fizice scăzute asupra rezultatelor de sănătate în LES a fost recent extinsă pentru a include un risc crescut de boală cardiovasculară, măsurată prin creșterea biomarkerilor proinflamatorii (de exemplu, lipoproteine de înaltă densitate proinflamatorii [HDL]), prezența plăcilor aterosclerotice pe carotide și a altor efecte negative asupra sănătății. Un alt indice este prevalența obezității la lupus de 28 și 50% [51, 52].

Unele studii au evidențiat asocierile dintre dieta și densitatea nutritivă cu lupus și / sau oboseală, deși au fost observate în LES, asocierile nefaste între obezitate și fibromialgie, capacitatea funcțională bazată pe dificultatea de a desfășura activități de viață zilnică și markerii inflamatorii. Datele provenite de la LUMINA, un studiu de cohortă LES multi-etnic, au arătat că 28% dintre pacienți au fost obezi, cu un IMC de 30 kg / m² și mai sus și că aceasta a fost asociată cu depresie și oboseală mai relevant [53, 54]. Un alt studiu a arătat o prevalență a obezității de 39% și a demonstrat o asociere pozitivă între obezitate și niveluri mai ridicate de oboseală în cohorta LES. Obezitatea și lupusul sunt ambele boli inflamatorii cu evidențierea nivelurilor crescute de TNF- α în lupus și evidențierea creșterii proteinei C-reactive și a nivelelor IL-6 [55]. Obezitatea este din ce în ce mai răspândită și este legată de creșterea riscului de apariție a mai multor boli autoimune, probabil prin generarea adipokinelor inflamatorii. S-a observat un risc de 85%, semnificativ crescut de LES în rândul celor obezi, comparativ cu femeile cu IMC normal [56]. Concentrațiile

mai mari ale proteinei C-reactive și ale IL-6 cresc în ceea ce privește faptul că acești pacienți pot prezenta un risc mai mare de a dezvolta boli vasculare. Identificarea obezității ca cauză a oboselii și a calității joase a vieții în LES este importantă, deoarece acest factor de risc poate fi modificat [57, 58].

1.3. Patternul clinic-imunologic în contextul bolii

Pentru diagnosticul lupusului un rol important se atribuie cercetărilor imunologice. Am consultat literatura pentru a decela biomarkerii admiși în reumatologie și rolul lor în stabilirea diagnosticului. Biomarkerul poate fi definit ca proba genetică, biologică, biochimică sau moleculară care corelează alternativ cu manifestarea clinică sau patogenia a bolii și poate fi evaluat cantitativ sau calitativ în laborator, această definiție a fost propusă de Grupul de Lucru al Institutului National de Biomarkeri în Sanatate. De altfel, biomarkerii sunt foarte utili și importanți pentru diagnosticul, evaluarea în dinamică și managementul LES.

Markerii biologici sunt indici obiectivi, fiind măsurări ale proceselor biologice normale, patogenetice sau drept răspuns farmacologic la terapia administrată. Biomarkerii pot fi teste de laborator, imagini sau teste fiziologice așa ca temperatura corpului, și sunt esențialul terapiei personalizate. Totodata ei pot fi de ajutor în depistarea precoce a exacerbării bolii și monitorizarea activității ei. Ultimele decenii de lucru extensiv /cumulativ au condus la descrierea mai multor biomarkeri ca și candidați în cercetările prin kit-uri și precizarea utilității lor clinice [59]. Cei mai noi biomarkeri descoperiți pentru utilizarea în LES sunt anticorpul antinucleozomic, utilizați pentru evaluarea lezării organice, exacerbarea bolii și depistarea precoce a lupus-nefritei [60]. Anticorpul antiC1q, NMDA receptori și anti-alfa actinina au demonstrat posibilitatea diagnosticului precoce și acutizarea lupusului. S-a demonstrat ca anticorpul anti-C1q se asociază cu activitatea lupusului și lupus-nefrita în populația lupică din China [61, 62, 63]. Anticorpul antinuclear se găsește în ser aproape la toate persoanele cu LES activ, și anticorpul la ADN dublu catenar (ADNdc) sunt relativ specifice pentru diagnosticul LES. Pentru persoanele cu semne și/sau simptome ale LES care în panoul de testare al biomarkerilor, se includ indici de precizare a diagnosticului. Rezultatele sunt relevante supraviețuirii globale, precizia de testare, precum și simptomele bolii. Conform clasificării propuse de Liu C. potențialii biomarkeri în lupus se clasifică în grupuri: [64].

1. Biomarkeri pentru susceptibilitate
2. Biomarkeri pentru diagnostic
3. Biomarkeri pentru activitate/acutizare
4. Biomarkeri pentru implicarea specifică a organelor–rinichi, sistemul CV, neuropsihiatric.

Reiterăm că studiile efectuate au demonstrat că autoanticorpii sunt prezenți la pacienții cu LES cu ani înainte de instalarea bolii. Rezultatele observațiilor efectuate sugerează că sistemul imun la persoanele cu predispoziție genetică sunt perturbate intrinsec.

Cercetările recente consacrate genelor LES au demonstrat că nu o singură gena este responsabilă de instalarea lupusului. Probabil în proces sunt implicate multiple gene, ierarhic, de o manieră interactivă la debutul bolii. Studiile recente genetice au considerat corelarea susceptibilității LES cu polimorfismul lectinei legare manos (mannose), citochinele (IL- 6, IL-10, FNT), osteopontina și receptorii citochinelor (receptorii FNT tipul II și receptorul IL-1), dar și receptorii de suprafață ale celulelor așa ca și Fc receptori, antigenul citotoxic al T-limfocitelor.

De altfel testele de laborator sau biomarkerii care facilitează diagnosticul precoce prin acuratețe este esențial în LES. Actualmente se consideră cu specificitate și sensibilitate mai înaltă nivelul anormal al fracției complementului C4d legat de eritrocite (E-C4d) și receptorul complementului C1 (E-CR1) care poate servi drept propunere pentru diagnosticul precoce al LES, care s-a demonstrat a avea nivel înalt de E-C4d versus nivel jos de E-CR1 cu sensibilitate de 81 %, și specificitate 91 % versus subiecții sănătoși 72/79 %. A fost demonstrat că la 86 % pacienți cu LES se depistează nivele modificate ale E-C4d/ E-CR1 la vizitele regulate. Este sugestiv că aprecierea cu acuratețe a acestor indici va facilita diagnosticul precoce al LES, riscul de boală severă cu prognostic rezervat, dar și răspuns la tratamentul administrat. Protocolul de studiu SPARE (Study of biological Pathways, disease Activity and Response markers în patients with systemic lupus Erythematosus) – Studiul Activității bolii și a markerilor de Răspuns la pacienții cu lupus Eritematos sistemic realizat la Universitatea John’s Hopkins a concluzionat ca pacienții cu LES și activitate înaltă comparativ cu LES activitate joasă au expresia genelor crescută, în special prin semnătura interferonului.

De notat că această discrepanță este mai importantă decât compararea loturilor LES cu subiecți sănătoși. Acest studiu evaluează utilitatea abordării modulare într-o populație de lupus la adult. De menționat că pacienții pediatrici sunt o populație specială pentru cercetare, menționând faptul că pacienții au debutul lupusului în copilărie/adolescență sunt mai susceptibili de a avea lupus sever, manifestat prin nefrita lupică, anemie hemolitică sau afectare psihoneurologică [65]. Referitor la biomarkerii pentru activitatea bolii, este definit că actualmente activitatea bolii se apreciază prin indicii activității SLEDAI, BILAG, SLAM sau ECLAM. Recent au fost propuși biomarkerii potențiali la evaluarea lupusului [64]. Cercetarile efectuate în lupusul pediatric activ au reliefat un subset al B-limfocitelor asemenea cu precursorii celulelor plasmatică, detectate în sângele periferic. Aceste observații susțin rolul anticorpilor produși din celulele plasmatică în patogenia LES.

Un studiu condus de Jacobi anul 2008, au investigat riguros anormalitățile B-limfocitelor, la subiectul modificării homeostazei și fenotipul lor din sângele periferic, și corelarea cu activitatea bolii. Rezultatele au raportat frecvența și număr crescut de CD27, care corelează cu scorurile activității bolii SLEDAI și ECLAM și cu titrul autoanticorpilor antiADNdc [66, 67, 68]. Ulterior investigații au efectuat asupra celulelor T reglatorii (Treg) și au demonstrat rolul cheie în patogenia bolilor inflamatorii cronice și autoimune. A fost descris un subset al celulelor T CD4 + CD69 + care se comportă ca limfocite Treg, exercitând un efect important de suprimare a imunității. În acest studiu, au analizat nivelurile și funcția celulelor Treg CD4 + CD69 + la pacienții cu lupus eritematos sistemic. Probele de sânge au fost obținute de la 22 de pacienți cu SLE și 25 de subiecți sănătoși. Nivelurile de celule CD4 + CD69 + Treg au fost analizate prin citometrie de flux multiparametric și funcția lor a fost măsurată printr-o analiză de suprimare a activării limfocitelor și prin inhibarea sintezei citokinelor. S-a găsit un procent crescut de limfocite CD4 + CD25varCD69 + TGF- β + IL-10 + Foxp3- la pacienții cu SLE comparativ cu martorii [69].

O descriere amplă este faptul că BAFF solubil în combinație cu IL-2 și IL-21 este un inductor independent de contactul celulei T a proliferării celulelor B umane, diferențierii plasmablaștilor și secreției de IgG din memoria CD27 + circulantă și CD27- de memorie dublu-negativă (DN), dar nu celulele B naive CD27-IgD +. Spre deosebire de acestea, CD40L solubil în combinație cu IL-2 și IL-21 induce aceste activități atât în memorie, cât și în celulele B.

Au fost comparate fenotipurile a patru subpopulații ale celulelor B prin colorarea markerilor de suprafață a celulelor B utilizați pentru a determina subtipurile de limfocite B și starea de activare. În final, celulele CD23low și CD21low B sunt funcțional mai imature; în mod corespunzător, celulele CD21low B produc mai multe IgM în comparație cu celulele CD21hi B. Totodată CD21 este un co-receptor BCR care este reglat în celulele B activate. S-a demonstrat că expresia scăzută a suprafeței CD21 și CD23 este observată atât în modelul șoarecilor, cât și la pacienții cu lupus, celulele fiind într-o stare activă [70]. S-a observat că expansiunea CD27 în populația celulelor plasmactice este crescută, corelând cu durata clinică a LES și descrescută după tratamentul administrat cu agenți imunosupresivi. În ultimii ani lista factorilor humoralii s-a întregit, prin includerea citochinelor IL-6, IL-11, IL-16 și IL-18, receptorii citochinelor solubile, moleculele de adeziune solubile, proteinele fazei acute (PCR și feritină), prombomodulina solubilă, precizate ca fiind asociate cu activitatea și severitatea LES. Acești potențiali indici au fost validați ca biomarkeri ai evaluării lupusului.

Biomarkerii afectării organo-specifici. Virtual lupusul eritematos sistemic poate afecta orice organ și sistem. Organele nu se lezează simultan, cu toate că implicarea specifică a unui organ nu este neapărat similar manifestată la toți pacienții. Biomarkerii farmacodinamici noi sunt în continuă cercetare pentru identificarea pacienților care ar răspunde favorabil la un anumit

remediu biologic pentru selectarea tipului și dozei de biologice utilizate, precum și evaluarea eficacității terapeutice. Un exemplu ilustrativ este sifalimumab-ul și rontalizumab-ul, care sunt anticorpii monoclonali anti-TNF-alfa în evaluare pentru tratamentul LES, care s-au descoperit pe baza semnăturii interferonului și biomarkerilor conexi [71]. Metodologic datele fiecărui biomarker trebuie să coreleze între ele, pentru a produce un panou robust, oferind atât sensibilitate, cât și specificitate ridicată pentru diagnosticul bolii. Pentru subiecții cu semne sau simptome de lupus care sunt cercetați conform panoului de testare a biomarkerilor, evidențele presupun acuratețe în diagnostic, precizie de testare, rezultatele finale fiind relevante supraviețuirii globale. Panelul de biomarkeri a fost creat în august 2014 cu actualizări permanente, cea mai recentă fiind în aprilie 2016. Evaluarea unei tehnologii de diagnosticare se concentrează pe trei categorii de evidențe: 1. Performanțe tehnice (fidelitate test-retestare sau interfiabilitate). 2. Acuratețe în diagnostic (sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă și/sau negativă). 3. Demonstrarea că informațiile de diagnostic pot îmbunătăți consecințele bolii.

Am analizat biomarkerii pentru prognosticul lupusului eritematos sistemic prin o altă cercetare bazată pe profilul biomarkerilor maladiilor autoimune este transcripția CD8 purificată a T-limfocitelor care au identificat un subset al genelor asociat cu pronostic rezervat al pacienților cu LES. Acest subset de gene a îmbogățit implicarea lor în semnalarea receptorilor T celulelor, semnalarea receptorilor IL-7 și fenotipul T-limfocitului [72].

A fost demonstrat că acest subgrup de gene poate fi identificat prin măsurarea expresiei la unul din acești 3 indici. Datele sugerează că prospectul rațional al acestor biomarkeri pot fi Fig.1.4

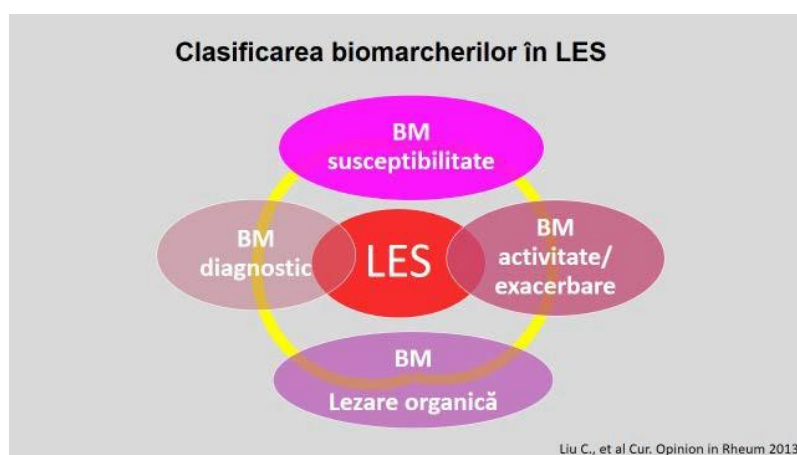


Figura 1.4. Clasificarea biomarkerilor după Liu C. (2013)

Clasificarea biomarkerilor au fost folosiți la identificarea pacienților cu prognostic dificil/rezervat urmat de tratament personalizat a acestor pacienți [73]. De altfel, biomarkeri de încredere pot fi acei ce sunt informativi la diverse etape ale evoluției bolii – la timpul stabilirii diagnosticului, pe perioada fazei active a inflamației, la perioada evaluării lezării organice ireversibile sau la perioada evaluării răspunsului la tratament. În plus, din cauza naturii

multifactoriale un singur biomarker nu poate fi considerat ca „lupus biomarker”. Prin prisma cercetărilor moderne cel mai probabil va fi acceptat „panelul biomarkerilor în lupus” unde va fi inclusă atât cercetarea moleculelor individuale, cât și „biosemnatura moleculară” (fig.1.4).

1.4. Particularitățile subtipurilor lupusului eritematos sistemic

Adresabilitatea rațională rămâne esențială atât pentru pacient cât și pentru calitatea actului medical. Una dintre problemele în rezolvare este de a determina frecvența optimă a vizitelor de monitorizare la medic pentru pacienții cu LES. Comitetul ACR cu privire la recomandările pentru LES insistă asupra faptului ca acești pacienți trebuie să fie revăzuți în mod regulat, periodicitatea vizitelor se bazează pe activitatea și severitatea bolii și complicațiilor sale. Un studiu efectuat pentru pacienții din ambulator, frecvența vizitelor la medici a fost stabilită la fiecare 1-3 luni.

Ulterior, pacienții au fost clasificați în subgrupe, cei care au fost prezenți la vizita programată la data convenită a fost definit ca un grup de monitorizare regulată, iar cei care nu au putut fi contactați sau nu au revenit - grup potențial absent de monitorizare. Non-participarea la examinarea de rutină a pacienților cu lupus a fost de 25,9 %, considerată bună. S-a demonstrat că țara cu cea mai înaltă rată de lezare organică au raportat cel mai mare consum de glucocorticosteroizi. Cele mai frecvente motive pentru spitalizare în cazul bolnavilor cu LES au inclus acutizările bolii, infecțiile, precum și morbiditatea legată de sarcină, de asemenea, artrita, pericardita și sindromul Sjogren. Sindromul antifosfolipidic și pozitivitatea anticorpilor s-au prezentat de asemenea în ipostaza unui factor de risc înalt pentru spitalizare [74].

În grupul canadian de cercetare a LES, acutizările și infecția rămân motive de top pentru spitalizare. Cauzele internării și durata spitalizării sunt în concordanță cu studiile anterioare efectuate în America de Nord. Proporția de admitere în staționar a fost substanțial mai mare în această populație și a fost asociată cu o mortalitate crescută și cu puseuri pe durata de spitalizare, LES reprezentând 17,5 % din cauzele de admitere, comparativ cu proporția de 35 % și 11,7 % remarcată mai devreme de Thorburn 2003 [12].

În publicația Lee, 2013 s-a dovedit că cauzele comune ale internărilor a 96 pacienți s-au soldat cu 154 internări. Cele mai frecvente motive pentru spitalizare au inclus boala (17,5%), infecția (cea mai mare parte bacterială) (16,2%) și reacția adversă la medicamente (8,1%). Sindromul coronarian acut (2,6%) și evenimentele tromboembolice venoase (1,9%) au fost cauze mai puțin frecvente de spitalizare. Durata medie de spitalizare a fost de 8,5 (s.d. 11,2) zile. Concluzia studiului, că în cohorta contemporană, inflamația lopică și infecția rămân principalele motive pentru spitalizare. Cauzele admiterii și durata spitalizării sunt în concordanță cu studiile anterioare efectuate în America de Nord. Proporția admiterilor la urgență a fost substanțial mai mare la această populație și a fost asociată cu creșterea mortalității și a duratei spitalizării [75] și ulterior în lucrarea sa Lee, 2016 a constatat că studiul a inclus 6222 de spitalizări a 1675 de

pacienți, internările ca diagnostic primar au fost 58,0% și au scăzut semnificativ în timpul perioadei de studiu. Numărul anual al tulburărilor renale, hematologice și neuropsihiatrice ca diagnostic non-primar asociat cu LES a crescut din cauza scăderii numărului de admiteri pentru LES fără diagnostic asociat și fără complicații.

Spitalizările de lupus non-primar au reprezentat o tendință ascendentă semnificativă a numărului și procentului de accident vascular cerebral, sindrom coronarian acut și insuficiență renală cronică, dar și de sarcină și naștere, totodată pentru tumorile maligne și reacții adverse la medicamente nu au evidențiat schimbări semnificative din punct de vedere statistic. Infecțiile au arătat o tendință crescătoare între 2001 și 2012, dar nu au atins semnificație statistică. După corectarea ratelor de spitalizare (93,8%) și a ratei de supraviețuire (91,1%) calculate în perioada de studiu, prevalența LES în 2012 în Sardinia a fost estimată la 99,3 cazuri la 100 000 de locuitori. În concluzia cercetării efectuate s-a decelat că în timp ce spitalizarea generală a pacienților cu lupus a scăzut, cei care au prezentat așa complicații ca și accident vascular cerebral, sindromul coronarian acut și insuficiența renală cronică ca diagnostic primar au crescut în timpul perioadei de studiu. Spitalizarea frecventă s-a constatat la 11,2% dintre pacienții spitalizați drept motiv fiind artrita, pericardita și sindromul Sjögren [76]. De altfel s-a constatat că costurile în LES rămân mari și datorită în mare parte spitalizărilor frecvente și de durată [74].

În studiul ESSENCE cu durata lui de 1 an nu a permis evaluarea exactă a indexului lezării organice și efectele pe termen lung ale bolii și medicația ei. Am analizat atent concluzia studiului ESSENCE ce oferă o perspectivă de încredere în profilurile clinice ale LES din cele trei țări post-sovietice (Rusia, Ucraina și Kazahstan). Rezultatele studiului se adaugă la tabloul clinic global al LES, subliniind diferențele de prezentare și abordare a pacientului lupic în alte regiuni geografice [77].

Un studiu anterior, privind factorii care afectează durata spitalizării în secții specializate de reumatologie, a demonstrat o asociere pozitivă cu creșterea severității bolii, cu diagnosticul de comorbiditate și complicații, cum ar fi reacțiile adverse la medicament. În studiul Lee (2013) 14,3 % din spitalizări pentru LES au fost direcționate în secțiile de terapie intensivă și acestea rămân cu o durată medie de spitalizare de 18,6 zile. De altfel s-a constatat că costurile în LES rămân mari și datorită în mare parte spitalizărilor frecvente și de durată [75].

1.5. Expresia comorbidităților în cadrul lupusului eritematos sistemic

Este recunoscut cum că co-morbiditatea descrie efectul tuturor celorlalte boli prezente la un anumit pacient pe lângă boala primară. Multe teste încearcă să standardizeze valoarea co-morbidității, indiferent dacă acestea sunt boli secundare sau terțiare [81]. Fiecare încercare presupune consolidarea condiției co-morbide individuale într-o singură variabilă, cu funcția de predicție care măsoară mortalitatea sau alte consecințe ale maladiei. Cercetătorii au validat un

astfel de test, din motive că acesta are valori predictive, dar niciuna nu a fost validată și recunoscută ca și standard.

Un studiu efectuat în 2014 în Europa a expus co-morbiditățile într-un registru care poate fi folosit și în Republica Moldova în colaborare cu partenerii spanioli [78]. Indicele de co-morbiditate Charlson, elaborat inițial poate prezice mortalitatea la un an pentru un pacient care poate avea o serie de condiții co-morbide, cum ar fi patologia cardiacă, SIDA sau cancer (un total de 22 de indici). Fiecărei condiții îi este atribuit un scor de 1, 2, 3 sau 6 puncte, în funcție de riscul de a muri asociat cu fiecare dintre ele. Scorurile sunt sumate pentru a oferi un scor total și a prezice mortalitatea. Au fost prezentate mai multe variante ale indicelui de co-morbiditate Charlson, inclusiv Charlson/Deyo, Charlson/Romano, Charlson/Manitoba și Charlson/D'Hoores indice de co-morbiditate [79].

Condițiile clinice și scorurile asociate sunt următoarele: infarctul miocardic, insuficiență cardiacă congestivă, boală vasculară periferică, bolile cerebro-vasculare, bolile pulmonare cronice, ulcerele, hepatitele cronice, diabetul zaharat, tumorile, leucemia și limfoamele [80, 81, 34]. În cadrul unui studiu mai nou în două țări, obiectivele au fost mai profunde decât studiul precedent de a investiga dacă co-morbiditatea evaluată prin indicele Comorbidității Charlson (ICC) este asociat cu mortalitate într-un termen lung de urmărire a pacienților cu lupus eritematos sistemic, condus de Jönsen, 2011. Datele au fost colectate de la 499 de pacienți cu LES din Clinica Lupus din Montreal, Canada, și 170 de pacienți cu LES din clinica Lund, Suedia. Această cercetare a inclus co-morbiditățile, datele demografice, activitatea bolii, Indexul lezării organice, SLICC IL și sindromul antifosfolipidic. În concluzia asupra acestor studii, co-morbiditățile evaluate după Indexul Comorbidităților Charlson s-au asociat cu scăderea supraviețuirii – independent de vârstă, activitatea bolii și indicele de lezare în LES [82].

Am analizat rezultatele studiilor realizate în Singapore cu obiectivul de a evalua povara bolii în lupusul eritematos sistemic precum și utilitatea Indicelui Comorbidității Charlson ca predictor al mortalității spitalicești ajustate la mortalitatea spitalicească reală în funcție de riscul pacienților cu LES, utilizând baza de date administrative din spital. În concluzia studiilor pe acest tronson s-a dedus că povara bolii a fost mare la pacienții cu LES. Co-morbiditățile și complicațiile infecțioase au fost cei mai importanți factori ce contribuie la mortalitatea spitalicească și utilizarea resurselor [84, 85]. Un studiu de durată, efectuat în Marea Britanie și-a propus a estima co-morbiditatea curentă la persoanele cu LES în perioada 1999–2012, cu referire în special la evenimentele cardio-vasculare, accidentele vasculo-cerebrale, cancer, osteoporoză și infecții. Acești indici au fost semnificativ mai înalți la persoanele cu LES ($p < 0,001$).

Obiectivele unui alt studiu, realizat de Ya-Chih Tien și colab, 2016 au fost de a evalua absența de la monitorizarea de ambulator a pacienților cu principalele maladii reumatologice, inclusiv

LES, pentru a realiza o analiză demografică a factorilor asociați cu acest fenomen [87]. În departamentul unde s-a desfășurat studiul s-a prestabilit frecvența vizitelor de ambulator la medici de la 1 până la 3 luni. Rezultatele au fost apoi interpretate de medici în mod independent, pe baza teoriei aderenței a OMS, și apoi modificate în confruntate cu scenariul nostru clinic [86]. Îmbunătățirea remarcabilă a supraviețuirii la pacienții cu lupus eritematos sistemic realizat în ultimele decenii au regizat atenție la morbiditatea asociată bolii și tratamentului acesteia pe termen lung.

Osteoporoza (OP) este recunoscută pentru a fi o problema majora de îngrijire a sanatații, în caz de fracturi osteoporotice, fiind legată pe termen lung de morbiditate și creșterea mortalității la acești subiecți. În general, studiile privind masa osoasă în LES au anumite limitări și sunt dificile pentru a compara în sensul că au diferite modele, prin folosirea diverselor tehnici și site-uri pentru măsurarea densității mineralele osoase [88]. Pe această bază, studiile care estimează prevalența de osteoporoză în lupus au venit la concluzii contradictorii. În consecință, strategii pentru prevenirea și tratamentul acestei complicații la pacienții cu lupus sunt infime și sugestiile terapeutice se bazează, în mare măsură, pe studii la pacienții cu alte afecțiuni, cum ar fi artrita reumatoidă sau osteoporoza indusă de glucocorticoizi.

Patogenetic, lupusul ar putea rezulta cu pierderea osoasă prin mai multe mecanisme care în parte depind de boala în sine și în parte sunt legate de tratament. Mecanisme dependente de boli includ activitate fizică redusă, miopatie, insuficiență renală, disfuncții endocrine și efectele sistemice a citokinelor proinflamatorii ca și resorbante osoase.

Pe lângă glucocorticoizii, care sunt tratamentul de bază în LES, mai multe alte medicamente pot contribui la pierderea osoasă, cum ar fi azatioprina și ciclofosamidă, și nu există date clare cu privire la posibil efect dăunător al dozei scăzute de metotrexat și utilizarea pe termen lung a anticoagulantelor. În cele din urmă, sfat pentru a evita expunerea la soare poate induce deficit de vitamina D, astfel contribuind la reducerea masei osoase. Sunt discutabile mecanismele dependente de pierderea osoasă în lupus: activitatea fizică este cunoscută pentru a juca un rol esențial în dezvoltarea și menținerea masei osoase la sănătoși și activitatea fizică redusă este considerată un factor determinant major pierderea osoasă în mai multe boli reumatologice. Din această perspectivă importanța reducerii motilității ca un singur determinant al pierderii osului în lupus este dificil de evaluat datorită dificultății de a controla mulți factori care afectează această variabilă.

Boala renală poate contribui la scăderea densității minerale osoase la pacienții cu lupus în insuficiență renală avansată prin mai multe mecanisme, de altfel hiperparatiroidismul începe relativ devreme la acești pacienți [89].

O complicație importantă a afectării cardiace în LES este endocardita infecțioasă și complicațiile ei care se stabilește dificil [90]. Complexitatea renală și efectele asupra metabolismului osos pot fi văzute ca o problemă separată și relațiile printre hiperparatiroidismul secundar, osteomalacia, LES și masa osoasă. nu a fost încă abordată în literatura, deoarece majoritatea recentelor studii privind densitatea minerală osoasă în SLE utilizează funcția renală normală ca un criteriu de intrare. În afară de o insuficiență renală funcțională, rapoarte ocazionale au indicat posibilitatea nefritei interstițiale în absența modificărilor glomerulare în lupus. Acidoza tubulară distală renală poate contribui la pierderea osoasă printr-o mobilizare compensatorie de alcalini și calciu din schelet, această complicație poate fi văzută ca un mecanism potențial auxiliară pierderii osoase la pacienții cu LES [91, 92].

Printre manifestările bolii, osteoporoza reprezintă în continuare o provocare clinică legată de morbiditate la supraviețuitorii pe termen lung cu LES. Pacienții cu lupus au probabilitatea de 5 ori mai de a avea fractură comparativ cu populația sănătoasă. Pierderea osoasă în LES este în mare parte legată de administrarea cronică de medicamente cum ar fi corticosteroizii, care exercită efect negativ asupra scheletului, dar multe date indică faptul că pot contribui și alți factori. Strategiile de contracarare a pierderii osoase trebuie să fie aplicată la scurt timp după debutul bolii și includ tratamentul eficient al bolii de bază, modificarea oricărui factor cunoscut de risc pentru osteoporoza, utilizare de corticosteroizi la cea mai mică valoare utilă dozarea și tratamentul farmacologic al osteoporozei la toți pacienții cu dovezi ale pierderii osoase rapide.

Un studiu recent bazat pe populație, la 7332 pacienți cu LES și 28.079 de controale asociate vârstei și controalelor sexuale din Regatul Unit, a arătat o creștere de 2,53 ori a osteoporozei în lupus [81]. Astfel, cauza pierderii osoase în LES se presupune a fi multifactorială, incluzând factorii de risc clinici ai osteoporozei, inflamația sistemică, factorii serologici, factorii metabolici, factorii hormonal, eventual factorii genetici și efectele adverse induse de medicație. În două studii pe bază de populație privind fracturile în lupus au raportat date despre fracturile vertebrale simptomatice.

Un alt studiu din Suedia privind apariția fracturilor la pacienții cu afecțiuni reumatismale, 136 pacienți cu LES, a prezentat un risc crescut cu rata probabilității 2,2 pentru fracturile vertebrale simptomatice la pacienții cu LES comparativ cu vârsta similară de control [93].

Pe de altă parte un studiu din Finlanda a raportat un risc crescut de 4 ori - 0, 95% CI 1.8-8.6) pentru fracturile vertebrale simptomatice la 204 de femei cu LES comparativ cu martorii [94].

Pacienții cu LES sunt frecvent tratați cu GCS, în timp ce utilizarea lor a fost asociată cu un risc crescut de fracturi, independent de datele densitometriei. De aceea, prescrierea agenților care economisesc steroizi are o importanță majoră pentru a minimiza doza și durata terapiei cu GCS la pacienții cu LES activ sau cu acutizări frecvente ale bolii, tratați cu GCS. În plus, tratamentul cu

antimalarice și agenți imunosupresori este foarte important pentru reducerea inflamației în lupus, deoarece boala în sine a fost asociată cu o rezistență osoasă redusă, iar rata de inflamație crescută a fost raportată ca un factor de risc independent pentru pierderea osoasă în LES.

Măsurarea calciului și a vitaminei D, urmărirea modului de viață sunt importante pentru toți pacienții cu lupus, dar sunt de importanță majoră pentru femeile cu LES cu vârstă fertilă, deoarece medicamentele disponibile sunt limitate pentru prevenirea și tratamentul osteoporozei în acest subgrup de pacienți. Screeningul pentru fracturi vertebrale în plus față de măsurarea densității osoase în evaluarea riscului de fractură în LES este necesar, deoarece aceste fracturi apar frecvent și în majoritatea cazurilor sunt asimptomatice, dar au consecințe clinice majore, ireversibile [95].

În lotul de studiu din Toronto prevalența osteoporozei și osteopeniei au fost de 12,3% și 43,2%, respectiv. Vârsta și doza cumulată de glucocorticoizi au fost semnificativ asociate statistic cu densitatea osoasă anormală în analiza multivariată. Din 769 de pacienți inițiați din cohorta din Toronto 11,1% au prezentat fracturi de fragilitate simptomatice (periferice și vertebrale) în cursul bolii lor. În concluzie s-a reiterat că prevalența osteopeniei este frecventă la pacienții cu LES și este asociată cu vârstă mai înaintată și o doză mai mare de glucocorticoizi cumulați. Fracturile au constituit 5,9 persoane/an pentru lupus și 4,7 persoane/an în populație [96].

Instalarea așa co-morbidități ca și necroza avasculară este o problemă pentru pacienții cu lupus. Am analizat un studiu mai nou cu concluzia - au fost identificați mai mulți factori de risc pentru necroză avasculară. Implicarea renală și vasculita a fost asociată cu necroza avasculară [97]. S-a constatat că prevalența necrozei avasculare simptomatice a fost de 9% (interval 0,8% -33%) în LES; capul femoral a fost locația cea mai comună (8,0%). S-au asociat orice administrare de GCS, doza maximă și cumulată, pulsterapia și reacțiile adverse secundare (hipertensiune arterială, sindromul Cushing, dar nu diabetul zaharat sau hiperlipidemie), în lupusul activ (vasculită cutanată, și sindromul Sjögren, fenomenul Raynaud, artrită), tratament cu ciclofosfamidă (dar nu azatioprină, micofenolat mofetil sau metotrexat) și alte lezări (cu excepția sistemului musculo-scheletic). Medicamentele antimalarice nu au fost protective. Erupțiile cutanate și ulcerele orale nu au fost asociate cu necroza avasculară. Doza zilnică medie de GCS și durata utilizării lor, anticorpilor și alți markeri imunologici nu au avut impact asupra apariției necrozei avasculare. În concluzia studiului s-a stipulat că necroza avasculară se poate instala la 1/3 dintre pacienții cu LES. Caracteristicile lupusului activ prin implicarea organelor (SNC, vasculită cutanată, lupus-nefrita, serozită, citopenia) au fost asociate cu necroza avasculară ca și GCS, în special la începutul bolii și cu doze mari. Pacienții la care s-au înregistrat efecte secundare inițiale ale GCS par să aibă cel mai mare risc de necroză avasculară [98].

1.6 Abordarea terapeutică și complianța la principalele medicamente în LES

Din motive că lupusul eritematos sistemic este o boală complexă, caracterizată prin heterogenitatea manifestărilor clinice, cu diverse grade de severitate, faze alternative de acutizări și remisiuni tratamentul LES are diferite obiective: Inducerea remisiunii cu scop de a controla rapid activitatea bolii pentru o perioadă prelungită. Terapia de întreținere cu scop de a controla remisiunea și prevenția acutizărilor și tratamentul co-morbidităților cu scop de a reduce efectele adverse ale remediilor și controlul activității și altor condiții asociate (ex. HTA) și minimizarea lezării organice care presupune tratamentul complex în cadrul LES [100, 101].

În cele ce urmează am analizat top medicația în lupus. Remediile utilizate în tratamentul LES sunt bine determinate, dar ordinea, succesiunea, dozele și durata se diferă de la specialist, la țară, de la internare în spital, la pacient ambulatoriu, de aceea am decis să analizăm narativ datele din literatură [2]. Astfel, Institutul de Cercetare în Lupus și Alianța pentru Cercetare în Lupus împreună cu Fundația Lupus din America pentru anii 2013–2015 au emis rating-ul remediilor [102]:

1. Remedii antiinflamatorii: aspirina, acetaminofen
2. Antiinflamatorii non-steroidice
3. Corticosteroizi
4. Antimalarice
5. Imunosupresoare
6. Anticoagulante
7. Anticorpi monoclonali
8. Depozit de corticotropin injectabil

În 2016, a fost prezentată Lista Comună a Medicației pentru lupusul eritematos sistemic care a inclus 8 grupuri de remedii [103]:

1. Glucocorticosteroizi
2. Antiinflamatoare nesteroidiene
3. Antiinflamatoare
4. DMARD-uri
5. Antimalarice
6. Anticorpi monoclonali
7. Imunosupresive
8. Anticoagulante

Într-o publicație recentă remediile indicate în LES au fost grupate pe 9 domenii [106]

1. Steroide: prednisolon, cortison și hidrocortison

2. Remedii antiinflamatorii nesteroidiene: aspirină, ibuprofen, naproxen, celecoxib, diclofenac, diflunisal, etodolac, indometacină, ketoprofen, sulindac
3. Acetaminofen: Tylenol
4. Opioid: hidrocodonă, codeină, oxycodone
5. Tramadol
6. DMARD și antimalarice: hidroxiclorochina (plaquenil), ciclosporina (sandimmun), azatioprina (imuran), clorochina (aralen)
7. Anticorpii monoclonali: belimumab (benlysta)
8. Imunosupresive și imunomodulatorii (metotrexat, ciclofosfan, mycofenolat mofetil)
9. Antiagregante și anticoagulante: aspirină doză minimă, rivaroxabon (xarelto), heparină, warfarină.

Din materialul redat este evident, că toate loturile includ grupuri de medicamente comune așa ca GCS, care se aranjează fie cap de listă sau pe locul 3. Un loc important îl ocupă remediile antiinflamatorii care persistă în toate cercetările emise, dar probabil cercetătorii s-au referit la perioada de stabilire a diagnosticului sau la pacienții în remisiune corticosteroid necontrolată.

Cercetările recente au inclus 2 grupuri de medicamente așa ca opioidul și tramadolul, care probabil au locul lor ca și heparina pe durata tratamentului și nu sunt remedii cu eficacitate patogenetică [105, 107]. În toate 3 liste sunt afișați anticorpii monoclonali în număr foarte limitat și anticoagulantele, antiagregantele care ocupa locul 8–9, dar este bine cunoscut ca endoheparina apriori este joasă la pacienți cu lupus, de altfel și ca cauza a 2/3 din decese în lupusul contemporan sunt trombozele [108]. Am purces la analiza rezultatului final al monitorizării bolii, prin aprecierea remisiunii.

Definiția de Remisiune în Lupusul Eritematos Sistemice emisă în baza cohortei de pacienți cu lupus din Baltimore presupune absența completă a activității bolii clinice fără oricare tratament, care au în mod inerent un fenotip de boală mai puțin severă [109]. O altă definiție -DORIS care permite tratamentul cu imunosupresoare este mai realistă. Deasemeni ar putea fi susținut faptul că orice pacient care administrează prednison cu o doză foarte mică, nu poate fi în remisiune adevărată. Astfel remisia este serologică și clinică, criteriile de remisiune sunt: SLEDAI-2 k < 4 puncte, anti ANDdc, nivel C3/C4, VSH – normal și PGA < 1 (0–3). Grupul operativ a fost de acord că noțiune de remisiune în LES care poate fi conceptual descrisă ca o stare de boală dorită pentru pacienții cu absența simptomelor majore și semnelor LES. Discuții suplimentare care implică experți în LES și pacienți au identificat patru domenii critice cu privire la care definițiile remisiunii sunt divergente și nu există un consens clar: activitatea clinică a bolii, activitatea serologică, durata bolii și tratamentul. De altfel a fost propusă o nouă noțiune de Statut de Activitate Joasă a Bolii Lupus (Low Lupus Disease Activity Status – LLDAS). Acest conceput a

fost recent propus de Colaborarea Asia-Pacific Lupus (Asia-Pacific Lupus Collaboration – APLC). Foarte important, pentru cercetările viitoare în acest domeniu, este recunoscut faptul că LLDAS și remisiunea sunt stări asociate cu morbiditate și mortalitate redusă prezentată de grupul DORIS [2,39], criteriile remisiunii se bazează pe activitatea clinică a bolii, activitate serologică (hipocomplementemie și anticorpi anti-ADNdc), tratamentul cu corticosteroizi și imunosupresoare. Întrucât remisia clinică privind tratamentul permite indici serologici, prednisone <5 mg/zi și tratament imunosupresor, remisia-fără-tratament este mai strictă și exclude activitatea serologică, prednisonul și utilizarea imunosupresoarelor. Cu toate acestea, o analiză retrospectivă a datelor colectate prospectiv, folosind criteriile DORIS, a confirmat dificultatea realizării și susținerii remisiunii – chiar și atunci când definiția mai puțin strictă este folosită remisie-pe-tratament. Activitate joasă a bolii în lupus (LLDAS) este definită de SLEDAI-2K ≤ 4 , fără nici o activitate în sisteme de organe majore, anemie hemolitică sau activitate gastro-intestinale; nici o activitate nouă lupusului, comparativ cu evaluarea anterioară; evaluarea globală SELENA-SLEDAI (scala 0–3) ≤ 1 ; un curent prednisolon (sau echivalent), doza ≤ 7.5 mg/zi; și doze standard de întreținere prin medicamente imunosupresive și agenți biologici aprobați [109].

Au fost elaborate mai multe genuri de instrumente pentru obiectivizarea aderenței sau non-aderenței la tratamentul indicat în lupus. Primele cercetări referitor la aderența la tratament au fost stipulate în studiile timpurii ale lui Morisky D. (1986), care a evaluat aderența la regimul medical ca pe o problemă clinică majoră în managementul pacienților cu hipertensiune arterială. În concluzia altui studiu condus de asemenea de Morisky D. (2008) s-a demonstrat că scala de aderență la medicație este relativ simplă și practică pentru a fi utilizată în cercetările clinice [110]. Complanța la principalele grupuri de remedii este definită ca măsură în care o persoană ce administrează medicamente, respectă recomandările convenite de prestatorii de servicii medicale. Mai multe studii sugerează că există probleme cu aderența la tratament, ceea ce ar putea influența în mod direct rezultatele clinice la pacienții cu LES. Într-un astfel de studiu, Petri M. et al. au stabilit conformarea pacientului la tratamentul indicat și procentul de vizite de protocol păstrate într-un grup de 198 de pacienți, autorii ajungând să conchidă, că nerespectarea regimului de tratament indicat a fost un factor important pentru instalarea morbidității renale [111].

Studiile descrise mai sus sugerează că aderarea insuficientă la tratament poate fi un marker pentru rezultatul clinic rezervat la pacienții cu LES, dar acest lucru nu dovedește că eșecul la medicație este cauza directă a unui rezultat nesatisfăcător la acei pacienți. În realizarea concordanței profesionale dintre medic și pacient este în mod clar important că ambele părți ar trebui să creadă că administrarea medicamentelor va avea un efect perceptibil asupra rezultatului clinic [112]. Pacienții dezavantajați socio-economic au avut impact asupra complianței și, prin urmare, asupra rezultatelor clinice scontate. Tratamentul pe termen lung presupune îngrijorarea

acestora, iar acest lucru poate influența aderența la tratament. Efectele adverse ale medicamentelor sunt un factor de descurajare recunoscut la aderența în lupus. Corticosteroizii sunt utilizați pe scară largă în lupus, dar e bine cunoscut că aceștea provoacă modificarea aspectului facial, vergeturi, echimoze, determină hipertensiune arterială și osteoporoză.

McElhone et al. (2005) au raportat rezultatele cu referire la aderența la tratament a 50 de pacienți externați cu LES, folosind un chestionar auto-administrat anonim [113]. De menționat că numai 68% dintre pacienți s-au considerat aderenți la RAINS, în contrast 83% pentru hidroxiclorochină, 94 % pentru steroizi pe cale orală și 100 % pentru azatioprină. Rata de aderență mai scăzută pentru AINS pare mai probabil să fi fost legată de opiniile pacienților cu privire la importanța medicamentelor, decât pentru efectele secundare. Numărul de pacienți care au considerat RAINS, steroizii și azatioprina ca foarte supărătoare au fost de 5, 6, 6,8 și, respectiv, 13 %, în timp ce pacienții care au crezut că aceste medicamente au fost foarte importante au fost de 48 % pentru AINS, de 66 % pentru steroizi pe cale orală și de 50 % pentru azatioprină. Cu toate acestea, unii pacienți nu sunt preocupați de efectele secundare precum și de simptomele clinice. Alte bariere potențiale pentru aderare au inclus depresia, problemele de memorie pe termen scurt, simptomele bolii, co-morbiditățile și lipsa de încredere în medici. În sumarul cercetării realizate de Koneru S. et al. (2008) s-a enunțat, că non-aderența la tratament este multifactorială și rămâne cel mai mare obstacol pentru tratamentul adecvat la pacienții cu lupus.

Identificarea barierelor de aderență, instruirea pacienților, intervențiile terapeutice raționale se pot dovedi eficiente în raport cu aderența la medicație în lupus [114]. În concluzie, LES este boală multifactorială și, nonaderența probabil este un obstacol major în calea tratamentului medical de succes, așa cum pare a fi un fenomen comun. Pacienții cu LES fără familie sau sprijin social și educație inferioară poate avea risc pentru complianță la regimurile de tratament prelungite. Prin urmare, acest grup de pacienți ar constitui acei care necesită mai multă atenție de echipa de îngrijiri de sănătate, bazate pe barierele la aderență identificată și intervenții cu accent pe educația pacientului.

Rațiunea terapeutică de intervenții cu echipa de îngrijire și comunicare generală îmbunătățită a sănătății ar putea avea un impact important asupra aderenței la medicație în LES. Simplificând regimurile de medicație pentru a fi compatibile cu stilul de viață a pacientului se poate îmbunătăți în continuare aderența la medicație. Aderența la tratament în cazul lupusului este de asemenea dificil de monitorizat cu ajutorul indicilor biochimici sau serologici, deoarece unii pacienți pot intra în categoria de lupus încă activ clinic, dar serologic inactiv prin anti ADNc și nivelul complementului normal [116]. La unii pacienți diminuarea VSH sau îmbunătățirea funcției renale poate indica faptul că pacientul administrează medicamentele, dar nu neapărat în doza

corectă sau la orele recomandate. În practica clinică doar o combinație de metode poate furniza informații mai fiabile cu privire la aderența pacientului la tratament.

Rezultatele lucrării conduse de Bruce I. et al. (2000) au recomandat un program educațional bazat pe statutul socio-economic și cultural al pacientului de a înțelege scopul, riscurile și beneficiile terapiei în LES. Vârsta pacientului de asemenea trebuie să fie luată în considerare. Un studiu nou realizat de Costedoat-Chalumeau N. (2013) asupra pacienților cu lupus a emis ideea că aderența scăzută la regimuri terapeutice este o problemă comună și costisitoare la pacienții cu boli cronice, inclusiv cu lupus eritematos sistemic și este asociată cu risc mai mare de morbiditate, acutizare și spitalizări repetate. Non-aderența la tratament este multifactorială pentru majoritatea pacienților și variază în funcție de modelele neintenționate sau intenționate. Ratele de non-aderare la pacienții cu LES variază între 3 și 76 %, în funcție de metodele de evaluare, care fac obiectul unor limitări. Într-adevăr, non-aderența la regimuri terapeutice este dificil de evaluat. Două studii au arătat ca nedetectarea concentrației sanguine a hidroxiclorochinei poate fi un marker simplu, obiectiv și fiabil de non-aderență la tratament la pacienții cu LES. Diagnosticul precis al non-aderenței poate erona interpretările manifestărilor bolii ca pe o lipsă de răspuns. Aceasta poate evita apoi o escaladare inutilă sau chiar un tratament neadecvat [115]. Au fost elaborate mai multe genuri de instrumente pentru obiectivizarea complianței sau non-complianței la tratamentul indicat în lupus. Un prim instrument clinic emis pentru evaluarea aderenței la tratament a fost Indicele Aderenței la Medicație Auto-administrat – MASRI (The Medication Adherence Self-Report Inventory), el fiind concis, ușor de auto-administrat în clinică și demonstrând că poate prezice cu exactitate aderența la tratamentul medicamentos în lupusul eritematos sistemic. MASRI este un chestionar cu 12 itemi de aderență la medicație ce abordează două teme generale. Prima secțiune se referă la cantitatea/ numărul de medicamente luate (6 itemi, partea A), iar a doua se referă la calendarul dozelor (6 itemi, partea B). Din moment ce medicamentul se administrează o dată în zi, partea B a MASRI nu se administrează pentru cercetare. Partea A este formată din 4 elemente care cere pacienților să-și amintească numărul de doze pierdute în ziua precedentă, cu două zile înainte de vizită, cu trei zile înainte de vizita și cele cu două săptămâni dinaintea vizitei. Există patru opțiuni de răspunsuri (0, 1, 2, și „nu știu”). Un element suplimentar cere pacientului să-și amintească atunci când ultima dată a uitat să-și ia doza. Pentru ultimul element se folosește scala analogică vizuală (VAS), care măsoară rata de aderență ca procent variind de la 0 la 100%. Numai elementul VAS este utilizat pentru a obține estimarea numerică a ratei de aderare, celelalte elemente sunt concepute pentru a ajuta pacienții să dezvolte această estimare și nu contribuie în mod direct la scor. MASRI este validat pentru măsurarea aderenței la medicamente în diferite maladii, ex HIV/ȘIDA, antivirale. La subiecții cu LES, MASRI se corelează de la moderat la puternic ($r > 0,55$), cu datele de reumplere a farmaciei și are o sensibilitate de 87 % și o specificitate

de 86 % pentru pacienții care sunt non-aderenți la tratamentul medicamentos [116]. Indicele MASRI poate fi administrat ușor și rapid în partea inițială a algoritmului pentru a identifica pacienții cu non-aderență la tratament. Studiul condus de Andy U. în 2015 a validat MASRI ca Chestionar de studiu pentru a fi folosit în practica clinică uzuală și, prin urmare, posibil cu aplicabilitate clinică semnificativă. S-a presupus că rezultatele studiului sunt binevenite prin dimensiunea de eșantion mare și aderența măsurată la două puncte în timp (8 și 12 săptămâni) cu concluzii similare. MASRI este un instrument potențial util pentru clinicienii ocupați și poate fi folosit în studii pragmatic. Având în vedere faptul că, spre deosebire de terapia de exemplu în HIV, administrarea de medicamente la anumite intervale de timp exacte la pacienții cu LES sau pacienții cu alte boli reumatologice cere mai puțină exactitate. Partea MASRI - B este rar completată de participanții la studii. De notat că doar scala analogică vizuală (VAS), ca și element al MASRI, este utilizată pentru a determina estimarea numerică a ratei de aderență în limitele variaționale 0–100 %. Ceilalți itemi sunt suplimentari pentru a ajuta pacienții să efectueze estimarea de aderență. Evaluarea de către medic a aderenței pacientului – reumatologul care urmărește pacientul face estimări ale aderenței la fiecare medicament separat pe o scală de la 0 % (nici odată) la 100% (tot timpul), ca limită inferioară și superioară, după scala de Evaluare Globală Medicală (MDGA). Conform ultimelor probe științifice se evaluează pacienții prin MASRI în ziua anterioară spitalizării, în ziua 2 și 3 (pacient internat) și ziua 7– la externare. În scopul analizei, aderența a fost clasificată după cum urmează: pacienții cu rate de aderență $\geq 80\%$ au fost considerați ca fiind suficient de aderenți, cei cu rate de aderență $< 80\%$ au fost considerați ca fiind neaderenți la medicație. Aceste valori de partiționare au fost folosite în studiile mai vechi, dar pot fi alese în mod arbitrar. Ratele de aderență și prezența aderenței sau a non aderenței, respectiv, se propun a fi măsurate pentru prednisolon, hidroxiclorochină și alte medicamente separat, deoarece cercetările anterioare sugerează că aderența la medicație poate fi variată între diferite medicamente utilizate în tratamentul pacienților cu LES [117]. Primele cercetări referitor la aderența la tratament au fost stipulate în studiile timpurii ale lui Morisky D. (1986), care a evaluat aderența la regimul medical ca pe o problemă clinică majoră în managementul pacienților cu hipertensiune arterială esențială, ca și în alte condiții tratate cu medicamente și cu modificarea stilului de viață. Rezultatele au demonstrat valabilitatea atât concurentă, cât și predictivă în ceea ce privește controlul tensiunii arteriale la termenul de 2 și, respectiv, 5 ani. Șaptezeci și cinci la sută dintre pacienți la 2 ani de monitorizare au avut tensiunea arterială sub control adecvat, după 5 ani numai 47 % au fost sub control ($p < 0,01$). În concluzia altui studiu condus de asemenea de Morisky D. (2008) s-a demonstrat că scala de aderență la medicație este relativ simplă și practică pentru a fi utilizată în cercetările clinice. De notat că instrumentul poate fi utilizat inițial pentru a identifica pacientul cu probleme de aderență și folosit apoi pentru a monitoriza aderența acestuia pe parcursul

tratamentului. O caracteristică importantă a scalei este faptul că pe durata tratamentului problemele atitudinale și comportamentale pe care pacientul le poate avea și cu care se confruntă, pot fi identificate imediat și se poate oferi instruire și consiliere, astfel încât pacientul poate lua măsuri pozitive și la timpul potrivit pentru a aborda aceste probleme apărute și a le rezolva în favoarea tratamentului adecvat [110]. Complanța este definită ca o măsurare în care o persoană administrează medicamente, urmată de un regim alimentar și sau schimb de stil de viață care corespunde recomandărilor asistenței medicale – doctor și comportament. Acest termen a fost acum înlocuit în mare măsură cu utilizarea termenului „respectarea” (măsura în care un pacient urmează instrucțiunile medicale). Această acceptare tot mai mare a termenului „aderență” reflectă modificarea perspectivelor în cadrul societății și a comunității medicale, care presupun necesitatea implicării pacientului în luarea deciziilor cu privire la tratamentele prescrise. Ratele de aderență pentru fiecare pacient în parte, de obicei, sunt raportate ca procent din dozele prescrise de medicamente, administrate pe o perioadă de timp. Lipsa aderenței este o problemă omniprezentă în managementul bolilor cronice, incluzând lupusul eritematos sistemic [115, 118]. Având în vedere frecvența mare a non aderenței și a potențialelor efecte negative asupra prognosticul bolii, sunt necesare măsurări de aderență mai eficiente și mai ușor de utilizat pentru a identifica pacienții cu risc de non aderență [120].

Este indiscutabilă importanța complianței la succesul intervențiilor medicale, dar până la moment nu există nici măcar niște înfime standarde universale pentru măsurarea aderenței la medicație. Diverse abordări pentru respectarea medicației sunt constatări de utilizare în prezent, dar punerea în aplicare a acestora în practica clinică de rutină poate fi dificilă. De exemplu, numărul pilulelor este o operațiune greoaie, în timp ce sistemele de monitorizare de medicație electronice sunt costisitoare; calcularea ratelor de aderență pe baza datelor din farmacie este timpul intensiv și testarea farmacologică a expunerii la medicamentele antireumatice care de multe ori sunt indisponibile, ceea ce face toate aceste măsurări de aderență mai puțin potrivite pentru utilizarea în îngrijirea clinică de rutină. Estimările medicilor de complianță la medicație a pacienților, disponibile în clinică, sunt considerate a fi predispușe la imprecizie [119].

Determinanții de non-aderență la tratament ai pacienților cu lupus eritematos sistemic sunt statutul educațional, SES, depresia, auto-eficacitatea joasă, costurile medicamentelor, accesul la îngrijiri, bariera lingvistică, co-morbiditățile și vârsta. De notat că o lucrare recentă emisă de Abdul-Sattar A. et al. (2015) a presupus predictorii semnificativi independenți pentru non-aderența la tratament cum ar fi nivelul educațional și statutul socio-economic foarte jos, rezidența rurală, numărul mare de medicamente prescrise și simptomele de depresie exprimată [120].

1.7 Particularitățile LES cu debut al bolii la vârsta padiatrică și cea de adult

Prin faptul că lupusul ca și boală autoimună complexă se instalează la nivel mondial atât la adulți, cât și la copii, am redirecționat cercetarea spre estimarea incidentei anuale printre copii și la adulți și am stabilit 2.22/100.000 și 23.2/100.000 în SUA, respectiv. O revizuire sistematică a publicațiilor recente asupra LESp a arătat că au fost utilizate diferite praguri de vârstă, ele variind de la 14 la 20 de ani [121, 86]. Exemplu de distincție clară asupra diferitelor grupuri de vârstă la debut sunt raportate în cohorta GLADEL [122, 123, 124]. Argumentele în favoarea unui termen separat, atunci când se referă la adulți, față de copii cu LES poate fi faptul că unele deficiențe timpurii ale componentelor complementului predispun la debutul LES într-un studiu incipient de viață. Mai mult decât atât, raportul sex feminin/ masculin este la 4:3, mult mai mici la populațiile în care boala apare în primul deceniu de viață, în comparație cu 9:1 în LES cu debut la adult. Importanța factorilor socio-demografici și a factorilor de mediu modificabili pentru dezvoltarea LES este susținută de cea mai mare prevalență a LES în sudul Statelor Unite și în zonele de mare sărăcie [126]. Am fost motivați să analizăm diferențele în prezentarea clinică și evolutivă la pacienții cu LES pediatric (LESp) și LES adult (LESa) [130]. Remisiune în LESa nu este comună și rămâne extrem de rară în SLEp în America de Nord [127]. Există rapoarte din Canada ce sugerează o frecvență mai mare de implicare neurologică și renală în diagnosticul LES la copii comparativ cu adulții [131, 132].

S-a demonstrat că clasele histologice ale nefritei lupice sunt distribuite în mod similar în LES pediatric și LES adult [133]. Un studiu de evaluare a datelor pacientului de la 28 de cazuri LESp, 107 cazuri LESa și 14 cazuri LES cu debut tardiv (adică, cu debut la vârstă <16 ani, între 16 și, respectiv, 50 de ani și ≥50 ani) a constatat că vârsta nu ar avea legătură cu leziunile renale după ajustarea pentru parametrii de bază, durata nefritei lupice, utilizarea ciclofosfamidei și răspunsul la tratamentul inițial [134].

În pofida relevanței factorilor hormonal pentru etiopatogenia LES, un studiu de cohortă ce a comparat LESp în perioada prepubertară cu cea pubertară a demonstrat că nu există diferențe importante pentru caracteristicile bolii între grupuri; indiferent de statutul pubertar [135]. Cel mai frecvent întâlnite la momentul diagnosticului au fost erupțiile cutanate malare, artrită, tulburările hematologice și nefrita lupică [130]. Particularitățile evolutive ale LES cu debut la vârsta de copil u fost prezentate Farcas, 2017 [136]. Am continuat analiza publicațiilor și am decelat că mai multe tipuri de studii din Europa și America Latină au comparat caracteristicile bolii și anormalitățile de laborator între LESp și LESa. Relația dintre vârsta la debut și fenotipurile LES a fost explorată într-un studiu de cohortă multi-rasială – 1,317 pacienți cu ambele fenotipuri. Comparativ cu SLEa, debutul bolii în timpul copilăriei comportă un risc mai mare de a dezvolta nefrita lupică, erupții cutanate malare, nivel crescut anti-ADNdc și anemie hemolitică [137]. În plus, pacienții cu LESa

au boala mai puțin activă în timp, decât cei cu LESp, explicații venind din implicarea sistemului nervos central și a rinichilor [138]. O meta-analiză a unui total de 905 pacienți LESp și 5993 de pacienți cu LESa a confirmat activitatea bolii medii mai mare la diagnostic în LESp decât în LESa. Conform acestor date, febra, trombocitopenia, implicarea cutaneo-mucoasă, mulajele urinare, convulsiile și anemia hemolitică sunt mai frecvent întâlnite în LESp decât în LESa. Pe de altă parte, sindromul Sjogren și pleurita sunt circa de două ori mai frecvente în LESa, decât în LESp. În timp ce aproape toți pacienții cu LES au testul pozitiv pentru anticorpii antinucleari, cohorțele de LESp și LESa dispun, de asemenea, de frecvențe similare pentru anti-Smith, anti-RNP, anti-Ro/SSA, și anticorpii anti SSB-La [74, 139, 140].

Frecvența unor alte dereglări imunologice, însă, este asociată cu vârsta la diagnostic cum ar fi anticorpii anti-cardiolipinici IgG/IgM, care par a fi mai puțin frecvenți la pacienții cu LESp, în pofida incidenței elevate a proceselor infecțioase, tranzitorii și nepatogene. În general, tromboza legată de anticorpii antifosfolipidici este rară la copii, iar factorii protrombotici sau vasculopatici care sunt frecvenți la adulți sunt mai puțin atestați la copii. Implicarea neuropsihiatrică în LES este cel puțin la fel de frecventă la copii și la adulți, care se confruntă în special în cadrul diagnosticului după un an de LES (70 % față de 28 %) [141, 142].

S-a reliefat că prevalența osteopeniei și osteoporozei are valori similare la pacienții cu LESp și LESa în premenopauză. Sănătatea precară a oaselor este mult mai frecventă în rândul pacientelor în post-menopauză, reflectând, probabil, efectele factorilor de risc pentru osteoporoza tradițională. La copii, doza prescrisă de steroizi este negativ asociată cu formarea osoasă. În comparație cu populația generală, hipovitaminoza D este mai răspândită în rândul copiilor și adulților cu LES [129, 143]

Prin prisma evidențelor contemporane, per ansamblu indexul lezării organice în grupuri de pacienți cu LES, pediatric și adult nu s-a apreciat a avea diferențe semnificative. Dar indicele de lezare include mai multe elemente, unele dintre care sunt mai frecvente în rândul populațiilor mai în vârstă, comparativ la vârsta de copil. Astfel în copilărie boala arterelor coronariene s-a depistat rarissim, dar la adulți cardiopatia ischemică (CPI) rămâne o cauză importantă de morbiditate și mortalitate (de la 6 la 9 % la adultul cu LES). Ratele de supraviețuire la cinci ani în afectarea renală, la pacienții cu LESp sunt de la 85 la 91 %, comparabile cu cele raportate de unele cohorte LESa în literatură. (tab.1.2).

Tabelul 1.2. Comparații trasate între manifestările clinice ale LES ce a debutat în copilărie și la vârsta de adult

Manifestările clinice	Cote raport	95 % interval de confidență	I2 (%)a
-----------------------	-------------	-----------------------------	---------

1	2	3	4
Mai frecvente cu debut la vârsta de copil			
Febră	1.48	1.24–1.76	0
Trombocitopenie	1.30	1.10–1.55	0
1	2	3	4
Erupții ulcerative muco- cutanee	1.35	1.13–1.61	0
Cilindri urinari celulari	2.35	1.68–3.29	0
Convulsii	2.32	1.65–3.25	16
Anemia hemolitică	1.90	1.44–2.52	17
aCL IgG și IgM	1.66	1.20–2.28	41
Mai frecvente în LES cu debut adult			
Sindromul Sjögren	0.42	0.27–0.64	0
Pleurita	0.69	0.54–0.88	0
FR	0.53	0.32–0.87	0

Notă: aCL – anticorpi anti-cardiolipinici; aI2 statistica a fost utilizată pentru a examina eterogenitatea dintre studii. Numai manifestările bolii au fost incluse în tabel cu I2<50%.

Transplantul de rinichi în rândul adulților și copiilor este estimat 1,9 % vs 3 % cu o rată de mortalitate de 22 % în cursul perioadei de 5 ani de la inițierea terapiei de substituție renală, sistemul cardiopulmonar compromis și infecțiile reprezentând 47 % din toate cauzele de deces [126]. În țările dezvoltate rata de supraviețuire la 5 ani, depășește 90 % în rândul copiilor și adulților cu LES, 86 % la 10 ani, iar 79 % la 15 ani [145, 146]. Cu toate acestea, prognosticul LES raportat în țările în curs de dezvoltare rămâne mai puțin favorabil. Un studiu de cohortă din Thailanda sugerează rate de supraviețuire de doar 76 % la 5 ani și de 64 % – la 10 ani la diagnosticarea LES [10]. Activitatea bolii mai mare este asociată cu lezări mai importante și cu mortalitate înaltă în ambele forme de LES la adulți și la copii [129, 147].

De consemnat faptul că LESp continuă să prezinte un risc de mortalitate mai înalt decât LESa. Comparativ cu LESa, pacienții cu LESp înrolați în cohorta LUMINA au avut un risc de două ori mai mare de mortalitate, de altfel și conform rezultatelor studiului LUPUS din Universitatea din California copiii au avut un risc de peste 3 trei ori mai mare de deces [124, 148, 149]. Vârsta, durata bolii, statutul socio-economic scăzut și prezența bolii renale în stadiu terminal s-au dovedit a fi factori de risc important de mortalitate asociate cu LES.

Indicele LES de răspuns a fost dezvoltat pentru a evalua îmbunătățirea LESa în studiile clinice cu belimumab. Atunci când este utilizat la copii și adolescenți. Indicele de răspuns în LES are o

specificitate mare, dar sensibilitate modestă în obținerea îmbunătățirii stării în LESp. Eforturile internaționale s-au soldat cu un consens ce a oferit mai multe criterii-cheie pentru remisiunea clinică și boala inactivă în LESp. În mod similar, au fost elaborate criterii pentru acutizări la nivel mondial pentru LESp și LESa [145, 150]. În prevederile tratamentului de consens pentru nefrita lupică în LESp sunt utilizate definițiile de răspuns renal, adaptate la cele propuse de ACR pentru boala renală proliferativă și membranoasă în LES la adult. Au fost propuse și tipuri noi de biomarkeri pentru lupus nefrită care se par utili pentru diagnosticarea precoce a nefritei și potrivii pentru anticiparea episoadelor acute renale [151].

În literatura de specialitate s-a urmărit mult mai insistent dezvoltarea indicatorilor de calitate la persoanele cu LES. Până la moment sunt disponibile două seturi de indicatori de calitate pentru LESa, iar indicatorii de calitate în LESp de consens internațional au fost emiși în 2013 [140]. Indicatorii de calitate sunt utilizați la definirea unor standarde minime de tratament de îngrijire medicală pentru LES la adult și copil. Glucocorticosteroizii sunt mai frecvent utilizați în tratamentul LESp decât în LESa, probabil pentru a aborda diferențele de fenotipuri în boală. Mai mult, un studiu retrospectiv de cohortă cu pacienți LESp, tratați între 1988 și 2008, a raportat că grupul cu debut precoce (sub vârsta de 12 ani) are nevoie de doze diurne de steroizi semnificativ mai mari decât copiii diagnosticați cu LES în timpul adolescenței (0,6 mg/kg echivalent, imunosupresoarele fiind utilizate în ambele cazuri de lupus). În general, medicamentele non-biologice modificatoare ale evoluției bolii sunt prescrise mai frecvent la copii decât la adulți cu LES, de vreme ce metotrexatul este mai frecvent utilizat pentru adulți (31 % față de 9 %), iar ciclofosfamida intravenos – pentru terapia lupusului pediatric [140]. Pentru a promova tratamente bazate pe dovezi în LES, regimurile de terapie standardizate au fost dezvoltate separat pentru copii și adulți cu nefrita lupică. Delimitarea regimurilor de steroizi pentru copii cu lupus nefrită proliferativă trebuie să fie considerată o realizare științifică importantă. În special, dozele de steroizi mai mici sunt recomandate pentru adulți, în comparație cu copiii cu lupus nefrită [150].

Micofenolatul mofetil și ciclofosfamida sunt considerate pietrele de bază ale terapiei lupus nefritei, terapia de inducție de 24 de săptămâni cu micofenolat mofetil vs ciclofosfamida a fost (7/10 (70 %) vs 8/15 (53 %), respectiv [152, 153]. Este cunoscut că Studiul EuroLupus a înrolat pacienți tineri de 14 ani; cu toate acestea, nu există nici o analiză publicată cu privire la eficacitatea regimului EuroLupus specific pentru LESp [154]. S-a constatat că depleția celulelor B promovează niveluri ridicate de factor de activare a celulelor B (BAFF), iar nivelele ridicate de BAFF promovează reconstituirea compartimentului celulelor B cu un repertoriu care este înclinat spre auto-reactivitate. Astfel, regimul cu doze mari poate conduce la o nevoie continuă de ciclofosfamidă pentru a șterge celulele B auto-reactive nou generate, în timp ce regimul cu doze mici, cu trecerea timpurie la AZA, poate avea un impact mai mic asupra nivelurilor BAFF și, prin

urmare, re-emergența celulelor B autoreactive. Deși acest lucru este în prezent doar o speculație, el ridică problema dacă am adoptat o abordare terapeutică a utilizării ciclofosfamidei în care tratamentul mai agresiv poate să fi subminat obiectivul terapeutic și a condus la necesitatea continuării expunerii la ciclofosfamidă. Pe baza dovezilor disponibile și a principiului de a nu face nici un rău în primul rând, regimul ELNT trebuie considerat o opțiune pentru toți pacienții cu nefrită lupică [155].

Lupusul eritematos sistemic se caracterizează prin evoluție ce alternează cu perioade de exacerbări și remisiuni sau cu o activitate persistentă a bolii. Este cunoscut faptul, că povara bolii în LES este substanțială, ceea ce au reflectat și rezultatele estimării costurilor directe anuale în ultimele două decade. Studiul de Cost al Bolii (SCB) măsoară povara monetară pe care boala o impune societății prin morbiditate și mortalitatea prematură tradusă și prin consumul de resurse de îngrijire a sănătății și pierderile de productivitate [156, 144]. Costurile pentru îngrijiri spitalicești, îngrijire medicală la specialist și medicamente au fost extrase din registrele naționale la Consiliul Național al Sănătății și Protecției Sociale. Costurile indirecte au fost calculate pe baza concediului de boală și a pensiilor de invaliditate de la Agenția Suedeză de Asigurări Sociale. În total, 1029 pacienți cu SLE, cu un număr mediu de vizite anuale la medic specialist, au variat de la 6-7; numărul mediu de zile de spitalizare anuală a fost de 3,1-3,6, iar concediul medical mediu anual a fost de 123-148 zile, per pacient. Costul total anual a fost de 22.941 EUR, din care costul direct a fost de 7.004 EUR, iar costul indirect a fost de 15.937 EUR, per pacient. Costurile pentru pacienții cu durată scurtă a bolii au fost mai mari. Activitatea crescută a bolii, măsurată cu un scor SLEDAI 2K > 3, a fost asociată cu o creștere de aproximativ 50% a costurilor directe și indirecte. Costurile totale anuale totale per lupus pacient au fost 33 102 \$, din care 70% au fost costuri indirecte, costurile corespunzătoare pentru subgrupul cu nefrită au constituit 38970 \$ SUA. Costul mediu anual pentru medicamentele ambulatorii pentru fiecare pacient a fost de 2046 \$ SUA), în timp ce costul anual al medicamentelor spitalicești au fost mai scumpe, constituind între 10 și 20% din costul total al produselor farmaceutice. În concluzia studiului s-au constatat predictorii semnificativi și independenți ai costurilor crescute sunt vârsta, afectarea organelor și activitatea bolii [83].

Analiza literaturii a presupus că un studiu amplu trebuie să includă costurile directe, indirecte și intangibile asociate cu boala. Costurile directe reprezintă costurile de oportunitate ale tuturor tipurilor de resurse utilizate pentru tratarea unei boli. Acestea includ, de obicei, costurile directe medicale și costurile nemedicale. Costurile directe medicale se referă la tratament, inclusiv costurile asociate cu diagnosticul, tratamentul, îngrijirea continuă, serviciile de urgență și reabilitare, în timp ce costurile directe nemedicale se referă la cheltuielile pacienților și familiile lor, care sunt asociate în mod direct cu boala, inclusiv costurile de transport, costurile pentru

cheltuielile de uz casnic și de îngrijire informală. Starea precară de sănătate fizică sau mentală, suportul social redus, nivelul de educație jos, șomajul, precum și activitatea înaltă a bolii au fost asociate cu costuri indirecte ridicate. Vechimea mare a bolii s-a dovedit a fi asociată cu costuri directe ridicate a constatat Panopalis, 2008. Studiile care au măsurat costurile directe au încadrat și costurile pentru vizitele medicale profesionale, pentru medicamente și îngrijirile în staționar. Cheltuielile pacienților out-of-pocket și costurile non-medicale au fost omise în majoritatea studiilor. Printre studiile care folosesc date auto-raportate de pacienți, costurile medii directe per pacient/an au variat de la 3,735 \$ până la 14.410 \$ – în SUA. Printre țările cu sistem de sănătate publică, inclusiv Marea Britanie, Canada și Hong Kong, costurile medii directe per pacient/an au fost estimate între 4852 \$ și 8878 \$ SUA. Pentru toate studiile costurile de îngrijire în staționar s-au dovedit a fi cele mai mari dintre costurile anuale directe. Rata de spitalizare a variat de la 15 % până la 27 % [157, 158, 160].

Costurile indirecte exced din cauza absenteismului și dizabilității pe termen scurt și reprezintă pierderi de productivitate legate de morbiditate și mortalitate, care pot fi conjugate cu activitățile de muncă comune sau cele extraorare. Costurile indirecte reprezintă, de obicei, o mare parte din costurile totale estimate în majoritatea studiilor ca fiind costuri ale bolii. În general, costurile de îngrijire în staționar au reprezentat cea mai mare parte a costurilor directe, ceea ce sugerează că cel puțin 17 % până la 56 % din costurile directe anuale au fost suportate sub 27 % de populație. Mai mult decât atât, estimările costurilor indirecte sunt cele mai susceptibile de a fi subestimate, deoarece aceste studii rareori iau în considerare pierderile de productivitate suferite de persoanele neplătite care îngrijesc pacienții.

Predictorii de cost se referă la factorii determinanți independenți ai costurilor directe sau indirecte ridicate. Tulburările de sănătate fizică sau mentală, vârstă tânără, activitate mare a bolii, precum și lezarea în cadrul bolii s-au dovedit în mod constant a fi asociate cu costuri directe ridicate. Atât costurile directe (30 %), cât și cele indirecte sunt substanțiale pentru pacienții cu lupus. Costurile intangibile se referă la durere, starea psihologică, disconfortul, anxietatea/depresia și stresul legat de o boală sau tratament. Ele sunt foarte dificil de cuantificat în termeni monetari, de aceea, ele sunt de obicei omise din studiile de costuri ale bolii sau prezentate prin prisma calității vieții [156].

Prin analiza costurilor pentru îngrijire am decelat că în SUA costurile medicale directe anuale pentru lupus la adulți variază de la 13735 \$ la 20926 \$, inclusiv pentru medicamente, spitalizare și tratament ambulatoriu, care constituie de la 19 până la 30 %, de la 16 până la 50 % și, respectiv, de la 24 până la 56 % din costul total. Costurile directe mai mari se acumulează în cazul pacienților cu lupus nefrită, comparativ cu cei fără boli de rinichi (interval: 29.034 – 62651 \$ vs 12273 – 16575 \$). Aceste estimări, care au fost derivate din datele medicale revendicate și utilizarea auto-

raportată de resurse, sunt în conformitate cu analiza costurilor de sănătate în Statele Unite ale Americii.

Prezența nefritei lupoase a fost identificată ca fiind un factor determinant pentru costurile de spitalizare mai mari: în medie, pentru copiii cu nefrită lupoasă, acestea au atins 43.100 \$ comparativ cu doar 28.500 \$ pentru pacienții cu LESp fără boli de rinichi [159, 161]. Până în prezent, există doar un singur studiu care compară direct costul îngrijirilor medicale de LESp cu LES la adult [75, 76, 125]. În context, îngrijirea unui copil este de aproximativ 30 % din cea a unui adult cu LES. Estimările privind costurile indirecte anuale medii cu LES la adult în Statele Unite sunt de 1.093 \$ la 14.614 \$, în timp ce ratele de ocupare variază de la 35,8 la 55 %, iar durata medie de concediu medical anual pe termen scurt – între 7,0 și 64,8 zile [75, 162, 163].

Pe parcursul ultimilor 5 ani a existat o mișcare spre definirea unor diferențe între LESp și LESa la nivel biologic. În Statele Unite LES la adult este de aproximativ 10 ori mai frecvent decât LES pediatric, dar copiii au o boală mai severă decât adulții. Nefrită lupoasă are un impact profund negativ asupra supraviețuirii și conduce la cheltuieli ridicate de asistență medicală atât la copii cât și la adulți. Pentru standardizarea tratamentelor în lupoasă nefrită atât la copii, cât și la adulții cu LES au fost definite măsuri de calitate a îngrijirilor medicale. Cu toate acestea, rămâne o mare nevoie de terapii mai eficiente și mai puțin toxice. În noul mileniu doar preparatul belimumab a fost aprobat pentru tratamentul LES la adult. De notat creșterea nivelului de înțelegere cu privire la diferențele de manifestare a bolii, utilizarea medicației și severitatea bolii între LES cu debut în copilărie comparativ cu debutul la vârsta de adult. Copiii au un debut de boală mai fulminantă, decât adulții cu LES, mortalitatea rezultând de două–trei ori mai mare. Un alt studiu a desenat costul cumulativ al îngrijirii medicale în perioada de supraveghere de \$ 3,965,048, fiind exclus costul medicamentelor în ambulatoriu. Aceasta se traduce printr-un cost mediu per pacient, de 1,245 \$/lunar sau 14,944\$/an. În schimb, estimările recente ale costului anual per-pacient pentru tratarea LES adulți au cifrat la 4,170 \$/lunar [164]. Datele recente au pus în evidență necesitatea de abordare multidisciplinară pentru a oferi cele mai bune practici în îngrijirea pacienților cu lupoasă pediatrică (LESp). Problemele sociale și psihologice, schimbările de dispoziție și depresia, complicațiile bolii sau problemele legate de consumul de medicamente sunt frecvente la adolescenții cu boli cronice, cum ar fi lupoasa, și necesită o atenție deosebită din partea atât a medicilor, cât și psihologilor și lucrătorilor sociali. Educația adecvată a pacienților LESp și implicarea lor în planul lor de îngrijire este esențială. Pacienții pediatrici cu afecțiuni autoimune nu înțeleg totdeauna scopul medicamentelor lor [165, 166]. Încurajarea pacienților să dezvolte abilități de auto-îngrijire, în special în ceea ce privește tranziția la îngrijirea adulților, este importantă. Non-aderența este asociată cu percepții mai slabe asupra sănătății, stima de sine, sănătatea mintală, coeziunea familiei și funcționarea socială. Intervențiile psihosociale și

educaționale care vizează îmbunătățirea încrederii, eficacității de sine, cunoștințelor legate de boală, susținerea socială și rezolvarea nesiguranței privind capacitatea pacienților de auto-gestiune pot ameliora stresul psihosocial și pot îmbunătăți aderența și rezultatele de sănătate ale adolescenților și adulților tineri cu LES [167]. În anii viitor, așteptăm mai multe date despre genetica debutului LES în copilărie și la vârsta de adult, pentru a ajuta la delimitarea celor mai bune terapii pentru ambele subgrupuri de pacienți. Un studiu nou reprezintă un pas către o mai bună înțelegere a utilizării îngrijirii medicale în spital a copiilor cu lupus și boala renală asociată cu LES. Datele emise au demonstrat că spitalizarea pacienților cu SLE cu implicarea rinichilor și mai ales a insuficienței renale a determinat cheltuieli semnificative de îngrijire a sănătății. O examinare mai detaliată a utilizării resurselor pentru pacienții cu LES și insuficiență renală, în plus față de o evaluare a cheltuielilor ambulatorii pentru toate aspectele lupusului, ar completa cunoștințele și ar oferi o descriere mai completă a utilizării cheltuielilor de îngrijire a sănătății în LES [168, 128]. Ultimele probe științifice atestază că debutul LES la juvenili este un fenotip mai sever decât la adulți, asociat cu doze mai de GCS, imunosupresoare, și o povară importantă asupra pacientului cu lupus. De consemnat că 20 % lupus se instalează în copilărie/adolescență și 10–20 % la pacienți după 50 ani. Grupul de studiu asupra copiilor cu LES a demonstrat că fără supravegherea specialistului pacientul continuă a fi sub risc înalt de mortalitate, relatată la statutul socio-economic. La pacienții cu lupus instalat după 50–65 ani lupusul se caracterizează prin așa semne ca și artrita, febra, serozita, Sindromul Sjogren, Fenomenul Raynaud, implicarea pulmonară și neuropsihiatrică mai frecvent ca la pacienții cu debut în adolescență. Ce ține de rezultatele serologice așa indici ca FR, anti La SS B și ANA sunt mai des depistați versus antiADNdc sau hipocomplemenemia, pe când co-morbiditățile fiind mai frecvente. Un studiu recent realizat a avut drept obiectiv de a evalua și a compara caracteristicile clinice, activitatea bolii și leziunile între copii și au constatat că cazurile de LES încep de obicei după pubertate. Majoritatea pacienților cu LES pediatric au boală mai severă decât omologii lor adulți. În studiul analizat a existat o frecvență semnificativ mai mare de serozită, nefrită și implicare hematologică în cazurile LES cu debut juvenil. În conformitate cu studiul prezent, frecvențele multor trăsături clinice la copii și adolescenți cu LES, ca nefritei, artrita, neuropsihiatrice, bolile cardiovasculare și pulmonare, cresc în timp comparativ cu primii ani de diagnosticare. Recunoașterea și diagnosticarea timpurie a lupusului pediatric, împreună cu îmbunătățirea terapiilor au condus la îmbunătățirea diagnosticului și a rezultatelor. În concluzie, existența diferențelor în fenotipul clinic între LESp și adult, LES cu debut în copilărie a fost confirmat, în special în ceea ce privește serozita, nefrita și afecțiunea hematologică. Investigațiile de laborator, inclusiv complementul, au fost comparabile. Nivele normale ale C3 și C4 au valoare de predicție în cursul bolii, ANA fiind pozitiv în aproape toate cazurile în mai mult de 99% din cazurile juvenile. În studiul prezent, toți pacienții au primit

corticosteroizi și mai mulți pacienți cu LES cu debut pediatric au primit HCQ și azatioprină. Corticosteroizii sunt utilizați în aproape toți copiii cu LES juvenil împreună cu majoritatea care necesită imunosupresoare suplimentare. În mod similar, într-un alt studiu, antimalaricele au fost mai des aplicate la pacienții cu LES p. Cel mai important instrument în îngrijirea medicală a pacientului cu lupus eritematos sistemic este evaluarea atentă și frecventă, clinică și de laborator pentru a adapta regimul medical al pacientului și a asigura recunoașterea și tratamentul rapid al bolii, care reprezintă piatra de temelie a intervenției reușite. Deoarece lupusul este o boală pe toată durata vieții, pacienții trebuie monitorizați pe termen nelimitat. Trebuie luate în considerare prevenția aterosclerozei și a osteoporozei, deoarece acestea sunt consecințe pe termen lung ale LES și tratamentul acestuia. Diagnosticul precoce și tratamentul adaptat la simptomele individuale ale pacienților au îmbunătățit prognoza în ceea ce a fost percepută odată ca o boală adesea fatală [169].

În studiul realizat de Rasha E. Gheitha, 2017 toți pacienții au primit corticosteroizi și mai mulți pacienți cu LES debut juvenil au primit HCQ și azatioprină. Loturile afectate de boală au fost comparabile, ceea ce înseamnă că implicarea maximă a organelor are loc în copilărie cu un curs aproape staționar. Reumatologii care se ocupă de copiii cu LES trebuie să fie conștienți de riscul crescut de implicare hematologică și renală majoră, precum și de morbiditate pe termen lung [170, 171].

Ultimele probe științifice atestază că debutul LES la juvenili este un fenotip mai sever decât la adulți, asociat cu doze mai de GCS, imunosupresoare, și o povară importantă asupra pacientului cu lupus [74].

1.8. Delimitări conceptuale asupra statutului socio-economic și povara bolii la pacienții cu lupus eritematos sistemic

Calitatea Vieții (CV) este un alt pilon de referință în evaluarea lupusului și un instrument recunoscut ca fiind o măsură importantă a consecințelor bolii în cercetarea LES. Cele mai populare chestionare de evaluare a calității vieții în LES sunt instrumentele generice – calitatea vieții raportată la sănătate, în special SF-36 sau SF- modificat așa ca SF-12 sau SF-8, care reprezintă domenii similare evaluate [172]. De remarcat că în studii au constatat că pe durata bolii, persoanele cu lupus eritematos sistemic se confruntă cu provocări fizice, psihologice și sociale considerabile. Boala are repercusiune profundă asupra calității vieții, ceea ce a fost cercetat și documentat în literatura de specialitate. Descoperirile recente în medicină au extins considerabil speranța de viață la pacienții cu LES. Studiile de domeniu au relevat că sarcinile fizice, psihologice, emoționale și sociale legate de LES provoacă deteriorarea considerabilă a vieții de zi cu zi a pacienților [173, 174]. Afișarea meta-analizei a arătat că intervențiile psiho- educaționale în bolile reumatologice îmbunătățesc în mod semnificativ CV, chiar dacă nu este clar ce tipuri de programe funcționează

cel mai bine, și pentru ce pacienți [175, 176]. Menționăm faptul că, utilizarea tratamentului cu glucocorticosteroizi și hidroxiclorochina, a demonstrat auto-eficacitatea în managementul bolii, arătând un efect pozitiv semnificativ de la timpul 1 la timpul 2 (creștere a CV până la 68 %), în timp ce suportul social problematic (negarea sau neinformarea) a constatat un efect de creștere a CV numai pînă la 28 %, ce se datorează efectelor auto-regresive [179]. Dizabilitatea și angajarea în câmpul muncii a pacienților suferinzi de lupus eritematos sistemic sunt probleme existențiale majore ce confruntă persoana fizică și o povară pentru societate. Factorii majori care influențează negativ rezultatele de muncă sunt fatigabilitatea, activitatea bolii și lezarea organică. Sunt necesare tratamente mai eficiente, împreună cu strategii de adaptare la locul de muncă pentru a reduce povara LES asupra productivității muncii [180]. În rezultatele studiilor analizate, dizabilitatea de muncă în LES este frecventă, iar evitarea factorilor de risc pentru invalidizarea pacientului cu lupus pot reduce povara bolii și impactul asupra activităților de muncă și celor cotidiene. De notat o lucrare mai nouă – Registrul Lupus Europa Online (LEO), care a inclus 2070 bolnavi cu LES ce au îndeplinit 3 chestionare specifice LES: Calitatea Vieții în Lupus (LupusQoL), Scala Severității Fatigabilității (FSS), Productivitatea muncii și Deprecierea activității (WPAI) și unde 93,1 % din respondenți au fost femei, 86,7 % având vîrstă < 50 ani, iar 71,8 % au avut o educație de colegiu sau universitară [104, 181]. Mai mult de două treimi dintre respondenți (69,5 %) au raportat, că LES le-a afectat cariera, inclusiv 27,7 % și-au schimbat profesiunea după un an de la diagnostic. Calitatea vieții s-a prezentat depreciată pe toate domeniile, fiind afectate și relațiile intime, însă cei mai mulți pacienți (82,5 %) au raportat fatigabilitate pronunțată – scorul de FSS ≥ 4 fiind calificat drept fatigabilitate pronunțată. Productivitatea a fost afectată pe toate domeniile WPAI, atât la locul de muncă, cât și în cadrul activităților cotidiene. Oboseala, incapacitatea de a planifica lucrul, diminuarea sănătății fizice au fost asociate cu productivitatea afectată. În concluzie respondenții sondajului au raportat cum că LES le afectează în mod negativ viața de zi cu zi, productivitatea muncii și cariera profesională [178, 182]. Factorii socio-demografici, comorbiditățile (fibromialgie și fatigabilitate) și factori legați de boală au fost puternic asociați cu dizabilitatea. Cu toate acestea, frecvența incapacității în LES din datele literaturii suferă din motivul metodologiei diferite, în plus față de diferențele de probă, pentru a nu da alte explicații posibile apte să influențeze rezultatele studiului. Cercetările mai vechi efectuate în Europa și America au pus în evidență că de la 15 % pînă la 40 % de pacienți cu lupus nu lucrează deja după 5 ani de boală [104, 153, 177, 181].

Absenteismul de 2 luni consecutive la pacienții cu lupus a fost de 27 %, și-au modificat orarul de munca sau obligațiunile profesionale, 53 % pacienți și au trecut la ore reduse de muncă 49 % pacienți cu LES. Conform datelor 15 %, 36 %, 51 % și, respectiv, 63 % pacienți cu lupus încetează activitatea profesională din cauza bolii după 5, 10, 15 și, respectiv, 20 de ani de boală. Analizând

alte publicații am decelat că rezultatele studiului LUMINA afișate au evidențiat că 19 % de pacienți au o dizabilitate provocată de lupus deja după 5 ani de boală [183, 184]. Se implică important în acest scenariu atât manifestările clinice ale bolii, cât și factorii demografici și sociali. O publicație mai nouă a trelata că 51.7 % din participanții la studiu erau căsătoriți și că pacientele căsătorite au o condiție fizică mai bună decât femeile solitare. Oricum, familiile pacientelor cu lupus sunt mai puțin numeroase decât cele din populație. De menționat și faptul că suportul social pare a fi mai benefic asupra pacienților decât avantajul socio-economic [141].

Studiul condus de Kim sugerează că preocupările legate de boală, mai degrabă decât factorii socio-comportamentali pot afecta în primul rând, decizia de a limita dimensiunea familiei la femeile coreene cu LES. Acest studiu a arătat că preocupările legate de boală au avut un impact semnificativ asupra numărului copiilor în familia femeilor care suferă de LES [185].

Statutul socio-economic (SES) este o măsurare totală economică și sociologică combinată a experienței de muncă a unei persoane și a poziției economice și sociale a familiei în raport cu altele, în funcție de venit, educație și ocupație individuală [144, 186]. De consemnat că aplicarea indicilor de măsurare a SES a demonstrat semnificația Indexului Hollingshead fondat pe patru factori după un sondaj conceput pentru a măsura statutul social al unei persoane de pe patru poziții: starea civilă, pensionar/statut de angajat, nivelul de educație și prestigiul ocupațional că nu a fost acceptat pentru studii. Astfel, continuând investigația am descoperit că Indicele Kuppuswamy pentru evaluarea statutului socio-economic este un instrument important, utilizat în spitale și comunitate, bazat pe cercetare, care a fost elaborat în 1976 în India și a fost folosit cu succes în evaluarea SES, revalidate în 2013 [187, 188]. Astfel, Scala Statutului Socio-economic Kuppuswamy include 3 arii de evaluare: scorul educational, scorul occupational și venitul. S-a demonstrat că veniturile joase, și nu instruirea joasă, sunt variabile ale SES care se asociază cu factori de risc cardiovascular și evenimente cardiovasculare severe [189, 190]. Într-o lucrare mai nouă, s-a stabilit că în LES statutul socio-economic afectează consecințele bolii [190]. Se consideră argumentat cum că, concomitent cu morbiditatea și dizabilitatea, și statutul socio-economic este o determinantă a sănătății.

Am constatat că după emiterea Scalei SES de Kuppuswamy [33], date sugestive pentru scala de definire a statutului socio-economic, au fost propuse și de Sule S. și Petri M. [191]. Reieșind din datele prezentate de autori, a fost calculat scorul total și ulterior s-au întocmit clasele socio-economice: înaltă, înaltă-medie, medie-joasă, joasă-medie, și joasă. Astfel, stratificarea subiecților în cadrul studiului poate aduce contribuții la evaluarea statutului social economic al pacienților vizati.

Evidențele actuale atestă definiția dizabilității fiind o stare fizică, mentală, cognitivă sau de dezvoltare care afectează, interferează sau limitează capacitatea unei persoane de a se angaja în

anumite sarcini sau acțiuni ori participarea la activități și interacțiuni tipice zilnice (Disability Meaning in the Cambridge English Dictionary). Analiza literaturii a pus în evidență că dizabilitatea este un parametru ce se pretează la discuții atât pentru medici, cât și pentru pacienți, pe de o parte, totodată are impact asupra sistemului de sănătate. Din motive că lupusul implică persoanele la vârstă aptă de lucru, preponderent femeile, am fost interesați să analizăm nu numai frecvența dar și criteriile pentru dizabilitate în lupus din mai multe surse. Pentru stabilirea dizabilității în Republica Moldova au fost elaborate și aplicate deficiențele funcționale și structurale ale lupusului: ușoare, medii, accentuate, severe și absolute cu descrierea semnelor. Am analizat cu mare atenție lucrările referitor la dizabilitatea în lupus din Marea Britanie și România [192]. Rezultatele acestor publicații presupun că criteriile au la bază modelul repetitiv ce presupun valorizarea semnelor, pe când parametrii moderni au la bază modele cumulative, ce presupun valorizarea inovației prin preluarea elementelor din ambele modele. Prin faptul că grupurile de lucru mixte strădie asupra ajustării criteriilor bolilor la standardele internaționale am luat drept model setul compus din trei grupuri de criterii așa ca: constituționale (prin prezența a 2 din 4 criterii), sisteme și organe afectate (2 din 7) și limitările funcționale pentru dizabilitatea în lupus (prezența unui din 3 criterii) inclus Lista 14.02 din SUA [193, 210]. În aceeași ordine de idei pentru a considera pacientul cu dizabilitate sunt necesare 5 criterii (2 constituționale, 2 organice și 1 funcțional). În explicația despre criterii se stipulează că este posibil ca lupusul să afecteze sever un singur organ așa ca rinichii, dar nu sunt afectate alte organe, în acest caz nu sunt respectate criteriile medicale. Dacă pacientul este în stare să se îngrijească pe sine, să facă menaj în casa, cumpărături pentru necesitățile cotidiene și să mențină viața socială, și nu sunt probleme mentale care limitează activitatea profesională, atunci nu se intrunesc criteriile funcționale de limitare.

În ultimele decenii, cu îmbunătățirea speranței de viață pentru pacienții cu lupus eritematos sistemic, relația dintre sprijinul social și sănătatea populației a primit o atenție considerabilă în medicina comportamentală și în psihologia sănătății. Am analizat lucrarea care a revizuit studiile de cercetare care au investigat în mod specific sprijinul social perceput în legătură cu rezultatele pacienților cu LES (calitatea vieții, activitatea bolii și lezarea organică). Începând cu o abordare descriptivă a sprijinului social perceput de pacienții cu lupus, sunt prezentate dovezile cercetării privind impactul asistenței sociale asupra sănătății. Aceste studii demonstrează că luarea în considerare a sprijinului social este esențială în prezicerea activității bolii, a leziunilor organice și a calității vieții (atât componente fizice cât și psihologice), deși modalitățile precise în care suportul social contribuie la sănătate nu sunt încă înțelese complet. Discutând rezultatele, autorii oferă câteva sugestii care ar putea ghida cercetările ulterioare în acest domeniu. În cele din urmă, sunt discutate implicațiile clinice și non-clinice ale constatărilor [177]. Ulterior același autori au concretizat că studiile anterioare au arătat că sprijinul social perceput are un rol important în

îmbunătățirea calității vieții pacientului. Am analizat o lucrare pentru a testa două modele alternative care explică relația dintre sprijinul social (pozitiv și problematic) și două dimensiuni ale calității vieții: legate de sănătate (HR-QOL) și non-relate la sănătate (NHR-QOL). S-a demonstrat că sprijinul pozitiv reduce stresul, în timp ce suportul problematic ar crește stresul. Și dacă efectul de sprijin asupra calității vieții ar fi moderat de experiența stresului în faptul că persoanele mai stresate ar avea efecte mai puternice. În concluzie aceste constatări ajută la explicarea relației complexe dintre sprijinul social, stresul și calitatea vieții la pacienții cu lupus [176]. De altfel instrumentele clinice au fost validate pentru evaluarea atât a CV, cât și a suportului social [195].

Am analizat lucrări ce au vizat relațiile interpersonale în diferite țări, astfel, s-a demonstrat că lupusul are impact negativ asupra calității vieții, afectând în mod disproporționat femeile și minoritățile etnice din Regatul Unit, cum reflectă experiențele lor sociale și interpersonale, în contextul etnicității lor și al influențelor culturale percepute. Rezultatele unui studiu calitativ au arătat că boala, funcția și emoția au fost experimentate ca interdependente, iar problemele psihosociale au fost o trăsătură puternică în evoluția bolii. Preocupările privind imaginea corporală, dificultățile de menținere a rolurilor și opiniile percepute ale altora, au declanșat jena și retragerea, influențând negativ funcțiile și relațiile sociale. Se pare interesant, referințele explicite la etnie și cultură au fost minime, sugerând că, pentru aceste femei, trăsăturile cheie ale experienței au avut tendința de a reflecta cele ale altor grupuri cu lupus. Aceste constatări presupun abordare integrată, biopsihosocială și multidisciplinară a furnizării de servicii medicale în acest domeniu [196].

Un studiu mai vechi a dat valorile ISEL la pacienții cu lupus: evaluarea a fost cu nivel de 7,1, disponibilitatea 7,8 și de notat că suportul tangibil a fost estimate la 8,7 versus 8,3 puncte, considerate înalte în loturile compliant și noncompliant, respectiv ($p=0,04$) prezentat de grupul de cercetători LUMINA [183].

Pentru examinarea literaturii ample am analizat satisfacția pacienților oglindită în publicațiile noi. Astfel, datele din studiul Neelufar Mozaffarian, 2016 au demonstrat că există niveluri substanțiale atât de nemulțumire raportată de medic cât și de pacient în controlul lupusului în SUA. Circa 20% dintre reumatologi și 25% dintre pacienți au fost nemulțumiți de nivelul actual al controlului bolii, conform unui studiu anterior, în care 79,0% dintre medici și 73,3% dintre pacienți au raportat satisfacție pentru tratament. Pentru reumatologi și pacienții lor nemulțumirea față de controlul bolii a fost asociată cu severitatea bolii, activitatea bolii (lipsa remisiunii), precum și simptomele articulare, durerea, erupția malară, depresia, anxietatea și oboseala. Pentru pacienții cu lupus nefrită 33% dintre nefrologi și 25% dintre pacienți au fost nemulțumiți; asociată cu severitatea bolii și a diferitelor semne și simptome ale ei [197].

Bunăstarea subiectivă contribuie la sănătatea fizică și mintală. Acesta este un obiectiv major al noului cadru al politicii de sănătate a Organizației Mondiale a Sănătății, "Sănătatea 2020". OMS recomandă evaluarea concurentă a cel puțin trei scale de măsurare SWB auto-raportate, inclusiv evaluarea pentru sensibilitatea de gen sau culturală. O parte componentă a evaluării pacientului cu boală cronică, inclusiv cu lupus, este estimarea stării de bine și CV, care s-au reliefat în rezultatele grupului de studiu, ce au presupus că evaluarea bunăstării prin (Starea de Bine Globală –GWB (Global Well Being) calității vieții și GWB trebuie să constituie o parte necesară a fiecărei consultații medicale pentru a diminua impactul social și profesional al bolii. Ulterior pasibil va conduce la facilitarea și planificarea îngrijirii pacienților, abordarea holistică, precum și reducerea depărtării dintre un medic și un pacient [198, 199]. LES comportă o povară semnificativă atât asupra pacienților, cât și asupra întregii societăți [203, 204]. Dovezile științifice din ultimele decenii au demonstrat, că boala necontrolată și complicațiile ei sunt responsabile pentru majoritatea rezultatelor negative sau, mai bine zis, de consecințele suportate de pacienții cu lupus [161]. Pacienții cu LES activ au manifestări multiple, de altfel la unii pacienți în cursul bolii se dezvoltă osteoporoza sau sindromul antifosfolipidic. În plus, artrita, implicarea organelor interne poate deveni o mai mare preocupare atunci când se analizează prognosticul pacienților cu LES, când este afectat cordul, plămânii, vasele sanguine, rinichii sau sistemul nervos. Per total, manifestările clinice pot contribui la o reducere substanțială a calității vieții relatată la sănătate – HRQoL [205]. Analiza rezultatelor a demonstrat că doar prin intermediul unor măsurări clinice nu este posibil să se evalueze multe dintre simptomele și efectele tratamentului indicat pacienților cu LES [74]. Cu toate acestea, au trecut câțiva ani de la această revizuire și într-o actualizare mai nouă există o analiză a literaturii care identifică concepte relevante pentru aplicare și ajustarea măsurărilor existente pentru evaluarea lor. În special, nu au fost identificate măsuri specifice anumitor boli ale stării de sănătate sau a handicapului la acel moment. O înțelegere a simptomelor și a impactului acestora asupra vieții de zi cu zi a pacienților, a sarcinii economice și a măsurărilor de consecințe/ rezultate relatate la pacient – PRO disponibile, va ajuta cercetătorii și medicii la evaluarea eficacității și a impactului intervențiilor în cadrul lupusului. Lupusul este asociat cu o povară economică substanțială prin costurile directe pacient/an, dar și cele indirecte [180].

Lupusul eritematos sistemic comporta o povara semnificativa atât asupra pacientilor, cât și asupra întregii societati. Dovezile științifice din ultimele decenii au demonstrat, ca boala necontrolata și complicatiile ei sunt responsablle pentru majoritatea rezultatelor negative sau consecintele suportate de pacientii cu lupus. LES este asociat cu o povara economica substanțială prin costurile directe pacient/an apreciate în limite ce variaza de la 3.735 la 14.410 \$ SUA. Factorii de decizie În asistenta medicala recunosc importanta de a include, de asemenea, rolul pacientului în studiile clinice, prin utilizarea masurărilor validate și fiabile ca rezultate sau consecințe raportate

de pacient. S-a constatat ca oboseala și durerea au fost identificate ca fiind doua dintre cele mai importante și frecvente simptome invocate de bolnavii lupici. Lupusul rămâne o afecțiune asociată cu necesități mari nesatisfăcute și povară considerabilă pentru pacienți și a evidențiat ca măsurile existente așa ca și calitatea vieții, semnele, simptomele LES și productivitatea muncii au demonstrat un conținut adecvat și sunt psihometric potrivite pentru o populație de pacienți cu LES. În rezultat a fost propus conceptul de evaluare pluridimensională a pacientului cu lupus.

1.9. Aspecte metodologice în estimarea costurilor determinate de boală la pacienții cu lupus eritematos sistemic

Un studiu amplu include costurile directe, indirecte și intangibile asociate cu boala. Costurile directe reprezintă costurile de oportunitate ale tuturor tipurilor de resurse utilizate pentru tratarea unei boli. Acestea includ, de obicei, costurile directe medicale și nemedicale. Costurile directe medicale se referă la tratament, inclusiv costurile asociate cu diagnosticul, tratamentul, îngrijirea continuă, serviciile de urgență și reabilitare, în timp ce costurile directe nemedicale se referă la costurile pentru pacienți și familiile lor, care sunt asociate în mod direct cu o boală, dar care nu sunt de natură medicală, inclusiv costurile de transport, pentru cheltuielile de uz casnic special și de îngrijire informală.

Costurile directe medicale, costurile indirecte, din cauza absenteismului, și a dizabilității pe termen scurt la pacienții cu LES au fost estimate la 21.499 \$, 3.824 \$ și, respectiv, 2.474 \$ comparativ cu 8.008 \$, 4.430 \$ și, respectiv, 1.169 \$ – la persoanele fără LES. Predictorii costurilor în LES se referă la factorii determinanți independenți ai costurilor directe sau indirecte mari – tulburări de sănătate fizică sau mentală, vârstă tânără, activitate înaltă a bolii, precum și lezări, care toate s-au dovedit în mod constant a fi asociate cu costuri directe ridicate. Starea precară de sănătate fizică sau mentală, suportul social redus, nivelul de educație jos, șomajul, precum și activitatea înaltă a bolii au fost asociate cu costuri indirecte ridicate. Vechimea mare a bolii s-a dovedit a fi asociată cu costuri directe ridicate [103, 157].

Costurile intangibile se referă la durere, starea psihologică, disconfortul, anxietatea/depresia și stresul legat de o boală sau tratament. Ele sunt foarte dificil de cuantificat în termeni monetari, de aceea, ele sunt de obicei omise din studiile de costuri ale bolii sau prezentate prin prisma calității vieții. Un studiu publicat în 2015 a estimat asupra 109 pacienți cu lupus activ din Canada și a notat costuri directe pe durata de 2 ani de 22.633 \$ la pacienții având cel puțin o acutizare vs 11.113 \$ SUA – la cei fără acutizare. Costul mediu al unei acutizări adiționale severe s-a estimat la 5.848 \$ SUA pentru 2 ani. Raportul dintre costurile indirecte/directe a fost cel mai înalt constatat – 4.51. În general, costurile de îngrijire în staționar au reprezentat cea mai mare parte a costurilor directe, ceea ce sugerează că cel puțin de la 17 % până la 56 % din costurile directe anuale au fost suportate sub 27 % de populație. Mai mult decât atât, estimările costurilor indirecte sunt cele mai susceptibile

de a fi subestimate, deoarece studiile rareori iau în considerare pierderile de productivitate suferite de persoanele neplătite care îngrijesc pacienții cu o boală cronică așa ca lupusul [200]. În concluzia studiului s-a stipulat că costurile directe pentru îngrijiri de sănătate la pacienții cu LES în Canada sunt influențate de severitatea bolii, tipul și frecvența exacerbării. Un alt indice cu impact asupra costurilor este pacientul asigurat/neasigurat și angajat/neangajat. În 2015 au fost publicate rezultatele unui studiu în Europa – LUCIE (LUpus Erythematosus Cost of Care In Europe), multicentric retrospectiv și observațional con dus în 5 țări (Franța, Germania, Italia, Spania și Marea Britanie) în 31 centre cu înrolarea a 427 pacienți consecutivi cu lupus veridic, ce respectă criteriile de includere în studiu pe durata de 2 ani [160].

Costurile directe în ambele grupuri au constituit 3.693 vs cu interval variațional pe țări de la 2.513 până la 4.833 \$ SUA în cele 5 țări. Medicația (1880), internările (981), teste de investigație imagistică și de laborator (472), vizite la specialiști (359), reprezintă 50,9; 26,6; 12,8 și 9,9 %, respectiv, din costurile anuale totale. Am constatat că 92,7 % pacienți au administrat GCS, 75,6 % – antimalarice; 72,6 – citostatice; 24,1 –AINS, 10,3 % – biologice și 60,4 % – antiosteoporotice. Costul mediu anual pentru medicamente destinate pacienților cu lupus sever a fost de 2 ori mai mare, decât al celor cu lupus non-sever. Rezultatele au relatat că pe durata studiului 43,1 % subiecți au fost internați și 22,5 % au beneficiat de staționar de zi, costurile pentru lupus sever și non-sever fiind 1.247 vs 718 euro, respectiv [201].

Pe perioada studiului pacienții au fost consultați de reumatolog în 70,7 %, internist – 37,7; oftalmolog – 34,9; nefrolog – 14,8 și dermatolog în 13,6 % cazuri. De notat că 65,8% au făcut teste imagistice și 18,3 % – biopsie. Predictorii majorării costurilor au fost exacerbările, constituind 35,0% din costuri sau suplimentar 399 euro per/acutizare [162, 202].

În concluzia studiului Doria A. (2011) a notificat cum că costurile anuale directe în 5 țări europene – Germania, Marea Britanie, Franța, Italia și Spania au constituit în medie 3.483 euro. În SUA costurile directe s-au estimat a fi de 2,8–4 ori mai înalte (9.834–14.873 euro la cursul valutar din anul 2009). Costurile medicației au fost de la 247 la 2527 euro. În final studiul LUCIE, conform rezultatelor obținute și compararea cu alte studii, deduce că costurile sunt racordate cu severitatea și activitatea bolii, astfel că prevenirea eficientă a exacerbărilor ar putea diminua costurile.

2.0. Consemnări asupra instruirii pacienților cu LES

În mai multe studii nivelul de educație al persoanelor cu LES a servit ca predicție a consecințelor bolii. Un număr mai mare de ani de învățământ poate îmbunătăți rezultatele prin creșterea înțelegerii medicale, încrederea în capacitatea medicului de a gestiona o boala cronică sau capacitatea de a comunica și de auto-avocat eficient în interacțiunile pacient-medic. Într-un studiu de LES multicentric nivelul inferior de auto-eficacitate pentru managementul bolii (credința

că are capacitatea de a controla boala), mai puțin sprijin social și vârstă mai tânără la diagnostic au fost asociate cu activitatea bolii mai mare și cu o lezare cumulativă de organe mai importantă. Conform datelor parvenite din Statele Unite ale Americii, cauzele de decese legate de LES în intervalul 1994–1997 după Ward (2004) s-au asociat cu mai puțini ani de învățământ. Fără a fi surprinzător, nivelul educațional inferior a fost asociat cu efecte adverse asupra sarcinii în LES, demonstrate în cohortă [183]. Instrumentul de Evaluare a Nevoilor Educaționale (Educational Needs Assessment Tool - ENAT) a fost dezvoltat în Marea Britanie pentru a aprecia sistematic necesitățile de instruire a pacienților cu afecțiuni reumatologice.

Pentru a descrie nevoile educaționale ale pacienților olandezi cu lupus eritematos sistemic chestionarul a fost trimis la un eșantion aleatoriu de 244 de pacienți ambulatoriu cu LES ce constă din 39 de articole pe șapte domenii. Scorurile domeniului ENAT au variat de la 0-16 la 0-28 (scorul mai ridicat este egal cu nevoile educaționale mai mari) în funcție de numărul de itemi din domeniu. Scorul mediu (% din scorul maxim) a fost de 56%, 62% pentru măsurile de auto-ajutorare, 60% pentru procesul bolii, 58% - sentimente, 56% - tratamente, 50% - mișcare, 49% - sisteme de susținere și 46% pentru gestionarea durerii. În concluzie, pacienții cu LES au demonstrat nevoi educaționale substanțiale, în special în domeniile: "Măsurile de auto-ajutorare", "Proces de boală" și "Sentimente" [206].

Este foarte important pentru medici, alți prestatori de servicii medicale să consulte literatura de specialitate pentru a acorda instruire contemporană atât la pacienții cu LESa, cât și LESp [207]. LES cu debut juvenil se prezintă cel mai frecvent în timpul adolescenței, perioadă cu schimbări rapide fizice, emoționale și sociale. Pentru adolescenții diagnosticați cu SLE, combaterea unei boli cronice poate compromite realizarea unor "sarcini" adecvate dezvoltării care includ o autonomie sporită, o investiție mai mare în relațiile sociale și preocuparea față de acceptarea de la egal. Totodată, gestionarea regimurilor medicale și a vizitelor la medic poate perpetua dependența de adulți într-un moment în care se dorește creșterea autonomiei. Simptomele care afectează aspectul (cum ar fi erupțiile cutanate, căderea părului și creșterea în greutate) pot provoca izolare socială. Răspunsurile psiho-sociale la boli cronice pot, la rândul lor, să aibă un impact negativ asupra utilizării asistenței medicale și asupra aderenței la regimuri medicale complicate.

În cele din urmă, o altă linie de cercetare a demonstrat că procesele biologice (de exemplu, severitatea bolii) mediază rezultatele de sănătate a bolilor, inclusiv calitatea vieții. În mod specific, intervențiile care îmbunătățesc adaptarea și ajustarea bolii pot fi, de asemenea, afectate severitatea bolii și rezultatele funcționale.

Programele de intervenție care sunt furnizate prin intermediul tehnologiei interactive au avantajul de a oferi tratamente pentru pacienți. Multe cercetări s-au efectuat privind tehnologia electronică pe adulți. Studiile controlate randomizate pentru evaluarea intervențiilor pe Internet

pentru populațiile pediatrice presupun o promisiune specială pentru diferitele condiții legate de sănătate. Un alt scop al acestei investigații a fost de a examina eficacitatea unei intervenții cognitiv-comportamentale care a fost administrată prin intermediul tehnologiei bazate pe computer la adolescenții cu lupus și îngrijitorii lor.

A fost administrat chestionarul pentru durerea McGill - forma scurtă pentru a evalua intensitatea durerii. Sistemul de evaluare a comportamentului pentru copii (evaluarea comportamentului și a percepției de sine pentru copii (Behavior Assessment System for Children - BASC) a fost ales ca măsură de adaptare și ca caracteristici psihometrice excelente. În cadrul analizelor s-au folosit scorurile indexului de internalizare, externalizare și comportament adaptiv. Evaluarea afectelor pozitive și negative (Positive and Negative Affect Schedule (PANAS-X) este concepută pentru a măsura factorii de ordine mai mari și inferiori, asociați cu structura de afectare, afectivitate pozitivă și afectivitate negativă.

Rezultatele analizei primare au comparat grupul cu terapia comportamentală cognitivă, grupul cu educație și grupul de control fără contact la post-testare au arătat că grupurile nu au prezentat o îmbunătățire generală semnificativă comparativ cu grupul de control fără contact. Analizele secundare au arătat că performanța lotului numai educație a fost oarecum mai bună, decât grupul de control fără contact la urmărirea de trei luni și la urmărirea de șase luni, în care nivelul de semnificație statistică a scăzut sub 0,25. Analizele modificărilor de la momentul inițial până la post-testare sugerează că modelele de schimbare a comportamentelor de coping au fost semnificativ diferite între cele trei loturi de tratament. În mod specific, creșterile în dimensiune "suprapuneri de comportament" și "activități de creștere a comportamentului" au fost semnificativ mai mari în rândul participanților la grupul cu educație, comparativ cu grupul de control fără contact. Astfel, s-a demonstrat că există o nevoie critică pentru programe de intervenție noi și eficiente care vizează ajustarea psihosocială în rândul tinerilor cu boli cronice. Mai mult decât atât, intervențiile care depășesc barierele zonelor insuficient deservite se află într-o lipsă critică. Prezentarea computerizată a intervenției furnizate în acest studiu clinic este ușor administrată la domiciliu, ceea ce îl face rentabil. Deși recrutarea participanților a fost o provocare, odată înscrisă, niciun participant nu a fost pierdut pe durata urmăririi, oferind suport suplimentar pentru fezabilitatea acestui model de furnizare a serviciilor [208].

Pacienții ce suportă lupus trebuie să dețină un nivel satisfăcător de cunoaștere a bolii, în general ca boală, semnele acutizării, metodele de prevenție, dieta, rolul exercițiilor fizice și protecției solare, programarea la medic, să reflecte asupra complicațiilor și să învețe să trăiască cu lupusul.

Fundatia Lupus America este singura forță națională dedicată rezolvării misterului lupusului, una dintre cele mai cruciale, mai imprevizibile și devastatoare, oferind în același timp sprijin pentru cei care suferă de impactul său brutal. Misiunea fundației este de a îmbunătăți calitatea

vieții pentru toți oamenii afectați de lupus prin programe de cercetare, educație, sprijin și susținere. Pentru a atinge obiectivele propuse fundația strânge fonduri, fiind o organizație caritabilă cu statut de scutire de impozite este evaluată de organizațiile majore de supraveghere a carității. Ofițerii, consilierii și personalul Fundației au stabilit obiective și agende pentru a răspunde provocărilor cele mai urgente în domeniul cercetării și tratării lupusului. Fundația a organizat training-uri de instruire pentru pacienții nou diagnosticați. Deasemenea fundația a elaborat materiale educaționale pentru pacienții cu lupus și le diseminează pretutindeni [209].

Colegiul American de Reumatologie la 15.08 2016 a anunțat că toți pacienții cu lupus pot obține instruire, consiliere și suport. Pacienții cu activitate crescută a bolii, complicații sau efectele adverse ale tratamentului trebuie să fie referiți la reumatolog. Pentru a optimiza tratamentul, este important ca un reumatolog să colaboreze îndeaproape cu medicul de familie al pacientului pentru a îmbunătăți serviciile de îngrijire, precum și de prevenție. Deasemenea pacientul trebuie să dispună de orar de vizite la medic [74]. Persoanele cu lupus trebuie să primească îngrijire medicală, îngrijire preventive, educație și informație ca și WED, imagini, videofilme [211].

Concluzii la capitolul Revista literaturii.

1. În urma analizei literaturii conchidem că lupusul eritematos sistemic este o maladie autoimună sistemică, de etiologie neidentificată, iar patogenia este în cercetare. Manifestările lupusului sunt diverse, astfel în procesul pathologic se pot implica organe și sisteme cu grad diferit de lezare. Datele epidemiologice din Republica Moldova pentru anul 2016 au punctat o incidență de 2,6 cazuri la 100.000 de locuitori și o prevalență de 21,2 cazuri la 100.000 de locuitori.
2. Abordarea complexă a pacienților cu LES presupune aplicarea unui set de criterii de clasificare atât clinice, cât și de laborator (SLICC, 2012) cu scopul de a identifica cazul de LES.
3. Biomarkerii noi se clasifică în grupuri: biomarkeri pentru susceptibilitate, diagnostic, activitate sau acutizare și specific organelor afectate.
4. Evaluarea complexă a pacienților cu LES, conform recomandărilor EULAR, prevede aplicarea instrumentelor clinice validate, iar pentru comorbidități și complianța la tratament au fost propuse și validate ICC și Morisky.
5. Manifestările lupusului cu debut în copilărie și la adult au particularități prin activitate la inițierea bolii mai mare la cei cu debutul LES pediatric.
6. Evaluarea multidimensională a pacienților cu lupus include studierea SES, prin punctarea efectelor sale asupra activității bolii, indicelui de leziune organică, calității vieții- principalii piloni ale monitorizării bolii, dar și evaluarea metabolismului osos, instalarea trombozelor precum și supraviețuirea în dinamică a pacienților cu LES.
7. Reflecțiile asupra cheltuielilor atât din asigurări, cât și din veniturile pacienților au relevat costuri înalte suportate de pacienții cu lupus, mai cu seamă cele indirecte sau din spitalizări, ceea ce

impune elaborarea unui management corect în cadrul acestei patologii.

8. Analiza literaturii ce ține de domeniul reumatologiei nu a identificat studii asupra lupusului eritematos systemic abordat prin cele 3 dimensiuni de sport - clinică, socială și economică ceea, evidență ce ne-a motivat în realizarea acestui studiu.

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

2.1. Caracteristica lotului de studiu: grupul de cercetare și control, etapele și designul

Lotul selectat a fost evaluat conform protocolului de cercetări prezentat schematic pe design-ul studiului (Figura 2.1), 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 4 sau mai multe criterii de clasificare ale LES SLICC, 2012
- Obținerea acordului informat al pacientului

Criteriile de excludere

- Refuzul pacientului
- Alte maladii ale țesutului conjunctiv
- Maladii Lupus-like

Anchetarea s-a efectuat conform unui chestionar elaborat de noi, aprobat de Comitetul de etică a USMF "Nicolae Testemițanu" sub numărul 78 în data 08.06.2017, care a fixat datele despre vârsta pacienților la momentul vizitei și la debutul bolii, durata manifestărilor malade, predispoziția ereditară și factorii de mediu nociv. Au fost interceptați factorii care ar fi putut favoriza patologia sistemică. De asemenea, s-a realizat evaluarea pe mai multe dimensiuni a impactul social al bolii prin determinarea situației profesionale prezente și în trecut a pacienților, notarea nivelului de studii și veniturile acestora (Anexa 1).

Examenul clinic s-a efectuat la momentul vizitei și a inclus evaluarea-standard a pacienților, pe organe și sisteme, după metodele utilizate în reumatologie [8,14,17].

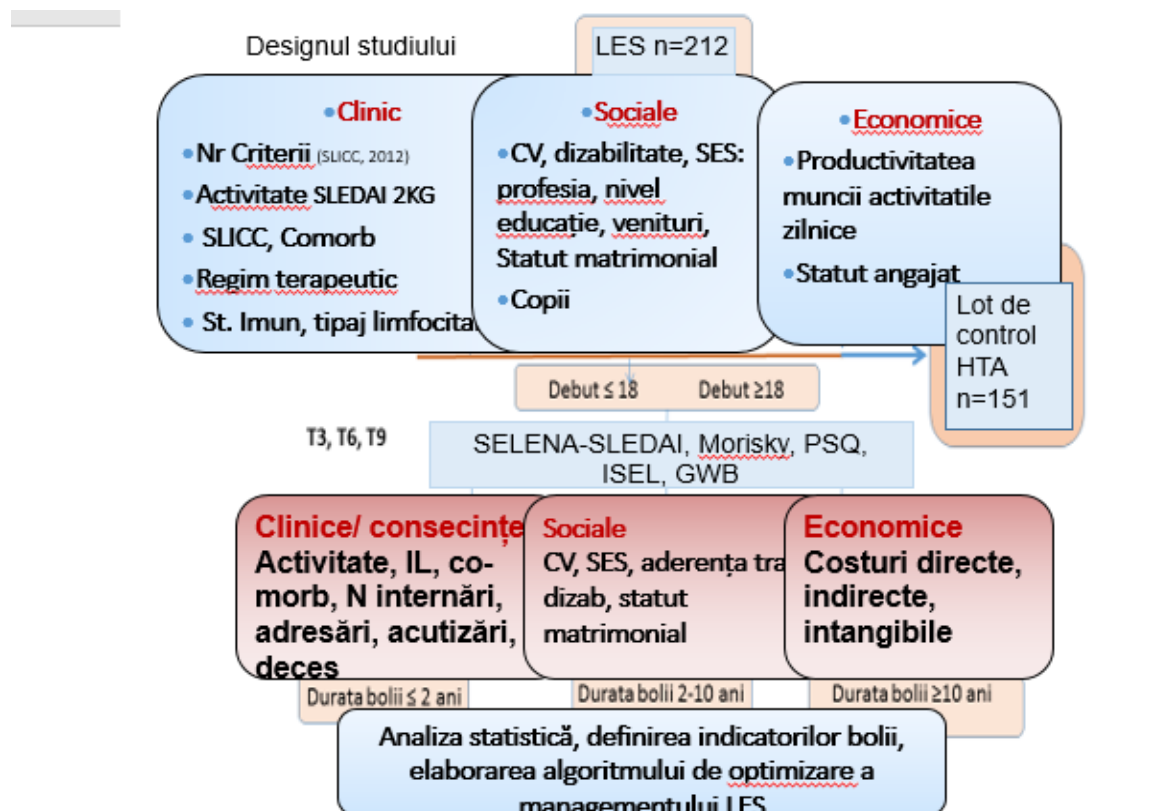


Figura 2.1. Design-ul studiului

2.2 Metode generale și speciale de examinare ale pacienților investigați:

Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării am realizat un studiu descriptiv, de caz-control și de cohortă.

1. *Studiul descriptiv*, după volumul eșantionului integral pentru a descrie evoluția incidenței, prevalenței, dizabilității și mortalității pacienților cu lupus eritematos sistemic.

2. *Studiul de caz-control*

Volumul eșantionului este apreciat prin aplicarea formulei respective:

unde:

P_0 = Proporția de pacienți cu lupus eritematos sistemic în Europa și în Republica Moldova, conform datelor bibliografice [Cervera R. 2012], constituie 40.0% ($P_0=0.40$).

P_1 = Proporția pacienților cu lupus eritematos sistemic în lotul de cercetare este apreciată prin următoarea formula: $P_1 = P_0RP / [1 + P_0(RP - 1)]$, unde RP se specifică de cercetător și este egal cu 2. $P_1 = 0.57$

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.485$$

Z_α – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_\alpha = 1.96$

Z_β – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 80.0, atunci coeficientul $Z_\beta = 0.84$

f = Proporția subiecților care ar putea să abandoneze studiului din motive diferite q
 $= 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă am obținut următoarele calcule pentru a obține lotul de cercetare de circa 200 pacienți cu lupus eritematos sistemic.

3. Studiul de cohortă

Numărul necesar de unități de cercetare este apreciat în baza formulei respective:

unde:

P_0 - Conform datelor bibliografice [6] cota pacienților cu LES care sunt satisfăcuți de calitatea vieții constituie în mediu 30,0% ($P_0=0,30$).

P_1 - Presupunem, că în lotul de cercetare (pacienți care vor fi incluși în Program de Școlarizarea pacientului cu LES) valoarea vor fi de 50,0% ($P_1=0,50$).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,40$$

$Z\alpha$ – valoarea tabelară. Pentru semnificație statistică rezultatelor de 95.0% coeficientul $Z\alpha = 1.96$

$Z\beta$ – valoarea tabelară. Pentru puterea statistică a comparației de 80.0% coeficientul $Z\beta = 0.84$

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

Introducând datele în formula, am obținut

Pentru cercetare au fost create două loturi: lotul de cercetare L1 includ nu mai puțin de 105 de respondenți cu lupus eritematos sistemic și care vor fi incluși în Programul de Școlarizarea pacientului cu lupus eritematos sistemic și lotul de control L0 va include nu mai puțin de 105 de respondenți cu LES care nu vor fi incluși în Programul de Școlarizare a pacientului cu lupus eritematos sistemic. Respondenții din ambele loturi au fost supravegheați (2014-2018).

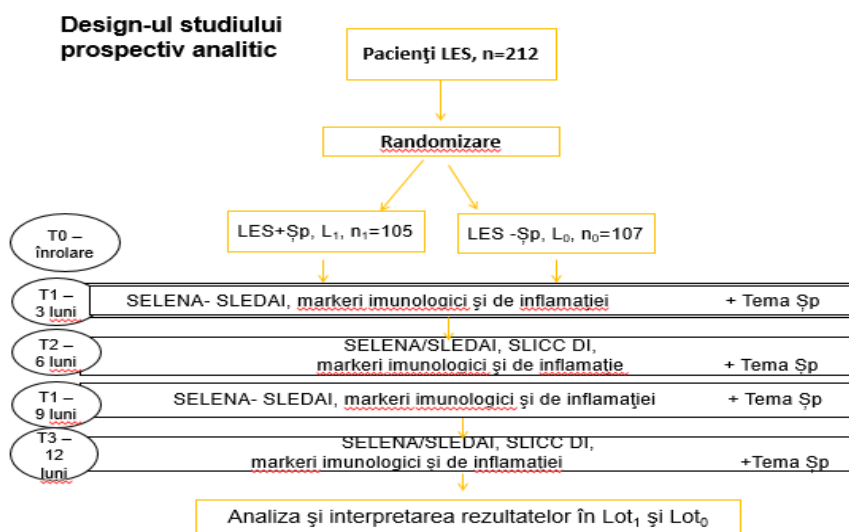


Figura 2.2 Design-ul studiului prospectiv

Metode de analiză matematică

Concludența diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați va fi estimată folosind criteriul t-Student.

Metoda de analiză discriminatorie (AD) este una din oportunitățile matematice de identificarea 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 :

$$F_j = \sum A_{ij} * X_i + b_j, \text{ unde}$$

j – semnifică numărul funcției discriminante (de la 1 la k);

i – numărul componistic al vectorului X (de la 1 la n)

n – cifra componentelor constituante ale vectorului X

A_{ij} – coeficientul ponderal

B_j – constante libere.

Observația se va referi la lotul de pacienți, valoarea funcției pentru care o să fie mai mare. 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 de noi, care include date demografice, vârsta, sexul, vechimea bolii, predispoziția eredocolaterală, prezența factorilor de risc, tratamentul administrat, cât și despre starea generală a pacientului.

Examenul clinic a inclus evaluarea standard a organelor și sistemelor pacientului reumatologic.

Antropometria a presupus aprecierea taliei (h), masei corporale (m). Prin determinarea indicelui masei corporale (IMC) conform Quetelet s-a stabilit gradul de obezitate, începând de la valoarea $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

2. 3. Suportul imunologic și imunofenotiparea în cercetarea realizată

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) – rata la care sedimentează hematiile dintr-o probă de sânge cu anticoagulant într-o oră, s-a apreciat prin metoda Westergren. Hemograma și numărul de trombocite prin metoda automat la analizatorul hematologic Abacus Junior.

Glicemia matinală a jeun a fost apreciată prin metoda de glicooxidare (diabetul zaharat se diagnostica la glicemia a jeun $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$).

Aprecierea funcției renale: ureea, creatinina prin metoda enzimatică colorimetrică ulterior s-au calculat conform formulei cu rata filtrării glomerulare. Analiza generală a urinei, proteinuria diurnă (24h) s-a determinat prin metoda turbidimetrică.

Spectrul lipidic a inclus aprecierea colesterolului total (metoda enzimo-fotometrică); a titrelor de lipoproteine cu densitate joasă - LDL (calculare după formula Friedewald); de lipoproteine cu densitate înaltă - HDL și nivelul trigliceridelor (metoda de fotometrie enzimatică).

Complexele imune circulante au fost titrate prin reacția de precipitare în soluție de polietilenglicol 3,75%, majorată s-a considerat valoarea lor de peste 100 Un d.o. (Grinevici Iu. A., 1987). Proteina C reactivă și Factorul reumatoid s-a determinat prin testul de aglutinare cu latex.

Autoanticorpii ANA au fost dozați prin metode de imunofluorescență indirectă, anti ADN-ELISA, anti CL IgG – CL IgM, anticuagulantul lupic – prin precipitarea crioglobulinelor la 4°C, spectrul de anticorpi specifici LES – anti Sm, Anti Ro, Anti La, complementul și fracțiile C3, C4 – prin EIA – metoda imunotestului enzimatic.

Totodată, ne-am dorit să analizăm tipajul limfocitar cunoscând că hiperexpresia CD40 ligand este hipo modulată de CD40 prin intermediul altor proteine transmembranoase așa ca CD4, CD8. Cu cine se corelează și ce subtip de lupus poate fi partiționat pentru tratamentul personalizat? Unul din obiectivele noastre este de a elucidă mecanismul defectului intrinsec al T și B limfocitelor și răspunsul la întrebarea dacă este interacțiunea dintre CD40 și ligandul său - CD40L, important pentru producerea de autoanticorpi patogeni în lupusul eritematos sistemic? Expresia CD40L și a reglementării sale este defectuoasă în celulele T ale lupusului? Sunt celulele B ale lupusului sistemic dependente de semnalele transmise de CD40 sau sunt autonome? Producerea varietății patologice a autoanticorpilor antinucleari în LES este realizată de celulele B și conduse de T helper (Th), celule predominante la pacienții cu nefrită lupică activă. Dar la subiecții cu statut de activitate lupică joasă sau pacienții aflați în remisie cum se comportă aceste celule?

Citometria în flux este o tehnică pentru măsurarea rapidă, efectuată asupra particulelor sau celulelor aflate în suspensie și trecute, una câte una, prin dreptul unei sistem de detecție. În forma sa cea mai simplă, un aparat de citometrie în flux este o combinație a unui sistem fluidic de furnizare a probelor, un spectrofluorimetru și un fotometru de dispersie a luminii. În camera de măsurare, celulele sunt aduse una câte una unui fascicul laser ce stimulează emisia și dispersia luminii. Prin analiza comparativă a datelor furnizate prin evaluarea citometrică a suspensiilor celulare mixte aparținând persoanelor sănătoase, față de datele colectate de la pacienți cu diverse patologii, se pot contura profile fenotipice celulare și moleculare asociate unor patologii și reflectând modificări moleculare/funcționale particulare, cu relevanță clinică majoră. De asemenea, în cercetarea biomedicală, cumularea datelor de citometrie în flux cu cele de imagistică/microscopie și cu bioinformatica multiparametrică deschide un teren favorabil medicinei preventive. Ca principale aplicații se conturează predicția terapie-dependentă a evoluției

bolii pentru fiecare pacient în parte (medicină personalizată) și identificarea unor noi ținte terapeutice în cercetarea farmaceutică.

Doza cumulativă de glucocorticosteroizi (GCS) este doza de prednisolon sau metilprednisolon administrată per os pe durata unui an, inclusiv puls terapia și aceasta s-a considerat joasă – până la 5 g, medie – cea între 5-15 g și înaltă – cea de peste 15 g de glucocorticosteroizi.

2.4 Fiabilitatea instrumentelor clinice utilizate

Activitatea bolii a fost apreciată conform instrumentelor clinice specifice:

Parametrii clinici au inclus evaluarea constituțională, a tegumentelor, ochilor, țesutului reticulo-endotelial și a sistemelor: respirator, cardio-vascular, gastrointestinal, neuromuscular și articular. Măsurările de laborator includ: hematocritul, formula leucocitară, VSH, creatinina serică sau clearance-ul creatininei, sedimentul urinar. Aprecierea s-a efectuat prin *activ* sau *inactiv*. Dacă un parametru se notează ca activ, atunci i se atribuie puncte în dependență de activitate: 1- activitate ușoară; 2 - moderată; 3 - severă.

Indexul de Activitate a Lupusului Eritematos Sistemic (SLE Disease Activity Index- 2K SLEDAI-2K) este un indice cantitativ ce include 24 parametri ce reflectă starea a 9 sisteme și organe. Ponderea fiecărui parametru clinic s-a apreciat de la 1 la 8 puncte. Sumarea punctelor obținute de fiecare item oferă un scor total. Scorul maxim posibil este de 105 puncte.

Indexul de Activitate a Lupusului Eritematos Sistemic cu coeficientul Glucocorticosteroid (G) SLE Disease Activity Index -2KG (SLEDAI-2KG) este un indice cantitativ ce include 24 de parametri ce reflectă starea a 9 sisteme și organe. Ponderea fiecărui parametru clinic s-a apreciat cu 1 până la 20 de puncte. Sumarea punctelor obținute de fiecare item oferă un scor total ca fiind de maximum 115 puncte.

Evaluarea globală a maladiei a fost apreciată prin indicii de Evaluare globală a Pacientului - *Patient Global Assesement* (PGA) și cei de la Evaluarea Globală de către Medic (MGDA), indicii au fost evaluați prin scala VAS.

Indexul lezării organelor SLICC/ACR Damage Index (Systemic Lupus International Collaborating Clinic/ACR/DI), elaborat de Organizația Internațională de Colaborare între Clinici care studiază lupusul eritematos sistemic, s-a calculat la fiecare examinare, concomitent cu SLEDAI-2K. Suma afectării organelor și sistemelor a inclus starea a 12 organe: ochi, rinichi, plămâni, sistemul nervos, cardiovascular, gastro-intestinal, locomotor, muscular, vase periferice, tegumente, organele genitale și sistemul endocrin. Aprecierea s-a efectuat pe sisteme aparte de la 1 la 7 puncte. Scorul maxim poate fi de 47 puncte. Indicele lezării organice include anormalitățile ireversibile instalate pe durata bolii, ce reflectă profunzimea procesului și severitatea lui, care

dictează nivelul calității vieții. Astfel monitorizarea lezării organice cumulative reflectă dizabilitatea.

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. Acesta s-a folosit pentru monitorizarea pacienților de-a lungul timpului și pentru estimarea răspunsului la intervenții terapeutice. Acumularea unui scor mai mare de 3 puncte, dar sub 12 puncte, indică o acutizare severă a lupusului eritematos sistemic.

Aprecierea statutului de activitate joasă a bolii contextual LES s-a efectuat sumând valoarea SLEDAI-2K ≤ 4 , fără afectare majoră de organe, lipsa caracteristicilor noi de activitate a bolii, comparativ cu evaluarea anterioară, scala PGA (0-3) ≤ 1 , doza curentă de prednisolon (sau echivalent) $\leq 7,5$ mg/zi, tratament bine tolerat cu imunosupresoare și/sau remedii biologice aprobate cu doze neschimbate. Estimarea remisiunii s-a apreciat ca fiind clinică și/sau de laborator, cu tratament de glucocorticosteroizi sau fără tratament cu GCS, cu antimalarice de sinteză sau în lipsa lor.

Calitatea vieții a fost estimată prin intermediul scorului SF-8, instrument generic de măsurare a stării de sănătate. Chestionarul permite evaluarea calității vieții respondenților cu diferite entități nozologice și compararea rezultatelor lor cu parametrii atestați în populația sănătoasă. SF-8 este derivat din SF-36 de o sensibilitate înaltă, este succint, prevede doar 8 întrebări, este comod în aplicare pentru pacient și ușor de calculat. Chestionarul, similar cu SF-36, include 8 domenii: funcția fizică, funcția socială, limitarea rolului (de cauză fizică și emoțională), sănătatea mintală, vigoarea, durerea somatică, starea generală de sănătate.

Ulterior am apreciat gradul de satisfacție a pacienților cu lupus, pentru a comenta calitatea serviciilor medicale cu ajutorul Chestionarului de apreciere a Satisfacției Pacientului - Patient Satisfaction Questionnaire III (PSQ versiunea III). Chestionarul PSQIII este alcătuit din 50 de itemi grupați în 7 subscale: satisfacția generală, calitatea tehnică, aspectele interpersonale, comunicare, aspecte financiare, timpul petrecut cu medicul, acces/disponibilitate/confort, luând în considerare toți furnizorii de servicii medicale, fără a fi specificat vreunul dintre ei. Rezultatul a fost apreciat în raport cu valorile maxime și minime posibile pentru fiecare subscală, precum și valorile medii posibile ale scorurilor. Scoruri mai mari indică o satisfacție crescută (Anexa 11).

Din motivul că pacienții cu lupus comportă diferite comorbidități, 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, fiecărei condiții patologice asociate i se atribuie un punctaj de 1, 2, 3 sau 6 puncte în funcție de riscul de deces asociat acestei boli. Scoruri sumare mai mari sunt indicatori

de patologii asociate mai grave, scorul maxim este de 33 de puncte. Abreviat, de asemenea, ICC, acest sistem de notare înlocuiește măsurile directe de determinare a gradul de severitate al unei boli, care ar necesita o colectare de date prospectivă (Anexa 6).

2.5 Tehnica evaluării statutului socio-economic

Statutul Economic Social (SES) este evaluarea stării individului (pacientului) prin folosirea diverselor variabile, reprezentând poziția unui individ pe scara social-economică, care masoară așa factori precum educația, venitul, tipul de ocupație, locul de reședință, și, în unele populații patrimoniul/averea și religia, propuse de Mosby. De altfel componentele SES sunt anii de studii, profesia, postul și veniturile. S-a demonstrat că acești trei indici corelează negativ între ei, atunci când anii de studii sunt sub 10, profesia respectă un punctaj sub 6, iar veniturile sunt în zona medie-joaasă (Kuppuswamy, 1976). În datele mai noi SES este statutul unei persoane sau a unui grup într-o comunitate sau societate bazat pe educație, ocupație și venituri, folosit ca un punct de referință pentru investigarea inegalităților în domeniul sănătății, aceste date au fost apreciate la pacienții din studiul nostru. În dicționarul medical, 2009 SES este definit ca o poziție relativă obținută de o persoană într-o ierarhie culturală și financiară. Diferențele în statutul socio-economic sunt responsabile pentru discrepanțe importante în nutriție, locuințe, securitate, și sănătatea grupurilor mari de oameni. În general, valoarea SES cea mai mică este determinată în mare măsură de malnutriție, boli cardiologice, infecțioase, și mortalitatea precoce de la toate cauzele. Veniturile, educația, ocupația, vocația și bogăția contribuie la nivelul SES. SES a fost analizat în mai multe lucrări noi care au prezentat materialele bazate pe trei variabile. În cadrul SES, fiind un concept complex, se disting două aspecte: primul – resurse așa ca instruire, venituri și avere; al doilea – statutul în ierarhia societății. Ocupația și instruirea rămân a fi utilizate ca măsură a SES. Cota de venituri poate fi considerată o informație sensibilă și nu poate fi obținută în orice arie, de la fiecare persoană în cadrul cercetării. Nivelul educațional, de regulă calculat în ani de studii este o variabilă facil de obținut și a fost folosită în multe cercetări. La pacienții cu boli cronice, de regulă nivelul de studii rămâne constant, iar veniturile pot fi în declin, suplimentând complexitatea și dificultatea măsurării statutului economic și social. Printre pacienții cu boli cronice este o legătură între resursele economice și starea de sănătate. Accesul la asigurarea medicală, transportarea pacientului pentru vizitele la medic, efectuarea unor cercetări, consultații sau intervenții ce nu au fost incluse în protocol, achitarea medicamentelor sunt un aspect al sănătății care poate fi influențat de veniturile sau averea de care dispune familia. Bogăția acumulată deasemenea are impact asupra sănătății cu eficacitate de bufer între veniturile joase temporale determinate de perioada de șomer sau de boală. Mai mulți indici au fost dezvoltati pentru a evalua SES: prin metoda Graffar – scala validată și folosită în America Latină. Scala Graffar are 5 variabile: ocupația pacientului, nivelul lui de instruire, veniturile medii, locuința și vecinătatea. Fiecare variabilă are 5 categorii cu scoruri

independente și progresive. Conform scorului SES final pacienții se clasifică în 5 categorii: înalt, mediu/înalt, mediu, mediu/jos și jos. Instruirea se consideră de la 0 (analfabet) până la 20 și mai mulți ani de instruire formală. Indexul socioeconomic Duncan se bazează pe ocupația de prestigiu, venituri și instruire obținută de persoanele vizate în cercetare.

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 însuși. Chestionarul înglobează 22 de întrebări și acoperă 6 dimensiuni: anxietatea, depresia, bunăstarea, starea generală de sănătate, autocontrolul și vitalitatea și include atât întrebări pozitive, cât și negative pe ultima lină înaintea includerii în studiu. Interpretarea rezultatelor a fost efectuată prin scorul total de la 0 la 110 puncte, partiționat în 3 dimensiuni 0-60 - suferință/stres sever/ă; 61-72 - suferință/stres de grad moderat și între 73 și 110 se emite stare de bine (Anexa 16).

2.6. Metodologia estimării costurilor

Determinarea costurilor: directe (costurile resurselor utilizate pentru tratamentul bolii), indirecte (valoarea resurselor pierdute din cauza bolii) și intangibile, determinate de durere, suferință, desfigurare etc. A fost elaborat un set de întrebări în baza cărora s-a conceptualizat un chestionar, structurat pe domenii importante (medicale ale pacientului, date privind accesarea serviciilor medicale, date privind scăderea productivității pacientului și familiei, cu includerea altor cheltuieli asociate bolii).

Aprecierea gradului de independență în activitățile zilnice a fost efectuată prin indicele Katz, care presupune evaluarea capacității de activități zilnice pe șase domenii de bază: alimentarea, îmbrăcarea, igiena personală, toaleta, transferul și continența. În cazul posibilității efectuării acestor acțiuni fără ajutor sau supraveghere este acordat un punct și în caz de incapacitate – 0 puncte. Scorul se apreciază în urma sumării rezultatelor obținute, 6 indică un pacient independent, un scor de 0 puncte reprezintă un pacient foarte dependent. Chestionarul Katz este generic pentru calificarea limitărilor funcționale și cuantificarea gradului de limitare, utilizat pentru cuantificarea gradului de independență în activitățile cotidiene ale pacientului (Anexa 18).

Pacienții care la momentul cercetării s-au declarat angajați au completat și Chestionarul de evaluare a Pierderii Productivității și Activității 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. Rezultatele au fost interpretate în baza aplicării formulelor de calcul pentru determinarea procentului de timp pierdut la locul de muncă din cauza lupusului, cota-parte a pierderii productivității din cauza bolii sistemice, gradul de depreciere în ansamblu și pierderile de productivitate generală din cauza patologiei (rezultatul se exprimă în %,

0 - lipsa pierderii capacității de muncă, iar 100% marchează o incapacitate totală de activitate, (Anexa 19).

Ulterior am încadrat 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 (Anexa 20 și 21).

2.7. Concluzii la Capitolul 2.

1. Pentru conformarea cu scopul și obiectivele trasate a fost evaluat în dinamică un lot de pacienți cu lupus confirmat și dedus din Evaluarea Clinică, Economică și Socială a Lupusului (LUCES), aceștia fiind cercetați în studiu prospectiv și transversal, pentru care au fost divizați în 2 loturi – lupus cu debut pediatric și lupus inițiat la vârsta de adult.
2. În studiul prospectiv pacienții au fost evaluați repetat: la etapa inițială - T0, după 3, 6, 9 și la 12 luni. La aceste etape pacienților li se estimau indicatori ce țin de activitatea, acutizarea (exceptând T0), aderența la tratament, satisfacția, suportul social și bunăstarea.
3. La prelucrarea statistică s-au folosit valorile medii $\pm$ SD, coeficientul de corelare, boxplotul, criteriul t-Student. Am lucrat cu MedCalc, versiunea 12.7.0

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

3.1. Exteriorizarea parametrilor clinico-statutari la pacienții din lotul de studiu

În compartimentul ce urmează prin investigații clinice și paraclinice efectuate în cadrul studiului descriptiv asupra pacienților cu lupus eritematos sistemic au fost analizate 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 momentul includerii în studiu (timpul inițial – T0) și ulterior - la T3, T6, T 9 și T12, respectiv 3, 6, 9 și 12 luni. Pacienții selectați și incluși în lotul de studiu au fost cercetați complex, datele obținute fiind incluse în tabele de codificare conform unui chestionar, elaborat de noi și aprobat la Comitetul de etică a USMF "Nicolae Testemițanu". Acesta a încadrat date personale, informații social-demografice și parametrii de evaluare a pacientului cu boli autoimune, relevanțe din care am delimitat eventual fiabilitatea caracteristicii lupusului eritematos sistemic.

Studiul realizat de noi a inclus 212 pacienți cu lupus eritematos sistemic. Ne-am propus să redăm panoramic caracteristica clinică-statutară a pacienților din lotul de studiu, rezultatele obținute fiind incluse în tab. 3.1.

Tabelul 3.1. Caracteristica generală a pacienților din lotul de studiu n= 212

Parametri evaluați	Abs.	%
Sex: Femei	196	92,45
Bărbați	16	7,55
Mediul de reședință		
Urban	112	52,83
Rural	100	47,17
Debutul bolii		
≤ 18 ani	19	8,97
≥ 18 ani	186	87,73
Asigurare medicală: Da	194	90,51
Nu	18	9,49

Cohorta de pacienți a fost omogenă după criteriul de rasă, proporția femei/bărbați - 12:1, specifică maladiei conform datelor afișate în literatura de specialitate. Astfel, 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. În eșantionul investigat nu s-a constatat nici un caz de lupus

eritematos sistemic în etnia de romi și cea de evrei. 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, timpul adresării la medic și stabilirii diagnosticului de lupus de la primele manifestări clinice (tab.3.2).

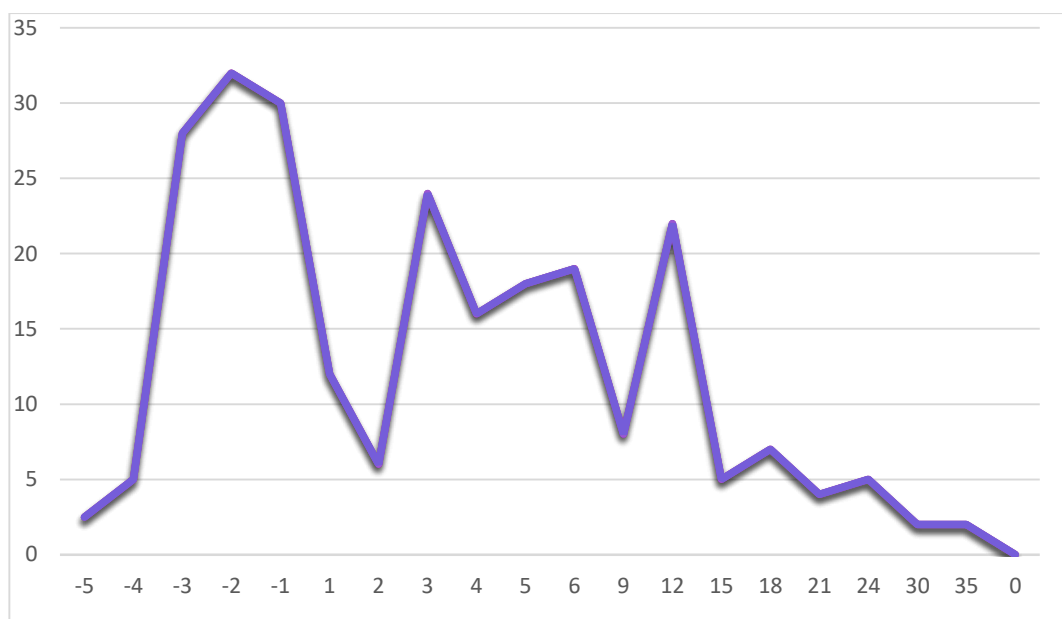
Tabelul 3.2. Indicii de vârstă și durată a afectului la pacienții cu LES

Indicii	Valoarea medie $\pm$ SD	Intervale variaționale (V max.: V min.)
Vârsta la momentul examinării, ani	42,32 $\pm$ 11,70	16-65
Vârsta la debut, ani	32,11 $\pm$ 11,39	13-60
Vechimea bolii, luni	118,02 $\pm$ 90,71	1-295
Timpul apariției primelor simptome până la adresarea la medic, luni	23,3 $\pm$ 13,2	2-50
Timpul adresării la medic până la stabilirea diagnosticului, luni	8,50 $\pm$ 12,40	0,3-35

La momentul cercetării mediana de vârstă a pacienților era de 42 de ani (variații în limite largi – între 16 și 65 de ani). Vechimea afectului a reflectat un interval extins de evoluție a lupusului de la o lună până la 295 de luni (24 ani).

În vederea descrierii desfășurate a lotului de studiu și pentru a determina timpul optim de inițiere a tratamentului rațional am consemnat detaliul de apreciere a timpului de la primele manifestări atribuite lupusului, perioada de adresare la medic, momentul de precizare sau confirmare a diagnosticului de LES și inițierea tratamentului convențional. Astfel, s-a 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, manifestat prin erupții cutanate, și până la 35 luni, durata în care boala deja avea mai multe simptome, caracteristice lupusului. Elementul revelator și conjugat cu timpul este apariția unor semne ale bolii la etapa de pre-consult care nu l-au determinat pe pacient să se adreseze la medic decât după circa 2 ani, după care a mai urmat un interval de încă 8 luni necesar pentru stabilirea diagnosticului de lupus.

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).



ani -5 -4 -3 -2 -1 luni 1 2 3 6 9 12 15 18 21 24 24 30 35

Figura 3.1 Caracteristicile simptomelor lupusului în timp

Analiza datelor din figură relevă că cel puțin 4 ani în urmă până la stabilirea lupusului 102 (48,11%) 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 de etiologie neprecizată, erupții cutanate pe față sau alte părți ale corpului, hipersensibilitate la razele solare, dureri articulare și pierdere ponderală inexplicabilă. 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 și numărului de criterii insuficiente, iar datele clinice nu s-au conjugat cu biomarkerii și nu a fost inițiat tratamentul patogenetic 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, nefrolog, neurolog, dermatolog și gastrolog, astfel că precizarea diagnosticului s-a întins până la 4 luni. În primele 3 și 6 luni de la adresare la doctor diagnosticul de lupus eritematos sistemic confirmat 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, care a diminuat procesele inflamatorii, îmbunătățind starea generală a pacientului prin normalizarea temperaturii corporale, diminuarea durerii articulare și a tumefierii. De altfel, schimbările subiective au fost menționate de către pacienți. De notat că în următoarele 6 luni încă la 56 (26,42%) pacienți a fost stabilit

diagnosticul de lupus eritematos sistemic și pe durata următorului an (12 luni) 20 (9,44%) cazuri a fost stabilit diagnosticul și inițiat tratamentul. Totodată, menționăm că în primul an de boală la 184 (86,79%) și în al doilea an la 20 (9,44%) pacienți a fost inițiat tratamentul conform ghidurilor moderne emise pentru LES. Deci, în intervalul a 24 de luni (2 ani), timp care poate fi definit ca și lupus eritematos sistemic precoce, diagnosticul a fost confirmat și indicat tratament rațional la 204 (96,23%) pacienți. Concomitent la numai 8 (3,77%) pacienți diagnosticul de lupus a fost întârziat și stabilit definitiv abia peste 25-35 de luni. De consemnat că în aceasta perioada pacienții au administrat tratament, fie pentru artrită reumatoidă, boala mixtă sau boala nediferențiată a țesutului conjunctiv, cu așa medicamente ca remedii antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), glucocorticosteroizi cu doza 5 mg sau plaquenil, inclusiv 2 pacienți au utilizat remedii antialergice și creme locale. În final rezultatele studiului realizat au demonstrat că circa jumătate din pacienții (48,12%) cu lupus veridic au avut semne și simptome proprii bolii cu 1- 4 ani până la diagnosticarea lui. În primii 2 ani de boală diagnosticul a fost stabilit și început tratamentul recomandat la circa 90% pacienți după adresarea lor la medic.

3.2. Eșantionarea subiecților în concordanță cu vârsta de debut a lupusului eritematos sistemic

La etapa de configurare a lotului de studiu am meditat asupra vârstei de la debutul bolii, care s-a dovedit a fi diferită la pacienții vizați în studiu. Cu atât mai mult că în studiu am inclus pacienți la care boala s-a dezvoltat în copilărie, în adolescență, la adulți, inclusiv după 50 ani. În cele ce urmează am redat vârsta stratificată, pe decenii a instalării lupusului la pacienții din cercetare (fig. 3.2).

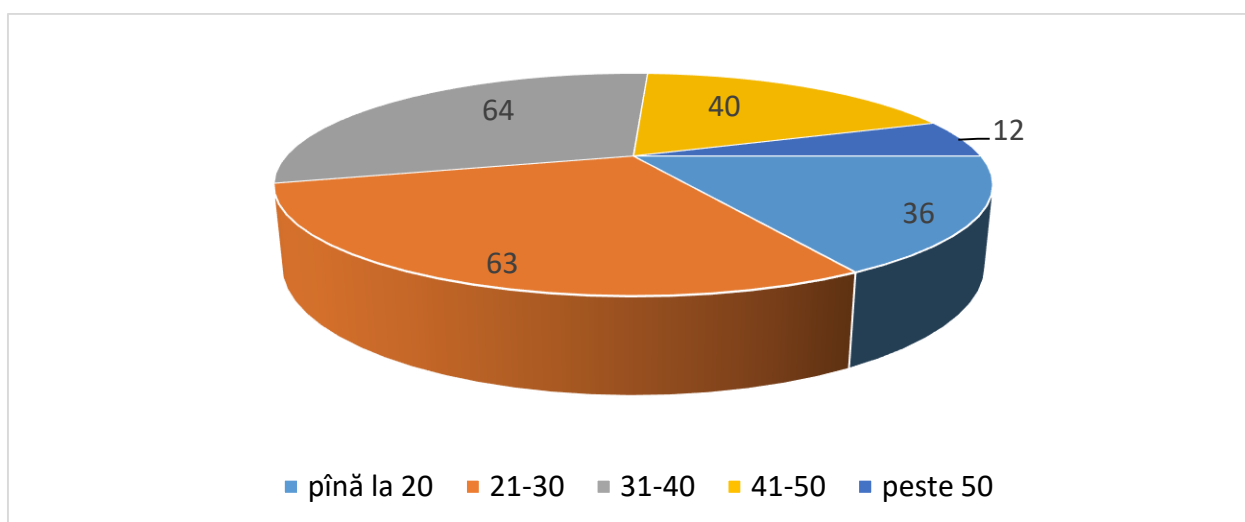


Figura 3.2. Parametrii de vîrstă la debutul lupusului

Datele ilustrate în figură dovedesc instalarea bolii de tip descendent, ponderea bolii fiind între 21 și 40 de ani, preponderent la sexul feminin, de vîrstă fertilă, dar se poate instala și la

adolescenți, sub 18 de ani. Rezultatele cercetării au apreciat că 19 (8,97%) pacienți aveau sub 18 ani, iar 12 (5,66%) pacienți la debutul real al bolii erau de vârstă peste 50 ani.

Un alt set de indicatori evaluați pe perioada desfășurării studiului au fost criteriile de clasificare a LES, emise de SLICC și validate în 2012, astfel că s-au aplicat criterii moderne de cercetare a bolii (tab. 3.3)

Tabelul 3.3. Criteriile clinice de clasificare a LES, SLICC, 2012 în lotul de cercetare

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

Rezultatele studiului nostru conturează manifestările clinice la debutul bolii, redate prin criteriile clinice ale lupusului, identificând un tablou amplu al bolii. Materialul prezentat în tabel evocă cea mai frecventă manifestare a pacienților cu lupus eritematos sistemic - 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 printre pacienții examinați.

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 noastră prin larghețea spectrului de elemente analizate în contextul criteriilor noi, emise în 2012. Totodată ulcerațiile bucale sau nazale ca și manifestări s-au întâlnit la 24,52% și 16,98% cazuri, respectiv. Cu mare precauție și atenție am investigat anamneza ulcerațiilor nazale și bucale pentru acuratețea studiului și am găsit că inclusiv printre primele simptome la 16,98% pacienți s-au regăsit și ulcere bucale sau nazale, inclusiv ambele manifestări, dar care doar ulterior au fost atribuite lupusului. Continuând aprecierea implicării organice, am găsit că 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.

Am continuat cercetarea prin 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 (tab.3.4)

Tabelul 3.4. Criteriile de clasificare a lupusului prin indicii hematologici la pacienții din lotul de studiu

Indicii evaluați	Abs.	%
Anemie hemolitică	12	5,66
Anemie fiero-deficitară	100	47,16
Anemia bolii cronice	64	30,18
Leucopenie	88	41,50
Limfopenie	108	50,94
Trombocitopenie	46	21,69

Investigațiile de laborator modificate și 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 cadrul studiului efectuat. Cele mai răspândite forme de anemie la acești pacienți au fost anemia feriprivă (AFD) – 47,16%, urmată de anemia bolii cronice (ABC) – 30,18% cazuri, anemia hemolitică autoimună (AHA) fiind atestată doar la 5,66% pacienți. În aceeași ordine de idei, am remarcat un caz clinic unde LES a debutat cu sindromul Evans, care este o maladie rară, o asocieră dintre anemia hemolitică cu trombocitopenie autoimună, care reiterăm că s-a prezentat ca fiind manifestare inițială în LES. Aceste cazuri complică și pot tergiversa diagnosticul și inițierea promptă a terapiei cu glucocorticosteroizi, care sunt preparatele de primă linie în ambele patologii, deoarece permit scăderea oportună a activității maladii cu îmbunătățirea stării generale a pacientului, și, de asemenea, asigură pronosticul benefic al bolii pe termen lung.

Următorul pas de cercetare a fost reprezentat de testarea fiabilității și validității biomarkerilor. În materialul ce urmează am prezentat spectrul și caracteristica cantitativă a indicilor imunologici ca și criterii noi de clasificare a lupusului revăzute în 2012 (tab. 3.5.)

Tabelul 3.5. Criteriile imunologice aplicate la pacienții cu lupus (SLICC, 2012)

Indicii evaluați	Abs.	%
ANA	163	76,88
Anti ADN	204	96,20
Anti Sm	n=52 examinați/11	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 examinați/49	23,79

Fracția C3 diminuată a complementului	138	65,09
Fracția C4 diminuată a complementului	82	38,68
Complementul CH50	36	16,98
Proba Coombs pozitivă	13	6,14

Premisele oportune care au constituit suportul investigațiilor desfășurate pe parcursul studiului în vederea estimării cantitative și calitative a sistemului imunologic din LES 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 deprimarea fracțiilor complementului C3, C4 și elevarea celor de CH50 în 38,68%, 56,09% și, respectiv, 16,98% de cazuri.

Deja primele dovezi relatate au dat sensibilitate și specificitate înaltă criteriilor imunologice ce înglobează fracțiile complementului prin filiația lui, dar și în favoarea existenței unui set de biomarkeri de control și guvernarea integrității asupra diagnosticului și monitorizării 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 momente principiale pentru diagnostic - anticoagulantul lupic, anticardiolipin Ig G, anticardiolipin Ig M și anti B2 glicoproteina I, prezențe care anunță posibilitatea trombozelor arteriale sau venoase și/sau instalarea sindromului antifosfolipidic.

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. Continuând cercetarea prin evaluarea numărului de criterii la fiecare pacient, am consemnat 4,96 criterii per pacient. În urma analizei fiecărui element aparte profilul lupusului apare mai reliefat, dacă se suprapun datele clinice, hematologice și serologice conform criteriilor de clasificare a bolii – SLICC, 2012.

Actualmente etiologia exactă a lupusului eritematos sistemic nu este cunoscută, dar mai mulți factori au fost asociați cu debutul bolii și astfel se merită a fi minuțios analizați. În conformitate cu obiectivele trasate, am continuat investigația în ideea de a aprofunda cunoștințele referitor la etiologia bolii prin elucidarea factorilor ei declanșatori. Până la momentul de față nu s-a demonstrat că lupusul ar fi legat de o anumită genă, dar persoanele cu lupus au adesea în cadrul familiei membri cu lupus sau alte condiții autoimune. De aceea am elucidat prezența bolilor autoimune în cadrul familiei pacientului cu lupus. Datele ce rezultă din cercetări noi la momentul inițierii bolii, condiție declanșatoare au fost factorii de mediu așa că și razele ultraviolete, anumite medicamente, viruși, stres fizic sau emoțional, traume, dezechilibru hormonal la femei. Din motive

că lucrarea este un proiect conceput multidimensional, din diverse ipostaze, am analizat datele din puncte de vedere a diferitelor trăsături. De altfel ne-am propus să includem în chestionatul elaborat și administrat de noi itemi care descifrează în detaliu anamneza pentru a evidenția principalii triggeri ai bolii (tab. 3.6). Din materialul inclus în tabel 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%). De remarcat că așa factori ca vaccinarea și utilizarea medicamentelor cu probabilitate de risc s-au găsit rar, în câte 3 (1,42%) cazuri. Materialul analizat prin prisma ariei locative reflectă particularitățile mediului de trai mai cu seama stresul fizic la locuitorii satelor și stresul psihologic la trăitorii din orașe, iar influența razelor solare a fost identică în ambele grupuri.

Tabelul 3.6. Factorii declanșatori implicați în lotul pacienților cu lupus

Factorii declanșatori	Abs	%
Ereditatea	18	8,49
Vaccinarea	3	1,42
Suprarăcirea	52	24,53
Fumatul	28	13,21
Expunerile la raze ultraviolete	92	43,40
Medicamente	3	1,42
Stresul fizic	72	33,97
Stresul psihic	108	50,95
Sarcina	12	5,66
Avortul spontan	2	0,95

Referitor la ereditate, drept familiari am inclus rudele de gradul I și II, astfel s-a decelat că în familiile a 18 (8,49%) pacienți au avut mamă, fiică, soră sau frate cu lupus eritematos sistemic. O altă variabilă de interes este fumatul, care este pasibil factor de risc și în instalarea lupusului. Datele din tabel relevă situația la momentul cercetării unde 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.

3.3. Gradația de informativitate a instrumentelor clinice de evaluare a pacienților

Managementul strategic al pacienților cu boli autoimune în reumatologie se bazează pe rezultatele determinantelor stării actuale ale bolii și perspectiva consecințelor ei. Activitatea bolii, indicele lezării și calitatea vieții rămân 3 piloni magistrali de evaluare a LES. În subcapitolul dat a fost inclus un model conceptual referitor la platforma de investigare a lupusului. Pornind de la ideea importanței nivelului activității bolii am direcționat cercetarea spre analiza valorilor activității lupusului. La începutul cercetării am evaluat activitatea LES prin SLEDAI-2k care este considerat standardul de aur al activității lupusului (fig.3.3).

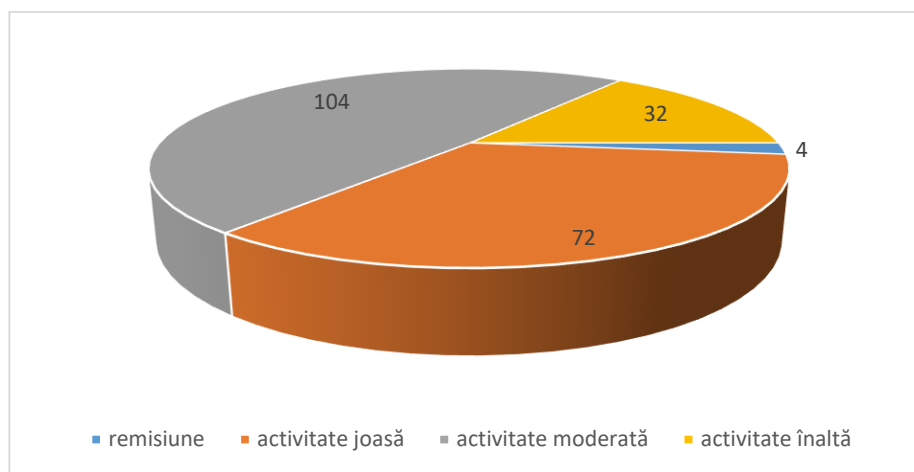


Figura 3.3. Activitatea lupusului după SLEDAI-2K la T0

Prin prisma evidențelor actuale, referitor la activitate, am încadrat pacienții în 4 loturi – statut de remisiune (0 puncte 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 104 (49,05%) și activitate înaltă (≥ 10 puncte) - în 32 (15,10%) de cazuri. Rezultatele atestă valori medii de activitate a bolii de $6,71 \pm 13,22$ (i-v1-21) puncte. Din datele prezentate în figură desprindem că circa 64% din pacienții cu lupus s-au prezentat cu activitate crescută a bolii, pentru care s-au impus modificarea dozei de GCS sau aplicarea altor grupuri de remedii utilizate în cadrul lupusului. Dar la instrumentul folosit nu s-a luat în calcul doza de GCS administrată.

În cele ce urmează ne-am axat cercetarea pe dezvoltarea noului concept de divizare a activității LES după un instrument recent emis și validat - SLEDAI-2KG (D. Gladman, 2017), care a presupus încorporarea dozei de glucocorticoid în indicele de activitate a LES - scorul SLEDAI-2K, modificare care ar putea crește exactitatea de predicție a consecințelor bolii. De notat că SLEDAI-2KG are aceeași metodologie ca SLEDAI-2K, doar că este suplimentat cu coeficienți bazați pe doza de GCS și permite inclusiv evaluarea pacientului în dinamică. Și pentru că SLEDAI 2K este un instrument care estimează activitatea lupusului pe durata ultimelor 30 de zile, am considerat oportun să evaluăm activitatea bolii prin SLEDAI-2KG.

Am procedat la validarea acestui instrument clinic modern pentru analiza activității lupusului în dinamică, apoi am repartizat pattern-ul de activitate a bolii. În plus, SLEDAI-2KG are o povară redusă de administrare și un sistem simplu de notare, similar cu SLEDAI-2K (Touma Z, Gladman D, Jiandong Su SLE Disease Activity Index Glucocorticosteroid Index (SLEDAI-2KG) Identifies More Responders Than Sledai-2K. Meeting: 2017 ACR/ARHP Anual Meeting 2017 Nov, 6. ABSTRACT NUMBER: 1624). Am pornit de la definiția remisiunii și statutului de activitate joasă a lupusului care după SLEDAI -2K este de ≤ 4 puncte, PGA (0-3) de ≤ 1 punct, fără afectare nouă de organe și sisteme (renal, SNC, cardiopulmonar, vascular și febră), în absența anemiei hemolitice, GCS - $\leq 7,5$ mg/zi, cu doză irevocabilă de preparate imunosupresive bine tolerate sau remedii biologice aprobate. Rezultatele investigației noastre cu referire la distribuția activității lupusului conform SLEDAI 2KG aplicat pacienților din cercetare sunt redată grafic pe fig. 3.4.

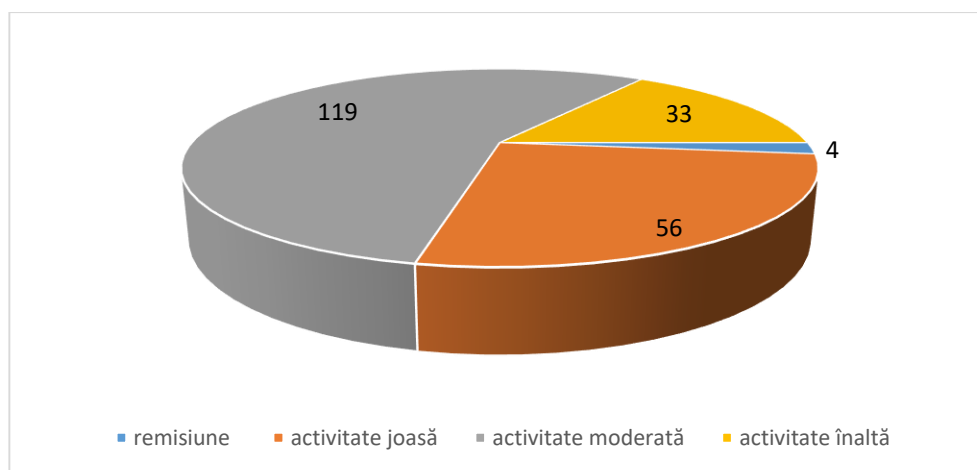


Figura 3.4. Activitatea lupusului estimată prin SLEDAI-2KG la T0

Evaluând pacienții din studiu prin SLEDAI-2KG la timpul primei vizite (T0), am constatat remisiune la numai 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 încadrat 56 (26,42%) de pacienți, iar cu activitate moderată și înaltă au fost 119 (56,13%) și, respectiv, 33 (15,56%) de pacienți. Datele prezentate sugerează că numărul real de pacienți cu activitate moderată a bolii au fost mai mare - 119 versus 104, decelați prin SLEDAI 2K. Acești pacienți au necesitat modificarea tratamentului, fie a dozei de GCS, fie suplimentarea de imunosupresoare sau antimalarice. De altfel cu activitate înaltă testele au atestat practic același număr de pacienți, explicația fiind diapazonul de activitate variind între 11 și 21 de puncte. Ulterior, conform proiectului de studiu, pacienții cu lupus au fost reevaluați la 3, 6, 9 și 12 luni (T3, T6, T9 și T12), activitatea bolii fiind estimată prin SLEDAI-2KG (fig. 3.5).

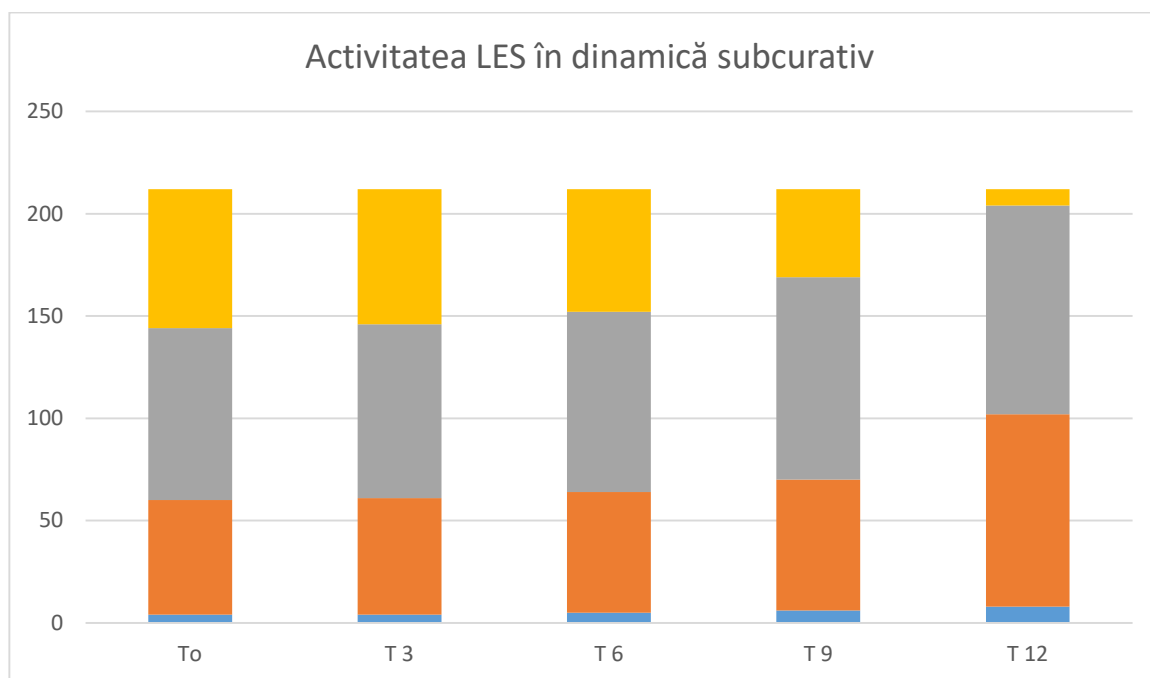


Figura 3.5. Activitatea LES după SLEDAI-2KG în dinamică

Datele afișate în diagramă relevă că 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 vizita de peste 3, 6 și 9 luni (T3, T6 și T9) s-a constatat o creștere a numărului de pacienți cu activitate joasă de la 56 (26,52) la 94 (44,34%) subiecți ($p < 0,05$). Lotul de pacienți cu activitate moderată a crescut numeric de la 84 (39,62%) la 102 (48,11%) ($p > 0,05$). Am analizat în detaliu rezultatele supravegherii pacienților din studiu la etapa de 12 luni (T12) de la inițiere și am găsit la timpul finalizării cercetării - T12, lotul total de 212 pacienți s-a stratificat precum urmează: cu remisiune erau 12 (5,66%), cu activitate a bolii joasă – 102 (48,11%) și cu activitate moderată - 91 (42,92%) pacienți. Am considerat drept un rezultat semnificativ diminuarea numărului de pacienți cu activitate înaltă de la 68 (32,97%) la 7 (2,34%) cazuri ($p < 0,005$) figura 3.6.

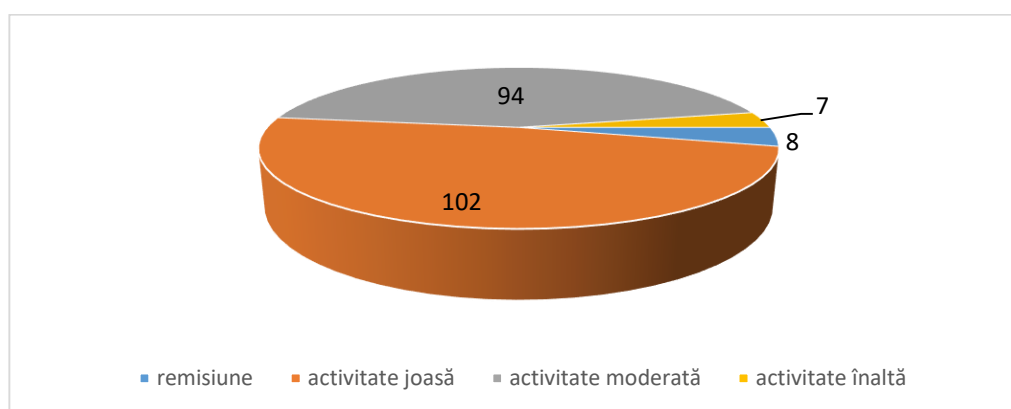


Figura 3.6. Activitatea lupusului după SLEDAI-2KG la etapa T12

Datele din figura 3.6. afișată relevă că peste 12 luni, timp în care pacienții au fost monitorizați, am obținut modificarea loturilor în dependență de activitatea bolii. Conform datelor de analiză asupra evidențelor relatate, conchidem că parametrii activității lupusului au descrescut, cu tendința de activitate prevalent joasă sau moderată – 196 (92,45%) pacienți. Monitorizarea atentă a pacienților cu LES prin evaluarea lor la fiecare 3 luni presupune responsabilitate atât din partea doctorului, cât și din partea pacientului, iar prin consolidarea unui parteneriat cu pacientul monitorizat se pot reuși rezultatele scontate pentru cei mai importanți indici ai lupusului.

Astfel, la cei 212 pacienți incluși în studiu pe durata de un an, 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 și modificarea respectivă a tratamentului.

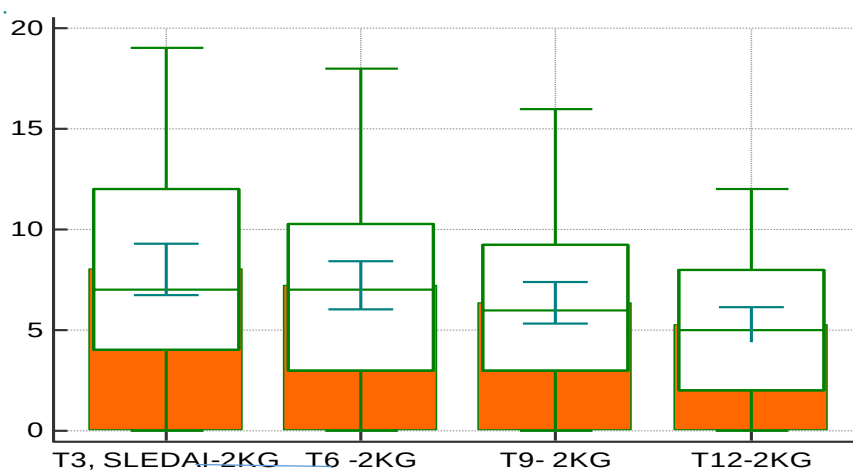


Figura 3.7. Activitatea procesului lopic apreciată în timp prin SLEDAI-2KG

Evaluarea în dinamică a evoluției bolii a fost unul din obiectivele propuse pentru elaborarea modelului de conduită a pacientului cu LES. Rezultatele cuantificate ale activității bolii au fost ilustrate pe diagrama box-plot, utilizând indicii SLEDAI-2KG. De altfel pe durata cercetării reluate la fiecare 3 luni (în curs de 1 an) am verificat pacienții prin criteriile SLEDAI-2KG atât clinic, cât și prin cercetările paraclinice - indicatorii principali ai bolii. Datele prezentate în diagramă au demonstrat diminuarea activității bolii pe perioada de investigare (fig. 3.7). Considerăm acest fapt ca fiind datorat consultațiilor și investigațiilor ritmice cu optimizarea tratamentului și conduitei pacientului. Deși simptomele clinice au fost prezentate modest, evaluările paraclinice concomitente au relevat anormalități hematologice și imunologice, astfel că s-a recurs la actualizarea dozei de GCS, la suplimentarea tratamentului cu imunosupresive sau antimalarice. Considerăm că SLEDAI 2KG acoperă golurile în tactica de management și tratament al pacientului lopic, dacă monitorizarea se reia la fiecare 3 luni.

În materialul următor am obiectivizat datele de laborator la pacienții asimptomatici (tab.3.7).

Tabelul 3.7. Datele pacienților prin prisma indicilor de laborator/nr. de cazuri

Parametri/ (173 vizite)	T0	T3	T6	T9	T12
Hematurie	8	12	10	4	6
Proteinurie	15	10	11	8	13
Piurie	42	36	37	28	35
C3/C4↓	55	58	41	40	36
Leucopenie	7	5	6	7	6
Trombocitopenie	8	5	4	5	6
a ADN d/c	36	41	38	36	30
Creatinina serică↑	9	5	5	4	6
Hb↓	23	45	39	20	17

De remarcat că unu din 4 pacienți cu LES observați pe o perioadă de 12 luni poate avea o variabilă solitară de interes care ar putea fi detectată numai de laboratorul de rutină prin urmărire, documentând starea generală globală - MDGA.

La timpul T12, pacienții s-au repartizat după activitatea SLEDAI-2KG în 4 loturi. De notat că numai SLEDAI-2KG permite evaluarea pacienților în dinamică, și din aceste considerente utilizarea acestui instrument clinic pare a fi de perspectivă.

Am continuat cercetarea prin corelarea indicatorilor de activitate a lupusului cu doza de GCS și vechimea bolii (fig. 3.8)

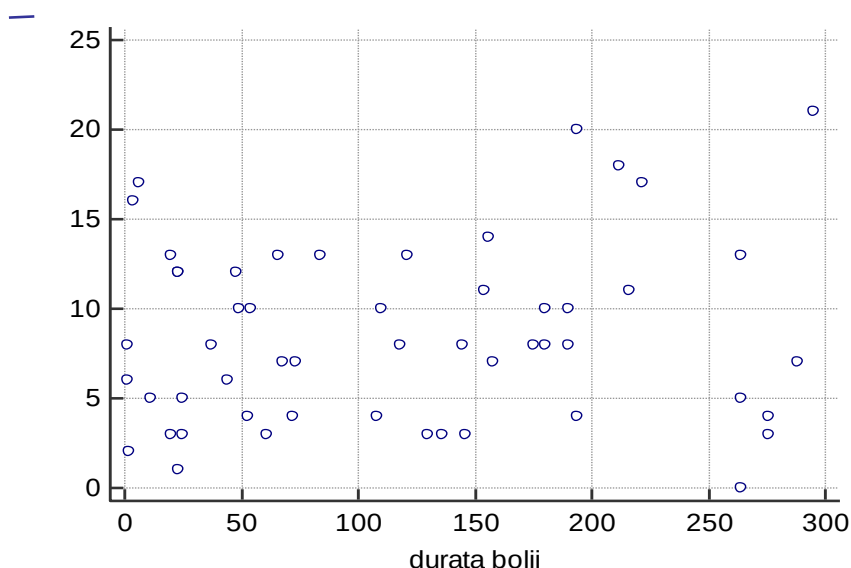


Figura 3.8. Corelarea indicatorilor de activitate a lupusului cu doza de GCS și vechimea bolii, $p < 0,001$; CI 95% 20,74-23,06

Datele înscrise în figură denotă diminuarea activității lupusului pe vechimea bolii, totodată doza de GCS ce controlează activitatea lupusului conduce la diminuarea ei. Acutizările

vizibile, înglobate în figură, sunt mai puțin frecvente și cu intensitate mai mică în dinamica evoluției LES. De altfel utilizând 2 instrumente clinice moderne și validate, SLEDAI-2K și SLEDAI-2KG pentru aprecierea activității lupusului din rezultatele obținute prin filiația gamei valorile primite au fost prezentate grafic prin analiza boxplot (fig. 3.9).

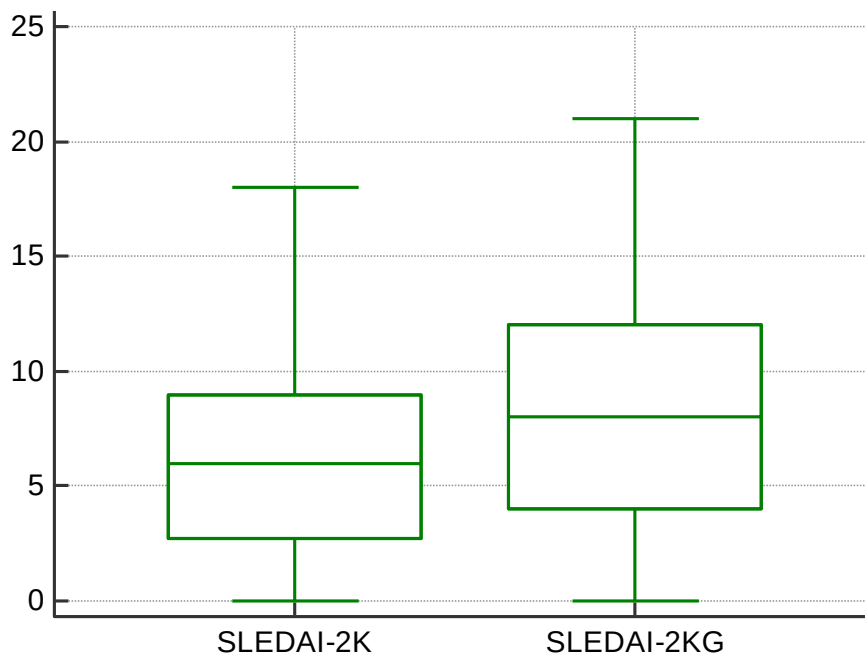


Figura 3.9. Corelarea activității lupusului estimată prin SLEDAI -2K și SLEDAI -2KG
Rezultatele ilustrate în fig. 3.9 reflectă o medie de $6,91 \pm 6,82$ (cu valori de la 0 la 21) puncte.

În această ordine de idei, aplicând un instrument clinic complex, care include componentul de tratament cu GCS în evaluarea activității bolii – SLEDAI-2KG prin cercetarea valorii medii și a indicilor extremi. (fig.3.9). Datele din figura reprezintă scorul mediu de $8,50 \pm 9,4$ (intervale variaționale 0-21) puncte. De altfel, datele redată în figură oglindesc nivelul general al activității lupusului notat la termenul final T12 cu 6,71 și 8,50 puncte conform SLEDAI-2k și SLEDAI-2kG versus cu 8,11 și, respectiv, 9,22 puncte la intervalul zero - T0 ($p < 0,05$). Ulterior am comparat indicele SLEDAI -2KG cu VSH (fig. 3.10)

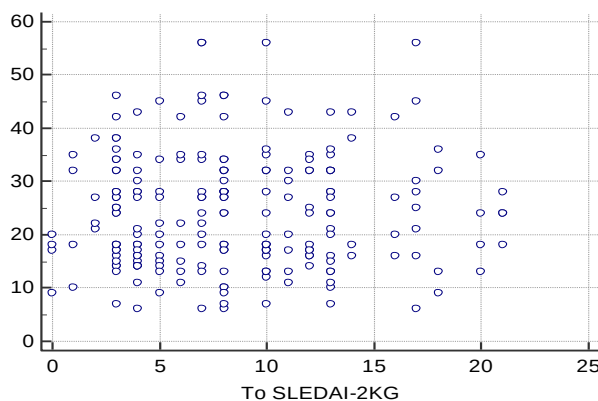


Figura 3.10. Corelarea activității lupusului cu VSH. $r=0,39$ $p=0,03$ CI 95% -0,096-0,17

Am pornit această investigație îndrumați de rezultatele cercetării LES în cadrul studiului LUMINA XXIX (Vila LM, 2005). Datele ilustrate în figură confirmă corelarea activității evaluate prin SLEDAI-2KG cu nivelele crescute ale VSH. Astfel putem afirma că un VSH majorat la un pacient cu lupus asimptomatic indică evaluarea lui aprofundată pentru a decela afectarea organică ce conduce la lezare. Ca și indice de laborator ce se efectuează rapid, VSH nu este costisitor și trebuie încadrat în aria de cercetare obligatorie, chiar dacă nu se află inclus în criteriile de clasificare SLEDAI-2KG, deoarece acesta se profilează a fi predictor al injuriilor organice.

În continuare am comparat activitatea bolii cu indicii de afectare renală, care este responsabil de pronosticul bolii cu toate că nefrita lopică a fost o afectare mai rară printre pacienții din lotul de studiu (fig. 3.11)

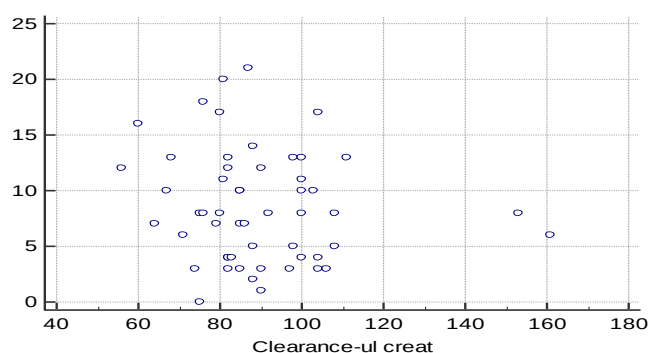


Figura 3.11. Corelarea activității lupusului cu clearance-ul creatininic

Datele din figură anunță slaba corelare a activității bolii cu clearance-ul sanguin al creatininei ($r=0,238$)

În conformitate cu obiectivele trasate am încercat să explicăm fenomenul de diminuare a activității lupusului după 12 luni de supraveghere. Am putea interpreta aceasta prin consultația ritmică a pacienților și crearea structurii ”Școala pacientului cu lupus” care a avut drept obiectiv concomitent cu examinarea și instruirea pacienților la diverse etape de evoluție a bolii. În cadrul școlii s-au instruit 105 pacienți cu LES cu boală ce durează de la 3 luni 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 proteine în urină, antiADNdc crescut, fracțiile complementului scăzute – relevanțe care au semnalat activitate lopică și au necesitat modificarea tratamentului. Deși în literatură s-a nstipulat faptul că aderența la tratament scade pe vechimea bolii, în cadrul școlii noastre am notat complianța la tratament în creștere. S-a constatat că pe durata imstruirii, pacienții au respectat programul investigațiilor clinico-biologice propuse, semnat prin consimțământul informat, iar supravegherea lor sistematică a sugerat optimizarea tratamentului administrat și i-a făcut tot mai responsabili comparativ cu etapele inițiale ale cercetării realizate de noi. Cu toate acestea, în cadrul studiului sunt cel puțin 7

(3,30%) pacienți, care, în pofida tratamentului adecvat, se prezintă cu proces lupic 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 (Patient Global Assessment) care permite evaluarea globală de către pacient și MDGA (Medical Doctor Global Assessment) – de către medic, 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 intraclasă. În acest mod rezultatele indicilor PGA și MDGA au fost procesate prin analiza corelativă după coeficientul Pearson. Rezultatele au fost analizate prin prisma intensității de corelare și semnificația statistică, de altfel valorile lui "r" între 0,2-0,4 au fost calificate ca având o corelare slabă; indicii între 0,5-0,6 au fost calificați ca și corelație moderată, iar indicele "r" de peste 0,6 – drept corelație fidelă (fig. 3.12.).

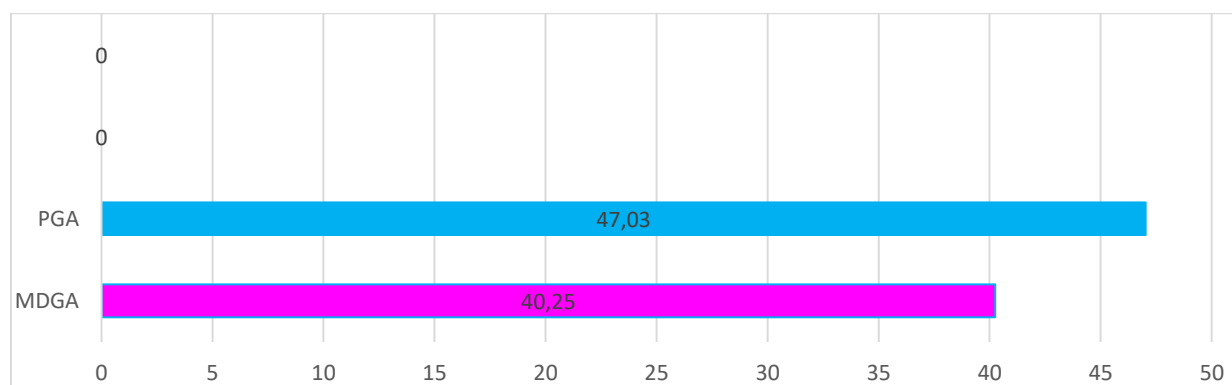


Figura 3.12. Indicii evaluării globale a pacientului cu lupus de către medic și de pacient - MDGA și PGA

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 semnele subiective sunt adesea neglijate de către doctor, el mizând pe datele obiective, inclusiv cele de laborator. Totodată așa simptome ca fatigabilitatea, anxietatea sau modificarea somnului au fost puse în valoare mai ales de către pacienți, ceea ce s-a soldat cu un PGA mai înalt, datele subiective necesitând a fi cuantificate pentru utilizare în evaluarea obiectivă a pacienților cu lupus. 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), relevante placardate în tab. 3.8.

Tabelul 3.8. Conturul corelării indicilor evaluării globale cu activitatea LES

	MDGA	PGA	SLEDAI -2k	SLEDAI-2kG
MDGA		0,54*	0,65*	0,72*
PGA	0,54*		0,53*	0,55*
SLEDAI -2k	0,65*	0,53*		0,59*
SLEDAI-2kG	0,72*	0,55*	0,59*	

*p<0,05

Din tabel rezidă o corelare strânsă dintre indicii activității descriși anterior, care se prezintă prin date statistic elocvente - $r=0,540$, $p<0,05$. S-au acumulat dovezi despre corelarea moderată pozitivă, statistic validă, între aprecierile emise de către medic a stării generale și activitatea bolii prin SLEDAI-2K, corelare strânsă fiind atestată între MDGA și SLEDAI-2kG, $r=0,545$, $p=0,001$ și, respectiv, $r=0,654$, $p<0,005$. S-a demonstrat cum că evaluarea globală emisă de către pacient și doctor s-a corelat cu activitatea bolii.

Am continuat prin compararea gradului de corelare a datelor obținute de la evaluarea în dinamică a stării globale prin PGA și MDGA - figura 3.13.

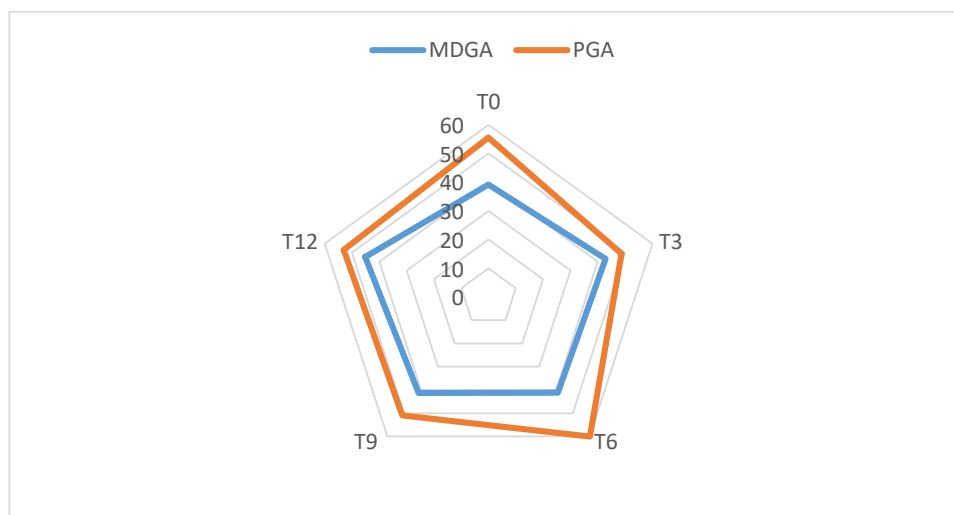


Figura 3.13. Dinamica indicilor evaluării globale PGA și MDGA

Analiza rezultatelor primite denotă decalajul dintre evaluarea de către doctor și pacient, mai cu seamă la inițierea studiului. Considerăm că apropierea nivelelor de estimare a stării generale este și aportul scolii pacientului prin instruirea lui verbală, dar și prin autoadministrarea diverselor chestionare care au învățat pacientul că facă evaluarea cât mai obiectivă.

Majoritatea instrumentelor clinice moderne, validate și indicate pentru aplicare în reumatologie denotă o corelare strânsă între starea pacientului și activitatea bolii estimată prin MDGA și SLEDAI-2kG ($r=0,72$, $p<0,05$). Am notat de exemplu că PGA a fost influențată mai puțin de activitatea estimată prin SLEDAI-2k ($r=0,53$, $p<0,05$), dar a fost de concordanță apreciabilă la confruntarea cu MDGA și SLEDAI-2kG ($r=0,72$, $p<0,001$), explicația fiind

obiectivarea stării generale a pacientului de către doctor în manieră pluridimensională și complexă, inclusiv semnele subiective, datele imunologice, lezarea organică și calitatea vieții. Am continuat cercetarea prin corelarea activității bolii cu și indicelui de comorbidități (fig. 3.14)

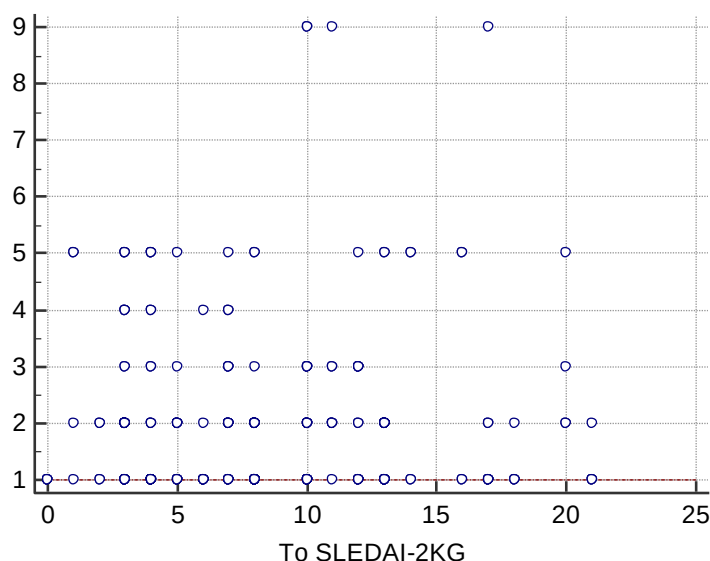


Figura 3.14. Corelarea activității LES cu ICC

Din datele ilustrate prin fig. 3.14. rezultă că activitatea bolii nu se corelează cu comorbiditățile, însă aplicarea ICC se impune pentru aprecierea complicațiilor și consecințelor bolii.

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 cu cele de evaluare a subiectului monitorizat de către medic. În rezultat am decelat legătura existentă între activitatea bolii și starea pacientului observat.

Dimensiunea indicelui de acutizare SELENA-SLEDAI. În conformitate cu sarcinile studiului inițiat, am insistat să urmărim dinamica procesului lupic prin indicele de acutizare SELENA-SLEDAI, care se definește ca și creșterea indicelui de activitate SLEDAI-2K cu 3 sau 12 puncte, considerat drept boală severă. Concomitent am procedat și evaluarea VAS, PGA, administrarea de AINS, HCQ sau GCS și suplimentarea imunosupresantelor în cazul lupusului sever, calculele vizând ultimele 3 luni. Indicele de acutizare deconstituit îmbunătățește segregarea formelor mai ușoare de lupus și selectează pacienții cu agravare clinică severă pentru a interveni prin procedee terapeutice, conform protocolului.

Am efectuat această etapă a cercetării prin aplicarea scorului de acutizare SELENA-SLEDAI, instrument clinic elaborat pentru aprecierea perioadelor de acutizare în cursul evoluției lupusului – momentul fiind potrivit pentru a compartimenta severitatea bolii în grupul cercetat. Reiterăm că indicele SELENA-SLEDAI, fiind un instrument clinic modern, validat și acceptat în lupus, permite aprecierea atât a acutizărilor LES, cât și stratificarea pacienților în variante de

acutizări. În paralel cu modificarea scorului SELENA-SLEDAI se ia în calcul și majorarea indicelui PGA cu mai mult de 10 mm – indice semnificativ pentru acutizarea ușoară și cu peste 25 mm – pentru acutizarea severă.

Un alt component al scorului SELENA-SLEDAI este implicarea de noi organe în procesul patologic sau agravarea manifestărilor pe sisteme de organe preexistente. Povara tratamentului a fost determinată de severitatea acutizărilor. Astfel în caz de acutizare ușoară s-a indicat majorarea dozei de GCS până la 0.5 mg/kg/zi sau suplimentarea tratamentului cu AINS. În cazul acutizărilor severe situația a dictat utilizarea tacticii terapeutice agresive cu remedii imunosupresive, așa ca ciclofosfanul, azatioprina, mai rar – metotrexat, posibila revedere a dozei de GCS spre majorare peste 0,5 mg/kg/zi și varianta de o eventuală spitalizare a pacientului cu LES. Respectând protocolul de cercetări am reevaluat pacienții din studiul realizat de noi la 3, 6, 9 și 12 luni (T3, T6, T9 și T12) luni de la timpul includerii în studiu (T0), datele fiind placardate în fig.3.15

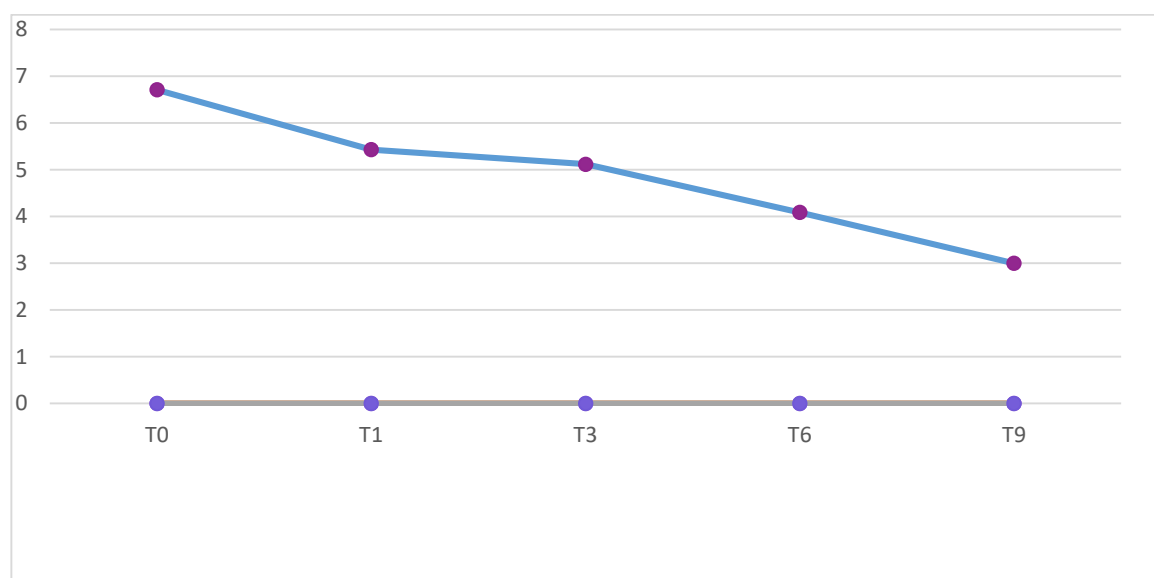


Figura 3.15. Particularizarea activității LES în dinamică

Astfel activitatea lupusului la inițierea tratamentului a constituit 6,71 puncte, cu intervale variaționale între 1 și 21 de puncte. Pe parcursul evolutiv al bolii s-au determinat modificări semnificative de activitate comparativ cu prima vizită, dar pentru că modificarea tratamentului s-a făcut abia peste 3 luni de la prima consultație, schimbările și eficacitatea de au devenit mai manifeste între 6 și 9 luni de supraveghere. Menționăm și faptul că pe durata monitorizării pacienților în evoluția bolii au intervenit unii factori declanșatori de activitate: avorturi spontane, infecții secundare, suprarăcire, stres sau modificări hormonale.

Vectorul cercetărilor s-a orientat spre aprecierea acutizărilor evaluate prin scorul SELENA-SLEDAI (fig.3.16)

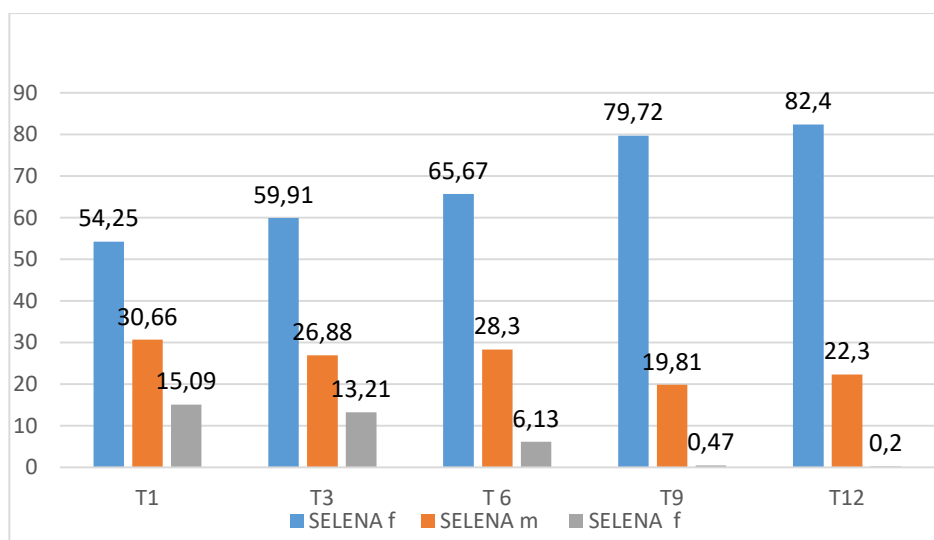


Figura 3.16. Scorul de acutizare a lupusului în dinamică: R1- lipsa acutizării; R2 - acutizare ușoară ; R3 - lipsa acutizării.

Rezultatele afișate în figura de mai sus denotă că la 3 luni de la prima cercetare 97 pacienți erau în acutizare, dintre care 32 (15,09%) prezentau acutizare severă, de vreme ce la termenul de 6 luni de derulare a studiului 73 (34,43%) au fost catalogați ca având acutizare ușoară sau severă, iar la 9 luni de supraveghere deja 169 (79,72%) sugerau lipsa acutizării și numai 1 pacient (0,47%) a respectat criteriile de acutizare severă. Pe fundal de monitorizare s-a atestat creșterea numărului de pacienți cu lupus fără acutizări de la 115 (54,24%) la 169 (79,72%), iar acutizările ușoare și severe au avut tendință de diminuare numerică. De notat că de la vizita a doua la 3 luni de 65 (30,66%) la 42 (19,81%) a scăzut acutizarea ușoară, iar procesele cu activitate severă s-au diminuat de la 32 (15,09%) cazuri la un singur subiect cu acutizare severă, ceea ce a constituit 0,47% cazuri.

În cele ce urmează am fost interesați să apreciem probabilitatea instalării diverselor forme de acutizări, ceea ce presupune evaluarea prognostică a lupusului în lotul monitorizat de noi pe parcursul a 12 luni. În continuarea intenției de calcul al riscului relativ am segregat pacienții în 2 loturi configurate prin designul cercetării – pacienți cu lupus cu debut pediatric și pacienți cu lupus produs la vârsta de adult, utilizând principalii indici de caracteristică a bolii.

Tabelul 3.9. Evaluarea riscului de acutizări în lupusul la adult și cel pediatric

Itemii cercetați	Riscul Relativ - RR	Intervalul de confidență 95% - IC	P
Acutizare LESa la T1	0,43	0,26 la 0,88	$\leq 0,05$
Acutizare LESp la T1	0,29	0,25 la 0,91	0,001
Acutizare LESa T3	0,45	0,25 la 0,84	$\leq 0,05$

Acutizare LESP T3	0,28	0,17 la 0,76	$\leq 0,001$
Acutizare LESa T6	0,51	0,28 la 0,95	$\leq 0,05$
Acutizare LESP T6	0,41	0,18 la 0,80	$\leq 0,05$
Acutizare LESa T9	0,52	0,26 la 0,93	$\leq 0,05$
Acutizare LESP T9	0,44	0,24 la 0,85	$\leq 0,05$

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 lupus eritematos sistemic, cu intervale de confidență strânse.

Evaluarea Indexului Lezării organice la pacienții cu LES prin SLICC. Am analizat minuțios consecințele ireversibile ale bolii instalate pe durata evoluției lupusului, ca și complicații ale bolii ca atare, dar și ca efecte adverse ale medicamentelor utilizate în tratament, utilizând pentru acest scop indexul lezării organice prin instrumentul validat clinic SLICC/ACR IL care evaluează 12 sisteme și organe implicate în procesul patologic în cadrul lupusului sistemic, nota maximă emisă din sumarul aplicării instrumentului a fost de 4 puncte. Sinteza datelor obținute a pus în evidență lipsa injuriilor organice ireversibile la 105 (49,52%) pacienți (fig. 3.17).

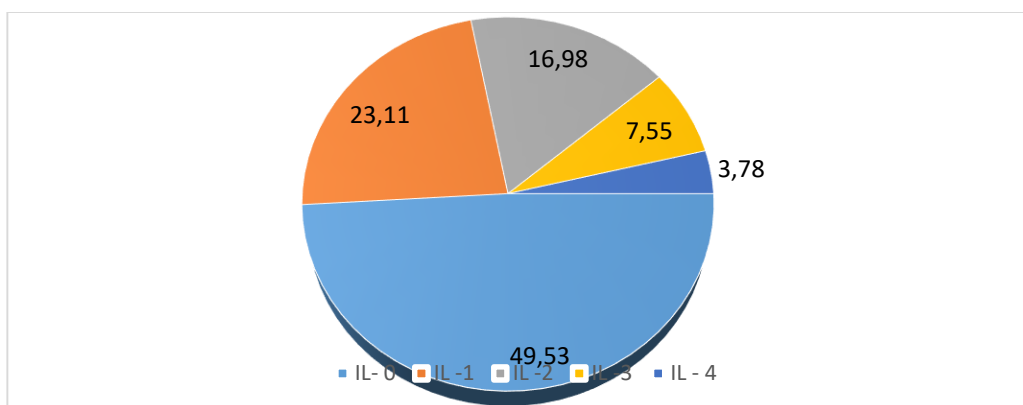


Figura 3.17. Segregarea indicelui lezării organice în LES

Datele din figura afișată au relevat că circa $\frac{1}{4}$ (49 -23,11%) din pacienții incluși în studiu au avut indicele lezării de 1 punct, alți 36 (16,98%) au acumulat 2 puncte, 16 (7,55%) au însumat 3 puncte și numai 8 (3,78%) pacienți au acumulat un total de 4 puncte prin lezarea sistemică sau cutanată produsă în contextul lupusului eritematos sistemic (fig. 3.17).

Ne-a preocupat să apreciem în cazul pacienților noștri tipurile de lezare și organele țintă implicate în procesul patologic (fig.3.18).

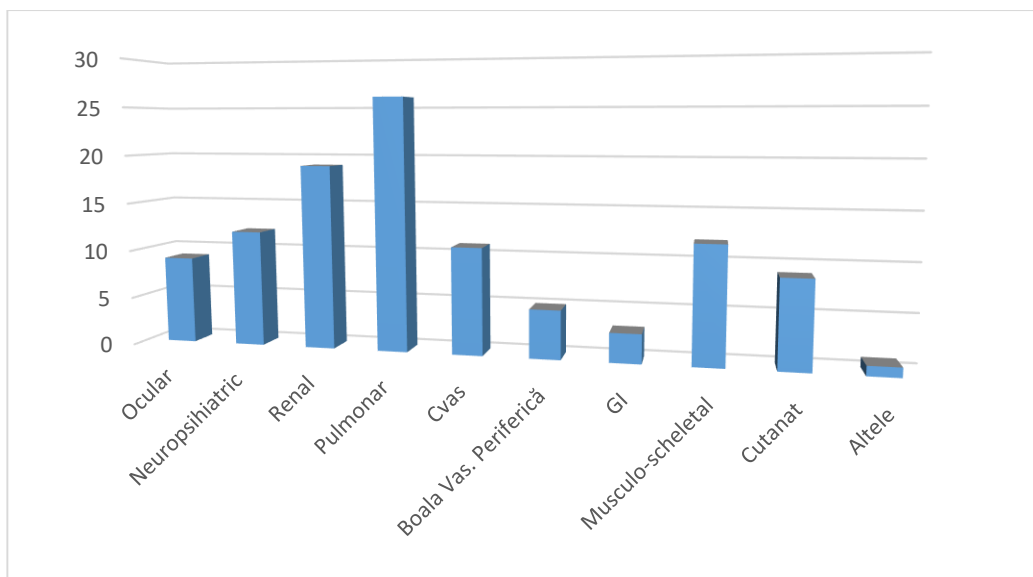


Figura 3.18. Tipurile de lezare organică

Astfel am conturat spectrul de afectări ireversibile ale organelor și am constatat că cea mai frecventă afectare a vizat sistemul neuropsihiatric - (12,1%) de pacienți, urmat de sistemul cardiovascular - (10,512%), pulmonar - (25,51%) și apoi implicarea sistemului musculo-scheletic (12,62%) și cutanat (8,92%). Alte sisteme au fost implicate în proces mai rar. Analiza multilaterală a materialului obținut a relevat că profilul leziunilor sistemice a presupus implicarea pluriorganică în contextul LES. Astfel că afectarea ireversibilă a ochilor s-a tradus prin cataractă în 10 (4,72%) cazuri, iar la 2 (0,94%) pacienți s-au semnalat modificări ale vaselor retiniene. Afectarea sistemului nervos s-a manifestat predominant prin tulburări cognitive - prezente la 79 (37,27%) de pacienți, au fost 2 (0,94%) cazuri de psihoză, 6 (2,83%) accidente cerebro-vasculare, iar afectarea renală s-a caracterizat cu filtrație renală joasă, proteinurie de peste 3,5 g/24h și insuficiență renală - la 4 (1,89%) pacienți. Sistemul cardio-vascular a fost implicat în procesul lupic la 45 (21,22%) de pacienți: pericardită - la 31 (14,62%), angor pectoral - 9 (4,25%), afecțiune valvulară - 17 (8,02%), infarct miocardic - 4 (1,89%) cazuri. Afectarea aparatului respirator a însemnat pleurezie, pneumonită, HTP și boala interstițială pulmonară - în total 25 (11,79%) de cazuri. Am analizat implicarea vaselor periferice în proces prin excluderea neuropatiei periferice și am găsit că 11 (5,19%) pacienți au suportat claudicație intermitentă și tromboze venoase și arteriale. O atenție deosebită am acordat afectării sistemului gastrointestinal din motive că patologia poate fi provocată atât de boala per se, cât și de reacțiile adverse ale medicamentelor administrate în tratamentul convențional al LES (tab.3.10).

Tabelul 3.10. Manifestările gastrointestinale la pacienții cu lupus

N/o	Manifestări	Nr. pacienți	%
1	Ulcere bucale	63	47,7
2	Xerostomie (S-mul Sjogren)	29	21,9

3	Leziuni discoide	3	2,3
4	Disfagie/Disfuncție esofagiană	8	6,06
5	Patologie (carie dentară)	45	34,1
6.	Gingivită necrotică	2	1,5
7	Dispepsie	32	24,2
8	Dureri abdominale	54	40,9
9	Ulcer peptic	3	2,7
10	Ulcere gastrointestinale	15	11,4
11	Pancreatită	22	16,6
12	Diaree	15	11,4
13	Colită ulcerosa/Boala Crohn/colită colagena	2	1,5
14	Vasculită mezenterică lupică	4	3,0

Cele mai sugestive semne au fost cele subiective prezentate prin dureri abdominale, dispepsii și interpretate ca fiind manifestări ale bolii pe fond de tratament comun utilizat în lupus. Fresca clinică gastroenterologică s-a remarcat prin ulcere bucale, care sunt criterii de clasificare a lupusului și xerostomia, tradusă drept element al sindromului Sjogren. De altfel am constatat disfagie cu disfuncție esofagiană la 8 (3,77%) bolnavi, carie dentară – la 34 (16,03%), gingivită necrotică - la 2 (0,94%), dispepsie aveau 42 (19,81%), ulcer peptic - 4 (1,89%), ulcer duodenal - 15 (7,07%), pancreatită cronică - 26 (12,26%), diaree - 18 (8,49%) colită ulcerosă, Boala Crohn și colangită - 2 (0,94%) pacienți, infarct al vaselor mezenteriale cu rezecție intestinală - 1 (0,47%) pacient, insuficiență mezenterială au prezentat 2 (0,94%), peritonită și strictură intestinală s-a atestat la câte un pacient și insuficiență duodenală a fost diagnosticată la 6 (2,83%) pacienți cu LES, incluși în cercetare și monitorizare pe perioada de 12 luni.

Am analizat și datele ce se referă la implicarea în procesul patologic al sistemului musculo-scheletal și a pielii, din care 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%), ulcerații cutanate - la 6 (2,83%), toate acestea la pacienții investigați fiind întâlnite și în asociații lezionale. 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.

3.4. Estimarea statutului imunologic și fenotiparea în corelare cu subtipurile LES

În vederea cercetării proiectate am considerat faptul că CD3 + CD4+ și CD8+ se referă la T limfocite totale și joacă rol principal în imunitate. Totodată CD 19 și CD20 sunt exponenți ai limfocitelor B, producătoare de anticorpi. La examinarea pacienților din studiu am constatat variante diferite de debut și evoluție a lupusului, numite și subtipuri ale LES. Am ținut să analizăm simptomele la debut, continuând analiza și am intenționat ca datele obținute în cadrul studiului să fie suprapuse cu subtipurile relatate în literatura afișată și apoi raportate la subgrupuri. Din considerente că lupusul cu debut în copilărie și la vârstnici nu se consideră subtipuri, ci timpul apariției bolii, aceste 2 grupuri au fost analizate separat la locul respectiv. Rezultatele ce referire la divizarea pacienților după subtipuri sunt afișate în fig. 3.19.

Prezentăm în cele ce urmează variantele de debut ale LES apreciate în studiul nostru și suprapuse cu subtipurile relatate în literatura de specialitate.

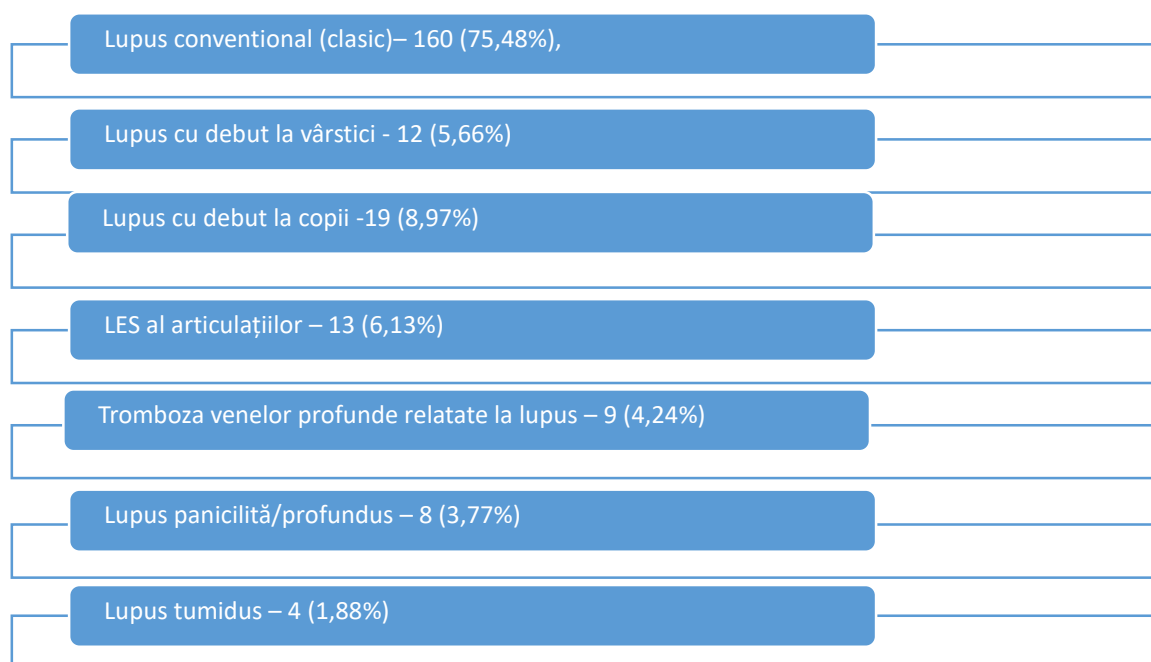


Figura 3.19. Variantele de lupus în funcție de debutul bolii

Lupusul eritematos sistemic cu debut în copilărie și la vârsta de adult s-au considerat drept timpul apariției bolii. Lupusul convențional a inclus asocierea cu Sindromul Sjogren (SS) - 29 (13,68%) și Fenomenul Raynaud - 34 (16,03%), am decelat și alte 4 subtipuri (figura 3.20).

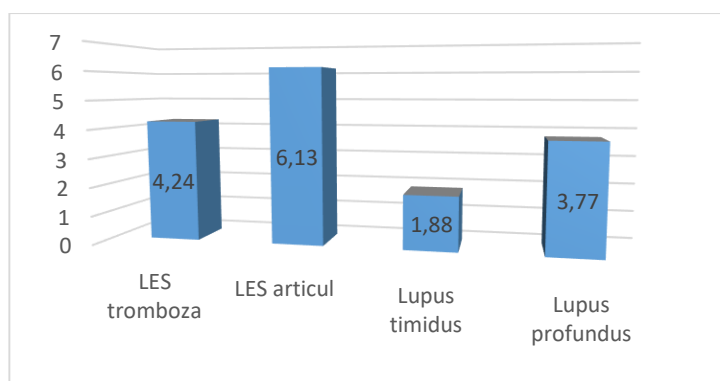


Figura 3.20. Subtipurile de lupus în debut

Din figura prezentată, în baza datelor studiului realizat, se pot desprinde subtipurile atestate la debutul bolii, așa ca 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. Am continuat examinarea lotului din punctul de vedere al caracteristicilor deosebite constatate la subiecții din cohorta de studiu. Așa subtipuri, relatate și afișate în literatura accesibilă, cum ar fi vasculita retiniană referită la afectul lupic, lupusul bulos și psoriaziform nu au fost diagnosticate la pacienții examinați în studiu, iar pacienții cu variante de lupus discutabile nu au fost incluși în cercetare. De consemnat faptul că printre cei 212 pacienți la etapa de debut 19 (8,96%) erau copii și 34 (16,04%) erau bătrâni; 159 (75,00%) au prezentat lupus convențional.

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 clusterului diferențiat la pacienții din subtipurile menționate - tromboza venelor profunde referită la lupus, lupusul articular, lupus tumidus și profundus (total 34 pacienți - 16,03%). Drept lot de control au servit 35 de pacienți cu lupus ca și stare de boală sau lupus convențional, dar la suprapunerea subtipurilor de lupus cu CD obținute nu am decelat corelări.

Ne-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 (cluster differentiation), 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. Datele obținute au fost placardate în figura 3.21.

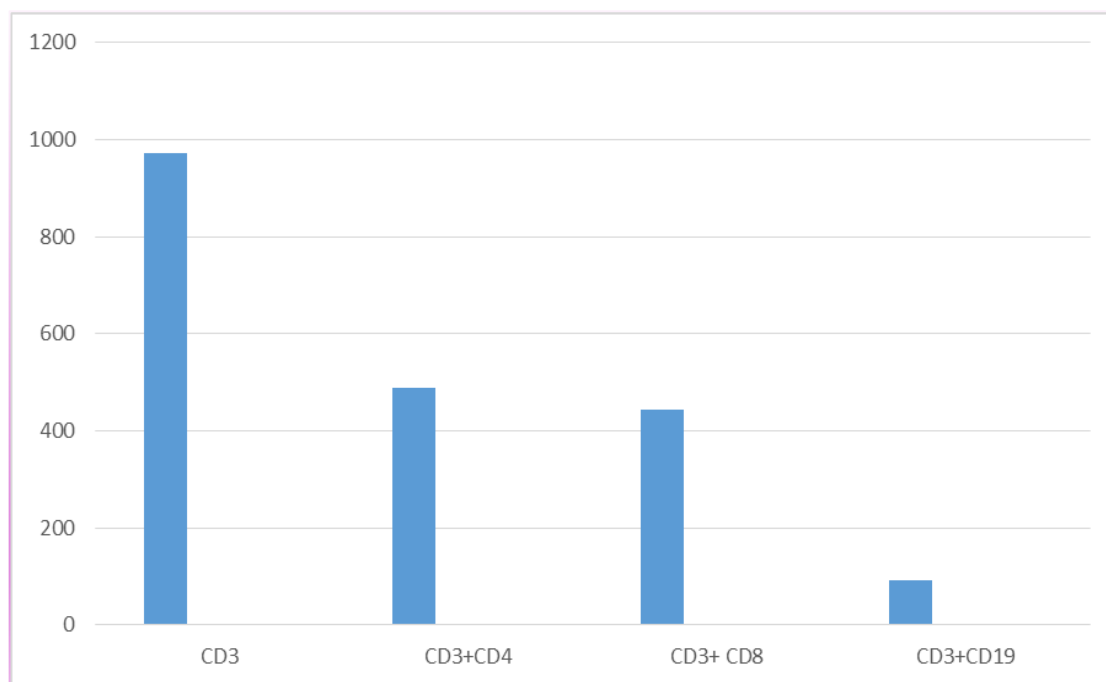


Figura 3.21. Nivelul de CD pe T și B limfocite

Rezultatele afișate în figură anunță că CD3 este la nivel mediu versus normativele 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 presupune că T limfocitele imunoreglatorii sunt hipoactive. Am evaluat subtil evidențele de pe B-limfocite, care anunță despre activitatea înaltă a acestora, B limfocitele fiind capabile să emită autoanticorpi în exces (i-v 65-79).

Este cunoscut că lupusul se caracterizează prin producerea unei game largi de autoanticorpi, facultate pentru care boala este clasificată în mod tradițional ca "boala celulelor B". Dovezi convingătoare au arătat impactul limfocitelor T helper asupra limfocitelor B care astfel devin suficient de funcționale și pot declanșa inflamații legate de lupus. Celulele T au fost recunoscute a fi cruciale în patogenia LES prin capacitatea lor de a comunica și a influența B-limfocitele urmând a coordona producția de autoanticorpi prin blocarea precoce a producerii de autoanticorpi, pentru prevenția lezării organice. Numărul mare de modificări fenotipice și funcționale identificate în celulele T presupun tendința de creștere a nivelului inflamației sau de declanșare a ei în contextul lupusului. Am efectuat acest studiu cu 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. Este posibil că CD4 +, CD8+ reglează inflamația asociată lupusului prin intermediul B limfocitelor în cadrul studiului efectuat pe eșantionul de 212 pacienți cu LES. Evaluarea expresiei CD19 și CD20 asupra celulelor B a fost efectuată prin citometrie în flux.

Am continuat cercetarea prin corelarea 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 populația sănătoasă (tab.3.11).

Tabelul 3.11. Dimensiunea corelării CD cu principalii indici ai lupusului

	CD3+/CD4 CD3/CD8	VSH	Doza cumulativă GCS	CD3+ C D19
CD3+/CD4 CD3/CD8		0,67*	0,56*	0,39*
VSH	0, 67*		0,55*	0,61*
Doza cumulativă GCS	0,66*	0,55*		0,39*
CD3+ C D19	0,39	0,61*	0,39*	

Notă: * $p \leq 0,05$

Analiza gradelor de corelare între receptorii limfocitelor - CD cu indicii lupusului a demonstrat că CD T-limfocitare se corelează strâns cu VSH ($r=0,67$ $p<0,05$), o corelare moderată a fost decelată cu doza cumulativă de GCS ($r= 0,56$ $p< 0,05$) totodată s-a determinat corelare slabă cu CD B-limfocitelor CD 19 ($r=0,39$ $p>0,05$). Conchidem din analiza funcțională și biologică asupra populațiilor de limfocite implicate cum că funcția celulelor T s-a prezentat diminuată semnificativ prin reducerea CD4/CD8 la 1,1, inflamația majoră dovedind activitate lupică crescută la pacienții vizați.

3.5. 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 (tab. 3.12.)

Tabelul 3.12. Tratamentul pacienților aplicat cu lupus în dinamică, 12 luni

Medicația	Nr. 212	La prima vizită - T0, %	T3, %	T6,%	T9,%	T12,%
GCS	209	211 (99,52)	211 (99,52)	210 99,05	209 98,58	98,58
HCQ	152	113 (53,30)	145 68,39	154 72,64	154 72,54	71,69
Cyc	44	20,75	43	41	23	20

			20,28	19,33	10,84	9,43
GCS în puls terapie	112 52,83	54 / 25,47	63/ 29,72	60/ 28,30	78/ 36,79	8/ 3,77
Aza	39	18,39	39 18,39	26 12,26	26 12,26	18 8,49
Methotrexat	4	1,88	0	0	0	0
MMT	8	3,77	8	4	3	2
Anticoagulante	140	66,03	96 45,28	134 63,20	102 48,11	133 62,73
Antiagregante	168	79,24	168 79,24	154 72,64	160 75,47	168 79,24
Remedii antiinflamatorii nesteriodiene	43	56 26,42	59 27,83	20 9,44	40 18,87	43 20,29
Ca/Vit D3	176	156 73,58	165 77,83	170 81,18	172 81,13	83,01
Bisfosfonați	24	16 7,54	21 9,90	21 9,90	24 11,32	11,32
l-tiroxina	42	12 5,66	21 9,90	35 16,50	40 18,86	19,81
Inhibitori ai enzimei de conversie	45	30 14,15	35 16,50	39 18,39	42 19,81	21,22
Antagonisti ai canalelor de Ca	22	6 2,83	11 5,18	23 10,84	22 10,37	10,37
Betablocatori	54	41 19,33	40 18,86	42 19,81	53 25,00	25,47
Sartane	3	0	0	1 0,47	2 0,94	1,41
Diuretice	73	89 41,98	80 37,73	79 37,26	72 33,96	34,43
Vasoprostan	8	0	0	4 1,88	6 2,83	3,77

IPP	56	14 6,60	25 11,79	34 16,03	49 23,11	26,41
Anxiolitice	28	12 5,66	13,20	30 14,15	29 13,67	34 16,03
Antidepresante	44	12 5,66	22 10,37	34 16,03	45 21,22	20,75
Somnifere	34	2 0,94	18 8,49	16 7,54	30 14,15	16,03
Vasculare	40	18,86	34 16,03	40 18,86	22 10,37	4219,81
Lacrimi artificiale	50	12 5,66	23 10,84	44 20,75	52 24,52	23,58
Antibiotice	30	12 5,66	8 3,77	14,15	28 13,20	26 12,26
Antivirale	9	3 1,41	2 0,94	4,24	8 3,77	7 3,30
Preparate Biologice	1	0	0	0,47	0,47	0
Tratament adjuvant (protecție solară, creme, geluri)	102	145 68,39	121 57,07	106 50,0	100 47,16	48,11

Rezultatele din tabel au redat panoramic tratamentul administrat de pacienții cu lupus incluși în studiu. Medicația s-a examinat la timpul inițial (T0), apoi după 3, 6, 9 și 12 luni de monitorizare asupra celor 212 pacienți din studiu și am obținut în topul celor 5 medicamente administrate la debutul studiului se includ GCS, inclusiv puls terapie, la 52,83% cazuri, antiagregante, anticoagulante, Ca și HCQ. Am continuat cercetarea după următoarele 5 remedii indicate mai frecvent, conturând astfel Topul celor 10 medicamente utilizate preferențial la pacienții cu lupus. Astfel am observat că următoarele 4 remedii sunt indicate pentru complicațiile bolii - hipertensiune arterială – 36,31% pacienți (IEC, beta-blocatori, blocatori ai canalelor de Ca și diuretice).

În topul celor 10 medicamente s-au încadrat și imunosupresoarele – 44,75% (ciclofosfanul, azatioprina, MMT și metotrexatul), remediile vasculare și antidepresantele cu 18,8 și, respectiv,

12,2% cazuri. Lista remediilor utilizate în tratamentul lupusului s-a continuat cu remedii antiinflamatorii nesteroidiene (9,44-27,83%), bisfosfonați, inhibitori ai pompei de protoni, l-tiroxină, antibiotice și antivirale - la 1,41-7,54% cazuri. Am examinat tratamentul cu așa remedii cum ar fi cremele de protecție solară sau cele ce conțin GCS, geluri analgezice și lacrimi artificiale și astfel am constatat că circa 2/3 (74,05%) din pacienți au administrat acest tratament adjuvant.

Am analizat cum a evoluat medicația și pe itinerarul de monitorizare la 3, 6 și 9 luni. Cu atenție deosebită am urmărit componența medicației la ieșirea din studiu. De altfel și 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. GCS rămân în continuare cele mai frecvente medicamente folosite în tratamentul pacienților cu lupus eritematos sistemic. Însă și aici decelăm o schimbare - la T0 glucocorticosteroizi administrau 99,52%, iar la finalul studiului – numai 94,91% pacienți, și asta pentru că 11 (5,18%) pacienți au intrat în remisiune și au continuat tratamentul prescris fără GCS (fig.3.22).

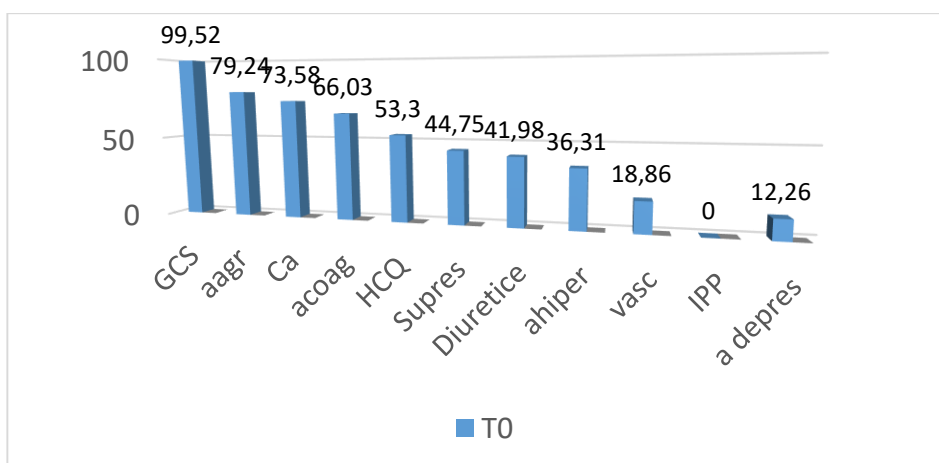


Figura 3.22. Tratamentul de Top 10 administrat pacienților cu lupus

Referitor la dinamica următoarelor 5 remedii prescrise de doctor pacientului lupic și incluse în topul de 10 medicamente am constatat că în variabilele urmărite au parvenit schimbări așa că în acest subgrup cele mai frecvente remedii prescrise unui pacient cu lupus au fost preparatele antihipertensive și antidepresantele, indicate în 58,47 și, respectiv, 52,81% de cazuri. Totodată în acest lot a apărut un nou grup de remedii – inhibitorii pompei de protoni (26,41%), imunosupresoarele situându-se pe locul 10 ca frecvență de utilizare, numai la 18,86% cazuri. În tratamentul lupusului au fost utilizate grupuri de medicamente – bisfosfonați, antibiotice, iar o pacientă cu afectare renală severă a administrat cu rezultat favorabil un preparat biologic - belimumab în 4 cure. Un alt pacient a administrat tacrolimus - imunomodulator topic prin mecanismul său de acțiune asupra inhibării calcineurinei.

Complianța la tratament. În vederea descrierii mai ample a stării pacientului cu lupus am recurs la evaluarea pacientului cu lupus atât prin estimarea datelor clinice, cât și asupra celor ce țin de pacient: de ex. respectarea regimului de medicație. Am reflectat asupra aderenței la tratament folosind Scala Morisky considerată cea mai acceptată măsură de auto-raportare pentru complianța la medicație printre pacienții reumatologici în general și cei cu lupus, în particular. În cele ce urmează am analizat aderența la tratament evaluată prin Scala Morisky cu 8 itemi, iar răspunsurile s-au divizat ca și aderență înaltă - notată cu 0, aderență la tratament medie - 1-2 puncte și joasă – notată cu 3 până la 8 puncte (fig. 3.23).

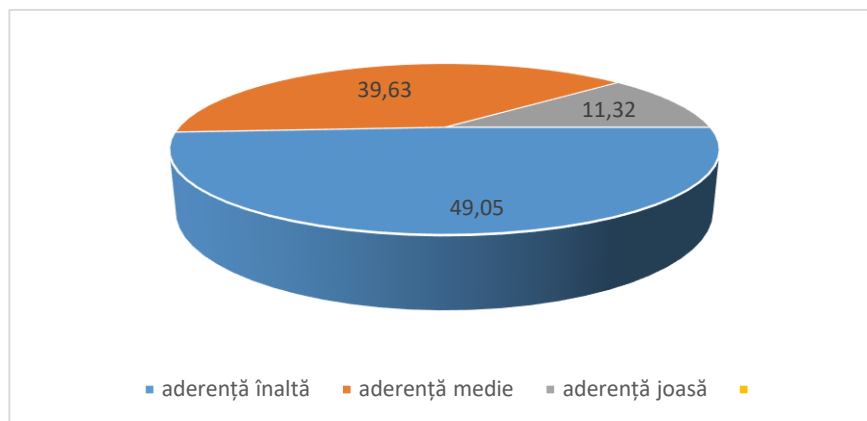


Figura 3.23. Aderența la tratament în lupusul eritematos sistemic

Rezultatele afișate în figura 3.23 denotă că aderență înaltă la tratamentul indicat pentru lupusul eritematos sistemic au avut numai jumătate dintre pacienți (49,05%), este regretabil ca 11,32% dintre pacienții incluși în studiu au fost apreciați ca având o aderență joasă, pentru că nu ar fi respectat cu vigoare indicațiile medicului, iar circa 40% din subiecții examinați au avut un grad de aderență medie, dar pentru care putem să presupunem ca nu au administrat tratamentul complex prescris sau au schimbat regimul terapeutic, dozele preconizate și ciclurile de administrare a anticoagulantelor, indicate de doctor.

În succesiune am analizat atent rezultatele pentru fiecare medicament în parte și am constatat că cea mai mare aderență s-a stabilit în 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 hidroxiclorochină a fost respectată de 92,31 și, respectiv, 91,56 % (tab.3.13).

Tabelul 3.13. Indicii de aderență la tratamentul medicamentos Top 10 la pacienții cu lupus

Medicația	Nr. pacienți	%
GCS	209* (196**)	93,78
Aspirină în doză joasă	195* (180**)	92,31
Hidroxichlorochină	154* (141**)	91,56
Ca	167* (150**)	89,82
Heparine	158* (142**)	89,88
Azatioprina/Cyc/MFM	59* (35**)/15* (8**)	59,33/53,33
Diuretice	80 (72**)	90,0
Antihipertensive	129* (99**)	76,74
Antidepresante	130* (106**)	81,53
IPP	75* (56**)	74,66

Notă: * - pacienți care au necesitat astfel de tratament; ** - pacienți care au administrat efectiv acest tratament

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). Medicamentele pentru tratamentul complicațiilor, ca cele de gen osteoporoză, hipertensiune arterială, gastroenteropatii au fost destul de agreate de pacienți, regimul curativ fiind respectat în peste 2/3 din cazurile de lupus, incluse în studiul desfășurat de noi pe durata de un an. Tratamentul profilactic în lupus (osteopozoză, tromboza) este un moment de forță, de aceea am evaluat regimul de administrare a calciului, remediilor anti-agregante și anticoagulante și am dedus că circa 90% din pacienți administrează aceste medicamente. Considerând însă realitatea că trombozele la pacienții cu lupus sunt cea de a doua cauză de deces, iar endoheparina este diminuată apriori la aceștia din urmă, abordarea incorectă a tratamentului anti-trombotic și a prevenției de formare a trombilor rămâne o problemă de alertă în ordonarea lucrului educativ cu acești pacienți. Parte componentă a studiului a devenit și urmărirea corelării indicilor de complianță cu variabilele principale ale bolii, de aceea în prelungire am analizat și acești itemi (tab. 3.14).

Tabelul 3.14. Aprecierea gradului de corelare a aderenței cu indicii LES prin analiza univariată și regresia logistică

Analiza univariată	R	P
Vârsta la debut	- 0.128	0.13
Vârsta la momentul examinării	0.126	0.14
Vechimea bolii	0.211	0.01
Ani de studii ≥ 12	-0.51	0.05
PGA (0-3)	-0.110	0.05
Nr.criterii la debut	0.308	0.0003
Activitatea bolii		
SLEDAI-2k	0.129	0.123
SLEDAI-2kG	0.077	0.38
Artrite/artralgii	0. 5	0.05
Dispneea	0.6	0.01
Fatigabilitatea	0.4	0.05
Indicele lezării organice SLICC/ACR	0.004	0.96
ANA	-0.244	0.0048
Anti AND	0.003	0.97
C3	0.05	0.41
C4	0.11	0.39

Din rezultatele de analiză asupra fiecărui indice separat, am constatat că în cazul bolii cu debut la persoane mai tinere, complianța la tratament este mai mare, dar pe durata bolii aderența la tratament descrește. Pacienții cu studii mai înalte au o mai mare complianță la tratamentul administrat în lupus. Am evaluat activitatea bolii în corelare cu aderența la tratament și anii de studii ai bolnavului, constatând relații de asociere negativă. În conformitate cu rezultatele obținute, am stabilit corelație slabă a aderenței cu activitatea bolii evaluată prin SLEDAI 2K și SLEDAI 2KG, cu nivelul de ANA și fracțiile complementului C3 și C4. Totodată constatăm, că pe măsură ce crește aderența la tratament, activitatea maladiei este în descreștere și starea globală a pacientului este mai bună. De notat că la evaluarea de către medic a Stării Globale (PGA) în cazul când indicii sunt mai înalți, aderența devine mai bună. Am sesizat astfel importantă este explicația tratamentului prescris de către doctor în lupus, care va preciza durata posibilă de medicație, complicațiile bolii, ca a celor provocate de medicamente.

În ceea ce se referă la numărul de criterii la debut am constatat că atunci când s-a depistat un număr mai mare de criterii, urmat de tratament eficient, starea pacientului s-a ameliorat, dar aderența are tendință de scădere, fapt explicat prin fenomenul că pacientul presupune că s-a însănătoșit. Datele noastre nu relevă corelare cu așa indici ca vârsta la momentul cercetării, indexul lezării organice sau nivelul crescut de anticorpi antiADN.

În continuare am comparat aderența la tratamentul indicat pentru lupusul eritematos sistemic - lotul de referință, pacienții cu hipertensiune arterială - lotul martor (tab. 3.15).

Tabelul 3.15. Aderența la tratament în lupusul eritematos sistemic versus hipertensiunea arterială

Parametrii,	LES n=212, %	HTA, % N=106	P
Aderența la tratament conform Scalei Morisky, puncte			
Înaltă – 0	49,05	43,12	>0,05
Medie – 1-2	39,63	32,64	>0,05
Joasă – 3-8	11,32	24,24	<0,05

Astfel am distins 3 grupuri de aderență, aderența înaltă și medie fiind atestată la cote similare în ambele loturi de studiu 49,05 și 39,63% versus 43,12 și, respectiv, 32,64%. Totodată menționăm că în lotul pacienților cu lupus aderență joasă au prezentat numai 11,32% cazuri comparativ cu 24,24% - în HTA (<0,05). Din materialul analizat am determinat că diapazonul aderenței la tratament în cohorta cu lupus s-a înscris între 64 și 100%, iar în lotul pacienților cu HTA – variațiile au fost în limite mai largi 45 - 98% cazuri.

3.6. Estimarea comorbidităților în cadrul LES

Indexul de comorbidități Charlson (ICC). Conform ipotezei de lucru, am continuat cercetarea prin evaluarea și calcularea Scorului Indexului de Comorbidități Charlson (ICC), fiind motivați de enunțul că LES asociază comorbidități semnificative cu impact redutabil asupra Calității Vieții și a speranței de viață. Am utilizat ICC din considerentul că este un scor validat care conține categorii de diagnostic, ca și scor numeric al bolilor concomitente incluse în cei 17 itemi. ICC se califica 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%). Interpretarea datelor fiind astfel, cu cât scorul indicelui comorbidităților este mai înalt, cu atât riscul de deces este mai mare. Reiterăm că lupusul ca și boală a fost exclus din calificarea diagnosticului de co-morbiditate, inclus în lista bolilor comorbide IIC (Rees, 2015). Spectrul de comorbidități depistate la pacienții cu LES sunt afișate pe fig.3 24.

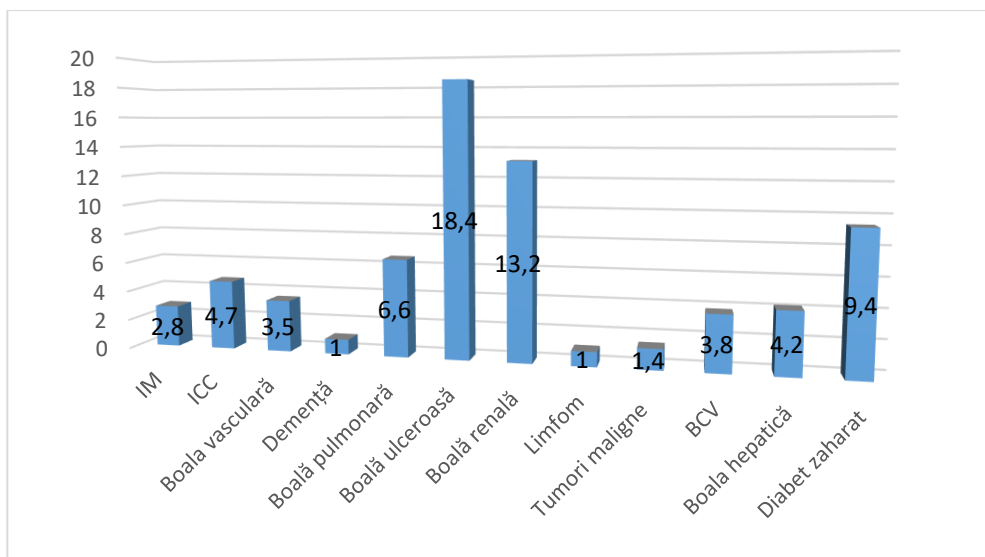


Figura 3.24. Variabile ce țin de comorbiditățile atestate în cadrul LES

Rezultatele evaluării pacienților cu lupus au constatat și boli concomitente, clasificate ca și comorbidități: de la 1 până la 8 boli asociate au avut 116 pacienți, conform itemilor incluși în ICC, la alți 96 (45,59%) pacienți cu LES nu s-au determinat comorbidități. Cele mai frecvente patologii asociate lupusului au fost boala ulceroasă, diabetul zaharat și boala renală, de altfel așa comorbidități importante ca infarctul miocardic, insuficiența cardiacă, AVC și malignizarea s-au întâlnit rar - de la 2 la 15%, în general, însă, comorbiditățile au impact notabil asupra morbidității și mortalității bolnavilor cu lupus.

Am fost tentați să analizăm distribuția ICC conform vârstei pacienților (tab.3.25) și am obținut că printre pacienții de până la 30 ani vârstă comorbidități asociate lupusului nu s-au identificat.

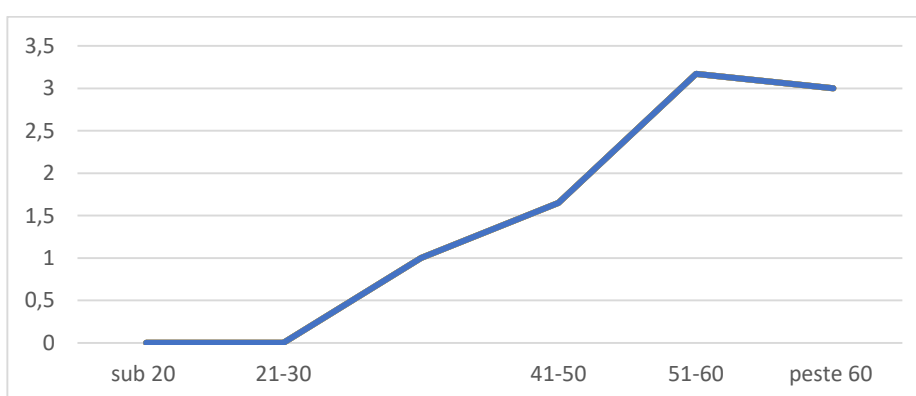


Figura 3.25. Datele Indexului Charlson raportate la vârsta pacienților cu lupus

În intervalul de vârstă 31 - 40 ani s-au găsit 16 (7,55%) pacienți cu ICC=1 punct, la vârsta între 41 și 50 ani - 56 (26,42%) pacienți care au avut în mediu scorul ICC=1,65. De altfel urmărind succedarea categoriei de vârstă am identificat că la vârsta de 51 și 60 de ani ICC a fost de 3,17 la

24 (11,32%), iar 20 (9,44%) de subiecți de peste 60 ani au însumat un ICC de 3,0 puncte. Astfel putem concluziona că odată cu trecerea timpului și înaintarea în vârstă ICC are tendință de creștere.

Ulterior ne-am direcționat cercetarea spre compararea ICC cu vechimea bolii, segregând vechimea bolii de până la 24 luni (≤ 2 ani - LES precoce), boală instalată fiind divizată de la 25 la 60 luni (de la 2 la 5 ani), 61-120 de luni (între 5 și 10 ani de boală) și vechime a afectului de peste 121 luni (peste 10 ani; fig. 3.26).

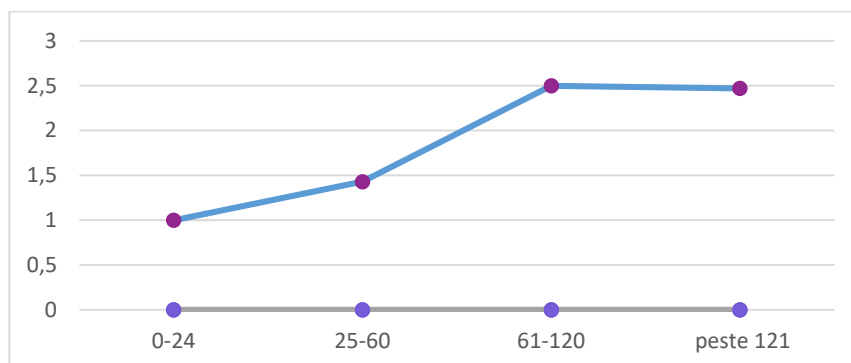


Figura 3.26. Corelația dintre ICC și vechimea evolutivă a lupusului

Din figura prezentată este evident că durata mai mare a bolii presupune majorarea ICC, astfel la 16 (13,80%) pacienți cu durata bolii sub 2 ani ICC s-a apreciat cu numai un punct, 17 (14,66%) pacienți cu vechimea bolii de 2-5 ani au avut un ICC mediu de 1,43, subiecții cu durata lupusului între 5 și 10 ani aveau ICC= 2,5; pacienți cu lupus ce persistă de peste 10 ani au fost 58 (50,0%) – ICC măsura 2,47 puncte.

În materialul următor am considerat oportun să analizăm panoramic asocierea ICC cu alte stări sau boli concomitente care pot fi factori de risc pentru diminuarea calității vieții și speranței de viață (tab. 3.16).

Tabelul 3.16. Variabilele intricate în cadrul evolutiv al lupusului eritematos sistemic

Variabile considerate	Abs.	%
IMC		
19-25	32	27,58
26-29	56	48,28
≥ 29	28	24,14
Tabagism		
Nefumător	97	83,63
Fumător	16	13,79
Ex-fumător	3	2,58
Alcool		
Ne-băutor	104	89,65

Băutor	12	10,35
HTA		
Da	72	62,07
Nu	44	37,93
Dislipidemie		
Da	76	65,52
Nu	40	34,48
Prednisolon un an până la cercetare		
Da	108	93,10
Nu	8	6,90
ICC		
0	96	45,28
1-2	84	39,62
3-5	28	13,21
≥5	4	1,89
Infecții		
Da	36	16,98
Nu	176	83,02
Osteoporoză		
Da	116	54,82
Nu	96	45,18

Datele din tabel sunt sugestive pentru a observa tendința de majorare a IMC, prezența HTA la circa 62% pacienți și dislipidemia - la peste 65%. De remarcat faptul că statut de dislipidemie s-a constatat la valorile colesterolului de peste 5, trigliceride - peste 1,7 și în majorarea LDL peste 2,5 mmol/l. Indicele de comorbidități Charlson s-a repartizat în 3 categorii - jos (1-2 puncte) atestat la circa 40%, mediu (3-5) - la circa 1/4, și înalt la numai 4 (1,89%) din pacienții incluși în studiu. De asemenea 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 sumar, ICC crește odată cu vârsta și vechimea bolii, și se asociază cu alte stări morbide sau factori de risc așa ca HTA, dislipidemia și IMC majorat care au un impact negativ asupra pacientului cu lupus, de altfel ICC poate fi discutat și pe poziția de predictor al mortalității.

3.7 Aprecierea fatigabilității și somnului la pacienții cu LES

În cele ce urmează am analizat atent așa un indice clinic ca fatigabilitatea invocată la momentul primei examinări și în dinamică - o manifestare semnificativă ce se regăsește printre pacienții cu lupus. Fatigabilitatea este o sesizare subiectivă a pacientului și s-a obținut prin Scala de Severitate a Fatigabilității (Fatig Severity Scale - FSS) și Scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Bolilor Cronice (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (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 (fig.3.27)

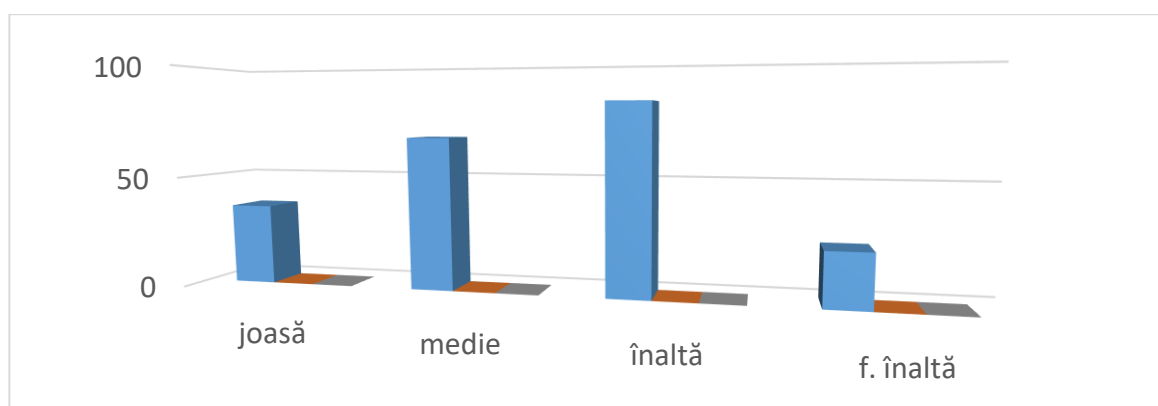


Figura 3.27. Indicele fatigabilității la pacienții cu lupus

Astfel fatigabilitatea la pacienții cu LES prin datele obținute este prezentată în fig.3.27. Din figură rezidă că 188 pacienți au avut fatigabilitate de diferită intensitate, iar ceilalți 24 (11,32%) pacienți nu au sesizat semne caracteristice stării calificate ca și fatigabilitate. Ulterior am prezentat fatigabilitatea prin ambele instrumente de evaluarea a fatigabilității, de asemenea am prezentat și starea de bine globală (tab.3.17.)

Tabelul 3.17. Fatigabilitatea la pacienții cu lupus și HTA

Itemii analizați	Valoarea medie LES	i-v	Valoarea medie HTA	i-v
SSF	40,71±7,12	12-82	49,13±5,67	22-85
FACIT- fatigabilitatea	33,80±9,3	12-84	47,61±12,42	20-56
GWB	61,02±6,77	35-74	56,78±12,99	39-76

Datele afișate în tabelul 3.17 au enunțat că fatigabilitatea a fost prezentă la pacienții din cercetare; atât în lotul de studiu – pacienți cu lupus, cât și în lotul de control - pacienți cu HTA. De notat că cea mai marcantă stare de oboseală au prezentat pacienții cu lupus, care fiind evaluați prin FACIT aveau de la 12 la 84 puncte, media fiind de 33,80. Am analizat pacienții din loturile

de studiu - lupus și HTA - în 2 grupuri: cu și fără fatigabilitate (0-20 și peste 21 puncte) și am obținut 11,32 și, respectiv, 49,52%.

Astfel în cadrul lupusului 88,68% pacienți au sesizat fatigabilitate de diversă intensitate, iar în lotul HTA fatigabilitatea s-a înregistrat la 50,48% subiecți. Astfel constatăm că atât frecvența, cât și intensitatea fatigabilității s-au regăsit prevalente în grupul pacienților cu lupus versus subiecții cu HTA. Am constatat că evaluarea asteniei prin SSF a determinat un nivel de fatigabilitate mai joasă. 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. Am comparat fatigabilitatea atestată în cadrul lupusului și cea din HTA, care s-a prezentat mai puțin pronunțată la cei din urmă (de asemenea în intervale largi variaționale).

Astfel, peste $\frac{3}{4}$ 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 la pacienții din studiu 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.

În continuarea studiului ne-am concentrat pe aprecierea și corelarea fatigabilității cu activitatea bolii, PGA și MDGA (tab. 3.18).

Tabelul 3.18. Corelarea dintre fatigabilitate și indicele de evaluare globală a pacienților cu lupus

Itemi luați în calcul	SLEDAI-2kG	MDGA	PGA	FACIT
PGA	0,24**	0,46*		0,34*
MDGA	0,49*		0,40*	0,55*
SLEDAI-2kG		0,49*	0,24**	0,61*
FACIT	0,61*	0,55*	0,34*	

Datele enunțate în tabelul 3.18 demonstrează 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, iar activitatea s-a corelat puternic cu FACIT- fatigabilitate.

Vectorul cercetării s-a comutat spre a evalua parametrii somnului la pacienții incluși în studiu. Tulburările de somn sunt adesea observate în bolile reumatologice, inclusiv în lupusul eritematos sistemic. Cu toate acestea, prevalența tulburărilor de somn în LES, precum și factorii care contribuie la apariția acestora sunt interpretați neunivoc. Datele literaturii moderne au stipulat că ratele de prevalență a tulburărilor de somn variază între 55 și 85% cazuri [Zhao Q et al, 2018] .

Am continuat prin a corobora datele clinice cu tulburările de somn cu alte manifestări ale lupusului așa ca durerea, fatigabilitatea, consumul de GCS și depresia în lupus. Scorurile medii globale pentru PSQ au fost diferite în loturile comparate ($8,12 \pm 2,34$ față de $6,33 \pm 2,36$, $p = 0,05$), indicând o calitate mai joasă a somnului la pacienții cu lupus, comparativ cu cei cu HTA. 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 predictori semnificativi asociați cu un nivel mai ridicat de tulburare a somnului, cu vechimea maladiei ($p = 0,001$) și dizabilitatea ($p = 0,001$), SLEDAI ($p = 0,000$), severitatea durerii ($p = 0,002$), lezarea organelor ($p = 0,000$) și starea de deprimare ($p = 0,000$). Cu toate acestea, prin analiza multivariată de regresie liniară SLEDAI și SLICC/ACR au fost singurii predictori semnificativi ai asocierii cu un nivel ridicat de satisfacției pacientului.

Tulburările de somn par să apară la mai mult de jumătate dintre pacienții cu LES și par să fie asociate cu activitatea bolii. Durerea și oboseala sunt, de asemenea, legate de tulburările de somn. Dintre ipotezele privind posibilele mecanisme care subliniază asocierea tulburărilor de somn și LES, factorii psihosociali/psihologici, în special depresia, au fost cel mai frecvent raportate

3.8. Particularitățile de evoluție a lupusului cu debut în copilărie 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. Lupusul rămâne un exemplu clasic de patologie autoimună, caracterizată prin hiperproducerea de autoanticorpi către propriile celule și componentele acestora. Cu toate acestea, îngrijirea copiilor și adolescenților cu LES are unele diferențe de cea a adulților, din cauza tratamentului și impactului bolii asupra dezvoltării fizice și psihologice a lor. Lupusul pediatric se prezintă cu un bogat polimorfism de manifestări clinice ce depinde mult de vârsta de debut. Conform unui studiu realizat și publicat de Aggarwal A. (2015), vârsta de debut al bolii este în concordanță cu manifestările clinice, în speță s-a determinat că în perioada pubertară boala este preponderent manifestată prin splenomegalie și prezența anticorpilor anti-Jo pozitivi. În această perioadă se atestă semnificativ afectată funcția renală, leucopenie, precum și scăderea fracției C3 și C4, comparativ cu perioada postpubertară, unde se asociază și limfopenia.

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 copii cu diagnosticul de LES stabilit în baza criteriilor de clasificare SLICC, 2012, cu debut în copilărie. Dintre aceștia 15 proveneau din mediu rural, iar 4 din mediu urban și toți copiii erau fete. 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. Debutul bolii sub vârsta de 18 ani, conform datelor literaturii, este de 10-20 cazuri la 100 000 de copii și adolescenți. Am continuat cercetarea prin segregarea principalilor parametri a lupusului în 2 loturi – LESp și LESa (tab.3.19)

Tabelul 3.19 Distribuirea parametrilor generali în loturile pacienților cu LESa și LESp

Parametri considerați	LESa n=193	LESp n=19	
Vârsta la debut, ani	$35,63 \pm 12,90$ (i.v.19-59)	$15,88 \pm 6,22$ (iv 13-18)	
Vechimea bolii, luni	$134,07 \pm 126,08$ (i.v.3-442)	$119,54 \pm 99,67$ (1-264)	
Vârsta la momentul cercetării, ani	$44,12 \pm 13,49$ (i-v 18-68)	$29,40 \pm 3,56$ (18-35)	
T-T0 intervalul debutul bolii până la diagnostic, luni	$15,61 \pm 18,02$ (i.v.0,5-38)	$2,68 \pm 2,56$ (iv1-4)	
Numărul de criterii atestate la debut			
≥9	6(5,31%)	12 (63,15%)	$P \leq 0,001$
6-8	65 (57,53%)	6	$P \leq 0,05$
4-5	42 (37,17%)		$p \leq 0,001$

Dindatele prezentate în tabel rezidă că la pacienții din lotul nostru de studiu cu LES p, vârsta mai frecvent afectată a fost cea de 12-13 ani, ceea ce coincide cu datele literaturii. Deși cauza bolii rămâne necunoscută, există ipoteze biologice contemporane, care ar sugera influența factorilor genetici, de mediu, hormonală asupra dezvoltării acestei maladii. De asemenea sunt raportate lucrări care dovedesc rolul infecțiilor virale, reieșind din cele relatate am fost interesați să evidențiem factorii declanșării procesului autoimun în cazul pacienților cu LES pediatric.

Pacienții înrolați au respectat cel puțin patru din unsprezece criterii de clasificare pentru LES revizuite de SLICC, 2012. Deoarece cele mai multe centre aplică vârsta limită de 18 ani, mai frecvent decât 16 ani, recomandată de Colegiul American de Reumatologie, am standardizat limita de 18 ani pentru eșantionul nostru. LES este mai agresivă la copil în comparație cu boala adultului, fenomen datorat afectării renale, neuropsihiatrice, care sunt frecvent depistate și care semnalează activitate înaltă, lezare organică și anunță un pronostic rezervat. În Republica Moldova s-au efectuat și publicat cercetări privind lupusul la copil pe loturi mici, dar cu referire la segmentul social și economic al acestei boli nu au fost publicații. Prin urmare, originalitatea tezei derivă atât din contingentul de bolnavi abordați, cât și din tehnica evaluării care implică o colaborare multidisciplinară. Studiul realizat a fost unul retro-prospectiv, montat pe un lot constituit din 19 copii, diagnosticați cu lupus eritematos sistemic, care au fost monitorizați și tratați în serviciile

clinice ale Institutului de Cercetări Științifice Centrul Mamei și Copilului, până la vârsta de maturitate – 18 ani. Ulterior în perioada cercetării acești pacienți s-au aflat în vizorul nostru, prin includerea lor în lotul de studiu. Principalul criteriu de includere în studiu îl prezintă diagnosticul de lupus eritematos sistemic ce întrunește criteriile necesare clasificării SLICC, 2012. De altfel, ne-am propus următoarele criterii de excludere: copiii care nu îndeplinesc criterii suficiente pentru diagnosticul de lupus eritematos sistemic sau cei cu sindrom lupus-like sau lupus posibil.

Referitor la participarea pacienților cu LESp în lotul general de studiu care a întrunit 212 pacienți evaluați pe parcursul cercetării, cu debut în copilărie am analizat 19 copii cu LES. Estimarea locului de trai ca mediu de proveniență a găsit 12 pacienți din zone rurale și 7 din municipii. Am remarcat predominanța categorică a lupusului la sexul feminin (19 cazuri). Prin urmare, pacienții antrenați în studiu provin dintr-o arie geografică largă - Zona Nord, Centru și de Sud a Republicii, un aspect important pentru reprezentativitatea studiului.

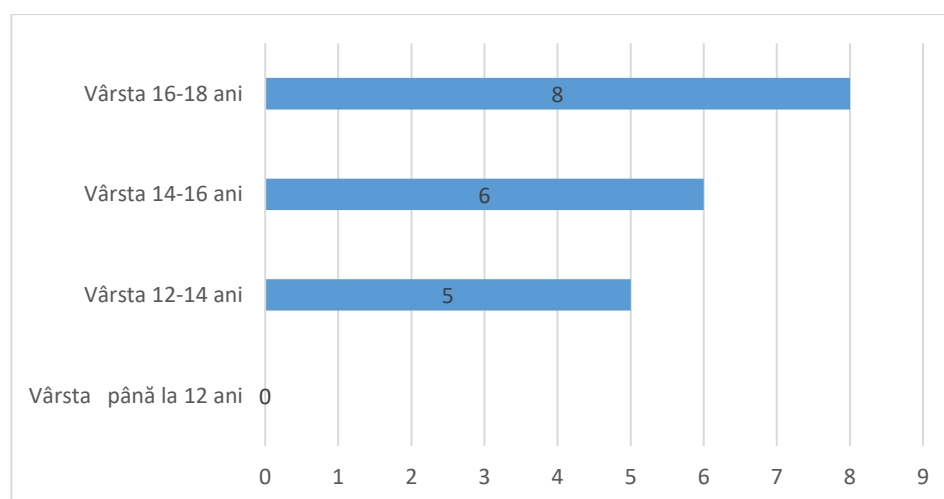


Figura 3.28. Distribuția pacienților cu LESp în dependență de vârstă

La repartizarea cazurilor pe grupe de vârstă (fig.3.28) am consemnat prevalența vârstei de 12-14 ani (5 cazuri - 26,31%), ceea ce confirmă teoria despre prevalența dominantă a bolii la etatea de pubertate și adolescență, de altfel datele noastre se conformă cu cele din literatura de specialitate. Copiii din lotul de studiu s-au cuprins în intervale variaționale de vârstă 12 - 18 ani (vârsta medie de debut - $15,88 \pm 6,28$ ani). De menționat și faptul că nu am avut pacienți care au dezvoltat boala sub vârsta de 12 ani. Studiile contemporane demonstrează că apariția LES la tineri este definită de factori genetici, hormonal și de mediu. De altfel sunt invocate probe cum că boala ar fi suscitată prin infecții bacteriene, mai frecvent virale. Scopul studiului nostru nu a inclus cercetarea factorilor declanșatori ai LES, mai mult decât atât printre. În studiul nostru, LES a fost declanșat în rezultatul unor factori presupuși: infecții frecvente - în 6 cazuri, reacții alergice - în 2 cazuri, expunere la soare în 4 cazuri, iar în 7 cazuri nu au fost definite cauzele. Manifestările clinice

mai frecvent determinate la debutul bolii - febra, artralgiile, eritemul facial, astenia, scăderea ponderală (fig. 3.29).

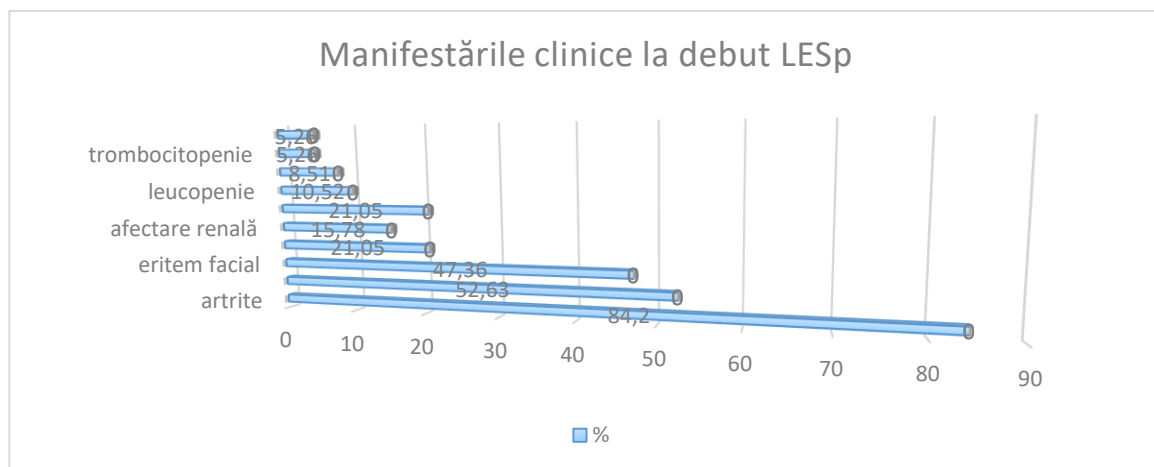


Figura 3.29. Repartizarea manifestărilor clinice la pacienții cu debut LESp

Datele prezentate în figura relevă, că cele mai frecvente manifestări de debut la lotul studiat au fost artralgiile (16 cazuri - 84,21%), ulterior febra (11 cazuri - 57,89%). Totodată s-au evidențiat și cele mai rare manifestări raportate în lotul studiat: pericardita - 2 cazuri (8,51%), trombocitopenia și pierderea ponderală - câte 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 C3 și C4 ale complementului (fig. 3.30).

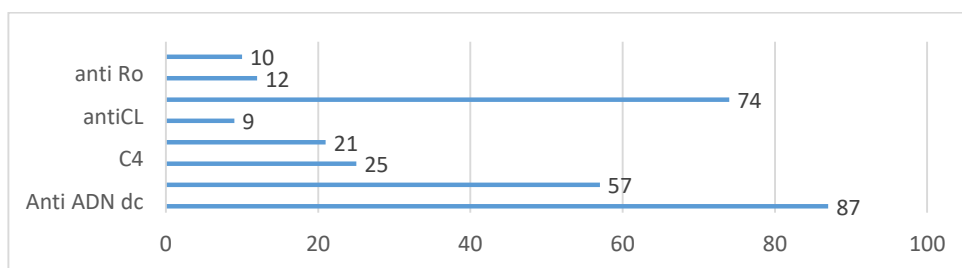


Figura 3.30. Relevanța testelor imunologice aplicate la LESp (SLICC, 2012)

Din figura de mai sus rezultă că cele semnificative sunt valorile imunologice de ANA, antiADNdc, urmate de C3, C4, ani Ro, antiLa, însă doar în 5,2 % cazuri s-a înregistrat valoare excesivă a nivelului de anticorpi anticardiolipinici. Am analizat și intervalul de timp de la debutul simptomelor până la momentul confirmării diagnosticului, apreciat în medie ca fiind de 3.8 ± 2.24 luni, cu valori minime de $\frac{1}{2}$ lună și maxime de 4 luni. Circa 25% dintre pacienții cu LESp au fost diagnosticați după 3 luni ce au debutat simptomele. Urmărind caracteristicile statutului socio-

economic al pacienților cu lupus eritematos sistemic, cu debut juvenil, am acceptat o abordare descriptivă, prelungind evaluarea acestui lot de studiu cu estimarea calității vieții.

Lupusul eritematos sistemic la copii este o boală cu aceeași etiologie, patogenie, manifestări clinice și criterii de diagnostic similare celor aplicate la adulți. Lupusul rămâne un exemplu clasic de patologie autoimună, caracterizată prin hiperproducerea de autoanticorpi către propriile celule și componentele acestora. Cu toate acestea, îngrijirea copiilor și adolescenților cu LES are unele diferențe de cea a adulților, din cauza tratamentului și impactului bolii asupra dezvoltării fizice și psihologice a lor. Lupusul pediatric se prezintă cu un bogat polimorfism de manifestări clinice ce depinde mult de vârsta de debut. Conform unui studiu realizat și publicat în 2015, vârsta de debut al bolii este în concordanță cu manifestările clinice, în speță s-a determinat că în perioada pubertară boala este preponderent manifestată prin splenomegalie și prezența anticorpilor anti-Jo pozitivi. Debutul bolii sub vârsta de 18 ani, conform datelor literaturii, este de 10-20 cazuri la 100 000 de copii și adolescenți. În această perioadă se atestă semnificativ afectată funcția renală, leucopenie, precum și scăderea fracției C3 și C4, comparativ cu perioada postpubertară, unde se asociază și limfopenia [Aggarwal A. 2015].

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 copii cu diagnosticul de LES stabilit în baza criteriilor de clasificare SLICC, 2012, cu debut în copilărie. Dintre aceștia 15 proveneau din mediu rural, iar 4 din mediu urban și toți copiii erau fete. 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 (tab. 3.19).

Tabelul 3.19 Distribuirea parametrilor generali în loturile pacienților cu LESa și LESp

Parametri considerați	LESa n=193	LESp n=19	
Vârsta la debut, ani	$35,63 \pm 12,90$ (i.v.19-59)	$15,88 \pm 6,22$ (iv 13-18)	
Vechimea bolii, luni	$134,07 \pm 126,08$ (i.v.3- 442)	$119,54 \pm 99,67$ (1-264)	
Vârsta la momentul cercetării, ani	$44,12 \pm 13,49$ (i-v 18-68)	$29,40 \pm 3,56$ (18-35)	
T-T0 intervalul debutul bolii până la diagnostic, luni	$15,61 \pm 18,02$ (i.v.0,5-38)	$2,68 \pm 2,56$ (iv1-4)	
Numărul de criterii atestate la debut			
≥9	6(5,31%)	12 (63,15%)	$p \leq 0,001$
6-8	65 (57,53%)	6	$p \leq 0,05$
4-5	42 (37,17%)		$p \leq 0,001$

La pacienții din lotul nostru de studiu cu LES p, vârsta mai frecvent afectată este cea de

12-13 ani, ceea ce coincide cu datele literaturii. Deși cauza bolii rămâne necunoscută, există ipoteze biologice contemporane, care ar sugera influența factorilor genetici, de mediu, hormonală asupra dezvoltării acestei maladii. De asemenea sunt raportate lucrări care dovedesc rolul infecțiilor virale, reieșind din cele relatate am fost interesați să evidențiem factorii declanșării procesului autoimun în cazul pacienților cu LES pediatric.

Pacienții înrolați au respectat cel puțin patru din unsprezece criterii de clasificare pentru LES ACR, 1997. Deoarece cele mai multe centre aplică vârsta limită de 18 ani, mai frecvent decât 16 ani, recomandată de Colegiul American de Reumatologie, am standardizat limita de 18 ani pentru eșantionul nostru. S-a constatat că LES este mai agresivă la copil în comparație cu boala adultului, fenomen datorat afectării renale, neuropsihiatrice, care sunt frecvent depistate și care semnaleză activitate înaltă, lezare organică și anunță un pronostic rezervat. În Republica Moldova s-au efectuat și publicat cercetări privind lupusul la copil pe loturi mici, dar cu referire la segmentul social și economic al acestei boli publicații nu au fost găsite. Prin urmare, originalitatea tezei derivă atât din contingentul de bolnavi abordați, cât și din tehnica evaluării care implică o colaborare multidisciplinară. Studiul realizat a fost montat pe un lot constituit din 19 copii, diagnosticați cu lupus eritematos sistemic, care au fost monitorizați și tratați în serviciile clinice ale Institutului de Cercetări Științifice Centrul Mamei și Copilului, până la vârsta de maturitate – 18 ani. Ulterior în perioada cercetării acești pacienți s-au aflat în vizorul nostru, prin includerea lor în lotul de studiu. Principalul criteriu de includere în studiu îl prezintă diagnosticul de lupus eritematos sistemic ce întrunește criteriile necesare clasificării SLICC, 2012. De altfel, ne-am propus următoarele criterii de excludere: copiii care nu îndeplinesc criterii suficiente pentru diagnosticul de lupus eritematos sistemic sau cei cu sindrom lupus-like sau lupus posibil.

Referitor la participarea pacienților cu LESp în lotul general de studiu care a întrunit 212 pacienți evaluați pe parcursul cercetării, cu debut în copilărie am analizat 19 copii cu LES. Estimarea locului de trai ca mediu de proveniență a găsit 12 pacienți din zone rurale și 7 din municipii. Am remarcat predominanța categorică a lupusului la sexul feminin (19 cazuri). Prin urmare, pacienții antrenați în studiu provin dintr-o arie geografică largă - Zona Nord, Centru și de Sud a Republicii, un aspect important pentru reprezentativitatea studiului.

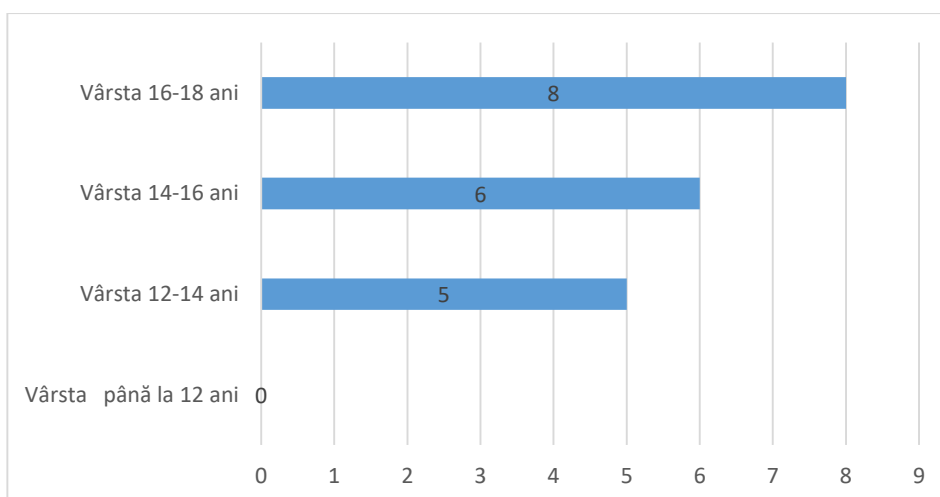


Figura 3.28. Distribuția pacienților cu LESp în dependență de vârstă

La repartizarea cazurilor pe grupe de vârstă am consemnat prevalența vârstei de 12-14 ani (5 cazuri - 26,31%), ceea ce confirmă teoria despre prevalența bolii la etatea de pubertate și adolescență, de altfel datele noastre se conformă cu cele din literatura de specialitate. Copiii din lotul de studiu s-au cuprins în intervale variaționale de vârstă 12 - 18 ani (vârsta medie de debut - $15,88 \pm 6,28$ ani). De menționat și faptul că nu am avut pacienți cu debut sub vârsta de 12 ani. Studiile contemporane demonstrează că apariția LES la tineri este definită de factori genetici, hormonal și de mediu. De altfel sunt invocate probe cum că boala ar fi suscitată prin infecții bacteriene, mai frecvent virale. În studiul nostru, LES a fost declanșat în rezultatul unor factori presupuși: infecții frecvente - în 6 cazuri, reacții alergice - în 2 cazuri, expunere la soare în 4 cazuri, iar în 7 cazuri nu au fost definite cauzele.

Manifestările clinice mai frecvent determinate în debutul bolii au fost febra, artralgiile, eritemul facial, astenia, scăderea ponderală. Manifestările la debut au fost placardate în fig.3.29

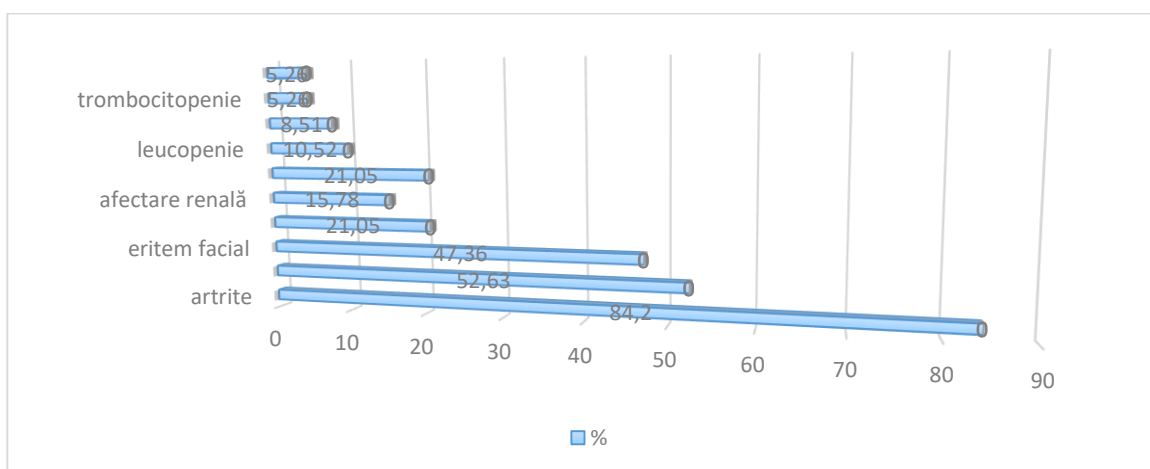


Figura 3.29. Repartizarea manifestărilor clinice la pacienții cu debutul LESp

Datele prezentate în figura relevă, că cele mai frecvente manifestări de debut la lotul studiat

au fost artralgiile (16 cazuri - 84.21%), ulterior febra (11 cazuri - 57.89%). Totodată s-au evidențiat și cele mai rare manifestări raportate în lotul studiat: pericardita - 2 cazuri (8,51%), trombocitopenia și pierderea ponderală - câte 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, antiRo, antiLa, fracțiile C3 și C4 ale complementului (fig.3.30).

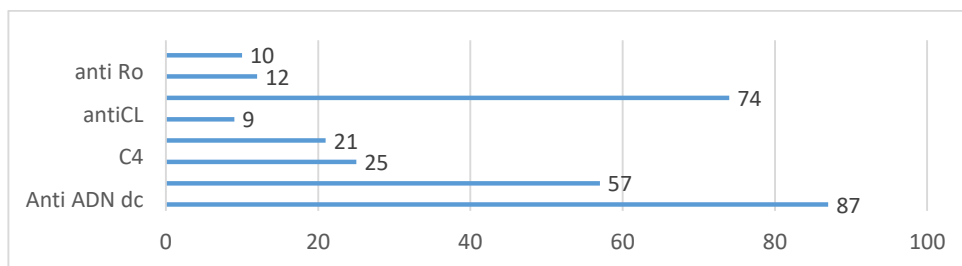


Figura 3.30. Relevanța testelor imunologice aplicate la copiii cu LES (SLICC, 2012)

Din figura de mai sus rezultă că cele mai semnificative sunt valorile imunologice de ANA, antiADNdc, urmate de C3, C4, anti Ro, antiLa, însă doar în 5,2 % cazuri s-a înregistrat valoare excesivă a nivelului de anticorpi anticardiolipinici. Am analizat și intervalul de timp de la debutul simptomelor până la momentul confirmării diagnosticului, apreciat în medie ca fiind de 3.8 ± 2.24 luni, cu valori minime de $\frac{1}{2}$ lună și maxime de 4 luni. Numai 25% dintre pacienții cu LESp au fost diagnosticați după 3 luni ce au debutat simptomele. Urmărind caracteristicile statutului socio-economic al pacienților cu lupus eritematos sistemic, în special cu debut juvenil, am acceptat o abordare descriptivă, prelungind evaluarea acestui lot de studiu cu estimarea calității vieții (fig.3.31).

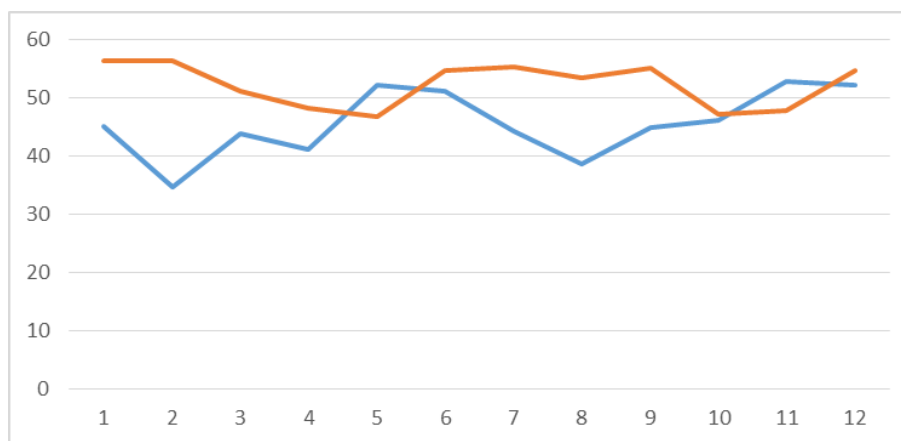


Figura 3.31. Calitatea vieții analizată la pacienții din cele 2 loturi - copii și adulți

De remarcat ca 93,7% dintre pacienții cu lupus pediatric au prezentat CV sub 50 puncte, calificată ca fiind joasă, prin ambele componente (fizic și mintal) – 37,74 și, respectiv, 38,72 puncte.

Per total au fost cercetați 212 pacienți, care au fost divizați în două loturi: cu debut în copilărie (≤ 18 ani) și debut la vârsta de adult. Ne-am propus să configurăm o caracteristică clinico-statutară de ansamblu a lotului de pacienți cu LES (tab. 3.20).

Tabelul 3.20 Caracteristica demografică, clinică și indicii sociali ai pacienților din studiu

Parametri investigați	LESp	LESa	P
Vârsta la debut, ani	35,63 $\pm$ 12,90 (i.v.19-59)	15,88 $\pm$ 6,22 (iv 13-18)	< 0,05
Vechimea bolii, luni	134,07 $\pm$ 126,08 (i.v.3-442)	119,54 $\pm$ 99,67 (1-264)	<0,05
Vârsta la momentul cercetării, ani	44,12 $\pm$ 13,49 (i-v 18-68)	29,40 $\pm$ 3,56 (19-35)	<0,05
T-T0 intervalul debut-emiterea diagnosticului, luni	15,61 $\pm$ 18,02 (i.v.0,5-38)	2,68 $\pm$ 2,56 (iv1-4)	<0,05
Numărul de criterii la debut,			
≥ 9	6 (5,31%)	12 (63,15%)	P $\leq$ 0,001
6-8	65 (57,53%)	6 (31,58%)	P $\leq$ 0,05
4-5	42 (37,17%)	1 (5,27%)	p $\leq$ 0,001
Statut profesional			
Angajat cu normă întreagă	30 (26,55%)	2 (10,53%)	p $\leq$ 0,05
Part-Time	27 (23,90%)	8 (41,11%)	p $\leq$ 0,05
Șomer	20 (17,70%)	0	p $\leq$ 0,001
Pensionar	6 (5,31%)	0	p $\leq$ 0,001
Casnic	25 (22,13%)	6 (51,38%)	p $\leq$ 0,05
Studiază	5 (4,43%)	3 (15,79%)	p $\leq$ 0,05
Anii de studii/ media, %			
≤ 9 ani	13,49 (iv 8-22)	13,86 (iv 9-21)	p $\geq$ 0,05
10-13 ani - școala medie, colegiu, liceu	11 (9,4%)	6 (31,58%)	p $\leq$ 0,001
	59 (52,22%)	7 (36,85)	p $\leq$ 0,001

≥14 ani de studii universitare, masterale/doctorale	43 (38,06)	6 (31,58)	p≤0,05
Venituri, media /lei	3440,91±233,54	2405,72±123,65	p≤0,05
≥ 8001 (salariu mare)	9 (7,97%)	0	p≤0,001
4351-8000 media pe economie	34 (30,09%)	5 (26,32%)	p≥0,05
1601-4350 coșul minim de consum	38 (33,63%)	8 (42,11%)	p≤0,05
≤1600 salariu sau pensie minimă	32 (28,32%)	6 (51,38%)	p≤0,05

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

Ulterior am analizat statutul social al pacienților (fig. 3.31). Prin prisma statutului socio-economic am desprins că anii de studii au variat în grupul LESP studii la liceu/colegiu au obținut doar 1/3 pacienți, pe când în lotul LESa – 52,22% (p≤0,05), de altfel numărul pacienților ce au urmat studii universitare și postuniversitare s-a determinat de asemenea mai mare în grupul cu LESa. Rezultatele definitive denotă un nivel de educație mediu al pacienților cu durata de circa 13 ani în ambele loturi, cu intervale variaționale (i-v) 8-22 ani. Drept exemplu de pacientă adultă cu debutul lupusului în copilărie prezentăm cazul clinic 1.

Cazul clinic nr. 1. Pacienta L., 35 de ani, fiind inclusă în programul de cercetare, s-a prezentat la vizita de recrutare în iunie 2015, cu bilet de trimitere de la medicul de familie. La momentul consultului medical specializat, pacienta acuza nu prezenta. Anamnestical bolii: primele semne ale bolii au debutat la vârsta de 16 ani, în luna aprilie, cu fatigabilitate severă, febră 38⁰ C, dureri articulare, hematurie. Cu scopul de a stabili diagnosticul clinic, au fost indicate examene clinice și de laborator incluse în fișa de cercetare. care au inclus examenul general al sângelui, sumarul urinei, examenul biochimic al sângelui și teste imunologice. Peste 2 săptămâni de la debut s-a conturat diagnosticul de LES, evoluție acută, nefrită lupică. În prezența diagnosticului cert și a tratamentului medicamentos cu Prednisolon 40 mg/zi, Cyclofosfan 200 mg/ 2 zile, Ca vit D3 timp de 3 luni de la debut, astfel, a fost marcată diminuarea activității bolii, urmată de scăderea dozei de GCS până la 10 mg/zi și suspendarea ciclofosfanului peste 2 luni.

Anamnestical vieții: din datele prezentate, am constatat că pacienta este primul copil în familie, din localitate rurală. La vârsta de 18 ani s-a dezvoltat necroza avasculară caracterizată prin cu dureri moderate-severe, modificarea mersului progresiv. Dintre factorii de risc identificați, au fost menționați: expunerea la razele UV, stresul cauzat de plecarea mamei la munci peste hotare.

În perioada de remisiune medicamentos controlată la vârsta de 26 ani s-a căsătorit, cu acordul și sub supravegherea specialiștilor peste 1 an a născut un băiețel sănătos. Peste 2 ani de la căsătorie, au divorțat. Copilul a rămas în grija mamei, ambii locuind în casa părintească.

Examenul obiectiv: starea generală este satisfăcătoare, atitudine activă, constituție normostenică, IMC – 27,8 kg/m², tegumente roz-pale. Ganglionii limfatici periferici submandibulari, cervicali, supraclaviculari, subclaviculari, axilari și inghinali – nepalpabili. Edeme periferice absente. Zgomotele cordului ritmice, sonore, sufluri absente. Limba umedă, curată, abdomenul moale, indolor, referitor la palparea ficatului și splinei nu au fost mărite în dimensiuni. Examenul reno-urinar nu a înregistrat modificări patologice. Examenul sistemului musculoscheletic a identificat articulațiile coxofemorale dreaptă și stângă - au fost protezate la vârsta de 24 ani, peste 14 ani de la debut pe dreapta și pe stânga la vârsta de 27 ani. Conștiința pacientei este clară, deficit senzitivomotor nu a fost identificat. Semnele vitale: FCC 60 b/min, TA – 112/75 mmHg.

Examenul paraclinic efectuat la momentul vizitei a identificat un sindrom inflamator biologic minimal (VSH 8 mm/h, PCR 6 mg/dl), Ac anti-ANDdc 38 U/ml, ANA <1:100 și fracțiile libere a complementului C3 și C4 în limitele normei. Analiza generală a sângelui și a urinei nu au înregistrat devieri de la limitele normale.

Rezultatul aplicării instrumentelor clinice: SLEDAI a fost de 2 puncte (în baza creșterii Ac anti-ADN), iar SLEDAI-2KG fiind 3 puncte, astfel activitatea maladiei a fost considerată joasă prin ambele instrumente. Indicele de lezare SLICC/ACR IL a fost de 2 puncte prin prezența necrozei capului de femur bilateral. Evaluarea de către pacientă PGA a fost de 33 mm, iar MDGA 18 mm, ceea ce semnifică că pacienta și-a supraapreciat starea sa globală.

Aprecierea statutului social-economic al pacientei, utilizând scala Kuppaswamy a demonstrat un scor de 17 puncte (acumulând 4 p. din scorul educațional, anii de studii, 12p. din scorul ocupațional și doar 1 p. din venitul lunar al familiei pacientului). Acest punctaj este interpretat drept statut socioeconomic jos. În acest context, putem remarca debutul acut al lupusului eritematos sistemic la o fetiță de numai 16 ani, cu afectarea rinichilor, care a necesitat glucocorticosteroizi în doză de 1 mg/kg corp, citostatice, respectând recomandările ACR, 1997. Dezvoltarea necrozei avasculare a capului de femur este consecința tratamentului ținut asupra organismului în curs de creștere, de altfel, conturat prin indicele de lezare organică. Totodată, o altă consecință nemedicală, fiind calificată drept socială a fost abandonarea școlii din cauza bolii și nemijlocit din cauza desfigurării chipului, corpului și psihicului. Pe motiv de complicații ale maladiei, cu afectarea mai multor organe și sisteme, imposibilitatea continuării studiilor, pacienta a primit dizabilitate în conformitate cu criteriile estimate. Reieșind din cele relatate, pensia alimentară oferită pacientei noastre se estimează la 860 lei md. Am apreciat Calitatea vieții prin

SF-8, a demonstrat componentul fizic normal (38,7 puncte), atunci când componentul mintal a fost mai jos, constituind 35,3 puncte.

De altfel, rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice și aplicarea instrumentelor validate a permis elucidarea stării reale a pacientei prin prisma instrumentelor moderne de abordare a LES, remarcând: statut de activitate joasă a bolii cu modificări imunologice (prezența anti-ADNdc), SLICC/ACR IL - 2 puncte, lipsa comorbidităților, dizabilitate și statut de șomer cu nivel socioeconomic jos.

La momentul cercetării pacienta administrează tratament: GCS în doză de 5 mg/prednisolon/echivalent pe zi și HCQ 200 mg/zi, Ca vit D3.

Rezumat: cazul clinic prezentat demonstrează debutul acut al lupusului eritematos sistemic în copilărie, stabilit în termeni raționali, peste 2 săptămâni de la debutul propriu-zis al maladiei, cu afectare renală care a presupus tratament cu doze mari de GCS, combinat cu citostatice, tolerate dificil de pacientă. De altfel, afectarea renală presupune pronostic rezervat, lezare organică precoce, limitări fizice- fatigabilitatea, cușingoid, strii, obezitate și sociale- lipsa de încredere, lipsa stimei de sine, negarea, depresia.

O altă problemă ce a rezultat din diagnosticul de LES, inclusiv tratamentul administrat, sunt neglijarea școlarizării, dizabilitate precoce, ulterior, limitarea angajării în câmpul muncii, lipsa locurilor de muncă adaptate pentru pacienți cu nevoi speciale, dar și din cauza simptomelor ca și fatigabilitatea, modificări de cogniție care au potențial de a progresa spre lezări ireversibile. Totodată această pacientă a avut venituri mici, din aceleași motive posibil s-a ajuns la divorț și creșterea copilului de una singură, din veniturile suplimentare – de la părinți. În martie 2018, în satul natal s-a deschis o brutărie și pacienta a efectuat un curs de 3 luni, pentru a se angaja. Rezultatele sunt prezentate în figura 3.35.

Astfel, în cazul pacientei L, diagnosticul de LES a fost stabilit în timp oportun, peste 2 săptămâni de la debutul real al maladiei, ceea ce a presupus administrarea precoce a GCS și citostaticelor, ce au permis oprirea activității bolii, totodată are statut de activitatea joasă a bolii pe durata mare a bolii, dar și progresia necrozei avasculare cauzată de însăși LES, administrarea GCS în vârstă de creștere, fiind cuantificată ca și lezare organică SLICC/ACR IL cu 2 puncte (2 articulații), protezată mai târziu. Prezența limitărilor funcționale ale membrilor, dar și desfigurarea a influențat negativ nivelul calității vieții pacientei prin componentul mental al SF-8 doar de 38,7 puncte, raportat la media din populația generală de peste 50 puncte. Pentru a face față împrejurărilor a schimbat statutul de șomer prin training de brutar, ulterior fiind angajată pe lucrează 6 ore pe zi. Pacienta a necesitat suport psihologic, adresându-se la școala pacientului cu lupus eritematos sistemic- unde a primit acest suport psihologic și social, care a motivat-o să scrie un eseu care au început cu următoarele cuvinte "... Mi se pare potrivită alegerea cuvântul latinesc

"lupus" (adică lup), fiindcă lupul din viața mea este lupusul eritematos sistemic..., care treptat s-a transformat în conceptul meu în simbolul lupusului- fluturaș....Azi la vârsta de 36 ani sunt o femeie fericită, dar nu și împlinită - am casa părintească, am mamă, un băiețel ascultător și grijuliu, am de lucru, am un venit cu care am început să mă descurc, am prieteni cu același destin, am școala lupusului aștept cu drag să vin, să văd ce surprize ne așteaptă, dar mai aștept să fiu iubită!"

În figura de mai jos este ilustrat cazul pacientei cu leziuni ale necrozei avasculare până la intervenție și după protezarea șoldurilor (fig. 3).



Figura 3.32. Necroza avasculară la 24 ani.



Figura 3.33. Necroza avasculară la 27 ani.



Figura 3.34. Pacienta cu feciorul său de 12 ani.



Figura 3.35. Protezarea șoldurilor

Conchidem, analiza datelor demonstrează predominarea sexului feminin, din aria rurală și urbană au fost 97,7 și, respectiv, 67,4 %. Referitor la timpul 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 socio-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 (fig. 3.36).

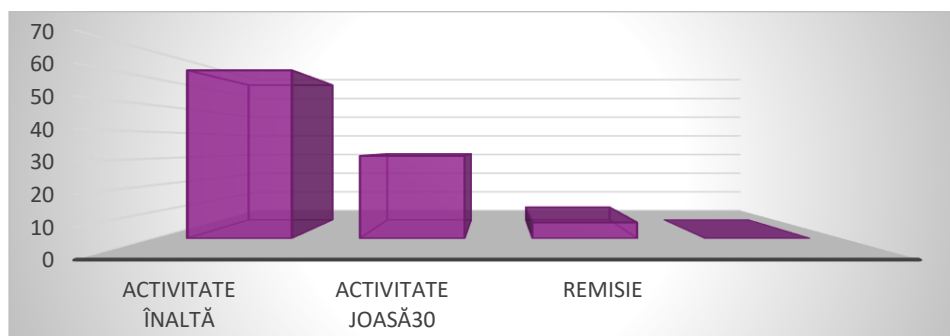


Figura 3.36. Variantele de activitate a LES pediatric.

Activitatea medie a lupusului după SLEDAI-2k a fost de 6,8 puncte (intervale variaționale de la 0 la 20 puncte). Conform definiției 2 pacienți din lotul LESp și 11 LESa s-au încadrat în remisiune cu punctajul SLEDAI - 0. Statutul de activitate joasă a lupusului (Low Lupus Disease Activity Status-LLDAS) 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. Totodată 32,7% din pacienții cu LESa s-au determinat cu activitate înaltă a bolii după SLEDAI-2k – peste 5 puncte, ceea ce dictează necesitatea terapiei mai active și o muncă activă de încurajare a pacientului să administreze tratamentul indicat de doctor. 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 scopul spitalizărilor. De notat că în anul 2017 de studiu au fost internați 42 pacienți cu LES, dintre care 18 – la Institutul 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.

Am fost interesați să analizăm și anotimpurile (lunile) cu cele mai frecvente internări. Astfel cei 212 pacienți pe durata 5 ani au avut 241 de internări, ceea ce constituie 1,14 internări per pacient în acest interval. În figura (3.33) internările pacienților pe perioada studiului sunt prezentate pe luni.

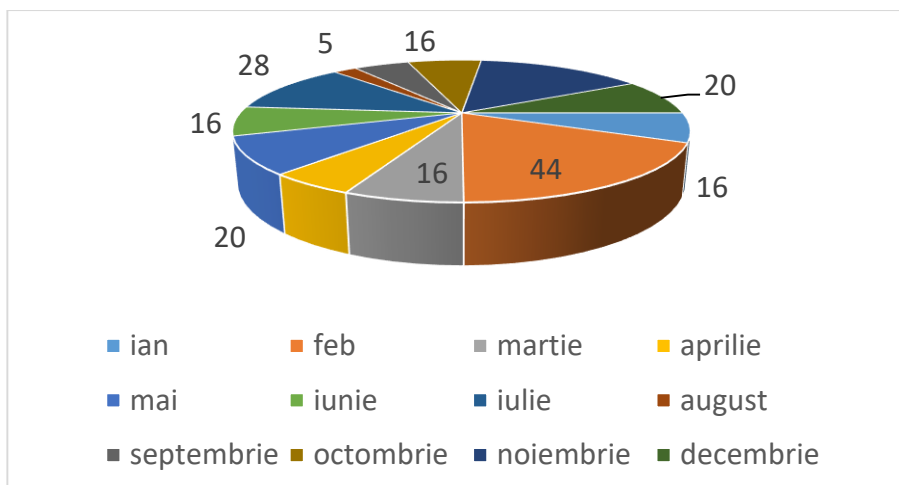


Figura 3.33. Paleta lunară a internărilor pacienților vizați în studiu pe durata de 5 ani

Din datele prezentate grafic deducem că pacienții se internează în toate lunile anului, dar cel mai mare număr de pacienți au fost internați în luna februarie și noiembrie. Mai puțini pacienți au avut nevoie de spitalizare în august, septembrie și octombrie. Am intenționat să facem o confruntare cu intensitatea razelor ultraviolete, însă în diferiți ani acest indice este diferit și calculele nu sunt obiective. Separat am analizat adresabilitatea pacienților cu lupus eritematos sistemic la medicul reumatolog, însă, în pofida examinărilor practicate cu regularitate a pacienților cu lupus de către noi, adresabilitatea în acești 5 ani a fost înaltă, constituind 3052 vizite/212 pacienți. De remarcat că agenda pacienților a fost unificată pe perioada desfășurării studiului.

Concluzii la capitolul 3

1. Discrepanțele statutului social dintre loturi au fost determinate de indicii SES, care s-au înregistrat excesiv de înalți la adulți versus copii cu lupus eritematos sistemic, și acestea se corelează fidel cu veniturile pacienților.
2. Lupusul instalat în copilărie este mai agresiv, dar tratamentul ordonat și rațional determină un prognostic favorabil.
3. Utilizarea instrumentelor clinice poate stratifica gravitatea bolii și presupune modificarea tratamentului convențional. Comorbiditățile diminuează calitatea vieții pacientului cu lupus prin implicarea în procesul patologic a organelor și sistemelor, la care concură și efectele adverse ale medicamentelor administrate.
4. Evidențierea subtipurilor evolutive a îmbunătățit atitudinea personalizată față de orice pacient cu lupus eritematos sistemic.
5. Depistarea factorilor ce favorizează exacerbarea presupune identificarea lor precoce și prevenția acutizării.
6. Rezultatele evidențelor de laborator anunță că la bolnavii lupici a diminuat funcția reglatorie a T-limfocitelor. Valorile joase de CD4/CD8 evidențiază hipoactivitatea limfocitelor T reglatorii, astfel că populația de limfocite B se arată gata să emită autoanticorpi în exces și să

devină capabile a declanșa inflamații legate de lupus. Celulele T au fost recunoscute a fi cruciale în patogenia LES prin capacitatea de a comunica și a stimula B-limfocitele să se preocupe de blocarea precoce a producerii de autoanticorpi, pentru prevenția lezării organice.

4. ABORDAREA SOCIALĂ A PACIENTULUI CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

Concomitent cu analiza simptomelor convenționale ale afectului lupic, 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 din lotul de studiu

Am continuat cercetarea prin a prezenta caracteristica familială a pacienților cu lupus la inițierea studiului (tab. 4.1)

Tabelul 4.1. Statutul matrimonial al pacienților din lotul de studiu, n= 212

Parametri evaluați	Abs.	%
Statutul marital		
Căsătorit	144	67,92
Divorțat	40	18,86
Celibatar	12	5,66
Văduv	16	7,54
Cu cine locuiește		
Soțul	68	32,08
Copilul	72	33,96
Soțul și un copil	32	15,10
Singur	24	11,32
Cu părinții	16	4,54
Membri în familie		
1	24	11,32
2	99	46,69
3	80	37,73
4 și mai mulți	9	4,25

Am analizat cu mare atenție 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 ocazia sau nu au avut statut civil din motive că calitatea vieții joasă posibil oprește persoana în intenția de a încheia o familie legitimă.

În rezultatul examinării lotului de studiu am constatat că 24 (11, 32%) pacienți locuiesc singuri, 59 (27,83%) – cu soțul, 32 (15,10) – cu copilul, prin urmare în circa 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 (vârsta pacienților fiind de 13-42 de ani), ce presupune că 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 vârsta de adult și la vârsta de copil (lupus pediatric) (fig. 4.1)

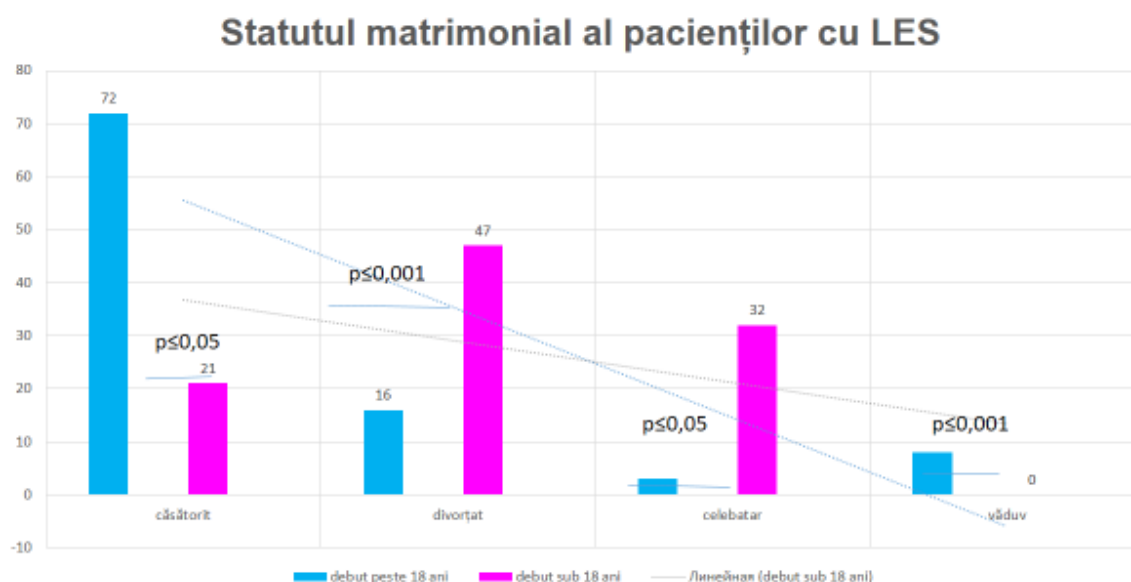


Figura 4.1. Statutul matrimonial al LES (debut adult și pediatric: lotul 1 și 2, respectiv, %

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 - circa 8% de cazuri – erau din lotul de pacienți cu debutul bolii la vârsta de adult.

Un interes special am avut pentru numărul de membri în familiile subiecților cu lupus din cercetarea efectuată. Componenta numerică a familiei unde locuiesc subiecții cu lupus este redată pe fig. 4.2.

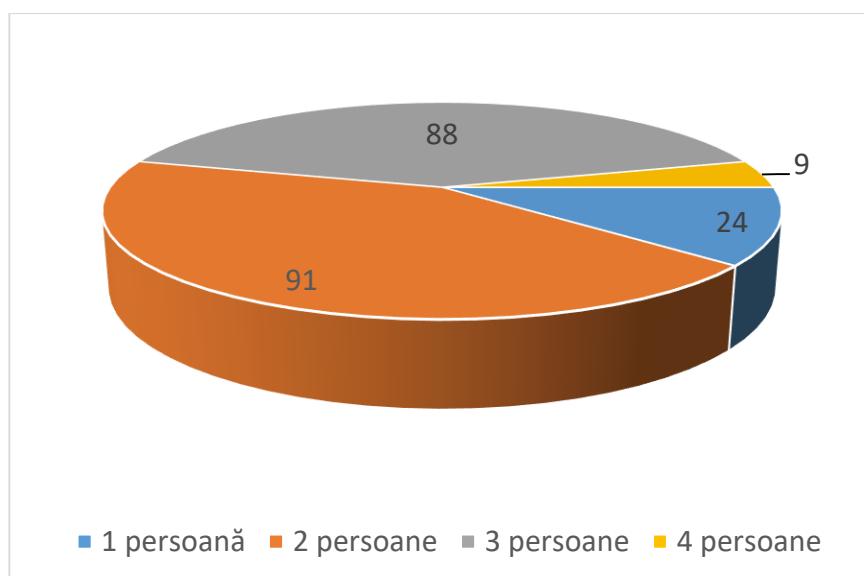


Figura 4.2. Numărul de membri în familiile pacienților cu lupus

Din cele redate 24 (11,32%) bolnavi locuiesc singuri, 91 (42,93%) femei cu lupus locuiesc în 2 cu soțul sau cu un copil - 59 (27,83%) și, respectiv, 32 (15,10%). Locuiesc împreună cu soțul și copilul 88 (41,50%) femei și încă 9 (4,25%) au familii cu 2 sau 3 copii. 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 sau adolescentul are sarcini și responsabilități prea mari pentru vârsta sa. La acestea se adaugă stresul psihologic asociat cu responsabilitățile domestice impuse copilului, de privarea acestuia de 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 continuat cercetarea prin estimarea numărului de membri în familiile pacienților cu lupus pediatric și lupus instalat la vârsta de adult (fig.4.3).

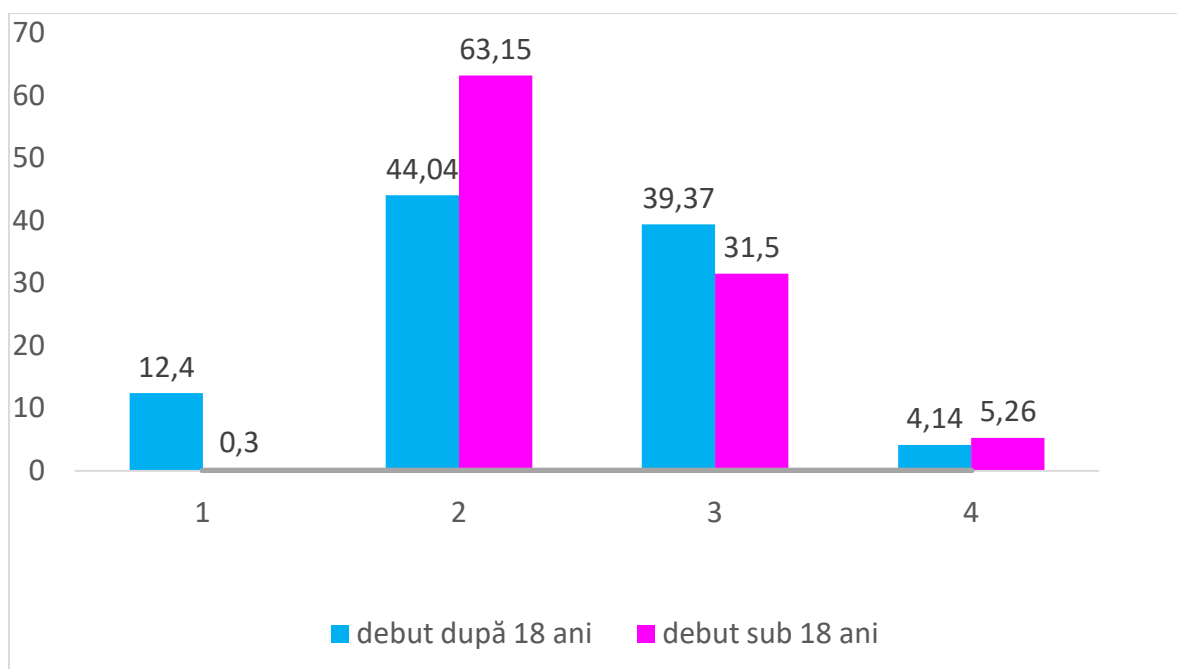


Figura 4.3. Numărul de membri în familiile pacienților cu lupus din cele 2 loturi de cercetare

Analizând numărul de membri în familiile bolnavilor incluși în studiu (fig. 4.3), constatăm că în lotul pacienților cu debut pediatric nu s-au constatat pacienți ce locuiesc singuri, ei fiind încadrați în familia paternală sau locuiesc cu soțul sau cu un copil, pe când în lotul cu debut la adult au fost astfel de pacienți în 12,4% cazuri. Familiile constituite din 2 persoane au fost majoritare în ambele loturi - 44,04 și, respectiv, 63,15% de cazuri. Pentru familiile cu 3 membri nu s-au constatat diferențe - 39,37 și, respectiv, 31,58% cazuri. Am remarcat faptul că familiile constituite din 4 și mai multe persoane aveau 9 pacienți - 4,14% - din lotul cu debut la vârstă adultă și numai una din lotul cu debut pediatric (5,27%) avea familie compusă din 4 și mai mulți membri.

În aceeași ordine de idei am decelat 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 de 1,45. Pentru comparație ne-am propus să investigăm numărul de membri în familie în populația de ansamblu a Republicii Moldova. Astfel, conform datelor Recensământului din 2014, publicate la 01.04.2017, am desprins că familii compuse din o singură persoană sunt mai multe în populație (22,6%) decât în lotul pacienților cu lupus, familii cu 2 membri sunt mai puține, acestea constituind 23,9% versus 46,69% - la pacienții cu lupus, iar familii formate din 3 persoane în populație s-au înregistrat 19,7 și, respectiv, 37,73%. Referitor la familiile cu 4 și mai mulți membri: în populație din acestea au fost 33,8%, de vreme ce printre bolnavii cu lupus - numai 4,25%, de unde desprindem că familiile numeroase predomină în populația generală ($p < 0,05$).

4.2. Evaluarea statutului social și economic al pacienților cu debutul lupusului la vârsta de adult și de copil

Cercetarea a succedat cu analiza îndeaproape a statutului social al pacienților cu lupus, prin trasarea unei priviri coerente de ansamblu. 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. În același timp prezintă un ansamblu de caracteristici ale persoanei în comunitate. Cercetarea noastră sub acest aspect s-a centrat pe cele 3 dimensiuni ale statutului social-economic, 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 emis în 1976 și revalidat în 2014.

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. 4.4).

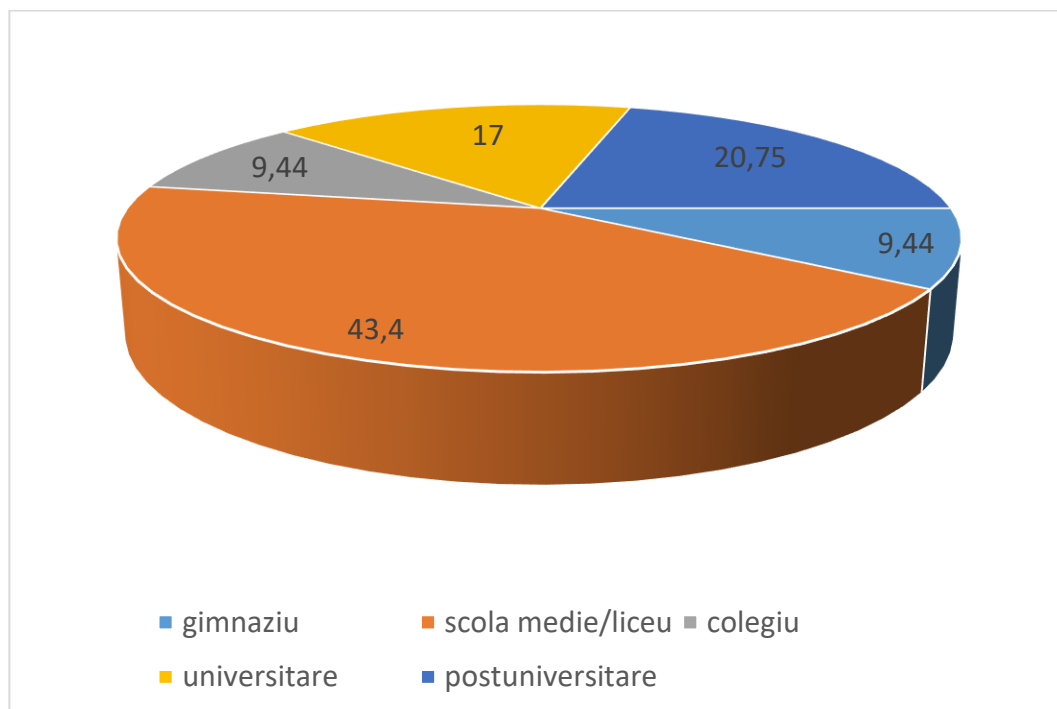


Figura 4.4. Nivelul de studii ale pacienților cu LES

Materialul redat în figură conturează prevalența subiecților cu studii în școala medie/liceu sau colegiu - din aceștia au fost peste jumătate din pacienții examinați. Peste o treime din cei investigați au avut studii universitare și postuniversitare și numai aproximativ 10% au finalizat doar studiile gimnaziale. Ulterior am analizat anii de studii după cele 2 loturi - cu debut la adult și cu debut pediatric (fig. 4.5.)

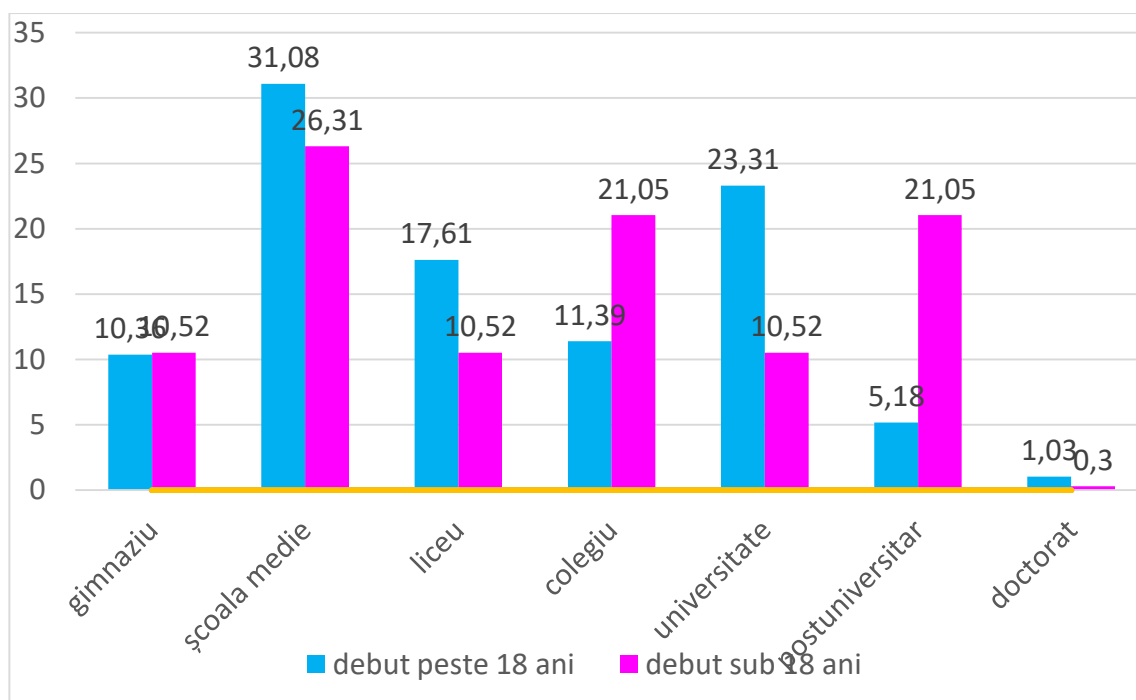


Figura 4.5. Profilul comparativ al pacienților cu LESa și LESp față de nivelul de educație

Datele ilustrate în figură demonstrează că studiile gimnaziale s-au prezentat 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%) paciente 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, 9 (4,24%) paciente și-au continuat studiile universitare sau postuniversitare pe durata cercetării realizate de noi.

Am continuat cercetarea prin analiza pacienților cu studii universitare și postuniversitare și am depistat că printre cei cu lupus la vârsta de adult au fost circa 30 versus 31,57% printre pacienții cu lupus pediatric. De altfel datele sunt similare, cu excepția studiilor doctorale efectuate exclusiv de pacienții lupus la adult. În cele ce urmează am făcut estimări pentru nivelul educațional al pacienților: profesia și onorificul a fost notat cu 7 puncte, diploma universitară și postuniversitară – cu 6, studiile de liceu/colegiu - cu 5, școală medie cu 4 și gimnaziul cu 3 puncte. Durata medie a studiilor a fost de $13,34 \pm 12,33$ ani (fig. 4.6).

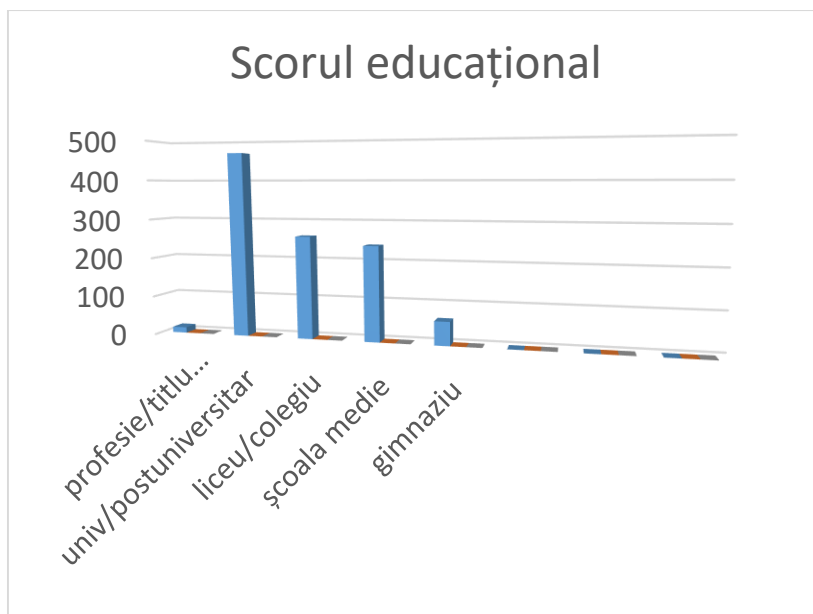


Figura 4.6. Scorul educațional la pacienții cu LES

Rezultatele incluse în figura de mai sus sugerează că profesii cu titluri onorifice au deținut 2 pacienți cu scor educațional sumat 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 sumat de 240 puncte, studii gimnaziale aveau 20 de pacienți – scor educațional de 60 puncte. Scorul educațional sumat a fost de 1042 ($4,92 \pm 12.43$ puncte pentru fiecare pacient). Nimeni din cei 212 pacienți nu aveau doar studii primare sau analfabetism. Astfel scorul educațional mediu a fost circa 5 puncte cu intervale variaționale largi.

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, semi-profesie, fermier, magazin privat, cleric, muncitor calificat, muncitor necalificat și șomer. Am atestat 26 de pacienți cu dizabilitate de boală ce nu erau angajați în câmpul muncii, alți 4 nu activau fiind pensionari de vârstă. Am analizat după indicele ce a denumit tipurile profesionale (fig. 4.7).

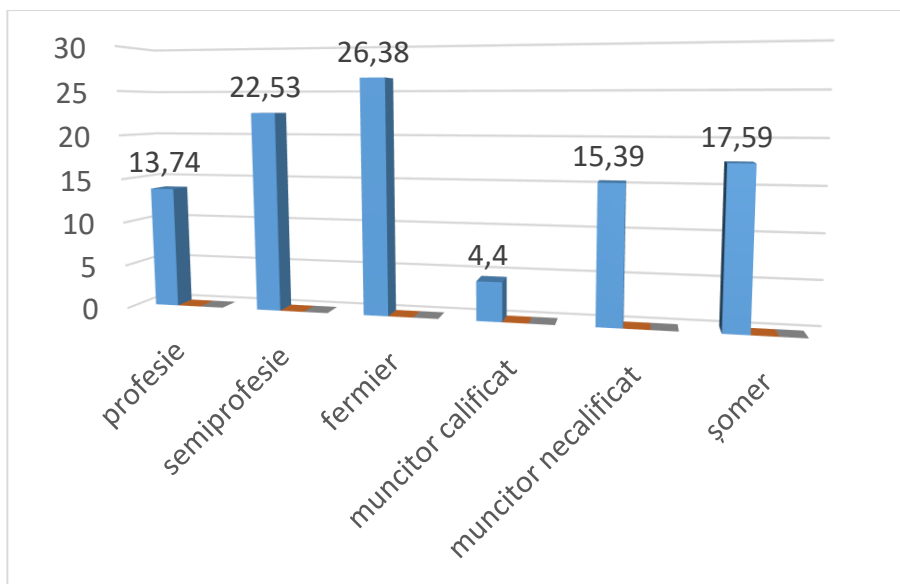


Figura 4.7. Profilul de îndeletniciri profesionale ale pacienților cu LES.

În diagrama de mai sus am redat varietatea de profesii ale pacienților incluși în studiu. Astfel din 182 de pacienți care lucrau la momentul investigației 25 (13,74%) aveau profesii (profesori școlari, doctori, contabili), 41 (22,53%) – semiprofesii (asistente medicale), 48 (26,38%) sunt fermieri, 8 (4,40%) sunt muncitori calificați, încă 8 (15,39%) sunt muncitori necalificați și 17,56% sunt șomeri (fig. 4.7).

Am continuat prin estimarea scorului ocupațional, calculat în puncte: 250 - profesiune; 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, deci 4,71 puncte per pacient (fig. 4.8).

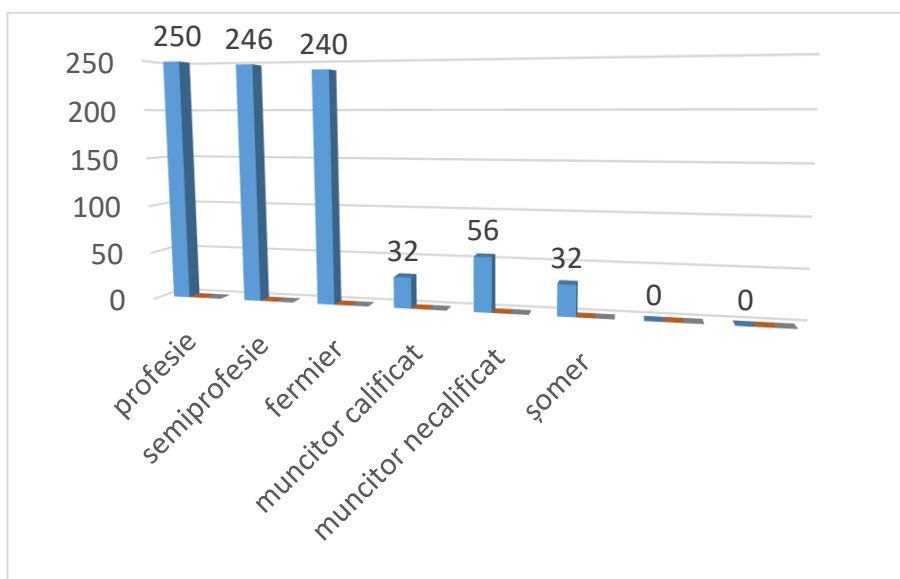


Figura 4.8. Scorul ocupațional la pacienții cu LES

Conform datelor din fig. 4.8, constatăm că 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 punctaje joase – 32-56 de puncte.

Pentru a completa SES am notat și meditat asupra veniturilor pacienților cuprinși în cercetare. În acest scop ne-am luat drept reper coșul minim de consum pe țară (2017) care a constituit 1862 lei și valoarea salariului mediu pe economie - 5600 lei MD (Anuarul statistic al Republicii Moldova, 2018). Repartizarea valorică a veniturilor este expusă în tabel. În acest compartiment am abordat structura venitului în bugetul familiilor pacienților cu lupus eritematos sistemic. În primul rând am analizat veniturile, separându-le în venituri personale, venitul din gospodărie și cofinanțări, astfel suma lor a constituit venitul anual al familiei pacientului inclus în cercetarea noastră. 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. În același timp este dificil de apreciat cât este venitul mediu pentru persoană, chiar dacă majoritatea acestor familii constau din 1-2 sau 3-4 persoane. 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 (tab. 4.2.)

Tabelul 4.2. Veniturile subiecților angajați cu lupus eritematos sistemic

Venituri, lei	Pacienții LES	i-v
Venitul fix	2632,94±2190,52/luna 31595,28/an	0-12000
Venit din gospodărie	694,23±970,73 8330,76	0-4000
Cofinanțări	1810,58±2034,06 21727,02/an	120-10000

Din tabel rezidă că venitul lunar fix al persoanei cu lupus a fost de 2632,94 (0-12000) lei sau 31595,28 în an, comparativ cu venitul 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. Am ținut să estimăm și venitul din gospodărie, constatând variații de la lipsa acestuia până la 4000 lei (media fiind 694 lei/lună) comparativ cu media pe țară de 1956,6 lei, datele obținute fiind comparate cu datele pe țară din anul 2016 (Anuarul Statistic al Republicii Moldova, 2017 p. 132). Rezultatele analizate au consemnat că persoanele cu lupus au avut numai 35,48% din venitul mediu pe gospodărie în populația Republicii Moldova. Am fost tentați să evaluăm cofinanțările parvenite de la soț, părinți, copii sau alte surse și am determinat, că lunar pacienții au obținut în mediu 1810 lei sau 21727 lei pe an (între 120 la 10000 lei luna). Statisticile oficiale nu conțin informații despre cofinanțările familiilor din Republica Moldova, de

aceea nu am putut trasa comparații cu lotul de pacienți investigați. În cele din urmă am constatat că pacienții cu lupus pot dispune de o sumă totală medie de 5137,75 lei/lunar sau 61653 lei/anual, ceea ce constituie 91,75% din veniturile medii ale populației din țară. Am sumat veniturile obținute din venitul lunar fix, venitul din gospodărie și din cofinanțări în cele 2 loturi de observare: cu statut de angajat și nonangajat (fig. 4.9).

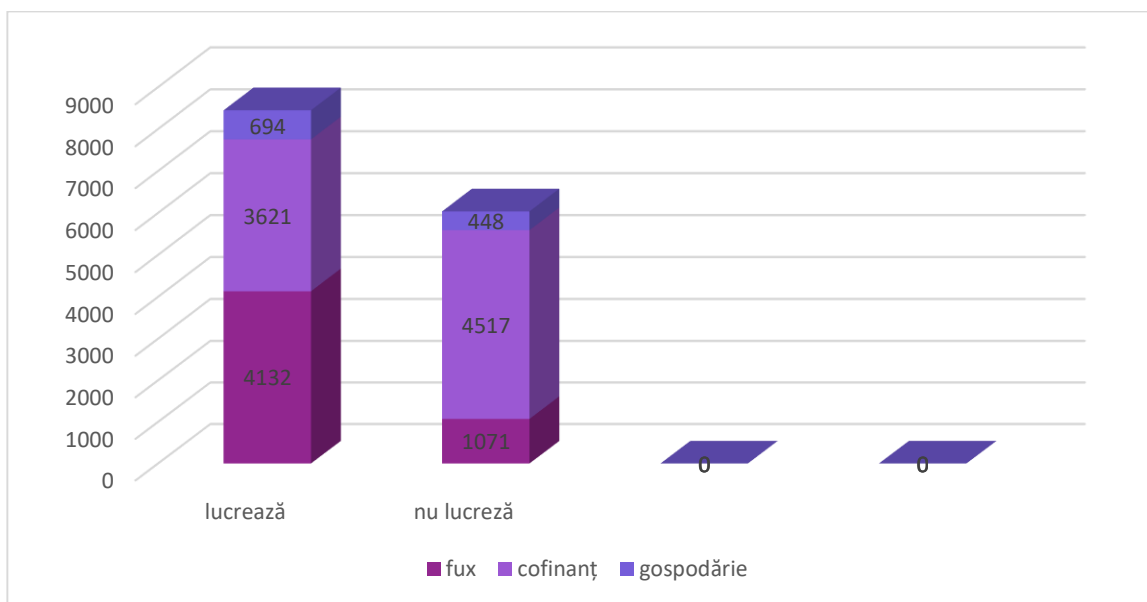


Figura 4.9. Venitul pacienților cu lupus funcție de poziția de angajat și non-angajat.

Din rezultatele realizate reiese că pacienții care au un loc de muncă, suplimentat cu cofinanțări și venitul din gospodărie au acumulat un venit total semnificativ mai mare decât cel al subiecților non-angajați ($p \leq 0,001$). Venitul total al pacienților ce lucrează a constituit 75881lei/anual în lotul I și 47425 lei/an - în lotul II (non-angajați). Configurarea componentelor venitului total a dedus cele ce urmează: veniturile fixe au constituit în lotul I 62,26% versus 35,42% lei/an în lotul II – ($p \leq 0,05$). Cofinanțările acordat din partea copiilor, părinților sau rudelor au constituit 27,28 versus 49,75%, fiind mai redus procentual la pacienții ce lucrează ($p \leq 0,05$). De subliniat că veniturile din gospodărie în loturile comparate au constituit 10,45 versus 14,83% ($p \geq 0,05$), a fost, însă mai dificil a calcula venitul per/persoană din câștigul din gospodărie. În materialul ce urmează am evaluat în comparație veniturile pacienților cu lupus – domiciliați în aria rurală și cea urbană (tab. 4.3.).

Tabelul 4.3. Veniturile comparate ale pacienților cu lupus 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	332±391,80
	12708,0±245,4	3984±244,33
Cofinanțări	2353,33±247,48	1267, 65±421,24
	28239,96±133,8	15211,80 ±344,88

Din tabel este evident că ponderea cea mai mare a veniturilor sunt veniturile fixe în aria urbană, urmate de cofinanțările în aria rurală. De altfel, în zona urbană cel mai semnificativ a fost venitul fix anual - 3071,76 suplimentat de cofinanțări (1267, 65) și numai 332 lei a constituit venitul din gospodărie lunar, suma venitului anual fiind de 56056,92 lei. Ceea ce ține de pacienții locuitori ai zonelor rurale s-a determinat că profilul veniturilor s-a structurat diferit de lotul I, inclusiv cele mai mari venituri anuale s-au datorat cofinanțărilor (2353,33), urmate de salariu fix (2194,12) și numai 1059 de lei lunar au suplimentat veniturile subiecților din studiu care locuiau la sate, astfel venitul anual al pacientului cu lupus ce locuiesc în zona rurală a fost 67277,4 lei.

Consemnăm, prin rezultatele prezentate că veniturile locuitorilor urbani sunt mai mici, fiind 67277,4 lei, comparativ cu cei rurali - 56056,92 lei/an, pe baza cofinanțărilor acordate pacienților de rude.

Am continuat cercetarea prin aprecierea veniturilor pacienților incluși în studiu partiționând salariul, pornind de la salariu lunar mediu pe economie din 2017 (5600), în salariu foarte mare peste 16020-22400, salariu mare 8001-16019, mediu/mare 5600- 8000, mediu 5600, mediu/jos-1600-5599 și sub coșul minim de consum – mai puțin de 1599 lei MD (fig. 4.10).

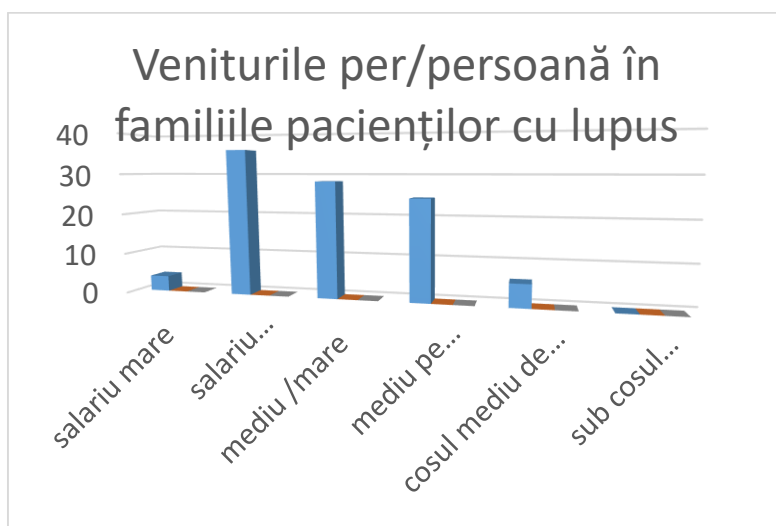


Figura 4.10. Venitul lunar al persoanelor cu LES

Materialul demonstrat în diagramă presupune că conform clasificării utilizate salarii foarte mari peste 22 mii lei la pacienții cu lupus nu s-au înregistrat. Salariile mari au fost acumulate numai de 3,78% persoane, mari/medii și mediu/mare a fost stabilit la 35,85 și 28,31%, respectiv. De

remarcat că salariu la nivelul mediu pe economie s-a constatat la $\frac{1}{4}$ (24,52%) pacienți. În această ordine de idei am constatat că venituri la nivelul coșului minim de consum au obținut 5,65% pacienți, iar sub acest nivel doar 4 (1,89%) pacienți.

Am continuat investigația prin aprecierea clasei socio-economice conform punctajului obținut la sumarea punctelor din scorul educațional, ocupațional și venituri. După rezultatul obținut, conform indicelui Kuppusswamy, 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).

Am examinat cantitativ statutul socio-economic la fiecare subiect din studiul finalizat. Enumerarea, distingerea și compararea între indicii căpătați sunt înscrisi ca și scor total în fig. 4.11.

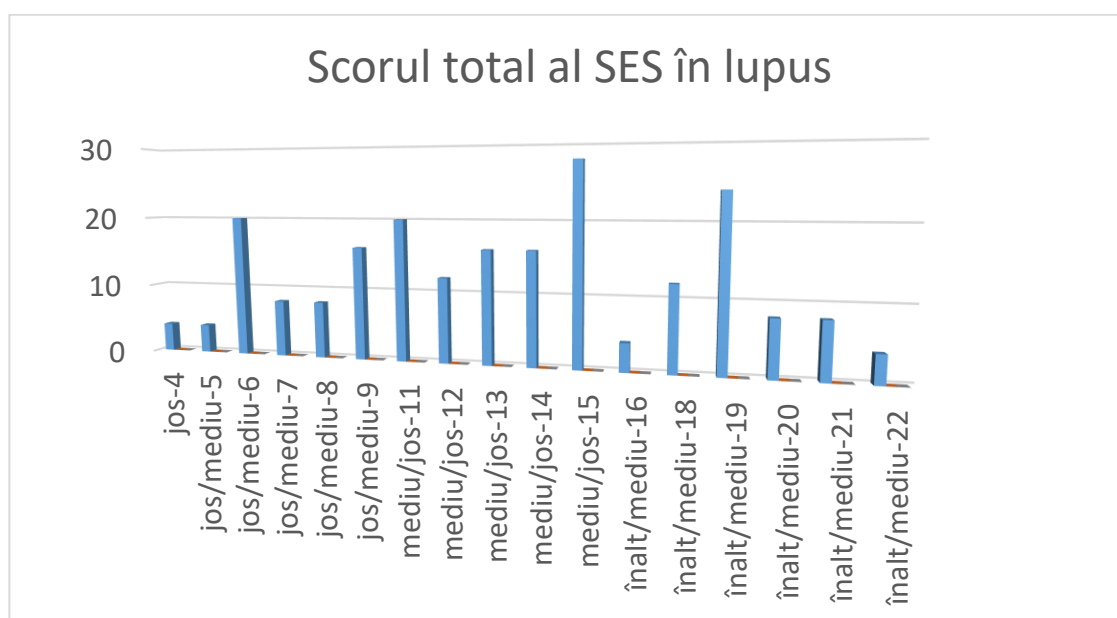


Figura 4.11. Scorul total SES în lupo

Cuantificarea scorului SES total a semnalat indici de la 4 la 22, astfel că pacienții întruniți în studiu au avut diverse nivele ale itemului, delimitați ca și scor jos, jos/mediu, mediu/jos și înalt mediu, 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 dizabilitate pentru boală, fără ajutor material din partea familiei sau au beneficiat de suport social în volum redus care pare a fi insuficient pentru statutul socio-economic cel puțin jos/mediu. Această categorie de pacienți, care nu sunt mulți în fiecare localitate, inclusiv pacienți ce suporta lupo - o boală cronică recidivantă, cărora ar fi necesar de a le acorda un suport social/economic din fondul administrației publice locale sau a le întinde o mână de ajutor din partea organizațiilor nonguvernamentale sau de către semenii lor mai asigurați drept caritate.

Am continuat examinarea elementelor constitutive aparte pentru a comenta scorul jos/mediu care presupune numărul obținut, exprimat în puncte câștigate de la 5 la 10 puncte, ce au inclus eventual scorul educațional, ocupațional și veniturile. Datele afișate demonstrează includerea a ¼ (56 - 26,42%) pacienții în acest scor, ce s-a caracterizat preponderant prin studii gimnaziale – 48 și numai 8 subiecți au finalizat liceul. Referitor la muncă realizată, acest grup de pacienți la momentul cercetării nu au fost angajați în câmpul muncii, întreținându-se din pensia de vârstă, dizabilitate sau alocația de șomer, fie au lucrat ocazional sau muncitor necalificat, obținând un salariu lunar de la 820-1200 lei.

Am abordat cu atenție sporită lotul de pacienți cu scorul total al statutului socio-economic mediu/jos (11- 15 puncte) și am descoperit că pacienții au avut studii de la cele liceale, colegiale până la universitare 92 (43,40%) ce constituie peste 2/5 din subiecții investigați. Tot în acest grup am decelat că subiecții lucrează fermieri, asistente medicale, profesori, doctori și croitori cu venituri de la 2900 la 8000 (media 4459,32±16,03 lei/pers/lunar).

Următorul pas, fiind tentați de a analiza narativ lotul de pacienți cu scorul SES înalt/mediu (16-25 puncte), am examinat în de aproape nivelul de educație, astfel am remarcat că ei au avut între 14 și 21 ani de studii 60 (28,31%), diplomă universitară și postuniversitară, inclusiv masterat, rezidențiat, internatură sau doctorantură. Ocupația subiecților din acest grup a fost - profesori școlari, doctori, contabili, bibliotecar, ingineri și economiști, materialul fiind înglobat în tab. 4.4.

Tabelul 4.4. Statutul socio-economic al pacienților cu lupus eritematos sistemic

Scorul total	Clasa socio-economică
26-20	0
16-25	60 (28,31%)
11-15	92 (43,40%)
5-10	56 (26,41%)
Sub 5	4 (1,88%)

Finalitatea cercetării a fost calcularea clasei socio-economice de la clasa înaltă până la joasă prin crearea unei figuri îngrijite pentru a demonstra statutul socio-economic al subiecților examinați în cadrul studiului realizat. Pentru a obține o imagine complexă a statului socio-economic al pacienților evaluați în cercetarea întreprinsă de noi am calculat clasa socio-economică repartizată de la unu la cinci. De consemnat caracteristica clasei înalte (I) fiind un punctaj între 26-29, pentru clasa înaltă/medie II de la 16 la 25 puncte, clasa medie/joasă III (11-15 puncte), clasa joasă/medie integrându-se în IV cu (5-10 puncte) și clasa joasă - V sub 5 puncte. Printre pacienții monitorizați de noi în cadrul studiului nu am identificat subiecți care pot fi referiți la clasa socio-economică înaltă. Imaginea afișată presupune predominarea clasei 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 urmăriți în studiu pe durata de un an am sesizat că circa 1/3 din ei se conjugă cu clasa înaltă/medie pe ierarhia socială. Subiecții înglobați în clasa joasă/medie cu sumă între 5 și 9 puncte sunt circa 1/4, iar clasa joasă, notată cu mai puțin de 5 puncte, a cuprins doar 4 (1,88%) pacienți.

Investigarea noastră a impus compararea rezultatelor obținute cu datele literaturii moderne la subiectul studiat. Astfel, cu toate că lupusul eritematos sistemic este o boală autoimună multisistemică care poate conduce la complicații grave ale organelor și chiar moartea s-a stabilit că ponderea sa globală în ceea ce privește incidența și prevalența, impactul diferențiat asupra populației, costurile economice și capacitatea de a compromite calitatea vieții legate de sănătate rămâne incompletă de înțeles. Totodată conchidem că datele noastre coincide cu Carter E, 2016 că în ciuda naturii eterogene a bolii, modelele distincte de prezentare a bolii, severitatea și evoluția bolii sunt relaționate cu diferențele de nivel de venit, educație și statut de asigurări de sănătate. An continuat prin estimarea nivelului de asistență socială și respectarea medicației, precum și factorii de mediu și de ocupație. Având în vedere potențialul bolii de a provoca daune atât de grave și răspândite la nivelul organelor, nu numai că costurile directe însoțite sunt mari, dar aceste costuri sunt uneori depășite de costurile indirecte datorate pierderii productivității economice. Ca un cost necorporal, pacienții cu SLE sunt, în mod surprinzător, susceptibili de a suferi o reducere considerabilă a calității vieții legate de sănătate, evocată de boală.

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 focalizată pe evaluarea aspectelor complexe ale lupusului eritematos sistemic, inclusiv povara bolii asupra pacientului. Pentru evaluarea situației reale am recurs la analiza chestionarelor admise pentru suportul social, autoadministrate de subiecții investigați din mai multe unghiuri așa ca și suportul prin analiza situației, cel disponibil și tangibil. Pentru realizarea sarcinii propuse am utilizat un instrument validat - Lista de Evaluare a Suportului Interpersonal (Interpersonal Support Evaluation List – ISEL) care include scala de măsurare pentru funcții de asistență socială la persoane cu boli cronice, inclusiv lupusul eritematos sistemic: 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 (4.12).

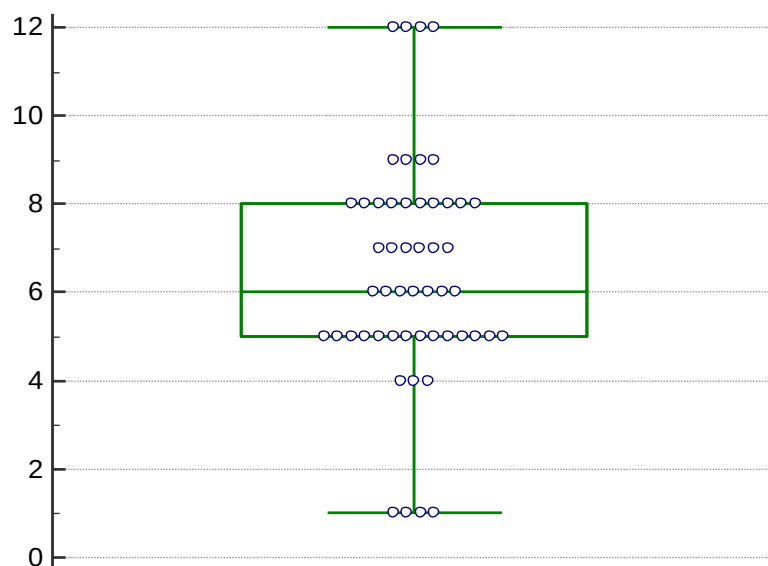


Figura 4.14. Suportul disponibilității în lupus

Rezultatele afișate în figura 4.15 demonstrează 6,4 puncte (i-v 1-12; max 12 puncte), indice diminuat față de intenția persoanelor de a se implica prin susținere.

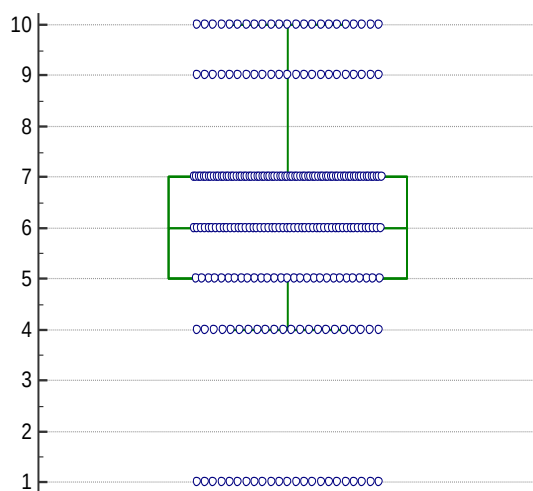


Figura 4.15. Suportul tangibil în lupus

De altfel, peste 12 luni de urmărire a pacienților incluși în studiu, ISEL a constituit 18,56 puncte, rezultatele fiind mai joase comparativ cu indicii din startul investigației. În final, din materialul prezentat desprindem că pe durata evoluției bolii suportul acordat de familie, prieteni și colegi descrește. Am redirecționat cercetarea spre analiza subscalelor, ca și componente ale suportului social, inclusiv evaluarea situației, apartenența și disponibilitatea, și suportul tangibil (fig. 4.16).

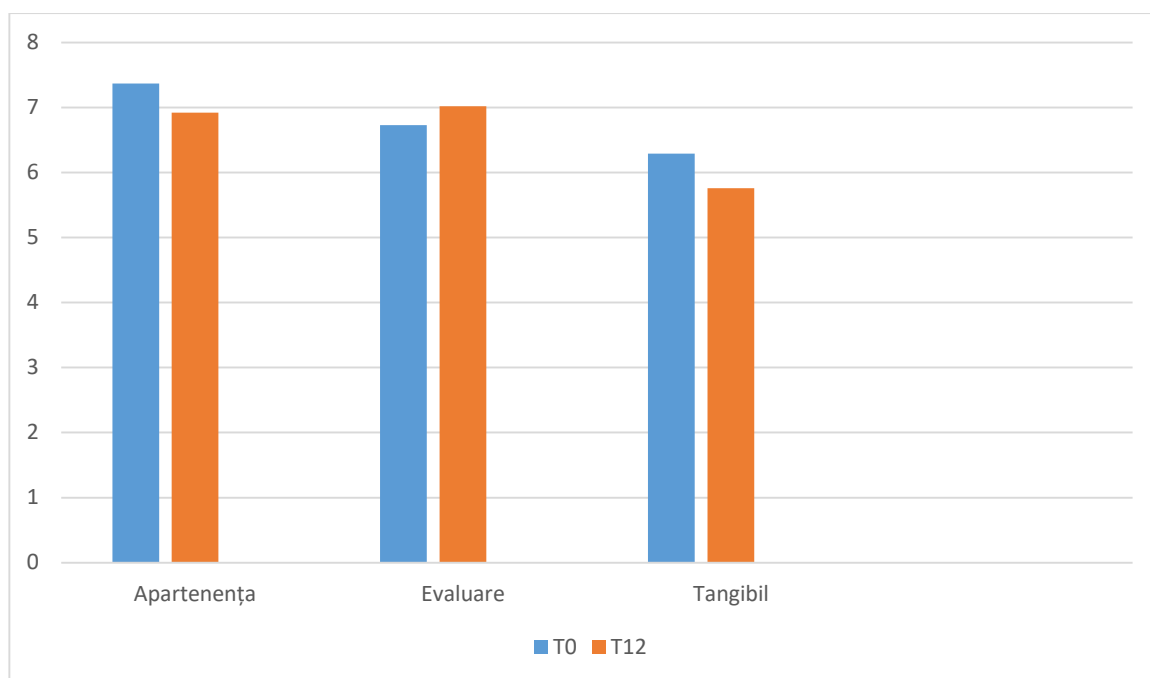


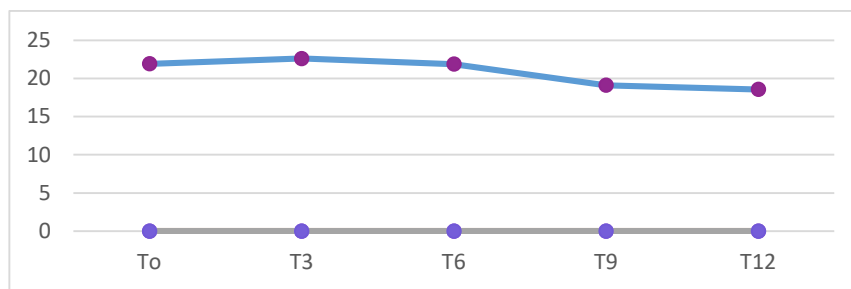
Figura 4.16. Dinamica indicelui ISEL la pacienții cu lupus

Datele din figura afișată oferă informații despre suportul de evaluare a situației care are tendință de creștere de la 6,73 la 7,02 puncte ($p < 0,05$), totodată suportul social acordat pacienților cu lupus la inițierea studiului și la finele lui prin promisiunea de a propune ajutor este joasă, constituind 7,5 puncte (min - 0, max. - 11 puncte), iar după 12 luni a diminuat până la 6,19 ($p < 0,05$). Totodată am notat că preponderent s-a produs diminuarea suportului tangibil de la 6,29 la 5,76 puncte ($p < 0,001$).

Conchidem astfel că suportul social acordat pacienților cu lupus este jos, constituind circa 60 % din suportul ce ei îl necesită, iar sprijinul veridic este și mai mic, deci un pacient cu lupus poate aștepta cel mult real numai puțin peste o jumătate din suportul social de care are nevoie. Prin prisma instruirii atât a pacienților, cât și a membrilor familiei lor este previzibil de majorat suportul onorabil acordat din partea familiarilor, voluntarilor, colegilor sau vecinilor.

În ultimele decenii, prin îmbunătățirea speranței de viață în general și pentru pacienții cu lupus eritematos sistemic, în particular relația dintre sprijinul social și sănătatea lor a primit o atenție considerabilă în medicina comportamentală și psihologia sănătății. Prin această lucrare, după revizuirea studiile de cercetare care au investigat în mod specific sprijinul social perceput în legătură cu rezultatele pacienților (calitatea vieții, activitatea bolii și lezarea), am fost interesați să facem o abordare descriptivă a sprijinului social perceput de pacienții cu LES, dovezile cercetării privind impactul suportului social asupra sănătății. Rezultatele studiului realizat au demonstrat că luarea în considerare a sprijinului social este esențială în prezicerea activității bolii, a injuriilor și a calității vieții (atât componentul fizic, cât și psihic), iar modalitățile sugestive în care aportul social contribuie la sănătate sunt implicațiile clinice și non-clinice.

Conform sarcinilor trasate am analizat dinamica indicilor de suport social pe durata de 12 luni, în cadrul studiului, unde pacienții au fost evaluați la fiecare 3 luni. Configurația datelor primite au fost integrate în figura 4.17.



T - timpul cercetării

Figura 4.17. Suportul social la pacienții cu lupus pe durata studiului de un an

Datele prezentate în figură evidențiază suportul social acordat persoanelor cu lupus. De notat că la timpul inițial de includere a pacienților în studiu ISEL a constituit un scor de 21,92 puncte (scorul max. 31 puncte), fiind 60,89% din suportul așteptat de subiecții cu lupus. La vizita următoare, peste 3 luni de monitorizare și conlucrare cu persoanele din anturajul pacientului am constatat că suportul social a crescut la 22,60 puncte ($p > 0,05$). Analizând rezultatele prezentate din lista suportului interpersonal - ISEL, am determinat că la vizitele succesive acest indice are tendință de descreștere. De altfel, peste 12 luni de evaluare a pacienților incluși în studiu, ISEL a constituit numai 18,56 puncte, rezultatele fiind mai joase comparativ cu indicele din startul investigației. În final, din materialul prezentat desprindem că pe durata evoluției bolii suportul acordat de familiari, prieteni și colegi descrește.

4.3. Aprecierea satisfacției, bunăstării și calității vieții pacienților din studiu

Am continuat prin evaluarea satisfacției pacientului prin un instrument generic psihometric și modern, versiunea III (Patient Satisfaction Questionnaire- PSQ III). Analiza cantitativă a fost realizată după rezultatele PSQ III, concepute pentru a evalua cele mai fine modificări ale satisfacției prin aprecierea valorilor medii și intervalele lor variaționale la pacienții cu LES și lotul de control - HTA care presupune consultații, examinări în diverse servicii (tab. 4.5). 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 cu HTA.

Tabelul 4.5. Satisfacția pacientului cu lupus și HTA, puncte

Itemii PSQ III	Valoarea medie și intervalele lor la pacienții cu LES	Valorile minime și	Valoarea medie HTA	p	R

		maxime posibile			
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

Datele prezentate sugerează evaluarea multilaterală a satisfacției în două loturi de pacienți cu lupus și hipertensiune arterială. 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 la 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 în lupus și HTA. Examinând fiecare element aparte am sesizat că la comparația între loturile examinate indici statistici semnificativi s-au înregistrat în timpul petrecut cu doctorul și aspectele financiare, iar corelare strânsă s-a depistat la accesul la servicii, timpul acordat de medic și relații interpersonale. De altfel putem conchide că satisfacția pacientului cu boală cronică este nu atât de cazul concret, cât de sistemul de acordare a asistenței medicale la diverse etape ale ei. Totodată menționăm că pacienții din studiul nostru au petrecut cu doctorii timp enorm (30-90 minute), comparative cu timpul acordat pentru medicul de familie sau specialistul la un pacient cu lupus, și aici s-au găsit înaintate cerințe pentru a explica mai detaliat boala, tratamentul indicat, posibilele complicații ale bolii versus cele din tratament.

Am purces la extinderea studiului prin aprecierea în dinamica a itemilor satisfacției la T0, T1-peste 3 luni, T2- peste 6, T3 peste 9, și T4 la finalul cercetării – peste 12 luni de monitorizare.

Astfel am identificat că satisfacția are o ușoară tendință de ridicare, referitor 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 suport de hârtie. În acest context notăm că suportul financiar prin medicamente compensate sau prezența pe piața farmaceutică a unor medicamente necesare sunt în declin – cercetările de rigoare nu sunt indicate conform protocolului la fiecare lună, totodată pacienții nu sunt asigurați cu tehnică în cadrul spitalelor de stat (densitometrie), iar accesul la serviciile medicale a fost uniform pe durata studiului din motive că nu s-au construit noi instituții medicale, nu sunt secții de recuperare și tratament opțional, dar prin organizarea educației sau școlarizării pacienților ei au participat în centrul lupus la școala pacientului cu lupus (fig. 4.17). De remarcat că comunicarea face referire la comunicarea atât cu doctorul, cât și cu alți prestatori de servicii medicale ca și asistenta medicală, farmacistul, chinetoterapeutul, fizioterapeutul, laborantul ce se pare a avea orientare comună onorabilă a echipei multidisciplinare de îngrijiri ale pacientului cu lupus. De notat că lupusul, fiind o maladie cronică, caracterizată prin exacerbări și remisiuni care se traduc prin internări sau consultații la specialiști și unele intervenții suplimentare implică recurgerea și folosirea diverselor servicii medicale atât din medicina de stat, cât și cea privată.

Ulterior valorile satisfacției pacientului au fost comparate cu valorile standard minime și maxime pe domenii. (fig. 4.18)

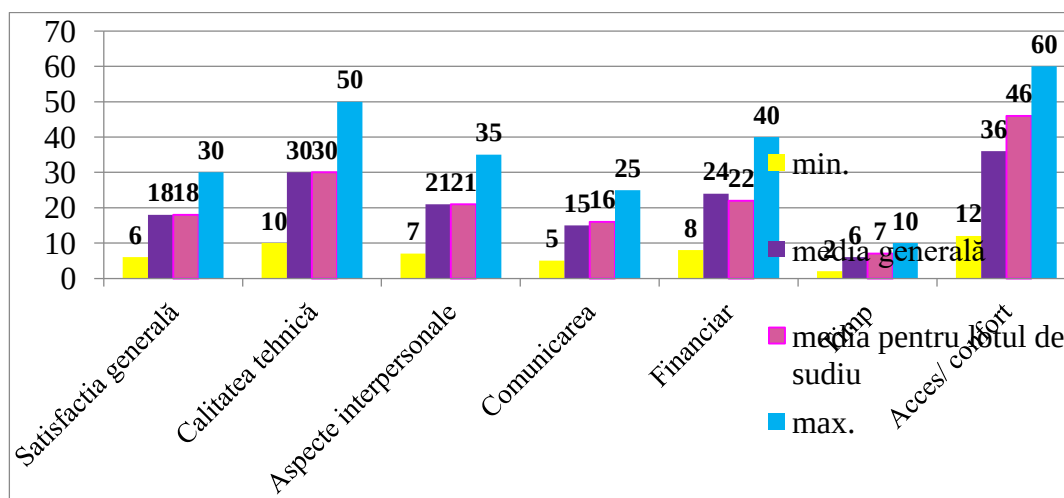


Figura 4.18. Aprecierea satisfacției pacienților PSQIII (puncte).

Lupusul eritematos sistemic, fiind boala cronică cu evoluție progresivă, reflectă implicarea asistenței medicale la diverse nivele de acordare a serviciilor, atât în medicina de prevenție, primară și terțiară - înalt performantă. Estimarea rezultatelor PSQ, evaluate prin prisma a 7 domenii în comparație cu datele medii ale chestionarului a relevat că nivel mai jos al indicilor

comparativ cu media populației generale se atestă la grupul studiat. Atrage atenție sporită compartimentul satisfacție generală, aspecte tehnice și relații interpersonale care au fost similare cu media populațională. Referitor la aspecte financiare au fost cu decalaj impunător față de media, fiind într-o legătură strânsă reciprocă ($r=0,6$, $p<0,05$). Evaluând compartimentul comunicare, am obținut un scor relevant de $16,4\pm0,3$ și în domeniul comunicare $16,8\pm0,2$ puncte, care a fost mai înalt decât media generală ($>0,05$). Totalurile au determinat că medicii acordă timp și suport medical satisfăcător fiecărui pacient cu un nivel de comunicare infatuat (suficient) între medic și pacient. De notat că fiecare pacient are o relație a sa cu doctorul și un prag de sesizare a asistenței medicale, atât asupra competențelor medicale, cât și celor personale.

În același timp, rata valorii medii din lotul de studiu și media generală a fost strânsă, alcătuind 16/15. Măsurarea raportului la compartimentul calitatea tehnică a actului medical, care presupune atât investigații performante, cât și proceduri terapeutice este de 30/30, fiind egală cu media din populație. La etapa modernă când trebuie calculate cu atenție costurile, concomitent cu ridicarea calității serviciilor prestate, pentru excederea satisfacției subiectului ce vine la medic se poate de reieșit din finanțele alocate, majorând disponibilitatea pentru relații bune și o comunicare inteligentă și profesională.

Analiza datelor pe domeniul financiar a semnalat un scor de $21,54 \pm 0,5$ puncte față de media generală de 24 de puncte, unde este evident că cheltuielile în contextul lupsului sunt mari, ceea ce face satisfacția pacienților joasă din motivele de costuri directe majore ce sunt generate de numărul mic de medicamente compensate pentru tratamentul lupsului, și importante pentru familie insatisfacție din cauza cheltuielilor directe importante. Am considerat oportun să analizăm datele referitor la satisfacție în dinamică (tab. 4.6)

Tabelul 4.6. Punctajul indicelui de satisfacție a pacientului cu lups, urmărit în dinamică

Itemii PSQ III	Valoarea medie T0	T3	T6	T9	T12	R
Satisfacția generală	$19,30 \pm 4,44$ 12-28	19,99	21,12	$22,14 \pm 3,21$	25,11	0,4
Aspecte tehnice	$29,49 \pm 7,11$ 12-42	28,32	29,10	27,77	30,66	0,2
Relații interpersonale	$21,47 \pm 5,10$ 12-32	22,19	25,66	$24,34 \pm 2,91$	27,89	0,21
Comunicarea	$21,25 \pm 4,11$ 8-24	21,11	22,32	$22,89 \pm 2,33$	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, disponibilitate, confort	34,75±6,76 18-56	35,22	36,00	39,4±2,55	41,33	0,3

Datele din tabel sugerează că timpul acordat de către medic fiecărui caz a crescut în dinamică de la 5,88 până la 8,33 puncte, relatând că de fapt vizitele sunt duble - prima este de cea examinare și a doua vizită - de concluzie, care, împreună cu intervenția de modificare a tratamentului indicat anterior, în temeiul examenului repetat, constituie de la 25 la 60 min (în medie 35,34 min). Astfel se trece semnificativ peste limita normală, ce prevede 20 de min pentru vizita primară și 15 - pentru cea repetată. Aspectul financiar al pacientului cu lupus este cumva particular, deoarece suportul și nivelul socio-economic este apreciat ca fiind mediu/înalt, deși foarte diferit de la o familie la alta. Faptul că numărul de medicamente compensate pentru tratamentul lupusului este restrâns, iar remediile pentru tratamentul comorbidităților sau al complicațiilor sunt suportate de pacient, la care se adaugă cercetările imunologice efectuate mai cu seamă în cadrul laboratoarelor private, crește insatisfacția acestor subiecți la compartimentul financiar.

În fig. 4.19 am prezentat indicii de satisfacție a pacientului comensurată la prima vizită de inițiere – T0 a studiului și la finele lui – timpul T12.

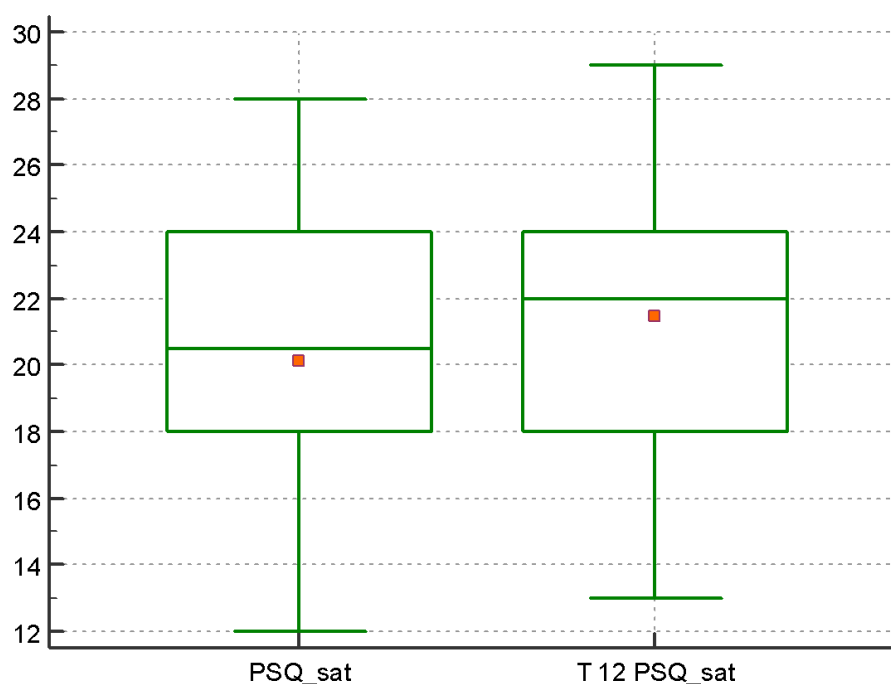


Figura 4.19. Satisfacția pacientului cu lupus în dinamică

În studiul realizat au evaluat atât satisfacția pacientului, cât și a medicului asupra tratamentului în LES în mediul real și au identificat factori care au fost asociați la satisfacția tratamentului. Majoritatea pacienților și medicilor au fost mulțumiți de tratamentul lor actual pentru lupus. Cu toate acestea, circa 20% și 30% dintre pacienți și medici, respectiv au fost nemulțumiți, ceea ce sugerează că este încă nevoie de îmbunătățire a medicației, regimului de administrare și tratamentul ambulator sau staționar. Atât pentru pacienți, cât și pentru medici, îmbunătățirile rezultatelor subiective au fost asociate cu o mai mare satisfacție a tratamentului. În cercetarea realizată am abordat pacientul complex prin evaluarea atât a stării clinice, cât și spectrul imunologic și concentrarea umanistă a satisfacției pacienților. S-a demonstrat că pacienții sunt mai predispuși să considere în primul rând impactul tratamentului lor asupra funcționării zilnice, medicii iau în considerare un număr mai mare de rezultate clinice atunci când evaluează satisfacția sau nemulțumirea față de tratament. Concordanța dintre satisfacția medicului și pacientului a fost cea mai mare în rândul pacienților care erau satisfăcuți sau foarte mulțumiți de tratamentul lor. Nivelul concordanței dintre medic și pacient sugerează că este nevoie de o comunicare îmbunătățită între cei doi, în special în rândul pacienților nemulțumiți, și sugerează că este necesară o abordare mai atentă a tratamentului pacienților, dar și cu echipa multidisciplinară ce conlucrează cu pacienții: medical laborant, fizioterapeut, kinetoterapeut, asistenta medical și farmacistul.

Printre pacienții cu puls terapie, 82,9% dintre medici și 86,3% dintre pacienți au fost mulțumiți de regimurile terapeutice. În rândul pacienților cu regim de tratament non-puls-terapie, au fost 78,4% și 74,3%, respective. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că, deși nu s-a efectuat

o comparație statistică formală, rezultatele sugerează că pacienții care au inițiat tratamentul cu puls terapie au avut boală mai severă decât pacienții cărora li s-au administrat așa regimuri de tratament. De notat că pulșs terapia cu metilprednisolon în doza de 250 mg în administrare intravenoasă a fost prescris pacienților a căror stare nu a fost suficient controlată prin medicamentele convenționale. Unele nemulțumiri ale pacienților au depins de tipul de tratament pe care l-au primit. Pacienții cărora li sa administrat puls terapie în staționar au raportat îmbunătățiri ale activităților de petrecere a timpului liber și ameliorarea simptomelor generale, durerii și fatigabilității printre factorii cheie ai satisfacției. Pacienții care nu au administrat puls terapie au raportat efecte adverse ale dozei mai mare de GCS așa ca creșterea ponderală fiind unul dintre factorii cheie ai insatisfacției. Având în vedere tendința pacienților de a lua în considerare factorii umani în determinarea satisfacției participarea la școala pacientului a fost un factor benefic de majorare a satisfacției.

Dorința de tratament la domiciliu a fost mai mare în rândul pacienților angajați decât în rândul pacienților șomeri. Aceste rezultate sugerează că confortul și flexibilitatea administrării tratamentului sunt factori importanți în satisfacerea tratamentului pacienților. Din constatările privind frecventarea sau nonprezența la școala pacientului cu lupus, am dorit să vedem cum datele sunt comparate cu datele furnizate de pacienți și de medici în ceea ce privește frecventarea școlii, de asemenea, atitudinile, comportamentele și satisfacția medicilor și a pacienților.

Rezultatele studiului indică principalele caracteristici care influențează satisfacția pacientului și a medicului cu tratamentul lupusului. Diferențele-cheie au fost evidente în ceea ce privește itemii de satisfacție la pacienții care au frecventat școala în comparație cu medicii lor. Impactul îmbunătățirii funcționării pacientului (capacitatea îmbunătățită de a se angaja în activități) a fost puternic asociat cu satisfacția pacientului, iar o mai mare atenție a factorilor clinici (de exemplu, numărul de erupții și anxietatea) au fost mai puternic asociate cu satisfacția medicului. S-a observat un nivel moderat de concordanță între satisfacția raportată de medic și pacient. Îmbunătățirea discuției medic-pacient cu privire la factorii asociați cu satisfacția a optimizat dorința de instruire a subiecților și a presupus îmbunătățirea nivelurilor de concordanță.

Reprospectiva din punct de vedere istoric, gestionarea bolilor autoimune a fost în mare parte centrată pe medic, cu un accent limitat pe percepția pacientului asupra propriei stări și țințelor pentru tratament, regimuri ale medicației, internări sau instruire. Înțelegerea experienței pacientului privind conduit lupusului a oferit informații despre modul în care medicii pot înțelege mai bine nevoile pacienților. Constatările din lumea reală a lupusului pot fi utilizate pentru a facilita în continuare discuțiile medic-pacient cu privire la managementul LES și pot sprijini medicii și pacienții în obținerea rezultatelor clinice optime în această boală. Consemnăm că pe durata studiului satisfacția pacienților denotă tendință de creștere - statistic semnificativ.

Am cercetat și asupra unui alt instrument generic, utilizat în studiile consacrate bolilor cronice, inclusiv în lupus - Indicele Bunăstării Generale (Global Well Being- GWB), care este un chestionar auto-administrat, ce se concentrează pe sentimentele subiective în intervalul de timp din ultima lună și suferința psihologică proprie. Scala evaluează sesizările subiectului ce sunt relatate despre sine înșiși. Chestionarul include 18 itemi care acoperă șase dimensiuni: anxietatea, depresia, starea generală de sănătate, bunăstarea, auto-controlul și vitalitatea sau dinamismul. Acest indice include atât întrebări pozitive, cât și negative, iar interpretarea rezultatelor se face în baza unui scor total de la 0 la 110, punctaj ulterior secționat pe trei nivele de stres precum urmează: 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". Datele primite în urma evaluării rezultatelor studiului le-am inclus în fig. 4.20.

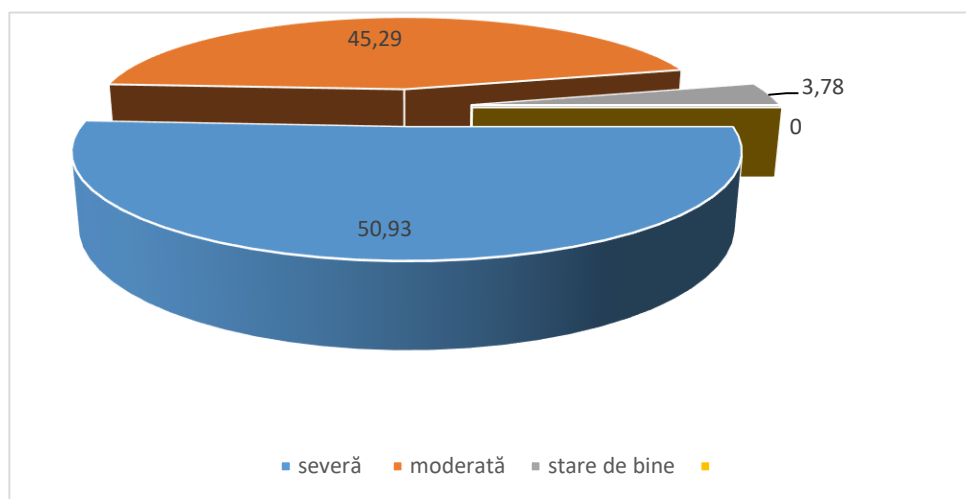


Figura 4.20. Rezultatele evaluării stării de bine a pacienților cu lupus

Datele din figura relevă, că 108 (50,95%) pacienți au anunțat despre o stare severă, 96 (45,29%) – stare moderată și numai 8 (3,78%) pacienți au constatat la auto-evaluare că au o stare foarte bună, care fiind evaluată prin GWB se prezintă drept o stare generală satisfăcătoare ce reflectă dimensiunile interconectate ale bunăstării fizice, inclusiv activitățile care vizează atingerea vitalității fizice, aptitudinile mintale, satisfacția socială și sentimentul de împlinire personală. Conform itemilor analizați prin evidențele relatate am decroșat intervalele variaționale ale GWB de la 35 la 74 puncte, care apoi au fost distribuite și interpretate pe 3 dimensiuni.

Am fost astfel tentați să deducem media acestor indici și am calculat cum că $62,91 \pm 12,33$ puncte ar corespunde stresului de nivel moderat. În modul acesta am considerat oportun să ne pronunțăm asupra Indicelui Bunăstării Generale – GWB și să-l apreciem ca și stres moderat la prima vizită pentru pacienții incluși în cercetare și monitorizați pe durata de 12 luni (tab.4.7). În cele ce urmează am observat dinamica acestui instrument și am găsit că loturile de studii s-au

modificat, astfel că valoarea medie a GWB a crescut nesemnificativ, constituind 67,45, versus 62,91 puncte la T 0 și, respectiv, T 12.

Tabelul 4.7. Indicele Bunăstării Generale la pacienții cu lupus în dinamică

rațional	Valoarea medie GWB, puncte T0	T 1 3 luni	T 2 6 luni	T 3 9 luni	T 4 12 luni	P
rațional	54,30 ± 3,44 35-60	55,20± 3,14	57,34	56,28	58,13 n= 92 (92)	0,002
rațional	67,45±4,12 61-72	68,12	65,11	68,00	67,66 N=106 (27)	0,05
rațional	75,25±3,10 74-79	76,00 74-80	75,20 74-80	75,67 73-80	76,44 73-81 N=14 (7)	0,01

Astfel lotul de pacienți cu stare bună s-a majorat de la 8 persoane cu media de 75,25 până la 20 subiecți cu media 76,44 puncte. Ameliorări s-au atestat și în grupul de pacienți cu stres moderat numărul acestora a crescut de la 96 la 112 subiecți . Lotul de pacienți cu suferință severă s-a redus de la 108 la 80 de pacienți (valoarea medie a GWB a sporit ușor de la 54,30 la vizita T0 la 58,13 puncte - la timpul T12). În materialul ce urmează am fost tentați să corelăm GWB și ISEL (fig. 4.21).

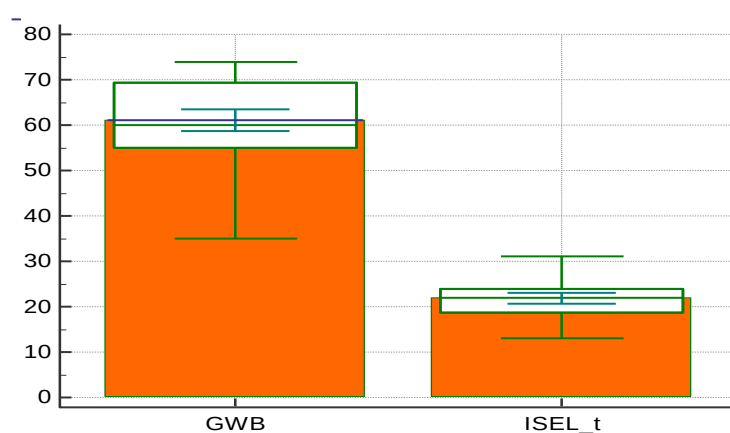


Figura 4.21. Corelarea dintre indicii bunăstării și cei ai suportului social

Rezultatele analizei corelative demonstrează, că ISEL pe dimensiunea suportului de evaluare a corelat moderat cu starea de bine a pacienților incluși în studiu prin GWB ($r=0,432$ $p=0,0037$). Ca și concluzie remarcăm că suportul social tradus prin suportul de evaluare,

disponibilitate sau 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.

Lupusul eritematos sistemic, ca și condiție cronică cu evoluție progresivă, are impact nu numai asupra semnelor clinice, dar și asupra calității vieții și satisfacției de ansamblu a pacientului. 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. La analiza datelor colectate am optat pentru utilizarea unui chestionar fiabil în vederea testării ipotezelor formulate și a gradului de adecvare a metodelor conceptuale propuse de estimare a domeniului mintal și fizic.

Calitatea vieții reflectată prin indici săi SF-8 - dimensiunea mintală și fizică - 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). Ulterior am continuat prin aprecierea CV în dinamica procesului lupic, considerând media de CV de 50 de puncte. Indicii calității vieții nu au notat diferențe semnificative între loturi în perioadele intermediare de cercetare (3, 6, 9 și 12 luni). Am continuat să explorăm urmărind corelarea indicilor de calitate a vieții pe domeniul fizic și mintal (tab. 4.8.)

Tabelul 4.8. 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
SFfizic	0,68		0,28	0,56
FACIT		0,68	0,22	0,58
MDGA	0,58	0,56	0,39	0,27

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. Integrarea de participare a pacientului la fiecare fază a studiului a contribuit la punerea pe rol a unui proiect-program în efectuarea activităților propuse. Antrenarea pacientului ca și coechipier în echipa de cercetare a oferit originalitate studiului prin reprezentativitatea perspectivei pacienților, iar recrutarea, educația, sprijinul și recunoașterea parteneriatului sunt reperele unui management de succes.

Calitatea vieții subiectului rămâne un reper important în aprecierea stării pacientului, concomitent cu satisfacția și bunăstarea lui. O abordare contemporană a fost evaluarea pacientului prin scale autoadministrate, pe care pacientul le poate onora în dinamică (tab. 4.9).

Tabelul 4.9. Evaluarea calității vieții în timp

	T0	T3	T6	T9	T12	T0-T12
Lot 0 SF-8 fizic	35,6±7,1	43,2±4,1	42,8±10,8	36,6±6,8	36,4±7,2	4,8**
Lot 0 Δ SF-8 fizic	----	9,2*	-2,6	-2,8	-2,7	
Lot 1 SF-8 fizic	41,6±6,8	42,2±7,4	41,8±7,7	40,7±10,9	41,2±8,8	0,5
Lot 1 Δ SF-8 fizic	----	1,2	0,8	-1,2	-1,4	
Lot 0 SF-8 mintal	41,4±±±8,8	41,1±12,5	40,7±11,8	40,2±8,8	41,5±7,7	-4,5**
Lot 0 Δ SF-8 mintal	----	-1,8	-1,1	-1,4	-1,3	-1,4
Lot 1 SF-8 mintal	47,8±10,2	45,6±11,1	45,7±5,2	44,0±12,9	45,5±11,2	-2,8
Lot 1 Δ SF-8 mintal	----	-2,8	1,6	-4,4	-4,1	
Lot 0 SF-8 total	40,9±7,6	42,4±5,5	41,8±6,2	38,6±10,4	40,1±6,3	-1,2
Lot 0 Δ SF-8 total	----	4,2	-2,7	-3,1	-2,8	-1,2
Lot 1 SF-8 total	42,4±9,8	43,5±8,2	44,3±6,2	41,6±10,1	41,2±9,6	-2,0
Lot 1 Δ SF-8 total	----	-1,1	0,6	-1,8	-2,2	-1,4

Notă: *** p<0,05, ** p<0,01, * p<0,001. Rezultatele au fost notate în valori medii ±SD

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 al calității vieții. Principalul argument este reprezentat de faptul că aceste elemente sunt fundamentale pentru starea generală a pacientului, iar mediul social unde acesta își desfășoară activitatea, familia, anturajul, inclusiv biserica pot interveni prin a diminua efectele dezastruoase ale maladiei. Este important să consemnăm și efectul interacțiunii personalului medical cu familia și anturajul pacienților. Aceste relații nu au fost suficient cercetate, dar din punctul nostru de vedere ar trebui luate în considerare, mai cu seamă în cazul pacienților care se prezintă pentru asistență medicală de urgență, întrucât cel mai frecvent familia sau apropiații sunt cei care îi aduc la unitatea medicală și tot ei îl vor îngriji, de cele mai multe ori, și sub egida lor se vor respecta indicațiile medicale.

4.4. Cuantificarea dizabilității în lotul de studiu

Lupusul eritematos sistemic este o boală autoimună cu implicarea diverselor organe și sisteme, prin care pacienții la diverse etape de evoluție a bolii dezvoltă dizabilitate. Dizabilitatea reprezintă un termen general, care acoperă deficiențele, restricțiile de activitate și de participare la viața socială [210]. Reieșind din cele expuse, sarcina studiului nostru a fost aplicarea și evaluarea dizabilității pacienților cu lupus eritematos sistemic (prin două seturi de criterii). La momentul includerii în studiu la 81 (61,79%) pacienți din cei 212 pacienți s-a constatat dizabilitate definită de lupus (fig. 4.22)

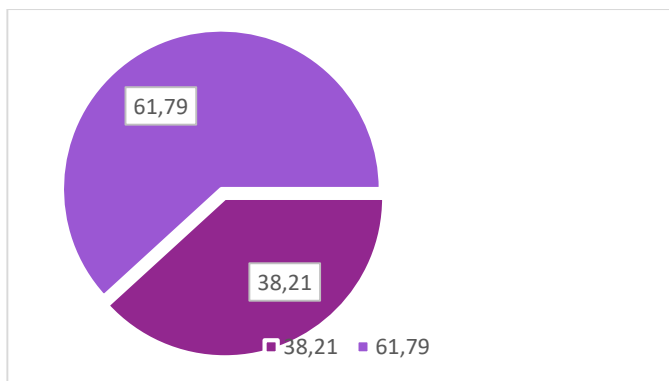


Figura 4.22. Rata de dizabilitate în lotul de pacienții cu lupus.

În cele ce urmează am examinat dizabilitatea în 2 loturi de pacienți cu lupus - precoce și tardiv. S-a observat că printre pacienții cu lupus recent ($n=35$) - procese cu vechimea de la 1 până la 24 de luni (de la stabilirea diagnosticului) erau 20 (57,14%) de subiecți cu diverse grade de dizabilitate (fig. 4.23). Am analizat frecvența dizabilității la pacienții cu vechimea bolii de peste 2 ani, supranumită lupus în stare de boală sau lupus tardiv, și am constatat că 116 (65,54%; $p<0,05$) din cei 177 pacienți au fost declarați ca având grad de dizabilitate (fig. 4.24).

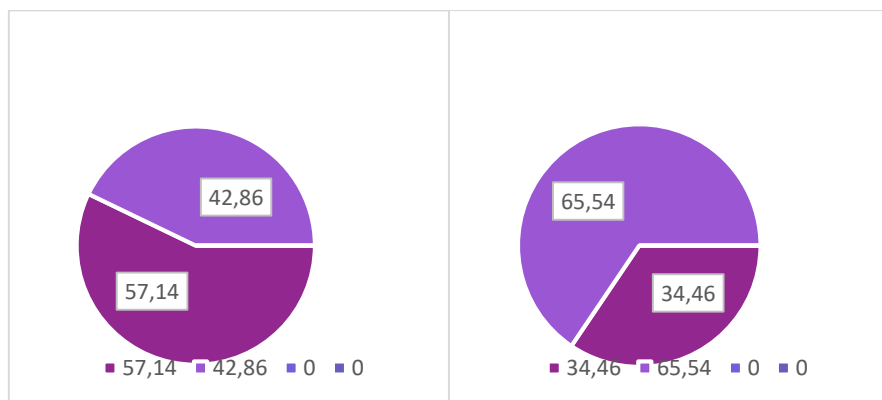


Figura 4.23. Frecvența dizabilității la pacienții cu lupus precoce

Figura 4.24. Frecvența dizabilității la pacienții cu lupus tardiv

Cercetarea s-a continuat prin aprecierea timpului de instalare a dizabilității pe durata de evoluție a bolii și astfel s-au departajat loturi în funcție de vechimea bolii: lupusul instalat până la 24 luni, grup în care dizabilitate aveau 20 (24,69%) de pacienți, lupus cu vechimea de 25-60 luni - 41 (50,61%), lupus ce durează de 61-120 luni - 12 (14,81%) și cu lupus de peste 121 luni vechime – 8 (10,06%) pacienți cu grad de dizabilitate (fig. 4.25). Reieșind din datele înscrise în figuri, este evident că dizabilitatea se produce mai frecvent în primii cinci ani de boală și numai circa ¼ - în următorii ani, adică după 5 luni de boală.

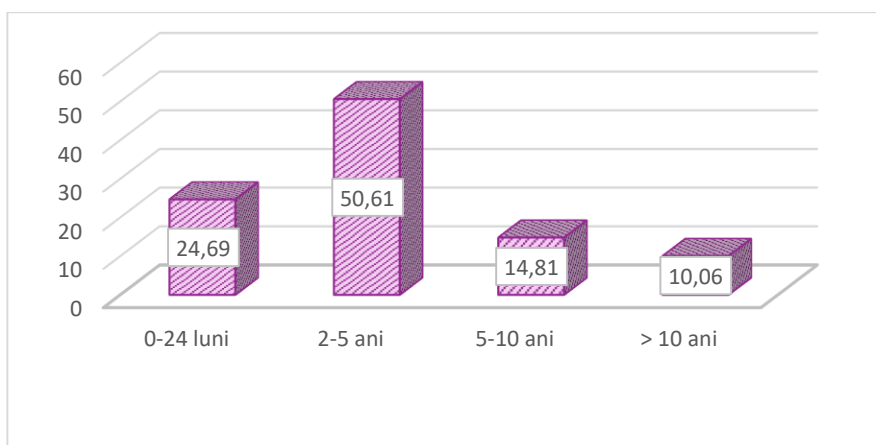


Figura 4.25. Prezența dizabilității în dependența de durata maladiei, %

În studiul nostru am aplicat criteriile americane pentru evaluarea dizabilității la pacienții cu lupus eritematos sistemic, incluse în lista 14.02. Am analizat concentrat un simptom foarte sugestiv lupusului – fatigabilitatea, care deseori este ignorat de către pacienți, uneori chiar și de medic. Am constatat că fatigabilitatea a fost invocată în 81,8% de cazuri, urmat ca incidență de anormalitățile hematologice - 77,3%, au fost frecvente și așa criterii ca cefaleea din afectarea creierului (41,98%), precum și limitarea capacității de activitate socială prin limitările funcționale - 58,3% de cazuri (tab. 4.10).

Tabelul 4.10. Criteriile de dizabilitate pentru LES conform listei 14.02

Parametrii considerați	Nr pacienți	%
<i>Criterii constituționale</i>		
1. Febra (în lipsa altor cauze)	48	36,4
2. Fatigabilitate severa (conform Scalei de Severitate a Fatigabilitatii – SSF) >50	108	81,8
3. Astenie, sesizarea permanentă a bolii sau disconfortul din corp	72	54,5
4. Pierderea neintenționată a greutății corporale	18	13,6
<i>Sugestivă este prezența a 2 din cele 4 criterii constituționale</i>		
Sisteme /organe afectate		
1. Renal (diminuarea funcției renale-RFG, lupus nefrită sau glomerulonefrită)	42	31,8
2. Respirator (durere toracică, pneumonită sau embolism pulmonar)	12	9,1
3. Cardiovascular (pericardita, miocardita, endocardita sau vaselor sangvine)	12	9,1
4. Semne neurologice (cefalee, convulsii)	78	59,1
5. Hematologic (anemie, leucopenie, limfopenie sau trombocitopenie)	102	77,3
6. Implicarea sistemului nervos (anxietate, tulburări cognitive sau afectarea organica a creierului)	60	45,4
7. Artrite	66	50,0
<i>In Lupus trebuie sa fie afectate 2 sau mai multe sisteme sau organ și cel puțin un organ sau sistem trebuie să prezinte afecte de grad moderat până la sever</i>		
Dizabilitatea în Lupus presupune manifestarea repetitivă a cel puțin uneia dintre problemele funcționale		
Limitarea severa a activităților cotidiene ale persoanei	42	31,8
Limitarea severa a capacității de a menține activitatea socială	77	58,3

Limitarea severă pentru îndeplinirea obligațiilor de serviciu din cauza deficiențelor de concentrare persistente sau ritmice.	18	13,6
<i>Pacientul se consideră ca având dizabilitate, dacă întrunește 5 criterii (2 constituționale, 2 - organice și 1 funcțional)</i>		

În cele ce urmează am selectat pacienții cu dizabilitate, indiferent de gradul handicapului prezent, și i-am analizat după criteriile americane de dizabilitate (lista 14.02). Astfel din cei 136 de pacienți cu dizabilitate atribuită conform criteriilor din Republica Moldova 6 (4,41%) nu s-au conformat criteriilor americane la momentul cercetării noastre. De asemenea am aplicat criteriile americane de dizabilitate și la pacienții cu lupus eritematos sistemic fără grad de dizabilitate și am constatat, că 53 (69,73%) dintre aceștia întrunesc criteriile americane de dizabilitate.

Am fost interesați să analizăm factorii care s-ar putea relaționa cu instalarea handicapului, urmărind indicatorii demografici ca vârsta, apoi și vechimea bolii, indicii clinici - activitatea maladiei, PGA, MDGA și fatigabilitatea. Coroborarea acestor evidențe a constatat că vechimea bolii, activitatea și PGA s-au corelat semnificativ cu dizabilitatea, cea mai strânsă corelare s-a stabilit cu fatigabilitatea, de vreme ce vârsta s-a prezentat ca având o corelare inversă slabă.

Dintre indicii medico-sociali ne-au preocupat în special aderența la tratament, calitatea vieții, nivelul educațional și indicele de bunăstare globală – GWB. Am dedus cum că indicii medico-sociali se corelează slab cu dizabilitatea. Dizabilitatea de muncă a fost analizată prin prisma anilor de vârstă productivă în care pacientul nu poate lucra din cauza bolii, urmând a se identifica factorii clinici, demografici și medico-sociali care implică riscuri de instalare precoce a dizabilității prin lupusul eritematos sistemic. S-a demonstrat ca după 5 ani de la emiterea diagnosticului 60 (45,4%) de pacienți nu mai sunt apti de muncă. Printre factorii care s-au asociat în studiul nostru cu dizabilitatea precoce sunt activitatea înaltă a bolii, studiile gimnaziale/medii, munca fizică istovitoare și domiciliul în zone rurale. Per total 136 (64,15 %) dintre pacienții cu lupus eritematos sistemic din studiu au diferite grade de dizabilitate. Mai mult, am constatat că 69,73% dintre pacienții observați în studiu s-ar conforma criteriilor de dizabilitate americane.

4.5. Concluzii la Capitolul 4

1. Lupusul eritematos sistemic are un impact considerabil asupra statutului familial al bolnavilor, cât și asupra numărului de copii și respectiv de membri ai familiilor acestora redus la 1-2 membri în peste ½ cazuri, mulți dintre ei ducând o viață solitară sau locuind cu părinții.
2. Variabilele statutului socio-economic așa ca nivelul de educație, statutul ocupațional și veniturile familiilor de care aparțin acești bolnavi au conturat un statut mediu/inferior, deoarece indiferent de faptul că bolnavii au un nivel înalt de instruire – în medie de cca 13

ani, aceștia nu-și pot exercita obligațiunile de serviciu, în plus pacienții cu debut pediatric nu au nici o suficientă pregătire profesională.

3. Suportul social evaluat prin 3 dimensiuni a demonstrat că suportul tangibil a fost cel mai jos, în dinamică nivelul suportului social este în declin, dar acesta s-a corelat totuși moderat cu bunăstarea pacienților.
4. Lupusul eritematos sistemic fiind boală autoimună decurge cu exacerbări și remisii, presupune satisfacție mai înaltă la aspectele interpersonale și accesul la serviciile medicale, bunăstarea fiind mai frecvent afectată sever, fiind urmată de cea afectată moderat, calitatea vieții a fost afectată pe ambele domenii, dar mai expresiv pe seama componentului fizic, deși este afectat și componentul mintal prin cogniția ce suferă mult și este în declin la acești pacienți.
5. Dizabilitatea s-a constatat cu o pondere înaltă în cadrul studiului - la 64% cazuri. Pacienții cu dizabilitate sunt limitați în viața lor profesională și habituală, ceea ce se traduce cu venituri joase și posibilități restrânse, de aceea în raport cu acest contingent de bolnavi sunt imperioase strategii integrate ce vor asigura beneficii importante de îngrijiri medicale și cu impact real asupra factorilor sociali și economici.

CAPITOLUL 5. DETERMINANTELE SOCIO-ECONOMICE ALE BOLII ASUPRA PACIENȚILOR CU LES

În conformitate cu sarcinile trasate, pe parcursul studiului am cercetat un lot de pacienți cu lupus eritematos sistemic - boală cronică autoimună. La evaluarea fiecărui pacient cu lupus concomitent cu datele clinice, 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. Rezultatele obținute le-am prezentat panoramic în fig. 5.1.

Directe	Medicale	Ambulator	Medicamente
			Consultații medic de familie
			Consultații specialist
		Spital	Investigații
			Internare
			Investigații
Indirecte	Non-medicale	Tratament	
		Transport la consulturi	
		Salariul unui îngrijitor permanent	
		Zile de concediu medical	
		Pensionare prematură	
	Lipsă de productivitate	Lipsa de la serviciu a unui membru de familie care îngrijește bolnavul	

Fig. 5.1. Repartizarea costurilor efectuate din perspectiva pacientului.

Datele placardate denotă separarea cheltuielilor în costuri directe și indirecte, cele directe fiind constituite din costuri medicale și non-medicale, iar la cele indirecte se referă diminuarea productivității muncii.

5.1. Aprecierea costurilor bolii și factorii predictivi ai majorării lor

Pentru estimarea nevoilor de îngrijiri determinate de LES la nivelul sistemului de îngrijiri de sănătate s-a cerut de a evalua povara și impactul economic. Costurile asociate bolii reprezintă cheltuielile medicale și non-mediceale, precum și pierderile ce derivă din scăderea productivității muncii, suscitată de o problemă de sănătate, care se calculează prin însumarea costurilor directe, determinate de boală, a celor indirecte și tangibile. Costurile intangibile sunt determinate de durere, suferință sau desfigurare prin sindromul Cushing, erupții cutanate de tip inflamator și hiperemie. Aceste manifestări subiective sunt dificil de cuantificat în unități monetare de costuri. Relatările din literatura de domeniu consideră că suma cheltuielilor impuse de lupus adună costuri directe și indirecte. De notat că în cheltuielile directe s-au inclus costurile medicale și non-mediceale, 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. De notat că cele mai importante costuri derivă din instalarea dizabilității pe motiv de boală, suportul material din alocațiile sociale fiind la nivel foarte jos 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, variind între 21908 și 58421 lei MD (fig. 5.2).

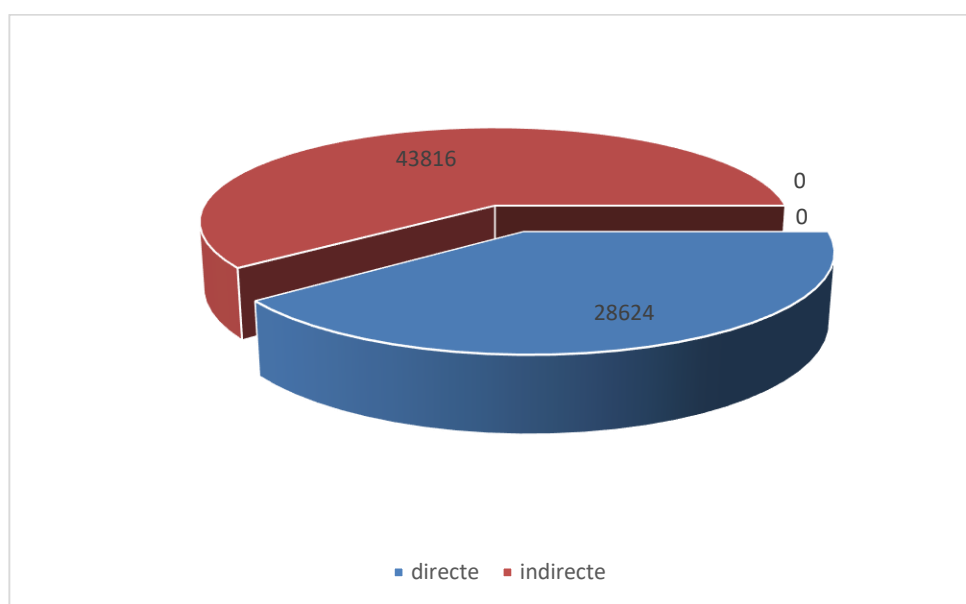


Figura 5.2. Repartizarea costurilor totale directe și indirecte în lotul de studiu

Datele din figura 5.2 anunță cum că costurile indirecte prevalează (60,48%) față de cele directe (39,52%). De notat că din lotul cu cheltuieli directe mici pacienții au vizitat medicul de familie o dată în an, nu au efectuat investigații pentru stabilirea diagnosticului în anul precedent studiului, au luat medicamentele cu încălcarea graficului de administrare și au utilizat 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 (fig.5.3)

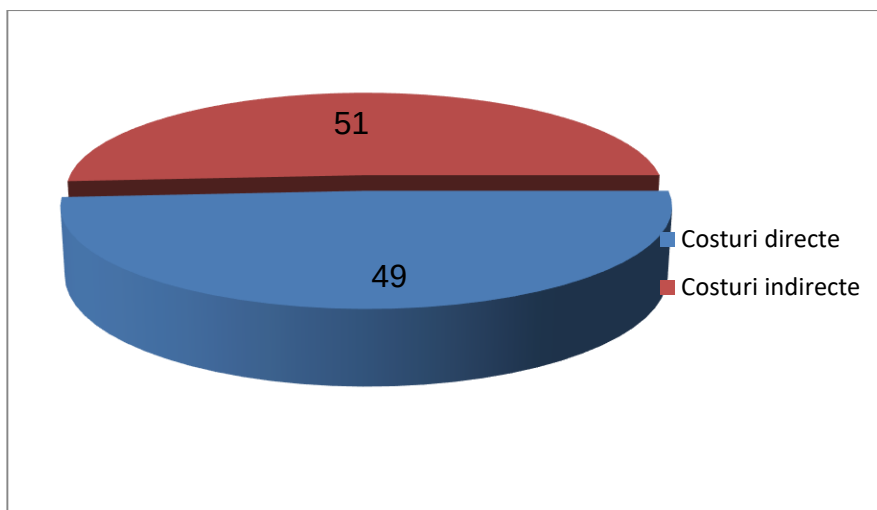


Figura 5.3. Structura costurilor totale estimate pentru lotul de studiu cu pacienți de ambulator

Pacienți care au declarat cheltuieli directe mici au constituit lotul de persoane în anul precedent studiului care au avut activitate joasă a lupusului, au vizitat medicul de familie de cel mult 2 ori în an, au efectuat investigații imunologice o dată în an, au avut o aderență joasă la antimalarice, calciu și nu au folosit tratamente adjuvante (ex. creme de protecție solară). De notat mediana numărului de vizite la medicul de familie care a fost de 6,7, iar accesarea serviciilor de urgență a constituit 1,4 ori în ultimele 12 luni, ceea ce constituie un indice înalt în boală cronică.

Pentru evaluarea mai completă a cheltuielilor am recurs la aprecierea costurilor pacienților spitalizați (fig. 5.4). În anul 2017 numărul de internări a fost de 24 (11,32%) din 212 pacienți investigați în cadrul studiului realizat, dintre care 18 au fost admiși în Institutul de Cardiologie, iar alți 6 pacienți - în alte stabilimente medicale. 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/an (31,08%) drept costuri directe și 25520 lei/an (68,92%) – drept costuri indirecte.

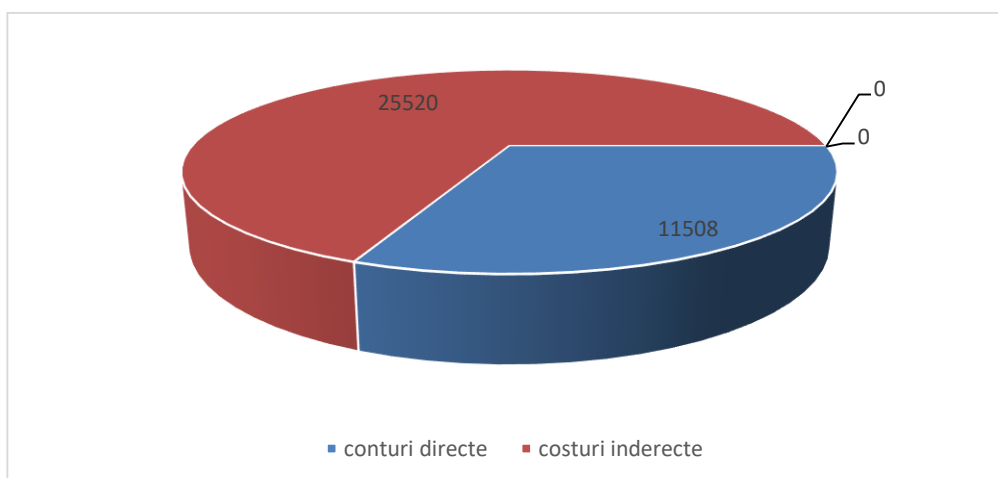


Figura 5.4. Repartizarea costurilor totale ale pacienților spitalizați

Rezultatele prezentate grafic anunță că din totalul de 37028 lei MD - 31,08% au fost costuri directe și 68,928% - costuri indirecte, ceea ce înseamnă de 2,2 ori mai mult decât costurile directe. Costul mediu per pacient anual se diferă și în funcție de cauza internării. 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 (acordate bolnavului sau unui membru al familiei), 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 mintal 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 investigația prin aprecierea structurii costurilor pacientului cu lupus (fig.5.5).

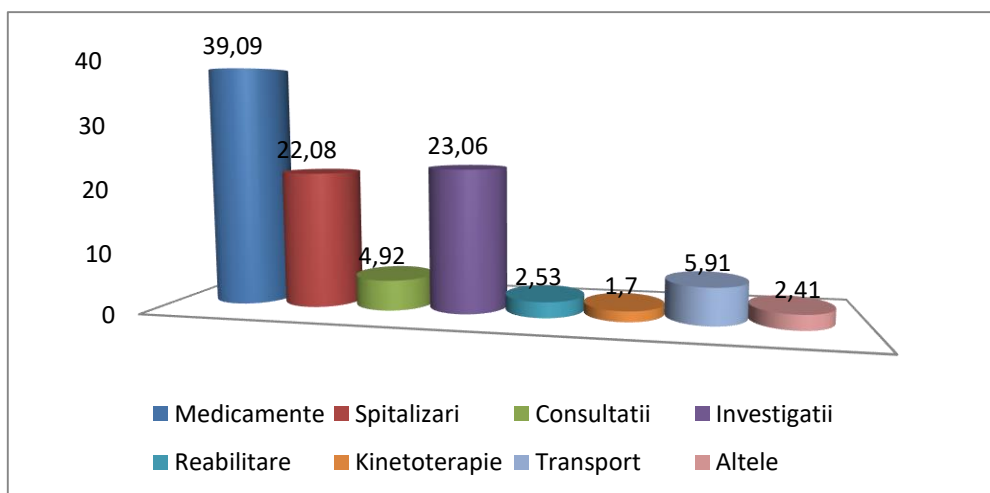


Figura 5.5. Structura cheltuielilor directe (%).

Structura cheltuielilor directe relevă că 33.09% au fost costurile impuse de medicamente, cele pentru spitalizări – 22.08%, pentru consultații - 4,92%, pentru investigații – 23.06%, pentru fizio/kinetoterapie și alte proceduri – 4,23%, pentru transport – 5,91%: alte cheltuieli directe au constituit circa 2,41% (Figura 3.q). 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. De notat că tratamentul alternativ precum fizioterapia și kinetoterapia cere până la 5 % din costurile directe.

Am fost interesați să examinăm rata de spitalizări ale pacienților din lotul de studiu. Conform rezultatelor noastre, 18 pacienți au fost internați în Institutul de Cardiologie și 6 pacienți în alte instituții medicale (11,32%) dintre pacienți pe parcursul a 12 luni precedente respondenței au beneficiat de tratament staționar pe motivul luposului, cu o durată medie a spitalizării de $9,03 \pm 0,5$ zile. Costurile spitalizării pentru 24 pacienți au acoperit 22,08 % din structura costurilor

directe cu o valoare medie de 11508,5 lei per caz tratat în staționar în sumă de 217815 lei. Concomitent costurile indirecte au constituit 43816 lei, cu zile de concediu medical 9544 lei MD (21,78 %), pensionare prematură 14892 lei MD (33,99%) și lipsa de la muncă 19380 lei (44,23%) din cost (fig. 5.6).

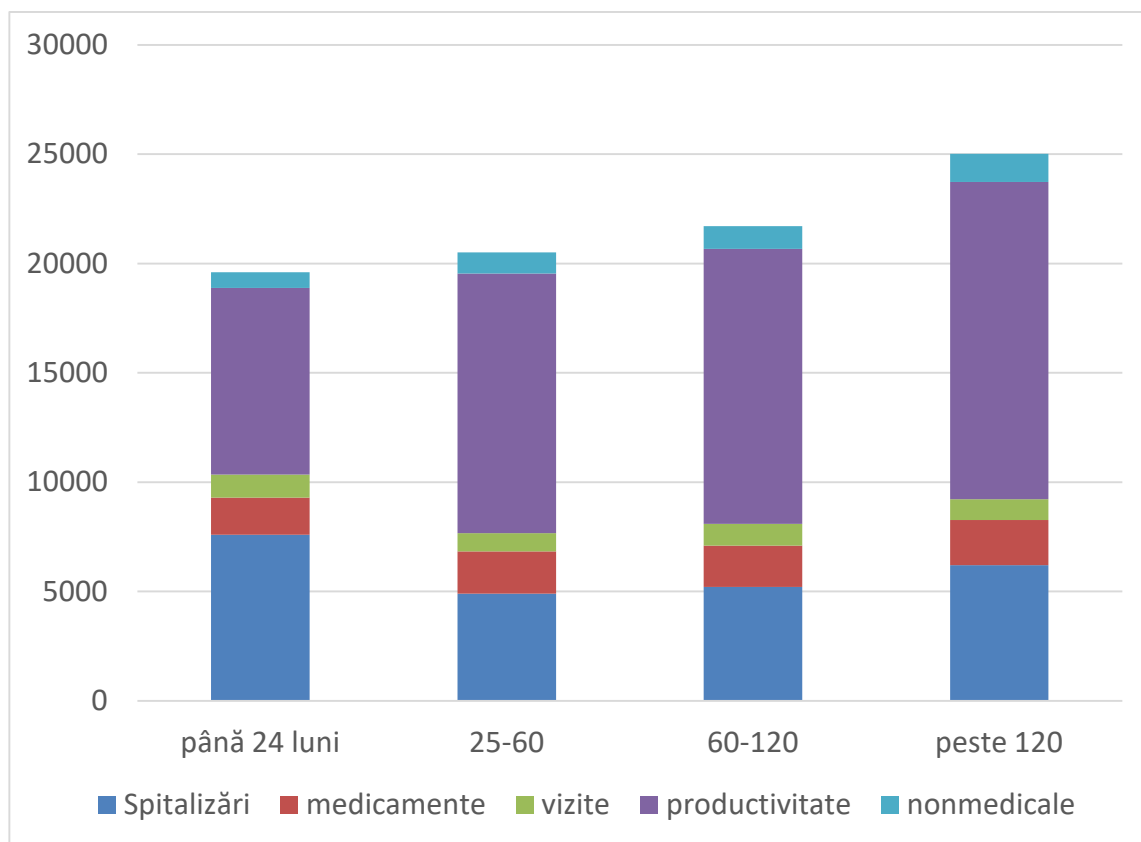


Figura 5.6 Monitorizarea costurilor totale în dependență de vechimea bolii.

Analiza rezultatelor costurilor totale ale pacienților din studiu au demonstrat o tendință de creștere pe durata monitorizării (fig.5.5). În primii 2 ani de boala din costurile totale 56% - costurile directe, determinate de spitalizări în 38% , medicamente 8,5% , vizite si alte cheltuieli. 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 vizați s-au adresat în primul rând medicilor de familie – 207 (97,64%), au fost consultați de reumatolog - 171 (80,66%), au efectuat vizite la dermatolog, nefrolog și neurolog 42 (19,81%), 11 (5,19%) și 18 (8,49%), respectiv și alți 23 (10,85%) au beneficiat de consultul unui fizio/kinetoterapeut, 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 kinetoterapeut - 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 ultimelor 12 luni), urmat de reumatolog cu $3,2 \pm 0,1$ vizite/pacient în an (fig.5.7).

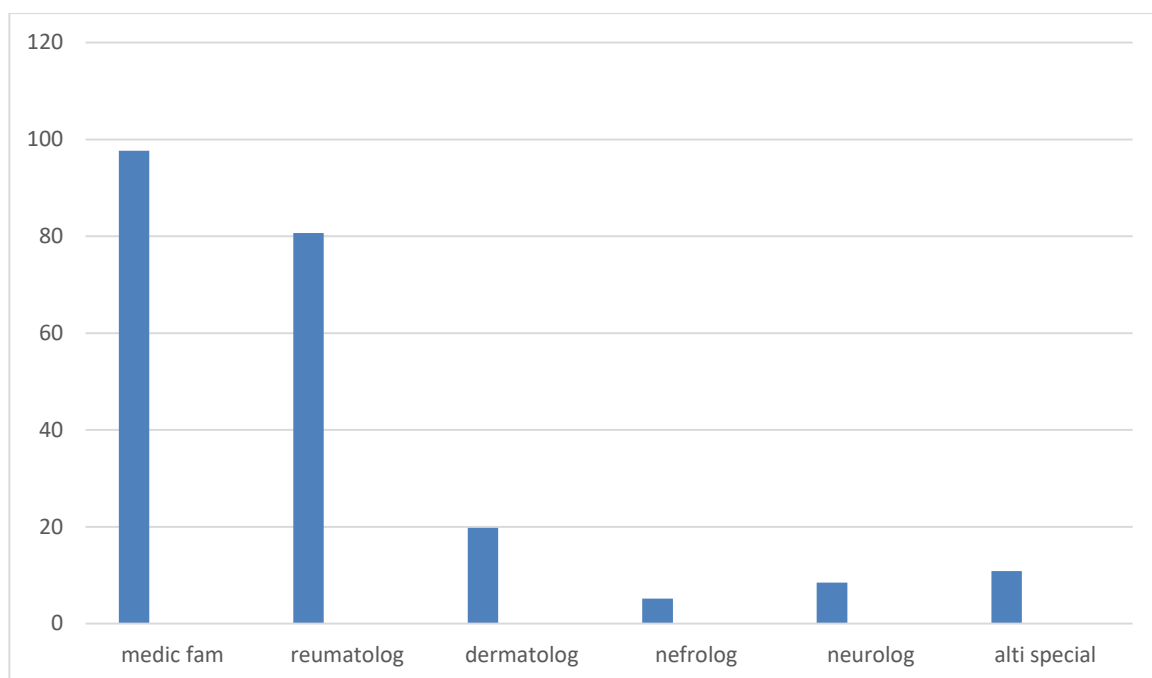


Figura 5.7. Rata de vizite la medici specialiști, %

Am urmat prescripția obiectivelor și am analizat predictorii majorării costurilor (tab. 5.1)

Tabelul 5.1. 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 evaluată prin PGA presupun invariabil și efecte de creștere a costului, dar ca valoare statistică factorii presupuși nu au avut o influență directă asupra costurilor.

5.2. Analiza productivității muncii la pacienții cu LES

Am fost interesați să apreciem costurile indirecte ce reprezintă pierderea productivității de muncă care se clasifică în cazul angajaților ca incapacitate temporară de muncă, absentism și incapacitate permanentă de muncă - dizabilitate, iar pentru non angajați (casnice, pensionari, șomeri etc.) – 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, cu o medie de 2281 ± 698 lei per pacient pe an. Numărul total de zile de muncă pierdute din cauză lupusului, conform celor declarate de pacienți, ar constitui o medie de 82,5 cu variații de la 2 la 365 de zile.

Conform metodei de evaluare a costurilor indirecte propusă de Didier Castel (Franța, 2004), cu determinarea costului unei zile de muncă în baza indicelui de valoare adăugată brută anuală, raportat la numărul de angajați și zile lucrătoare, pentru RM, în anul 2011 valoarea unei zile de muncă a fost apreciată la 228 de lei. Aplicând această valoare în formula de calcul a costurilor indirecte, determinăm că acestea, de facto, au o valoare de 18810 lei, net superioară celor calculate prin metoda capitalului uman.

Am analizat statutul angajării de 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. 5.2).

Tabelul 5.2. 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 circa 36% pacienți lucrează cu normă deplină, și cea mai importantă cauză că ei nu activează este însuși lupusul (tab. 5.3).

Tabelul 5.3. 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)
Ore de lucru (angajați, total =136)	(%)	
Mai puțin de 20 ore pe săptămână	39 (28.67)	
20 și 40 ore pe săptămână	6 (11.77)	
Mai mult de 40 ore pe săptămână	23 (16.91)	
Activități la locul de muncă (angajați, n=136)	(%)	
Lucru manual intens	5 (3.68)	
În poziție staționară	3 (2.2)	
Mișcare stereotipică repetitivă	4 (2.94)	
Munci grele	2 (1.47)	
Munca pe șezute	67 (49.27)	
Staționare carpo-pedală	55 (40.44)	
Numărul de angajați ai companiei		
• <25 de angajați	87 (63.97)	
• 25-100 de angajați	45 (33.09)	
• > 100 de angajați	4 (2.94)	

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%, în poziție așezată circa 50%, la întreprinderi cu mai puțin de 25 angajați – 64% cazuri. Etapa succesivă a fost repartizarea variabilelor de angajare în câmpul muncii (fig. 5.7).

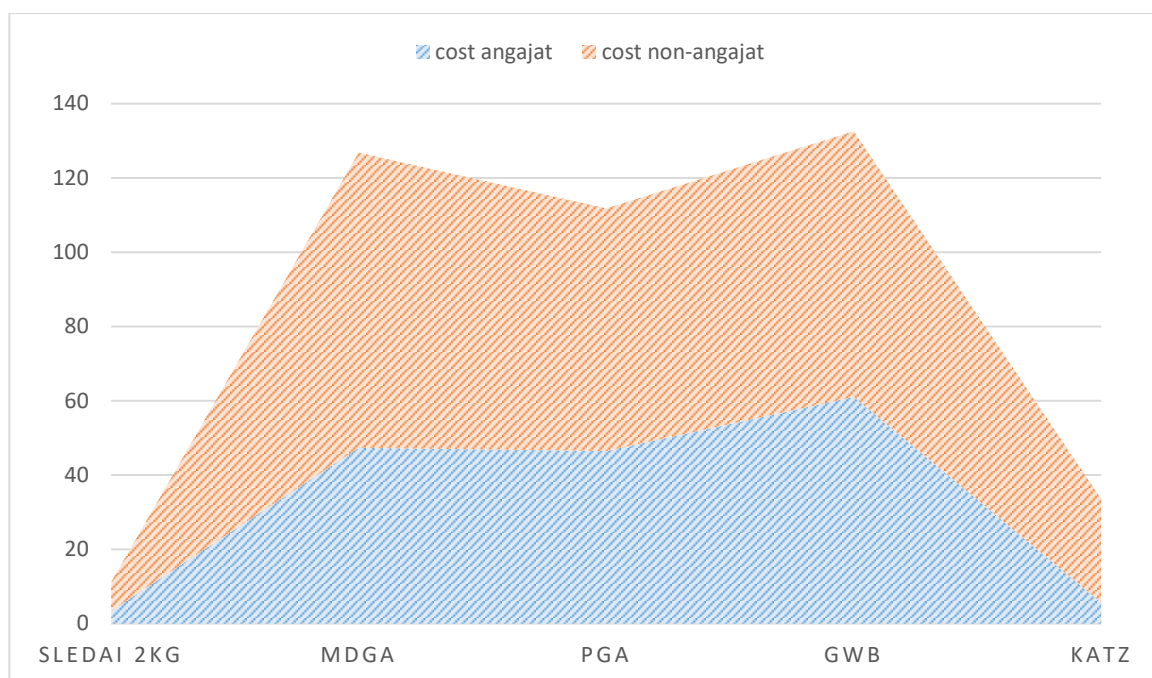


Figura 5.7. Variabilele maladiei în dependență de statutul de angajat

Ne-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.5.4).

Tabelul 5.4. 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

Datele afișate cu referire la cheltuielile directe ale subiecților ce locuiesc în comune (1037 lei) sunt mai mici comparativ cu locuitorii din orașe (1348lei) lei MD ($p < 0,05$). Ipotetic suma cheltuielilor suportate mai mari în aria urbană se explică prin accesibilitatea la medic și vizitele mai frecvente, investigațiile paraclinice (ex. ecocardiografie, DEXA, cercetări imunologice neplanificate) și kinetoterapia sau tratamentul balneo-sanatorial, la care se adaugă și costuri non-medicale - cheltuielile pentru transport, pentru însoțitorul la consultul în clinica terțiară sau cazarea

contra plată pentru obținerea consultației repetate și așteptarea rezultatelor. Totodată costurile indirecte sunt excedente în zonele urbane, drept motiv fiind invocat locul de muncă, pe când în zonele rurale este frecvent prezent statutul de șomer și casnică.

Raportul costurilor anuale indirecte și directe în ariile rurale și cele urbane a fost unul similar, constituind rata de 1,53. Am procedat la calcularea costului unei acutizări și am inclus tratamentul cu GCS în doza de 40 mg, puls terapia în 3 prize, utilizarea de consumabile, transportarea spre serviciul de administrare i/v a remediilor, remunerarea medicului și asistentei medicale și am obținut 4164 de lei, inclusiv 3437 lei pentru medicamente. De altfel o acutizare medie care nu presupune administrarea de citostatice, ședințe de dializă, plasmafereză sau administrarea de remedii biologice va suplimenta costurile cu încă 4164 lei ce constituie circa 23% din cheltuielile deja suportate de acești pacienți. Cel mai mic cost au constituit salariile angajaților din medicină.

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 $9 \pm 2,76\%$, prezenteismul fiind apreciat de $33 \pm 3,15\%$ (i-v 10-50). Prin analiza domeniului pierderii productivității generale în condiții de domiciliu, locul de muncă și în viața socială am constatat $38 \pm 1,72\%$ (i-v 10-60%). Povara lupusului asupra subiecților angajați în câmpul muncii se conjugă 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 pacientului 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. 5.8).

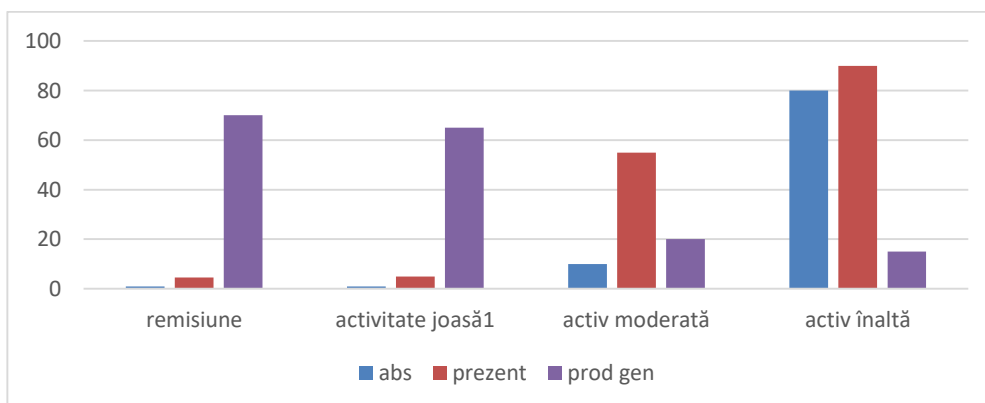


Figura 5.8. Productivitatea muncii la subiecții din cadrul studiului

Cercetarea a continuat cu aprecierea pierderii productivității de muncă din cauza LES. Spre exemplu 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%.

Din datele prezentate rezultă că indicii complecși, precum productivitatea totală de muncă și cea generală sunt dependenți de diversitatea simptomelor bolii, dar și de intensitatea durerii și fatigabilității sesizate de către pacient.

În cadrul studiului am comparat costurile directe cu cele indirecte. S-a dovedit că costurile indirecte sunt mai mari decât cele directe, ipotetic din cauza absenței de la muncă (fig. 5.9.).

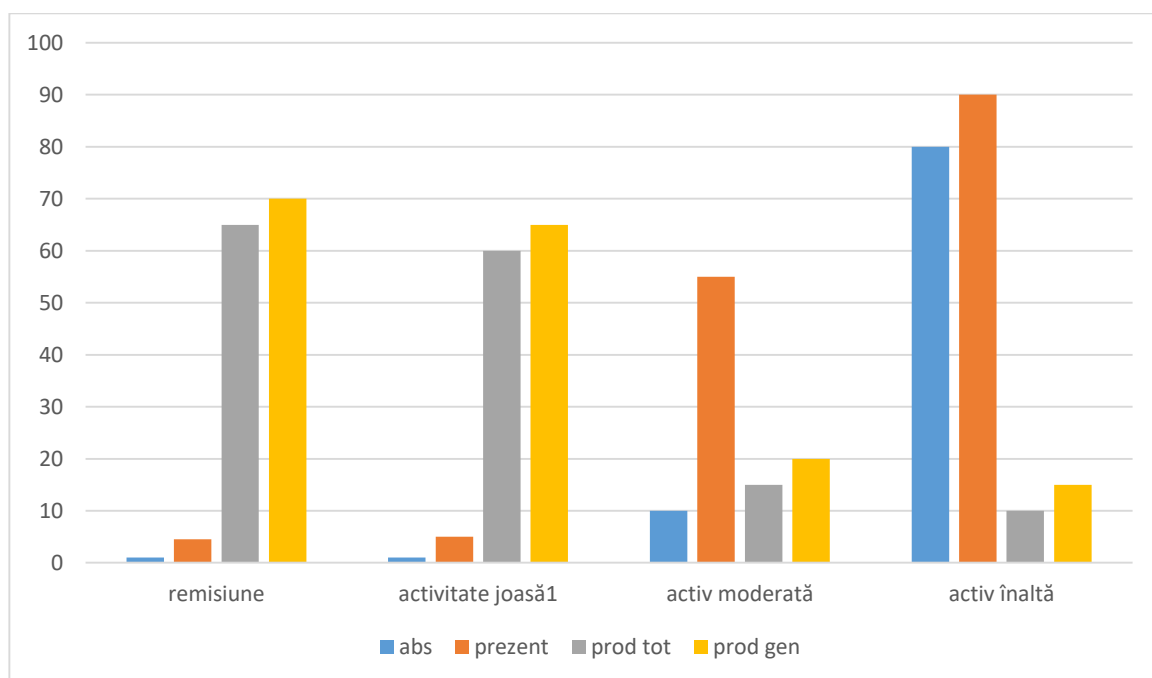


Figura 5.9. Reducerea productivității de muncă funcție de activitatea bolii după SLEDAI 2KG

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 lupusului. 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 maladiei. 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, prezenteismul, 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 ($\chi^2=10,6$; $p<0,05$). Productivitatea totală scade odată cu activizarea procesului lopic ($\chi^2=12,3$; $p<0,05$) 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. 5.5)

Tabelul 5.5. Factorii predictivi pentru declinul productivității muncii la pacienții cu LES

Variabile considerate	Factorii predictivi	R ²	F	P
Absentivismul	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 tabelul 5.5 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, indicele de independență și nivelul antiADNdc nu au valoare predictivă, ilustrată prin cazul clinic 2.

Caz clinic nr.2. Pacienta D., 37 de ani, a fost diagnosticată cu lupus eritematos sistemic de 10 ani. Pe atunci absolvise deja facultatea și masteratul, totodată avea post de muncă, o familie întemeiată cu 1 copil. Inițial a administrat HCQ, astfel, reiese că activitatea bolii era joasă. Cu 1 an mai târziu, după ce a decedat tatăl său subit, starea generală s-a acutizat: erupții cutanate severe pe pomeți, capilarite palmare, tuse seacă, stare subfebrilă.

Examenul obiectiv la momentul includerii în studiu a evidențiat: Stare generală de gravitate medie, atitudine activă, IMC- 28,3 kg/m², erupții malare eritematoase, livedo reticularis ale membrilor superioare și inferioare. Temperatura bucală 37,6°C. Ganglionii periferici – nepalpabili. Examinarea pe sisteme nu a înregistrat modificări patologice. FCC 88 bătă/min, TA – 108/80 mm/Hg. Sp O₂- 98%.

Examenul paraclinic efectuat la prima vizită s-a conturat crescut- 55 mm/h, anti ADN- 245 U/ml (crescut), C3 – 0,71 (jos), AL- negativ, anti CL Ig M- 87 (crescut), anti B2 glicoproteina – 0,11 (norma), ANA – 160.

În rezultatul utilizării instrumentelor clinice pentru aprecierea evoluția acestui caz am determinat- creșterea activității bolii, care de fapt pacienta nega și considera o anxietate, depresie corelaționată cu stresul acumulat, chiar și erupțiile eritematoase erau administrate ca și neglijență, întreruperea cremelor de protecție, fenomenul mecanic al vântului. Manifestările tegumentare s-au inclus în indicele CLASI. Lezări de organ sau comorbidități nu am determinat.



Fig. 5.10. Erupții eritematoase. (până la tratament)



Fig. 5.11 Post tratament

Reieșind din datele clinice, de laborator și anamnesticul bolii am elaborat un model individual de abordare a managementului și tratamentul acestei paciente. Am inclus GCS sistemic

cu doze optime conform activității și IMC, GCS local, am crescut doza de HCQ. Totodată am recomandat calendarul vizitelor ulterioare la fiecare 3 luni și regimul dozei de GCS. Pe durata tratamentului pacienta a plecat în concediu din cauza modificărilor estetice, urmat de concediu pe cont propriu. Încet, lupusul a început să-i schimbe existența. Nu putea în același timp să muncească la fel de mult ca înainte și să conducă o viață socială activă. Trebuia să renunțe la una dintre ele. Deoarece avea un puternic simț etic al muncii, nu-i rămânea decât să abandoneze viața socială. Respingea ideea de a lăsa baltă rudele, prietenii, dar când se întâlnea, seara, era prea obosită sau chiar adormea, așa că a evitat să mai iasă. În week-end-uri dormea, făcea diverse treburi casnice și nu mai comunica la fel cu familia. Trebuia să învețe să facă compromisuri ori de câte ori apărea o acutizare a bolii. Era nevoită să deprindă tehnica gândirii pozitive și să-și accepte oboseala excesivă. A fost nevoie de timp.

Remediile destinate ameliorării simptomatologiei, însă, au provocat reacții adverse, așa că acceptarea eventualității apariției lor și a posibilelor beneficii terapeutice reprezintă întotdeauna, pentru pacient, o opțiune dificilă. În prezent administrează prednison, amitriptilină, lisinopril și lacrimi artificiale, precum și hidroxiclorochină.

Din spusele pacientei: "Lupusul este un adevărat tiran. Traiul cu el e o povară, este tot timpul cu tine și nu te părăsește niciodată".

Caz clinic nr. 3 Pacienta T, 39 de ani, s-a adresat pentru consultație la reumatolog în martie 2015, având bilet de trimitere de la medicul de familie. La momentul consultului medical specializat, pacienta acuza febră până la 39,8⁰ și pastozitate gambiană. După tratamentul ineficace ambulatoriu este internată în staționar unde s-a depistat proteinurie și au apărut artralгии. Încă peste 20 de zile (mai 2015) apar erupții de față și membrele superioare, cădere a părului, iar ulterior ulceratii ale mucoasei bucale.

Anamnesticul bolii: primele semne ale bolii au apărut în mai 2014, sub formă de erupție de tip eritematos la nivelul brațelor, subfebrilitate, artralгии, motiv pentru care s-a adresat la medicul de familie. A fost efectuat examenul general al sângelui care a evidențiat anemie și leucopenie. Testele imunologice au fost negative. La dresarea repetată se constată febră până la 38,5⁰,sumarul urinei denotă prezența eritrocituriei 28-24 /c.v și proteinuriei selective 3,35 g/l. Testele imunologice au dat ANA1:320 și anti-ADNdc 3300 U/ml, ceea ce a permis confirmarea diagnosticului de LES prin 7 criterii SLICC, 2012. Tratamentul de fond administrat: GCS în doză de 40 mg/prednisolon/echivalent pe zi, aspirină - 75 mg/zi, cure lunare de clexan 0,4 ml s/c și preparate de calciu.

Anamnesticul vieții: din datele prezentate, am constatat că pacienta este locuitor urban, angajată asistentă medicală pe normă întreagă, are 2 copii de 16 și 14 ani sănătoși. Dintre factorii

de risc identificați, au fost menționați: expunerea la stres psihoemoțional, prezența LES confirmat la sora pacientei.

Examenul obiectiv: stare generală de gravitate medie, atitudine activă, constituție normostenică, IMC – 31,2 kg/m², tegumente roz-pale cu erupții malare eritematoase, erupții maculopapulare eritematoase pe brațe, alopecie în focar non-cicatriceală și livedo reticularis pe coapse. Temperatura în fosa axilară: 37,2°C. Ganglionii limfatici periferici - nepalpabili. Edeme periferice absente. Examenul cardiopulmonar și digestiv nu a înregistrat modificări patologice. Semnele vitale: FCC 86 b/min, TA – 122/86 mmHg. Sistemul musculoscheletal: NAT-0, NAD-2, mialgii difuze. Sistemul nervos central: conștiința clară, orientarea temporo-spațială păstrată, deficit senzitivomotor absent. Examenul paraclinic efectuat la prima vizită s-a notat prin VSH crescut 54 mm/h, densitatea urinei 1008, fracția liberă a complementului C3 și c4 joasă (0,88 și 0,77 mg/l, respectiv). Analiza generală a sângelui și a urinei a fost în limitele normei, iar examenul biochimic al sângelui nu s-a remarcat prin devieri patologice.

Rezultatul aplicării instrumentelor clinice: SLEDAI-2k a fost de 10 puncte (în baza afectării cutanate, creșterii Ac anti-ADN și scăderea C3), iar SLEDAI-2kG a fost de 13 puncte, pe baza dozei pe prednisolon, astfel activitatea maladiei a fost considerată înaltă prin ambele instrumente. Indicele de lezare SLICC/ACR IL a fost de 0 puncte. Evaluarea de către pacientă PGA a fost de 50 mm, iar MDGA 72 mm, ceea ce semnifică că pacienta și-a subapreciat starea sa globală. Calitatea vieții componentul fizic – 38,8 și CV componentul mintal - 49,1 puncte

Afectarea cutanată cercetată prin CLASI a demonstrat un scor de activitate CLASI–A de 8 de puncte, interpretat drept scor înalt/mediu, atunci când scorul de lezare CLASI–L a fost egal cu un punct. Calitatea vieții prin SF-8 a fost diminuată doar prin componentul fizic (32,8 puncte), componentul mental fiind mai jos ca și media din populația generală (48,1 puncte).

Rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice și aplicarea instrumentelor validate a permis stabilirea diagnosticului de: Lupus eritematos sistemic, evoluție subacută, activitate înaltă SLEDAI -2K a constituit 10 puncte, SLEDAI-2KG – 13 puncte, SLICC/ACR IL - 0 puncte, cu afectarea tegumentelor (eritem malar, eritem lupic maculopapular, alopecie difuză non-cicatriceală, ulceratii bucale), a vaselor (livedo reticularis), articulațiilor (artralgii și artrite), rinichilor (glomerulonefrită lupică), sistemului hematopoietic (leucopenie). Statutul social-economic a constituit: Scorul educațional – (studii colegiale) – 5 puncte, Scorul ocupațional (semiprofesie) – 6 puncte și Venitul lunar al familiei (salariu mare/mediu – 9200 lei MD) – 6 puncte, astfel SES a constituit 17 puncte ce respectă clasa socio-economică II (înaltă /medie).

Tratament: GCS în doză de 40 mg/prednisolon/echivalent pe zi, cu diminuarea ei până la 10 mg, aspirină 75 mg/zi și clexane 0,4 ml s/c (cure) și preparate de calciu.

În continuare, pacienta și-a exprimat acordul informat de a participa în etapa prospectivă a cercetării, unde a efectuat cercetări clinice și paraclinice programate la fiecare 3 luni, a participat la ” Școala pacientului cu lupus” Pacienta a fost cercetată conform designului studiului la 3,6 și 12 luni. După 12 luni de supraveghere, în mai 2016, parametrii LES au fost următorii: Ac anti-ADN dc a scăzut la 39,7 U/ml, fracțiile libere ale complementului sunt limitele normei, activitatea maladiei a fost apreciată ca joasă, cu un SLEDAI-2K de 2 puncte și SLEDAI-2KG, respectiv, de 3 puncte, indicele SLICC/ACR DI - 0 puncte (fig. 6. 2).



Fig. 5.12. Tipurile afectării cutanate.

Rezumat: cazul prezentat cazul pacientei evocă că diagnosticul de lupus eritematos sistemic a fost stabilit după 2 luni de la adresarea la medicul de familie de reumatolog, dar după 10 luni de la debutul real al bolii, când la pacientă a fost constatată afectarea cutanată, vasculară, renală, anormalități hematologice și imunologice, precum și simptome constituționale. Administrarea tratamentului cu GCS în doze adecvate, anticoagulante și antiagregante a înregistrat răspuns terapeutic pozitiv. Odată cu individualizarea tratamentului, s-a constatat diminuarea activității bolii prin SLEDAI, ceea ce a permis scăderea dozei de GCS la 10 mg/prednisolon/echivalent pe zi. Odată cu ameliorarea parametrilor de laborator, activității LES, am constatat o ameliorare a calității vieții la 12 luni de supraveghere de la 32,8 la 47,6 pentru componentul fizic și de la 48,1 până la 54,1 puncte - pentru componentul mental, comparativ cu perioada de înrolare.

O altă fațetă a fost ananghia bolii referitor la statutul socio-economic – SES care a scăzut de la 16 puncte (clasa medie-înaltă) la 13 puncte (clasa medie –joasă prin diminuarea scorului ocupațional notat cu 5 puncte (vânzător în magazin) și micșorarea veniturilor de la 9200 la 7800 notat cu 4 puncte.

Costurile intangibile reflectă niște costuri inclasificabile referite la o sursă identificabilă, și însumează o varietate de cheltuieli, cum ar fi pierderile de productivitate, scăderea moralului angajaților, pierderea valorii mărcii sau deteriorarea reputației corporative. Deși aceste costuri nu au o valoare concretă, se încearcă a le evalua, deoarece pot avea un efect real asupra productivității și cheltuielilor suportate. Am evaluat costurile intangibile prin capacitatea de a plăti - WTP (willingness-to-pay -WTP) și am determinat, că acestea s-au clasat între 1000 și 1000000 lei MD. Pacienții cu studii înalte - de peste 14 ani, care continuau să lucreze au prezentat costuri intangibile mai mari decât pacientele casnice, invalizii și șomerii, fără o diferență statistică semnificativă și corelativă cu salariul câștigat ($r=0,36$; $p>0,05$). Capacitatea de plată a fost, însă, dependentă de fatigabilitate ($r=0,63$; $p<0,05$).

Tabelul. 5.6 Caracteristicile regimului de muncă prestată de angajații cu LES

Indicii evaluați	Angajați n=136	Ex-angajați n=53
Începerea zilei de muncă mai târziu sau finisarea mai devreme	45 (33,08%)	14 (26,44%)
Pauze prelungite pe durata zilei de muncă	23 (16,91%)	10 (18,87%)
Controlul ritmului de muncă	42 (30,88%)	12 (22,64%)
Lucrul la domiciliu	3 (2,21%)	2 (3,77%)
Schimbarea locului de muncă	43 (31,61%)	24 (45,28%)
Schimbarea profesiei	19 (13,97%)	4 (7,54%)
Modificarea atribuțiilor profesionale	18 (13,24%)	11 (20,75%)
Cererea ajutorului colegilor	21 (15,44%)	8 (15,09%)

Datele placadrate exprimă că angajații lu lupo au nevoie de a începe munca cu întârziere, pauze pe timpul zilei, modificarea atribuțiilor sau profesiei. Am evaluat și predictorii majorării cheltuielilor pentru acești pacienți (tab. 5.7)

Tabelul 5.7. Potențialii predictorii ai costurilor indirecte în lupo

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 placardate în tabel se observă, că factorii predictivi pentru creșterea costurilor indirecte cumulează activitatea lupusului, prezența comorbidităților - patologii evaluate prin indicele Comorbidităților Charlson, 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.

Studiul prezentat este primul, care a descris costurile asociate controlului și tratamentului pacienților cu LES în Moldova. În acest studiu, am analizat un eșantion de pacienți cu lupus activ, a căror boală a fost controlată și tratată la un centru foarte experimentat în tratarea bolii. În studiul nostru, spitalizările au reprezentat cel mai semnificativ cost total de asistență medicală asociat cu controlul lupusului. Tratamentul medicamentos a reprezentat un cost semnificativ care se datorează în principal costului imunosupresoarelor, anticoagulantelor și medicamentelor pentru tratamentul complicațiilor bolii. În majoritatea studiilor care au cuantificat costul LES în alte situații, spitalizarea reprezintă, de asemenea, o componentă importantă a costurilor asistenței medicale. După cum am menționat mai devreme, este dificil să comparăm studiile efectuate în diferite situații din alte țări. Variabilitatea observată în cadrul studiilor se poate datora diferențelor dintre populațiile selectate, metodologia sau caracteristicile sistemelor de sănătate respective. Cu toate acestea, luate în ansamblu, rezultatele noastre și cele obținute în alte studii sugerează că costurile asociate spitalizărilor cresc odată cu severitatea bolii.

În același context, costurile asociate cu controlul și tratamentul lupusului cu efectări organice sau comorbidități au fost semnificativ mai mari decât cele pentru lupus non-sever, care se datorează, în ordinea importanței, costurilor mai mari asociate spitalizărilor, tratamentelor medicamentoase, vizite la specialiști și teste de laborator. În general, aceste rezultate sunt în concordanță cu cele obținute în alte regiuni în care costul direct asociat cu LES crește odată cu severitatea bolii.

Unul dintre obiectivele importante ale tratamentului LES este evitarea cât mai multor acțiuni de prevenire a evenimentelor cardiovasculare, pentru a preveni lezarea ireversibilă a organelor. Majoritatea pacienților din studiu au prezentat cel puțin o acutizare în timpul perioadei de urmărire pe durata studiului în ciuda tratamentului medical convențional, o situație care reflectă dificultatea de a controla activitatea bolii în această grupă de pacienți cu lupus activ. Relația dintre

prezența exacerbărilor și creșterea costurilor asociate cu tratamentul acestora este cert demonstrată în acest studiu.

Astfel, în comparație cu pacienții non-severi, pacienții severe suferă un număr mai mare de episoade de acutizare și implică costuri directe mai mari ca urmare a utilizării resurselor asociate cu controlul bolii. Pacienții cu lupus cu activitate suportă costuri mai mari ca urmare a tratamentului medicamentos și a spitalizărilor. Costurile indirecte sunt semnificative în LES, dat fiind că aceasta este o boală invalidizantă, care este mai răspândită la pacienții tineri de vârstă activă și în care 90% dintre pacienți sunt femei, cu implicațiile familiale și sociale pe care le implică aceasta. Studiul nostru a estimat că costurile indirecte reprezintă aproximativ două treimi din costurile totale asociate cu LES.

O importanță mare în stabilirea costurilor asociate sunt profilul clinic diferit al pacienților. Astfel, pacienții cu leziuni renale sau insuficiență neuropsihiatrică suportă costuri mai mari, dar în studiul efectuat numai 5 pacienți au administrat tratament biologic care subestimează costurile posibile în conducerea acestor pacienți, astfel încât rezultatele nu pot fi extrapolate la pacienții cu boală inactivă sau la pacienții cu diverse nivele de activitate. Acesta este primul studiu publicat care analizează costurile de asistență medicală rezultate din controlul și tratamentul LES în Republica Moldova.

Controlul necorespunzător al activității bolii are ca rezultat declanșarea acutizării, ce este legată de utilizarea sporită a resurselor și costurilor de asistență medicală, costul relativ la spitalizări, cea mai importantă componentă. Avem nevoie de noi strategii terapeutice orientate spre optimizarea controlului activității SLE, care ar aduce beneficii pacienților prin reducerea utilizării resurselor medicale și a costurilor asociate cu controlul necorespunzător al acestei boli.

În încheiere constatăm că costul asociat cu managementul LES a fost mai mare la pacienții cu afectarea severă a organelor. Controlul necorespunzător al evoluției bolii se traduce prin instalarea activității excedente, care contribuie imperios la costurile managementului lupusului, în principal datorită spitalizărilor.

5.3. Rolul și organizarea instruirii pacienților cu lupus eritematos sistemic

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 de noi. O anchetă conținea 5 întrebări cu răspunsuri modelate. Chestionarul a fost remis la 212 pacienți cu LES la prima vizită pentru includerea în cercetare (Anexa 20). Am primit 206 anchete cu răspunsuri complete și 6 anchete cu răspunsuri incomplete. Am procesat răspunsurile, iar și rezultatele au fost incluse în figura 5.12.

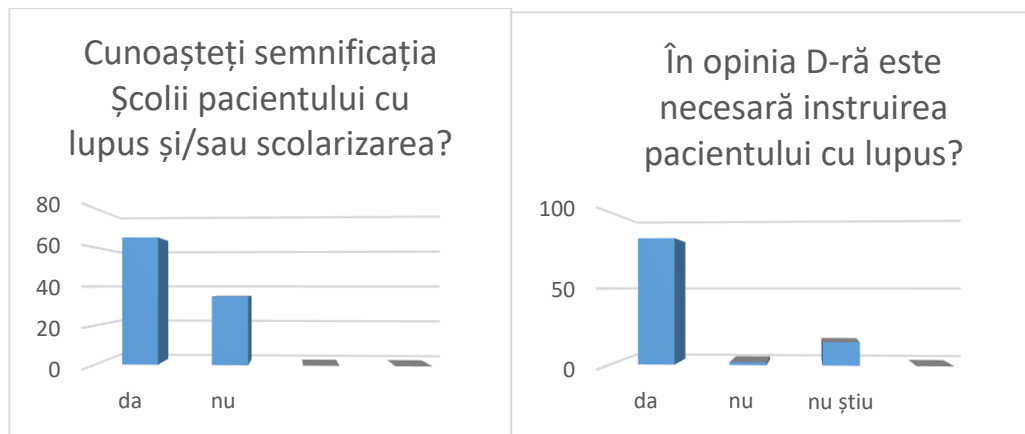
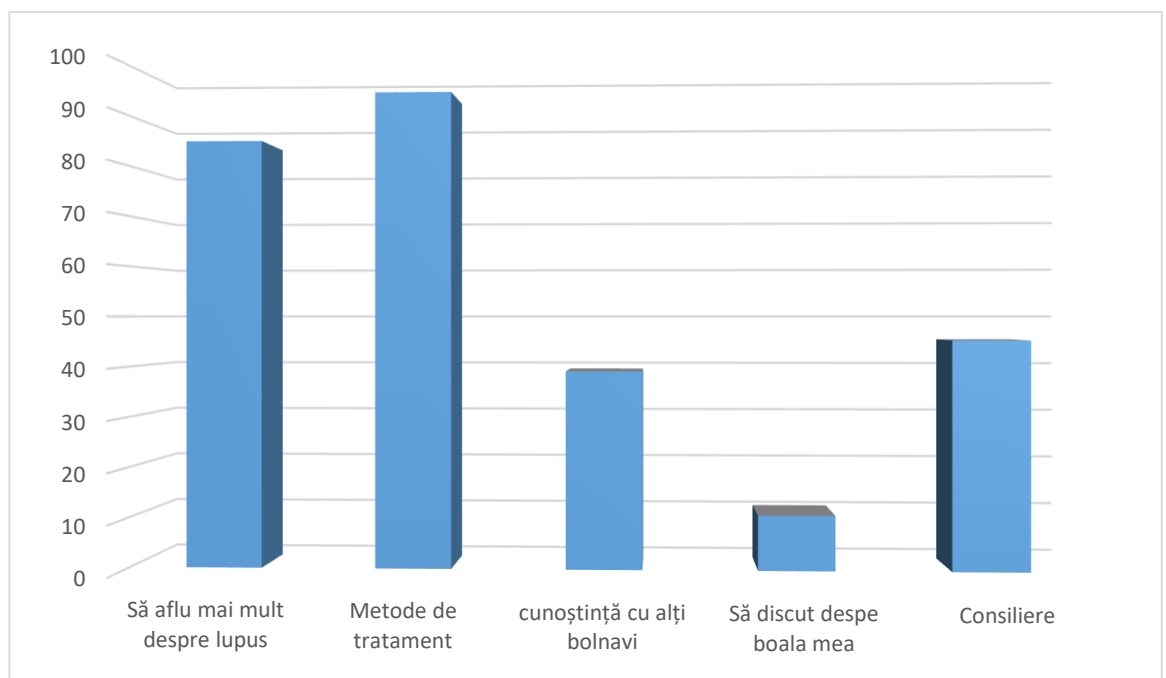


Figura 5.12. Rezultatele pre-testării pacienților cu lupus

Din materialul prezentat în figură este evident, că pacienții cu lupus au știut despre posibilitatea școlarizării, iar 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 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 ca nu știu răspunsul. Am continuat analiza răspunsurilor și le-am inclus în fig. 5.13.



5.13. Cu ce scop ați venit la instruirea pacienților cu lupus? Selectați variantele de răspuns la care adevați

- a) Să aflu mai multe despre lupus - 84,91
- b) Să cunosc metodele de tratament - 92,45
- c) Să fac cunoștință cu alți bolnavi de lupus - 39,15

- d) Să discut cu alți bolnavi despre boala mea - 10,85
- e) Să primesc consiliere - 45,28
- f) Altele (indicați)

Din răspunsurile primite am desprins ca cel mai popular răspuns a fost "să cunosc metodele de tratament", invocate ca și doleanță de către 196 (92,45%) de pacienți, urmat de "sa aflu mai mult despre boală" - 180 (84,91%), "să primesc consiliere" - 96 (45,28%), "să fac cunoștință cu alți pacienți" și "să discut cu aceștia" - 23 (39,15 %) și, respectiv, 21 (10,85%), bolnave cu LES. 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 socializarea, care s-a tradus prin dorința de comunicare cu pacienți similari, cu mediul, alți prestatori de servicii medicale și de a obține consiliere. Totodată la întrebarea dacă aveți convingerea că "Școala lupusului" vă va ajuta să învingeți boala răspunsurile s-au stratificat astfel: 190 (88,62%) au răspuns afirmativ cu *da*, încă 3 (1,41%) au negat această șansă și 18 (8,49%) nu au știut răspunsul.

Am atras atenție la sursa de unde s-au informat pacienții despre boală și am constatat că marea majoritate au fost informați de către doctor - în 190 (89,62%), de asistenta medicală - 6 (2,83%), au auzit despre această boală de la alți pacienți - 9 (4,24%), din materiale promoționale - 4 (1,88%), din mass media - 2 (0,94%) subiecți și ocazional - un pacient (0,47%).

Temele selectate pentru școala pacientului cu lupus au fost: "Fluturii zboară la diverse înălțimi", "Dieta în lupus", "Nu spune niciodată nu kinetoterapiei, ci începe-o" (Nicolae Iorga) și "Când ai lupus faceți ceea ce puteți, cu ceea ce aveți, acolo unde sunteți" (Theodore Roosevelt)

În materialul ce urmează am analizat răspunsurile la alte 5 întrebări din ancheta (Anexa 20) pacienților cu lupus la finalizarea "Școlii pacientului cu lupus", care s-a compus din 5 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.

Am continuat cercetarea prin divizarea lotului studiat în 2 subloturi: lotul 1(105) - participant la școala pacientului și lotul 2 - 107 bolnave care nu au participat la școala pacientului cu lupus. Conform sarcinilor cercetării și din raționamentul de valoare a educației pacientului cu lupus am chestionat pacienții după finalizarea școlii conform întrebărilor incluse în Anexa 21. Din cele 105 audiente ale cursului aplicat 96 (90,49%) au răspuns afirmativ la întrebarea "s-au adevărat așteptările cu referire la instruirea în cadrul școlii", nu a zis 1 (0,95%) pacientă și nu știu au spus 9 (8,56%) din acestea. Au urmat răspunsuri la întrebarea "Cât de utilă a fost școala?" cu răspunsuri premeditate: foarte utilă sau doar utilă - 61,90% și, respectiv, 17 (24,76%), puțin utilă și nu pot aprecia au spus 12,38 și, respectiv, 0,95%.

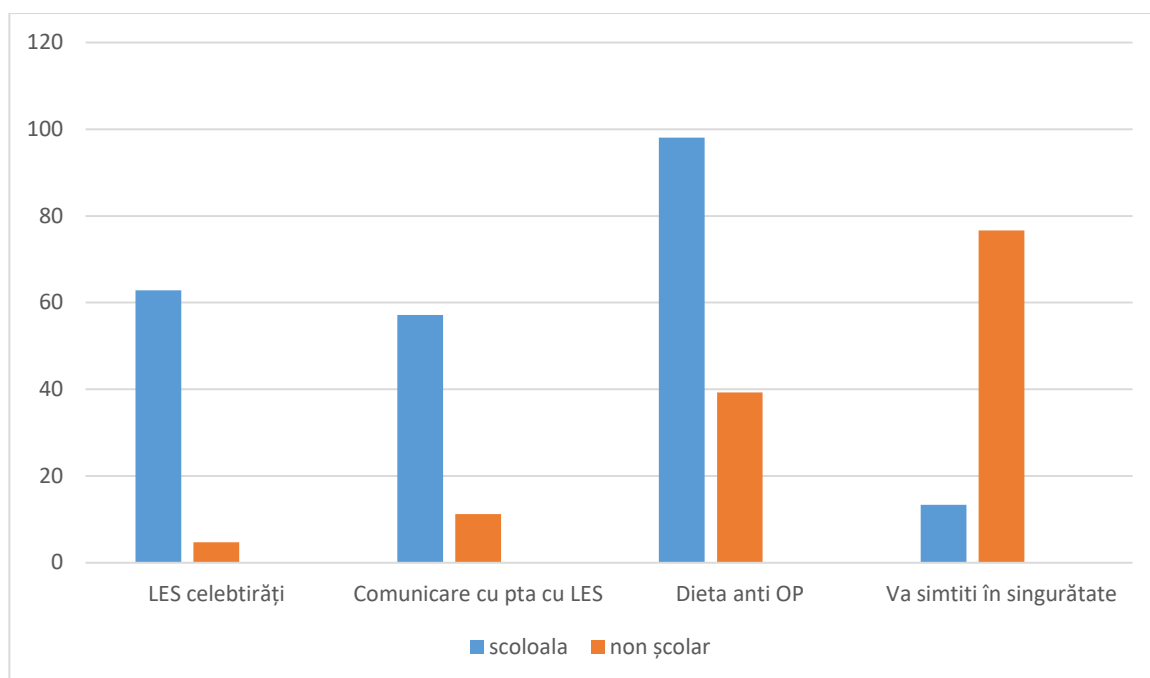


Figura 5.14. Reevaluarea pacienților cu lupus

După cum am semnalat, școala pacientului a fost frecventată de 105 paciente cu lupus, 107 - au rămas neșcolarizate. Astfel la întrebări generale dacă cunosc celebrități cu lupus, în special femei care, în pofida bolii, au realizat succese, 62,86% din acei ce au frecventat școala au răspuns pozitiv, specificând că una din informațiile oferite de școală s-a referit la "Celebritățile cu lupus", de vreme ce doar 4,68% din pacientele neșcolarizate au răspuns că au informații de acest gen. La întrebarea dacă au beneficiat de comunicarea cu alți pacienți cu lupus și au obținut cunoștințe despre dietă – răspunsuri afirmative au dat 57,15 și, respectiv, 11,22%. Am enunțat și o întrebare sensibilă - dacă se simt în singurătate, iar răspunsurile parvenite au fost de 13,34 și, respectiv, 76,64% - printre neșcolarizați, deci pacienții din școala pacientului cu lupus au avut un răspuns de valoare socială mai înaltă. Concluzia evaluării poate fi redată prin valoarea 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%), au salutat posibilitatea de a comunica – 59 (56,19%), au consemnat oportunitatea de a depăși singurătatea legată de boală – 43 (40, %), 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 pacientele instruite la "Școala pacientului cu lupus". În cadrul școlii pacientului cu lupus le-am sugerat pacientelor să scrie un eseu. Prezентăm scurte extrase din mărturisirile făcute pe această cale.



Figura 5.15 Imagine de la Școala pacientului cu lupus- „Nu spune niciodată nu se poate kinetoterapiei ci începe”



Figura 5.16 Școala pacientului cu lupus

Pacienta A. Într-o zi obișnuită după lucru slăbiciunea apărută din senin nu mi-a dat de bănuț, însă peste 2-3 zile durerile acute în articulații, temperatura ce nu scădea cu nimic m-a făcut să mă adresez la doctor. Investigații și consultații... Diagnosticul stabilit peste o lună cu prescrierea tratamentului a venit ca un trăsnet peste mine, iar după ce am citit despre lupus și pronosticul lui, îmi pierdusem speranța la viață.....Am urmat școala pacientului cu lupus, am ascultat, am înțeles. Azi sunt bine, prednisolonul este ”preferatul meu”...

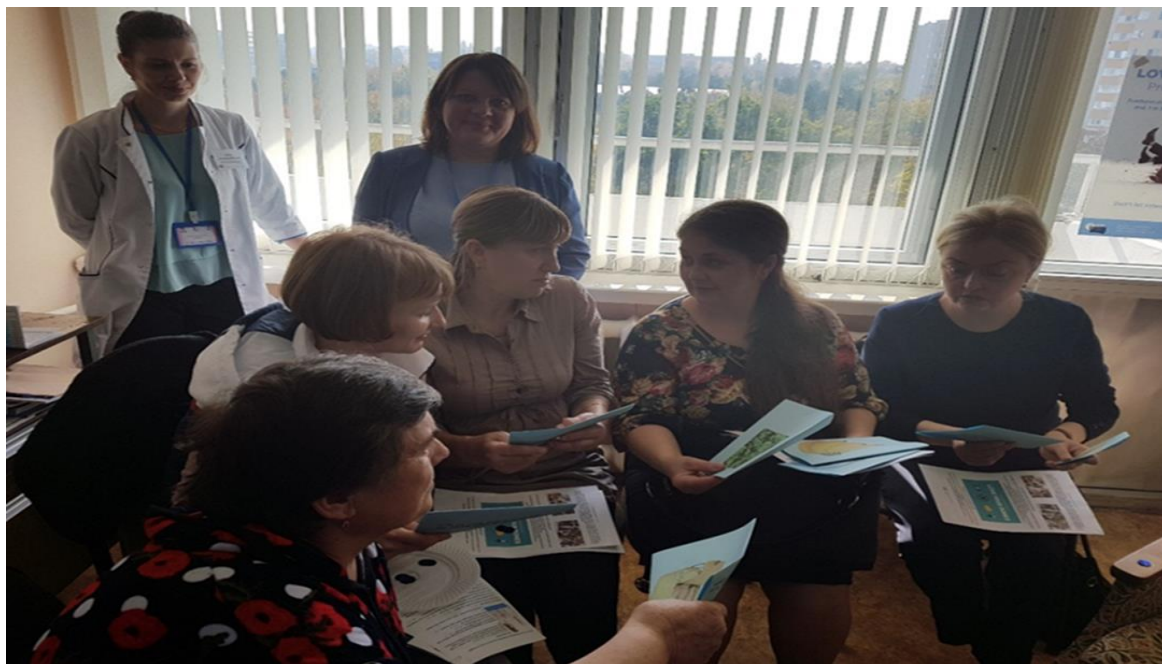


Figura 5.17. Școala pacientului cu lupus. „Iubește-ți oasele, protejează-ți viitorul”

Pacienta C., am primit diagnosticul cu indiferență, nu am realizat că poate fi mai rău. Am micșorat doza de metilprednisolon, dar în oglindă mă privea o față ca luna veche, neexpresivă, am adăugat 12 kg, rochiile îmi erau toate mici, nu mă interesa nimic, nu vroiam să trăiesc. Din această stare m-a scos fiica mea de 17 ani care a mers cu mine la școală, am cunoscut fete cu aceeași soartă, am învățat să lupt și să înving. Fiica a spus: tu ești cea mai frumoasă și bună mamă din lume. Am pentru ce trăi, grăsuță sunt mai asemănătoare cu Venera lui Rubens, despre rochii - au apărut modele noi și fiica mea are viitor alături de mamă....

Pacienta L., monologul soțului: ești leneșă, grasă și nu prepari nici dejunul, acesta a fost contextul divorțului anunțat de el inopinat după 9 ani de căsătorie ”fericită”. Am crezut că voi reuși să mă conform atribuțiilor ce-i revin unei femei tinere, dar nu am avut puteri, nici să lupt, nici să explic sau să conving. Sunt în casa noastră, e liniște, sunt singură pe lume..... Am venit la școala pacientului cu lupus fără mare nădejde, dar m-am încadrat, am participat, am dat idei să lucrăm asupra dietei și am realizat.... Am prieteni cu probleme similare. Ce frumoasă e viașă când fluturii zboară....



Figura 5.17 Școala pacientului cu LES – tema „Fotoprotecția”

Pacienta P. ...Tratament, tratament, la ce bun?. Mă simțeam bine de tot. Am lăsat prednisolonul. Puterile scădeau, ca și speranța de ceva mai bune. A venit ziua când am fost dusă la spital, nu am fost certată, ci sprijinită, lămurită - a câta oară... Nu mi s-a mai întâmplat, cu toate că psihologul mă consultă conform agendei, iar acum eu deja pot da singură sfaturi utile și pot sprijini o persoană în dificultate...



Figura 5.18 Școala pacientului cu lupus – „Manifestările depresiei în maladiile sistemice”

În materialul succesiv am comparat doi itemi din primul și al doilea chestionar referitor la necesitatea instruirii pacienților cu lupus versus ”sunteți mulțumiți și apreciați instruirea în cadrul școlii pacientului cu lupus” și am obținut 65,06 versus 83,02% ($p < 0,05$). Rezultatele studiului de procesare matematică prin clasterizare 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,

Metoda de clasterizare a riscului pacienților cu lupus

Factori risc

Factori protectivi

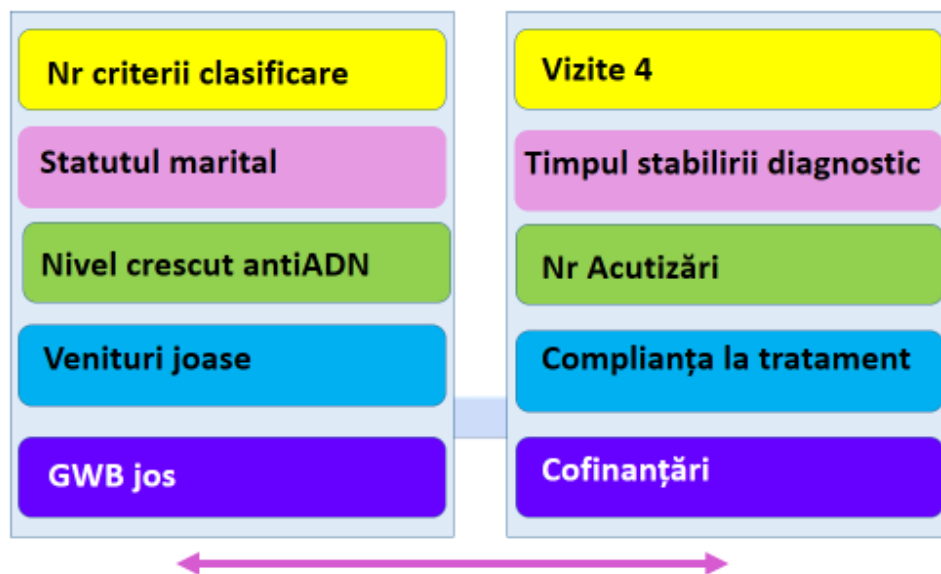


Figura 5.19. Aprecierea pronosticului bolii și a riscului de deces.

Prin prisma obiectivelor trasate, după procesarea și interpretarea rezultatelor obținute în studiul realizat, am edificat un model de abordare a pacientului cu lupus eritematos sistemic.

Model de abordare a pacientului cu LES

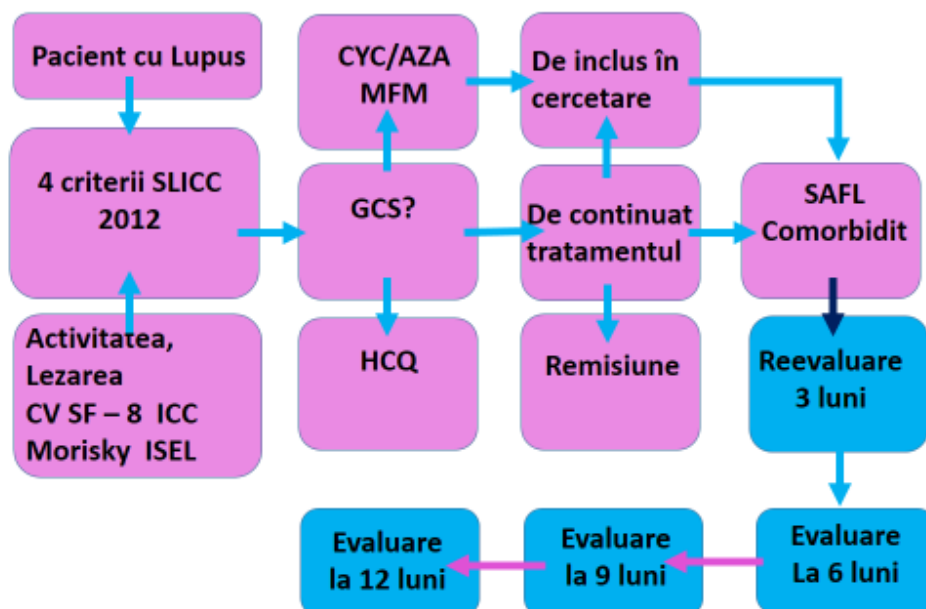


Figura 5.20. Model de abordare a pacientului cu LES.

Astfel dacă pacientul respectă 4 dintre noile criterii de clasificare, se poate emite diagnosticul de lupus. Ulterior pentru a aborda pacientul personalizat se evaluează activitatea bolii, calitatea vieții, statutul social. La inițierea tratamentului în faza inițială a bolii se decide

tratamentul cu glucocorticosteroizi, 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, ulterior scăderea ei până la doza de întreținere. Dacă se constată acutizare sau afectări de noi organe tratamentul se poate suplimenta cu hidroxiclorochină 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 lupus trebuie reevaluați la fiecare 3 luni pentru a aprecia starea de acutizare cu optimizarea tratamentului. De notat că în asocierea lupusului cu sindromul antifosfolipidic, anemia bolii cronice sau comorbidități managementul pacientului se personalizează conform ghidurilor internaționale și recomandărilor protocolului național "Lupusul eritematos sistemic".

5.3. Concluzii la capitolul 5

1. În lupus costurile sunt relaționate cu activitatea bolii, importă și povara comorbidităților, starea generală în declin - circumstanțe care sunt un predictor al costurilor indirecte înalte.
2. Analiza răspunsurilor desprinse din anchetele autoraportate a evidențiat următoarele: pacienții au lipsit de la serviciu pe parcursul ultimei săptămâni de la 0 până la 60% din orele de muncă (absenteism) cu media de $10 \pm 1,7\%$, iar pierderea productivității de muncă în orele de aflare la serviciu (prezenteismul) a fost de $64 \pm 1,8\%$ cu intervale variaționale de la 10 la 99%. Analiza domeniului ce reflectă pierderea productivității generale - la serviciu, acasă, precum și în relațiile sociale a constatat că acestea ar fi de $69 \pm 1,3\%$ (i-v 10-100%).
3. Școlarizarea pacienților cu LES motivează cunoșterea generalităților despre afecțiune, îmbunătățește comunicarea dintre pacienți, învață a conviețui cu avara patologie.

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, a indus lezare organică cu complicații irversibile ($p \leq 0,05$) și influență majoră asupra calității vieții pe domeniul mintal ($p \leq 0,001$) și fizic ($\leq 0,05$), confirmând importanța problemei ca amenințătoare pentru sănătatea publică începând din copilărie.
2. Selectarea celor mai importante variabile responsabile de impactul bolii la pacienții cu lupus eritematos sistemic au fost: 1) vârsta 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. Determinarea debutului lupusului eritematos sistemic prin specificul manifestărilor au permis enunțarea tipurilor în subgrupe: lupus eritematos sistemic convențional (75,48%), lupus al articulațiilor (6,13%), tromboza venelor profunde relatate lupusului (4,24%), lupus paniculită (3,77%), lupus tumidus (1,88%), ce denotă o prudență 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 condiții de creștere a valorilor lor, rezultând prin activarea autoanticorpilor în exces 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 nivel precar al statutului social economic la pacienții cu lupus cu debut în copilărie estimat mediu/jos, ce 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 ($p \leq 0,05$), ce impune 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 perespectivă financiară ($p \leq 0,05$). Vârsta tânără la debut al pacienților cu lupus eritematos sistemic a identificat corelare strânsă 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 anticorpilor antinucleari ($p \leq 0,001$) și nivelul scăzut al C3 ($p \leq 0,05$).
7. Evaluarea cheltuielilor la pacienții cu lupus eritematos sistemic au demonstrat 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, $p=0,0009$). Din bugetul asigurărilor medicale obligatorii de sănătate, rata medicamentelor compensate conform listei este limitată la 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 ($p \leq 0,05$), ce a diminuat numărul de internări de la 54 la 18 și au scăzut cheltuielile ($p \leq 0,001$), totodată s-a estimat 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 %, datorit consultațiilor și investigațiilor sistematice care a optimizat tratamentul.
9. Eficacitatea școlarizării pacienților cu lupus eritematos sistemic s-a constatat prin excedarea complianței la tratament ($p \leq 0,001$), bunăstării ($p \leq 0,05$), comunicării ($\leq 0,05$), și fortificarea suportului emoțional cu repercusiuni asupra vieții familiare și profesionale rezultată cu dificultăți financiare, pierderea stimei de sine, venituri mici și oportunități reduse de socializare.
10. Scopul acestui studiu științific a fost atins pe deplin, el reușind determinarea particularităților de manifestări clinice și imunologice observate pe durata unui an la pacienții lupus juvenil și adult și evaluarea consecințelor sociale și economice ale maladiiei. Au fost selectate cele mai importante variabile responsabile de impactul bolii, enunțarea subgrupurilor din perspectiva manifestărilor la debut. Prin cercetări fundamentale imunologice a fost demonstrat rolul limfocitelor T și B și al subpopulațiilor acestora în

raport cu activarea proceselor autoimune și menținerea inflamației. Rezultatele cercetării au permis elaborarea modelului de conduită și optimizarea tratamentului pentru ameliorarea calității vieții acestor pacienți. Prin estimarea costurilor directe și indirecte reale ale pacienților din studiu și reieșind din rezultatele de investigare complexă, am delimitat factorii de prognostic evolutiv al bolii, am estimat factorii protectivi și cei de risc prin metoda de clasterizare ce reliează riscul de deces al pacienților cu LES.

RECOMANDĂRI PRACTICE

I. La nivel național

- Aplicarea intervențiilor cu referire la complianța în tratament prin factorii identificați ca având impact important asupra sănătății populației.
- Dezvoltarea Registrului Național al bolilor țesutului conjunctiv.
- Susținerea proiectelor științifice pentru maladiile sistemice relatate 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

II. Pentru asistență medicală primară (medici de familie)

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

III. 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 a costurilor presupuse
- Reducerea disparităților în domeniul prestării de servicii medicale
- Evidențierea factorilor de risc și factorilor protectivi pentru determinarea pronosticului bolii și riscului de deces, acționând prin măsuri de consiliere și terapeutice.

BIBLIOGRAFIA

1. Wallace D and B. Hahn. Dubois`Lupus Erythematosus and related syndromes 8th ed. 2012, 712 p.
2. Walsh JC, Mandalia S, Gazzard BG. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. *AIDS* 2002; 16: 269–277.
3. Bertsias G, Cervera R, Boumpas D. EULAR Compendium on Rheumatic diseases. 2012; p.476–505.
4. Somers E., et al. Population-Based Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus: The Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance Program. In: *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, NJ), 2014, vol. 66, p. 369-378;
5. Schur P, Hahn B. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. 2016. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-erythematosus>);
6. Chakravarty E., Bush T., Manzi S. et al. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2092.
7. Anuarul Statistic al Republicii Moldova, 2017, p. 181.
8. Pons-Estel G., et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. In: *Semin Arthritis Rheum*, 2010, vol. 39, p. 257-268
9. Rees F. et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. In: *Ann Rheum Dis*, 2016, vol. 75, p. 136-141.
10. Danchenko N., Satia J., Anthony M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. In: *Lupus*, 2006, vol. 15, p. 308-318;
11. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*, 2002, vol. 16, p. 847;
12. Jakes R., et al. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. In: *Arthritis Care Res* (Hoboken), 2012, vol. 64, suppl. 2, p. 159-168].
13. Pamuk O., Balci M., Donmez S, Tsokos G. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Thrace, 2003–2014: A 12-year epidemiological study. *Lupus*. 2016 Jan; 25(1):102–9. doi: 10.1177/0961203315603141.
14. Robertson J. and James J. Preclinical SLE. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Nov; 40(4): 621–635. Published online 2014 Sep 2. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.004.
15. Ugarte-Gil M., Sánchez-Zúñiga C., Gamboa-Cárdenas R., et al. Circulating CD4+CD28 null and extra-thymic CD4+CD8+ doublepositive T cells are independently associated with disease damage in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2016 Mar; 25(3):233-40. doi:

10.1177/0961203315604910.

16. Danilov L, Ababii I, Ghinda S. et al. Complex conservative treatment of chronic tonsillitis in children using local immunostimulation (autologous mononuclear cells) 2017 E-Health and Bioengineering Conference (EHB). DOI: 10.1109/EHB.2017.7995436.
17. Chan V., Sau-Fong H., Hoi-Lun T., Chun-Yee et al. B-cell-targeted therapies in systemic lupus erythematosus. *Cell Mol Immunol.* 2013 Mar; 10(2): p. 133–142. Published online 2013 Jan 28. doi: 10.1038/cmi.2012.64.
18. Stratan V, Nicorici A, Corcimar I. Diferențierea fenotipică a liniei celulare a limfoamelor non-Hodgkin. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Nr. 4(40) / 2013 / p.25-28.
19. Grejdieru A, Cervera R și Mazur M. Lupusul eritematos sistemic. Ghid esențial, 2011: p. 14-34.
20. Qing L., Zikun H., Jianqing Y. et al. PD-L1-expressing neutrophils as a novel indicator to assess disease activity and severity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18: 47. doi: 10.1186/s13075-016-0942-0.
21. Midgley A, Beresford M. Increased expression of low density granulocytes in juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients correlates with disease activity. *Lupus.* 2016 Apr; 25(4):407- 11. doi: 10.1177/0961203315608959.
22. Caproș N, Istrati V. Impactul polimorfismului genei receptorilor glicoproteinici trombocitari GPIIb/IIIa în predispoziția trombotică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Nr. 2(51) / 2016 / ISSN 1857-0011 p.104-107.
23. Choi J., Sang T., Craft J. The Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus – An Update. *Curr Opin Immunol.* 2012 Dec; 24(6): 651–657.
24. Bertsias G, Salmon J, Boumpas D. Therapeutic opportunities in SLE. *Ann Rheum dis.* 2010;69:1603–1611.
25. Tsokos G. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011; 15:2110–2121. doi: 10.1056/NEJMr1100359.
26. Webb R, Kelly J, Somers E. et al. Early disease onset is predicted by a higher genetic risk for lupus and is associated with a more severe phenotype in lupus patients. *Ann Rheum Dis.* 2010; 15:151–156.
27. 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.
28. Bombardier C., Gladman D., Urowitz M. et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992 Jun;35(6):630-640.
29. Gladman D., Ibanez D., Urowitz M. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288–291.

30. Touma Z., Urowitz M., Gladman D. SLEDAI-2 K for a 30-day window. *Lupus*. 2010;19:49–50. doi: 10.1177/0961203309346505.
31. Gladman D. Incorporate steroid dose into lupus disease activity score. conference coverage, Publish date: April 4, 2017 by Bianca Nogrady *Rheumatology News*. <https://www.mdedge.com/rheumatologynews/article/135019/lupus-connective-tissue-diseases/incorporate-steroid-dose-lupus>).
32. Adamichou Ch, Bertsias G. Flares in systemic lupus erythematosus: diagnosis, risk factors and preventive strategies. *Mediterr J Rheumatol* 2017; 28(1): 14-22.
33. 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.
34. 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.
35. Zen M., Iaccarino L., Gatto M. et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2117-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207347.
36. Doria A., Gatto M., Zen M. et al. Optimizing outcome in SLE: treating-to-target and definition of treatment goals. *Autoimmun Rev* 2014; 13:770–7. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.055.
37. Varvariuc V., Dutca L., Groppa L. Afectarea sistemului nervos în lupusul eritematos sistemic. *Caz clinic. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Nr. 2(66) / 2016 / p.110-113.
38. 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>.
39. Urowitz M. et al, Prolonger clinical remission *The Journal of Rheumatology* 2014, 19 Oct.p. 1808-1816.
40. Van Vollenhoven R., Voskuijl 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.
41. Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: A systematic review. Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue. First published: 29 November 2007 <https://doi.org/10.1002/art.23113>.
42. Cabac-Pogorevici I., Revenco V. Metode imagistice de diagnostic al fenotipurilor afectării viscerale la pacienții cu sindrom metabolic. *Sănătate Publică, Economie și Management în*

Medicină. Nr. 4(68) / 2016 / p. 123-128.

43. Yilmaz-Oner S., Ilhan B., Can M. Fatigue in systemic lupus erythematosus : Association with disease activity, quality of life and psychosocial factors. *Z Rheumatol.* 2017 Dec;76(10):913-919. doi: 10.1007/s00393-016-0185-0.
44. Da Costa D., Dritsa M., Bernatsky S. et al. Dimensions of fatigue in systemic lupus erythematosus: relationship to disease status and behavioral and psychosocial factors. *J. Rheumatol.* 2006;33(7):1282–1288.
45. Grejdianu T., Tintiu D., Israfilov M., Margine L. Aspecte socioprofesionale la persoanele cu dizabilități mentale și de comportament, Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2014, Nr. 6 (57), p. 19-22.
46. Zonana-Nacach A., Roseman J., Mcgwin G. Jr. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VI: factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. LUMINA study group. *Lupus in minority populations: Nature vs Nurture. Lupus.* 2000;9(2):101–109.
47. Yilmaz-Oner S., Ilhan B., Can M. et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol.* DOI 10.1007/s00393-016-0185-0. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016.
48. Burgos P., Alarcon G., Mcgwin G. Jr. et al. Disease activity and damage are not associated with increased levels of fatigue in systemic lupus erythematosus patients from a multiethnic cohort: LXVII. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1179–1186.
49. Sebastiani G., Prevete I., Iuliano A. et al. Early Lupus Project: one-year follow-up of an Italian cohort of patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. *Lupus.* 2018 Jan 1:961203318777112. doi: 10.1177/0961203318777112.
50. Volkman E., Grossman J., Sahakian L. et al. Low physical activity is associated with proinflammatory high-density lipoprotein and increased subclinical atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2010;62(2):258–265.
51. Carauș A., Marina A., Ciobanu N et al. Hipertensiunea arterială de halat alb și hipertensiunea mascată. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Nr. 2(51) / 2016 / ISSN 1857-0011. P.46-52.
52. Katz P., Gregorich S., Yazdany J. et al. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2011;63(2): p. 261–268.
53. Cobeș V. Tratatamentul cardiac metabolic: efectele trimetazidinei. *IMSP Institutul de Cardiologie. Curierul Medical* Nr. 2(57) / 2014 / ISSN 1875-0666. P.42-50.
54. Chaiamnuay S., Bertoli A., Fernandez M. et al. The impact of increased body mass index on systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA XLVI) *J. Clin. Rheumatol. Prac. Rep. Rheum. Musculoskeletal Dis.* 2007;13(3):128–133.
55. Caproș N., Dogot M., Matcovschi S. et al. Dispneea asociată masei mediastinale la adult.

56. Vinod U., Vandana P., Milind N. Effect of Proinflammatory Cytokines (IL-6, TNF- α , and IL-1 β) on Clinical Manifestations in Indian SLE Patients Mediators Inflamm. 2014; 2014: 385297. Published online 2014 Dec 7. doi: 10.1155/2014/385297.
57. Tedeschi S., Barbhaiya M., Malspeis S. Obesity and the risk of systemic lupus erythematosus among women in the Nurses' Health Studies. Semin Arthritis Rheum. 2017 Dec;47(3):376-383. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.05.011.
58. Chang-Nam S., Lee T., Bang J. The relationship between anti-C-reactive protein and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus Korean J Intern Med 2018;33(4):823-828. Published online: March 31, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.065>.
59. Ahn G., Ramsey-Goldman R. Fatigue in systemic lupus erythematosus. Int J Clin Rheumatol. 2012 Apr 1; 7(2): 217–227.
60. Ahearn J., Liu C., Kao A., Manzi S. Biomarkers for SLE. Int J Rheum Dis 2012; 159: 326-342).
61. Shankar S., Sharma P. Antinucleosome antibodies: In quest of biomarkers of disease activity in lupus. Indian J Rheumatol 2010;5: 163–164).
62. Kowal C., Degiorgio L., Lee J. et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. Clin Rheumatol 2011;30:967–973; 12.
63. Lai Z., Borsuk R., Shadakshari A., Yu J. et al. Mechanistic target of rapamycin activation triggers IL-4 production and necrotic death of double-negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus. J Immunol 2013;191:2236–2246.
64. Panda A., Parida J., Tripathy R., Pattanaik S. et al. Mannose binding lectin: A biomarker of systemic lupus erythematosus disease activity. Arthritis Res Ther 2012;14:R218.
65. Liu C., Kao A., Manzi S. et al. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future Ther Adv Musculoskelet Dis. 2013 Aug; 5(4): 210–233. doi: 10.1177/1759720X13485503.
66. Zollars E., Courtney S., Wolf B. et al Clinical Application of a Modular Genomics Technique in Systemic Lupus Erythematosus: Progress towards Precision Medicine International Journal of Genomics Volume 2016, Research Article. ID 7862962, 7 pag. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7862962>.
67. Banica L., Besliu G., Pistol C., Ionescu R. et al. Dysregulation of energy-related factors involved in regulatory T cells defects in Systemic Lupus Erythematosus patients: Rapamycin and Vitamin D efficacy in restoring regulatory T cells Pages: 1294-1303 First Published: 28 October 2014; <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/1756185x/19/12>.
68. Dörner T., Giesecke C., Lipsky P. Mechanisms of B cell autoimmunity in SLE. Arthritis Res

- Ther. 2011; 13(5): 243. Published online 2011 Oct 27. doi: 10.1186/ar3433.
69. Jacobi A., Goldenberg D., Hiepe F. et al. Differential effects of epratuzumab on peripheral blood B cells of patients with systemic lupus erythematosus versus normal controls. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:450–457.
 70. Vitales-Noyola M., Ocegüera-Maldonado M., Niño-Moreno P. Patients with Systemic Lupus Erythematosus Show Increased Levels and Defective Function of CD69+ T Regulatory Cells. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017: 2513829. Published online 2017 Sep 6. doi: 10.1155/2017/2513829.
 71. Nakayama Y., Kosek Y., Capone L. Over expression in Systemic Lupus Erythematosus B Cell Subtypes and BAFF-Induced Memory B Cell Differentiation Are Reduced by CC-220 Modulation of Cereblon Activity. *J Immunol.* 2017 Oct 1; 199(7): 2388–2407. Published online 2017 Aug 28. doi: 10.4049/jimmunol.1601725.
 72. Yao Y., Higgs B., Morehouse C. et al. Development of potential pharmacodynamic and diagnostic markers for anti-IFN- α monoclonal antibody trials in systemic lupus erythematosus. *Hum Genomics Proteomics* 2009;2009:374312.31.
 73. McKinney E., Lyons P., Carr E. et al. A CD8+ T cell transcripti- on signature predicts prognosis in autoimmune disease. *Nat Med.* 2010 May;16(5):586-91, 1p following 591. doi: 10.1038/nm.2130. Epub 2010 Apr 18.
 74. Arriens C., Wren J., Munroe M., Mohan C. Systemic lupus erythematosus biomarkers: the challenging quest. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Apr 1;56(suppl_1):i32-i45. doi: 10.1093/rheumatology/kew407.
 75. Mazur-Nicorici Lucia. Impactul medico-social al lupusului eritematos sistemic. Chişinău: Tipografia "Impressum", 2018. 370 p.
 76. Lee J., Dhillon N., Pope J. All-cause hospitalizations in systemic lupus erythematosus from a large Canadian referral centre. *Rheumatology* (2013) doi:10.1093/rheumatology/kes391.
 77. Lee J., Park D., Kang J. The rate of and risk factors for frequent hospitalization in systemic lupus erythematosus: results from the Korean lupus network registry Lupus 0961203316640916, first published on March 21, 2016.
 78. Nasonov E., Soloviev S., Davidson J. et al. Standard medical care of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in large specialised centres: data from the Russian Federation, Ukraine and Republic of Kazakhstan (ESSENCE). *Clinical trials and drug discoveryLupus Sci Med* 2015;2:Issue 1. e000060 doi:10.1136/ lupus-2014-000060.
 79. Rúa- Figueroa I., López-Longo F., Calvo-Alén J. et al. Grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Reumatología (EAS-SER); Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología. National registry of patients with

- systemic lupus erythematosus of the Spanish Society of Rheumatology: objectives and methodology. *Reumatol Clin.* 2014 Jan-Feb;10(1):17–24; cartea lu p. 203-205.
80. Hude Q., Bing L., Chantal M. et al. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. *Am. J. Epidemiol.* (2011) 173 (6):676–682.
 81. Charlson M., Pompei P., Ales K., MacKenzie C. “A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation”. *Journal of Chronic Diseases.* 1987, 40 (5): 373–383.
 82. Rees F., Doherty M., Grainge M et al. The Burden of Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology* (2015) 54 (suppl 1): 166–164.
 83. Jönsen A., Clarke A., Joseph L. et al. Association of the Charlson comorbidity index with mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Sep;63(9):1233-7. doi: 10.1002/acr.20506.
 84. Jönsen A., Hjalte F., Minna W. et al. Direct and indirect costs for systemic lupus erythematosus in Sweden A national wide health economic study based on five defined cohort. 2015, 45 (6): doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.013.
 85. Gupta S. Comorbidities Common in Lupus at all age *Rheumatology*, 2KIO9.10.2015.<http://www.medpagetoday.com/rheumatology/lupus/54372>.
 86. Revenco N., Eremciuc R. Afectarea hepatică în maladiile autoimune sistemice la copii (revista literaturii). *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* Nr. 4(74) / 2017 / ISSN 1729-8687 p. 122-126.
 87. *Reumatologia pediatrică.* Sub redacția Revenco N. Misterul trecutului biomarkerilor și lumina viitorului lor în lupus eritematos sistemic. Chișinău: Tipografia "Reclama", 2018, 276 p.
 88. Ya-Chih T., Ying-Ming C., Mei-Ping L. et al. Frequency of Lost to Follow-Up and Associated Factors for Patients with Rheumatic Diseases. Published: March 7, 2016. <http://journals.plos.org/plosone/article/10.1371/journal.pone.0150816http>.
 89. Tagadiuc O., Știrbu O., Gudumac V., Pantea V. Modificările activității enzimelor lizozomale în țesutul osos în osteopatia experimentală și influența unor compuși biologic activi autohtoni. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Nr. 1(46) / 2015 / ISSN 1857-0011; p.114-120.
 90. Bivol Gr., Curocichin Gh., Gîțu L. Medicina de familie în Republica Moldova în anul a două aniversări. Family medicine in the Republic of Moldova in the year of two anniversaries. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* Nr. 2-2(75-76) / 2018 /p. 7-9.
 91. Curudimov M., Grejdieru A., Grib L., Revenco V., Mazur M et al. Impactul complicațiilor embolice în endocardita infecțioasă. *Curierul medical* 2012, nr 3 (327) p.141-143.

92. Ionescu R. Ce Este Nou În Tratatamentul Lupusului Eritematos Sistemic? Practica Medicală Vol. 1. Nr 3-4 pag. 111-115.
93. Ciobanu Gh., Baltaga R, Vovc L. ș.a. Adaptarea și aplicarea Fișei de siguranță chirurgicală conform OMS (WHO Safe Surgery Checklist) în cadrul instituțiilor medicale spitalicești din Republica Moldova 10 p.
94. Weiss R., Wick C., Ackermann P., Montgomery S. Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases: a case control study with 53.108 patients with fractures. *J Rheumatol.* 2010;37(11):2247–2250. doi: 10.3899/jrheum.100363.
95. Ekblom-Kullberg S., Kautiainen H., Alha P. et al. Frequency of and risk factors for symptomatic bone fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2013;42:390–393. doi: 10.3109/03009742.2013.775331.
96. Bultink I. Bone Disease in Connective Tissue Disease/Systemic Lupus Erythematosus. *Calcif Tissue Int.* 2018; 102(5): 575–591. Published online 2017 Sep 12. doi: 10.1007/s00223-017-0322.
97. Cramarossa G., Urowitz M., Su J., Gladman D. et al. Prevalence and associated factors of low bone mass in adults with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017 Apr;26(4):365-372. doi: 10.1177/0961203316664597.
98. Gamblel M., Pope J. Musculoskeletal Complications of Systemic Lupus Erythematosus: Risk Factors for and Prevalence of Avascular Necrosis and Osteoporosis. Meeting: 2015 ACR/ARHP Annual Meeting.
99. Nevskaya T., Gamble M., Pope J. A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Clinical and Experimental Rheumatology* CER9861 Submission on line 2017 Vol.35, N°4 - PI 0700, PF 0710.
100. Sabaté E. Adherence to long-term therapies Evidence for action Geneva, Switzerland: WHO; 2003.
101. Bartels Ch. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Treatment & Management. Updated: Sep 19, 2016. <http://emedicine.medscape.com/article/332244-treatment>.
102. Ciobanu Gh., Cojocaru V., Oglindă A. et al. Protocol clinic standardizat. Triajul în Unitățile Primiri Urgențe (UPU) 2017 p. 10-13.
103. Lupus Guide on Medications. <http://www.webmd.com/lupus/guide/lupus-systemic-lupus-erythematosus-medications>.
104. Carter A. List of common lupus medication. 2016 <http://www.healthline.com/health/lupus/medications-list#Introduction1/>
105. Carter E., Barr S., Clarke A. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. Summary of SLE cost studies. *Nature Reviews Rheumatology* (2016), doi:10.1038/nrrheum.2016.137.

106. Smith H.R. Treatment Options for Lupus. www.aol.com/treatment-options-for-lupus/5521a474e4b025.
107. Ludlam K. List of Common Lupus Medications, 2016. http://www.healthline.com/health/lupus/medications-list?s_con_rec=true#Introduction.
108. Mazur-Nicorici L., Cebanu M., Sadovici V., Mazur M., Baerwald Ch. Current therapeutics in treatment of SLE in (Lupus Evaluarea Consecințelor) LUCES. Archives of the Balkan Medical Union. The Official Journal of the Balkan Medical Union. 2013, vol. 48, nr., supl. 3,81. ISSN 0041-6940.
109. Jinrong Zeng, Haijing Wu, Ming Zhao & Qianjin Lu. Novel biomarkers for systemic lupus erythematosus. Biomarkers in medicine vol. 11, NO. 8 REVIEW. Published Online:3 Aug 2017 <https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0379>.
110. Wilhelm T., Magder L., Petri M. Remission in systemic lupus erythematosus: durable remission is rare. Ann Rheum Dis. 2017 Mar;76(3):547-553. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209489.
111. Morisky D., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H. Predictive Validity of A Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008 May; 10(5): 348–354.
112. Petri M., Perez-Gutthann S., Longenecker J., Hochberg M. Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socio-economic status. Am J Med 1991;91:345–353.
113. Treharne G., Lyons A., Hale E. et al.. ‘Compliance’ is futile but is ‘concordance’ between rheumatology patients and health professionals attainable? Rheumatology 2006;45: p. 1–5.
114. McElhone K., Teh L-S., Walker J., Abbott J. Treatment adherence in systemic lupus erythematosus (SLE). Rheumatology 2005; 44 Suppl:i141.
115. Koneru S., Kocharla L., Higgins G. et al. Adherence to medications in systemic lupus erythematosus. J Clin Rheumatol. 2008 Aug; 14(4):195-201. doi: 10.1097/RHU.0b013e31817a242a.
116. Costedoat-Chalumeau N., Pouchot J., Guettrot-Imbert G. et al. Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2013 Jun;27(3):329-40. doi: 10.1016/j.berh.2013.07.001.
117. Andy U., Harvie H., Smith A. et al. Validation of a self-administered instrument to measure adherence to anticholinergic drugs in women with overactive bladder Neurourol Urodyn. 2015 Jun; 34(5): 424–428.
118. Daleboudt G., Broadbent E., McQuen F., Kaptein A. The MASRI has been used to measure adherence in a number of prospective studies (Intentional and Unintentional Treatment Nonadherence in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Care & Research. 2011;63:342–350.
119. Uribe A., Alarcon G., Sanchez M., McGwin G. Jr, Sandoval R., Fessler B. Systemic lupus

- erythematosus in three ethnic groups. XVIII. Factors predictive of poor compliance with study visits. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 258–263.
120. Prados-Moreno S, Sabio J., Pérez-Mármol J. Adherence to treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)*. 2018 Jan 12;150(1):8-15. doi: 10.1016/j.medcli.2017.05.035. Epub 2017 Jun 29.
 121. Abdul-Sattar A., Abou E., Magd S. Determinants of medication non-adherence in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: Sharkia Governorate. *Rheumatol Int*. 2015 Jun; 35(6): 1045–1051.
 122. Clovis A., Silva T., Brunner H. Taxonomy for Systemic Lupus Erythematosus with Onset before Adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Dec; 64(12): 1787–1793. doi: 10.1002/acr.21757.
 123. Gomez R., Uribe U., Uribe O., Romero G. et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus*. 2008;17(6):p. 596–604.
 124. Tiffin N., Adeyemo A., Okpechi I. A diverse array of genetic factors contribute to the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;15:2. doi: 10.1186/1750-1172-8-2.
 125. Hersh A., Trupin L., Yazdani J. et al. Childhood onset disease as a predictor of mortality in adult cohort of patients with SLE. *Arthritis Care Res* 2010;15:1152-1159. doi:10.1002/acr.20179.
 126. Hersh A., von Scheven E., Yazdany J. et al. Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;15:13–20.
 127. Hiraki L., Benseler S., Tyrrell P., Hebert D. et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*. 2008;15:550–556. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.019.
 128. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;15:556–562. doi: 10.1002/art.23204.
 129. Brunner H., Silverman E., To T., Bombardier C., Feldman B. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum*. 2002;15:436–444. doi: 10.1002/art.10072.
 130. Brunner H., Sherrard T., Klein-Gitelman M. Cost of treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care published*: 31 March 2006 <https://doi.org/10.1002/art.21845>.
 131. Mazur-Nicorici L., Revenco N., Ancuta C. Evoluția Lupusului eritematos Sistemic declanșat la copii și adolescenți. *Congresul al VI-lea al Pediatriilor și Neonatologilor din Republica Moldova*. În: *Buletin de perinatologie*. Chișinău, 2013, 2(58)-3(59), p. 216–217.
 132. Zappitelli M., Duffy C., Bernard C., Gupta I. Evaluation of activity, chronicity and tubulointerstitial indices for childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2008;15:83–91.

133. Mak A., Mok C., Chu W. et al. Renal damage in systemic lupus erythematosus: a comparative analysis of different age groups. *Lupus*. 2007;15:28–34. doi: 10.1177/0961203306074469.
134. Sato V., Marques I., Goldenstein P. et al. Lupus nephritis is more severe in children and adolescents than in older adults. *Lupus*. 2012;15:978–983. doi: 10.1177/0961203312443421.
135. Hui-Yuen J., Imundo L., Avitabile C. et al. Early versus later onset childhood-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, treatment and outcome. *Lupus*. 2011;15:952–959. doi: 10.1177/0961203311403022.
136. Hoffman I., Lauwerys B., De Keyser F. et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009;15:412–415. doi: 10.1136/ard.2008.094813.
137. Farkas O., Sigrid C., Alexis-V. Particularities of pediatric systemic lupus erythematosus – literature review. *Revista Română de reumatologie RJR*, 2017, Vol. XXVI, Nr 1 p. 3-9.
138. Livingston B., Bonner A., Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus*. 2011;15:1345–1355. doi: 10.1177/0961203311416694.
139. Livingston B., Bonner A., Pope J. Differences in autoantibody profiles and disease activity and damage scores between childhood and adult-onset systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;15:271–280. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.05.001.
140. Borowoy A., Pope J., Silverman E. et al. Neuropsychiatric lupus: the prevalence and autoantibody associations depend on the definition: results from the 1000 faces of lupus cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;15:179–185. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.011.
141. Arnaud L., Mathian A., Boddaert J., Amoura Z. Late-onset systemic lupus erythematosus: epidemiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging*. 2012 Mar 1;29(3):181-9. doi: 10.2165/11598550-000000000-00000.
142. Williams T., Aranow C., Ross G. et al. Neurocognitive impairment in childhood-onset systemic lupus erythematosus: measurement issues in diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;15:1178–1187. doi: 10.1002/acr.20489.
143. Williams E. The systemic lupus erythematosus travel burden survey: baseline data among a South Carolina cohort. *BMC Research Notes*, 2016; 9: 246. DOI: 10.1186/s13104-016-20600 <https://bmcrsnotes>. Biomedcentral.com/s 13104-016-2060.
144. Baker-LePain J., Nakamura M., Shepherd J., von Scheven E. Assessment of bone remodelling in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2011;15:611–619. doi: 10.1093/rheumatology/keq307.
145. Baker E. Socioeconomic Status, Definition. Published Online: 21 FEB 2014, DOI: 10.1002/971118410868. Wbehibs 395.

146. Corapi K., Dooley M., Pendergraft W. Comparison and evaluation of lupus nephritis response criteria in lupus activity indices and clinical trials. *Arthritis Research & Therapy* 2015;17:110. DOI: 10.1186/s13075-015-0621-6© 2015. <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-015-0621-6>.
147. Mazur-Nicorici L., Sadovici V., Cebanu M., Revenco N., Mazur M. The outcomes of systemic lupus erythematosus triggered in children and adolescents. In: *Annals of the Rheumatic Diseases The EULAR Journal*, June 2015, vol. 74, supplement 2, 1300.
148. Noortje G., Kamphuis S. Long-term outcomes in childhood-onset systemic lupus erythematosus: preliminary results of the CHILL-NL study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014; 12(Suppl 1): P311. doi: 10.1186/1546-0096-12-S1-P311 .
149. Tucker L., Uribe A., Fernandez M. et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII) *Lupus*. 2008;15:314–322. doi: 10.1177/0961203307087875.
150. Mina R. Brunner H. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus *Art. Res. Ther* 2013, vol.15 (4) p.218-221. doi: 10.1186/ar4256.
151. Mina R., von Scheven E., Ardoin S. et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;15:375–383.
152. Ambrose N., Morgan T., Galloway J. et al. on behalf of the UK JSLE Study Group. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*. 2016 Dec; 25(14): 1542–1550. doi: 10.1177/0961203316644333.
153. Mok C. Mycophenolate mofetil for lupus nephritis: an update. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(12):1353-64. doi: 10.1586/1744666X.2015.1087314.
154. Mok C., Chan K., Ho L. Association of depressive/ anxiety symptoms with quality of life and work ability in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2016 May-june; 34 (3): 389- 95.
155. Houssiau F., Vasconcelos C., D'Cruz D., Cervera R. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Annals of the rheumatic diseases* 2009. 69(1):61-64. DOI: 10.1136/ard.2008.102533; <https://www.researchgate.net/.../23803085>.
156. Wofsy D., Diamond B., Houssiau F. Crossing the Atlantic - The Euro-Lupus Nephritis Regimen in North America *Arthritis Rheumatol*. 2015 May; 67(5): 1144–1146. doi: 10.1002/art.39067.
157. Tracy Y., Zhu L., Shan T., Edmund K. Cost-of-illness studies in systemic lupus erythematosus: A systematic review *Arthritis Care and research* Volume 2011; 63, Issue 7, p. 1074, Article first

published online: 29 June.

158. Panopalis P., Yazdany J., Gillis J., Julian L. et al. Health care costs and costs associated with changes in work productivity among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1788–1795.
159. Khamashta M. et al. The Cost of Care of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in the UK: Annual Direct Costs for Adult SLE Patients With Active Autoantibody-Positive Disease *Lupus* 23 (3), 273–283. 2013 Dec 19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/24356612>.
160. Kasitanon N., Intaniwet T., Suparaporn S. et al. The clinically quiescent phase in early-diagnosed SLE patients: inception cohort study. *Rheumatology* 2015;54:868875 doi:10.1093/rheumatology/keu406 Advance Access publication 21 October 2014.
161. Doria A, Zahir Amoura, Cervera R. et al. Annual direct medical cost of active systemic lupus erythematosus in five European countries Clinical and epidemiological research. Extended report. February 14, 2017 <http://ard.bmj.com/content/73/1/154.full>.
162. Zhu T., Tam L., Li E. Cost-of-illness studies in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2011;63:751–76045.
163. Clarke A., Urowitz M., Monga N., Hanlz J. Cost associated with severe and nonsevere SLE in Canada. *Arthritis Care and Research* 2015 Vol. 67; Nr 3: p. 431-436 DOI 10.1002/acr22452.
164. Sadovici V., Cebanu M., Mazur-Nicorici L., Salaru V., Vetrila S., Mazur M. Role of intangible costs in economic burden of systemic lupus erythematosus. In: *Annals of the Rheumatic Diseases The EULAR Journal*, June 2015, vol. 74, supplement 2, 1300.
165. Brunk D. Cost of Childhood-Onset SLE Is Thrice That of Adult Lupus. <https://www.mdedge.com/rheumatologynews/article/44058/pediatrics/cost-childhood-onset-sle-thrice-adult-lupus> Publish date: June 1, 2006.
166. Tunnicliffe D., Singh-Grewal D., Chaitow J. et al. Lupus means sacrifices: perspectives of adolescents and young adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2016;68(6):828–837. doi: 10.1002/acr.22749.
167. Son M., Sergeyenko Y., Guan H., Costenbader K. Disease activity and transition outcomes in a childhood-onset systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus*. 2016. doi:10.1177/0961203316640913.
168. Felsenstein S., Reiff A., Ramanathan A. Transition of care and health-related outcomes in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2015;67(11):1521–1528. doi: 10.1002/acr.22611.
169. Amit T., Klein-Gitelman M. An Update on Treatment and Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatol Ther.* 2016 Dec; 3(2): 209–219. Published online 2016 Sep 30. doi: 10.1007/s40744-016-0044-0.

170. Klein-Gitelman M. Pediatric Systemic Lupus Erythematosus Treatment & Management. Updated: Apr 25, 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/1008066-overview>.
171. Petty R., Laxier R., Lindsley C., Wedderburn L. Systemic lupus erythematosus. Textbook of pediatric rheumatology (7th ed.) Chapter 23 (2016), p. 285-317.
172. Rasha E.Gheitha, I.El-Gazzara I., Fishawyb H. et al. Juvenile and juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients: Clinical characteristics, disease activity and damage. Egyptian Pediatric Association Gazette. Volume 65, Issue 2, July 2017, Pages 49-53. <https://doi.org/10.1016/j.epag.2017.03.003>.
173. Plantinga L., Sam . Bowling C. et al. Association of age with health-related quality of life in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus: the Georgians Organized Against Lupus studyLupus Sci Med. 2016; 3(1): e000161. Published online 2016 Jul 19. doi: 10.1136/lupus-2016-000161.
174. Shen B., Feng G., Tang W., Huang X. et al. The quality of life in Chinese patients with systemic lupus erythematosus is associated with disease activity and psychiatric disorders: a path analysis.Clin Exp Rheumatol. 2014 Jan- Feb;32(1):101-7.
175. Choi S., Kang J., Park I. et al. Subscale analysis of quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: association with depression, fatigue, disease activity and damage. Clin Exp Rheumatol. 2012 nr. 30(5):p. 665-72.
176. Sutanto B., Şingh-Grewal D., McNeil H. et al.. Experiences and perspectives of adults living with systemic lupus erythematosus: Thematic synthesis of qualitative studies. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013; 65(11): 1752–1765.
177. Mazzoni D., Cicognani E., Prati G. Health-related quality of life in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study on the impact of problematic support and self-efficacy Lupus 2016 0, 1–7 <http://lup.sagepub.com>.
178. Mazzoni D., Cicognani E. Social support and health in patients with systemic lupus erythematosus: A literature review. First Published August 9, 2011. Lupus. 2011 Oct;20(11):1117-25. doi: 10.1177/0961203311412994.
179. Mazzoni D., Cicognani E. Positive and problematic support, stress and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. Anxiety, Stress, & Coping An International Journal 2016. Pages 542-551.
180. Soroceanu A., Mazur-Nicorici L., Grib L., Sadovici V., Lisnic V., Cebanu M., Mazur M. Quality of Life in patients with neuropsychiatric systemic lupus erytematosus in East Europe. In: Lupus,vol.22,abs- tract supplement 2013, P317. pp. 165–166.
181. Drenkard C., Bao G., Dennis G., Kan H. et al. Burden of systemic lupus erythematosus on employment and work productivity: data from a large cohort in the southeastern United

- States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jun;66(6):878-87. doi: 10.1002/acr.2224.
182. Gordon C., Isenberg D., Lerstrom K. The substantial burden of systemic lupus erythematosus on the productivity and careers of patients: a Europa a patient-driven online survey. *Rheumatology* 2013; p.1-10doi:10.1093/rheumatology/ket300.
 183. Tang K., Beaton D., Boonen A., Gignac M., Bombardier C. Measures of work disability and productivity: Rheumatoid Arthritis Specific Work Productivity Survey (WPS-RA), Workplace Activity Limitations Scale (WALS), Work Instability Scale for Rheumatoid Arthritis (RA-WIS), Work Limitations Questionnaire (WLQ), and Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; Suppl 11:S337–49.
 184. Bertoli A., Fernández M., Alarcón G., Vilá L., Reveille J. for the LUMINA Study Group Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort LUMINA (XLI): factors predictive of self-reported work disability. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan; 66(1): 12–17. Published online 2006 Jun 30. doi: 10.1136/ard.2006.055343.
 185. Utset T., Baskaran A., Segal B. et al. Work disability, lost productivity and associated risk factors in patients diagnosed with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2015; 2(1): e000058. doi: 10.1136/lupus-2014-000058.
 186. Kim I., Hyoun-Ah K., Chang-Hee S. et al Impact of Childbearing Decisions on Family Size of Korean Women with Systemic Lupus Erythematosus *J Korean Med Sci*. 2016 May; 31(5):729–734.
 187. Mendoza-Pinto C., Méndez Martínez S., Soto-Santillán P., Carrasco M. Socioeconomic status and organ damage in Mexican systemic lupus erythematosus women. *Lupus* 2015; 24(11) PubMed DOI: 10.1177/0961203315591621.
 188. Kuppuswamy B. Manual of Socioeconomic status (urban) Delhi, Manaşayan, 1981. P. 13-66).; Kuppuswamy`s Socioeconomic status Scale- a revision of economic parameter for 2012. *International Journal of Research and Development of Health*, Jan, 2013, Vol. 1 (1): p. 2–4.
 189. Kuppuswamy`s Socio-Economic Scale 1976 (https://www.researchgate.net/publication/274966624_Kuppuswamy_Scale_for_Measuring_Socio-economic_Status_Revised_Monthly_Income_Figures_for_2015).
 190. [researchgate.net/publication/274966624_Kuppuswamy_Scale_for_Measuring_Socio-economic_Status_Revised_Monthly_Income_Figures_for_2015](https://www.researchgate.net/publication/274966624_Kuppuswamy_Scale_for_Measuring_Socio-economic_Status_Revised_Monthly_Income_Figures_for_2015).
 191. Maynard J., Fang H., Petri M. Low socio economic status is associated with cardiovascular risk factors and outcomes in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol*, 2012; 39 (4): 777–783. doi: 10.3899/jrheum.110724. Epub 2012.
 192. Shen B., Tan W., Feng G. et al. The Correlations of Disease Activity, Socioeconomic Status, Quality of Life, and Depression/Anxiety in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical and Developmental Immunology* Volume 2013, Article ID 270878, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/270878>.

193. Sule S., Petri M. Socioeconomic status in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, 2006 15, 720–723.
194. Howard P. The Work, Health and Disability Green Paper - LUPUS UK's Response. 2017 <https://www.lupusuk.org.uk/green-paper-response>. Boala lupus un handicap invizibil. <http://lupus-les-boala.blogspot.com/2014/10/boala-lupus-un-handicap-invizibil.html>). www.ssdr.com/askaquestion596.html.
195. Social Security Disability and SSI Benefits for Lupus <https://www.disabilitysecrets.com/social-security-disability-lupus>.
196. Netter L. Qualifying for Social Security Disability with Lupus - an official listing for lupus: www.baileygreer.com/qualifying-social-security-disability 21.
197. Ván Alemán-Ruiz, Calvo-Francés F. Anal. Psicol. vol.33 no.1 Murcia ene. 2017 Validación de la Escala de Vínculos Interpersonales de Apoyo VIDA. <http://dx.doi.org/10.6018/analesps.33.1.232341>.
198. Rutter S., Kiemle G. Exploring the social and interpersonal experiences of South Asian women with a diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Psychol Health*. 2015;30(3):318-35. doi: 10.1080/08870446.2014.972397. Epub 2014 Oct 30.
199. Mozaffarian N., Lobosco S., Lu P. Satisfaction with control of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: physician and patient perspectives. *Patient Prefer Adherence*. 2016; 10: 2051–2061. Published online 2016 Oct 4. doi: 10.2147/PPA.S111725.
200. Lindert J., Bain P., Kubzansky L., Stein C. Well-being measurement and the WHO health policy Health 2010: systematic review of measurement scales. *European Journal of Public Health*, Volume 25, Issue 4, 1 August 2015, Pages 731–740, <https://doi.org/10.1093/eurpub/cku193>.
201. Olesińska M. Saletra A. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. *Reumatologia*. 2018; 56(1): 45–54. Published online 2018 Feb 28. doi: 10.5114/reum.2018.74750.
202. Damașcan Gh., Ețco C., Maruseac M., Rotaru D. Optimizarea metodei de estimare a sumelor destinate procurării medicamentelor compensate în cadrul asigurării obligatorii de asistență medical. *Curierul Medical*, Nr. 3(327) / 2012 p.147-150.
203. Damașcan Gh., Ețco C., Moroșanu M. Implementarea mecanismelor de plată pentru performanță în cadrul asigurărilor medicale obligatorii *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”* Nr. 2(14) / 2013 / ISSN 1857-1719p. 169-173.
204. Huscher D., Merkesdal S., Thiele K., Zeidler H. et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1175–1183.
205. Mazur M., Revenco N., Mazur-Nicorici L., Caun E., Cebanu M., Salaru V., Sadovici V. The burden of systemic lupus erythematosus on patient. The Moldova lupus study. *AFLAR&SARAA*.

2013, 32.

206. Mazur-Nicorici L., Revenco N., Grejdieru A., Mazur M., Opopol N. The burden of disease in Moldova Lupus Study: clinical, social and economic factors, 32 Balkan Medical Week, 2012, SERBIA, 50.
207. Holloway L., Humphrey L., Heron L. et al. Patient reported outcome measures for sistemic lupus erythematosus clinical trials: a review of content validity, face validity and psyc- hometric performanceHealth Qual Life Outcomes. 2014; 12: 116. Published online 2014 Jul 22. doi: 10.1186/s12955-014-0116-1.
208. Zirkzee E., Ndosi M., Vliet V. et al. Measuring educational needs among patients with systemic lupus erythematosus (SLE) using the Dutch version of the Educational Needs Assessment Tool (D-ENAT); Lupus 2014, vol. 23, 13: pp. 1370-1376. , First Published July 24, 2014.
209. Țurcan N. Comunicarea științifică în contextul Accesului Deschis la informație, CEM USM, 2012, p. 222-226..
210. Brown R., Shaftman S., Tilley B. The Health Education for Lupus Patients Study: A Randomized Controlled Cognitive-Behavioral Intervention Targeting Psychosocial Adjustment and Quality of Life in Adolescent Females with Systemic Lupus Erythematosus. Am J Med Sci. Published in final edited Am J Med Sci. 2012 Oct; 344(4): 274–282. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182449be9.
211. [[https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases Systemic Lupus Erythematosus: Primary Care Approach to Diagnosis](https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases/SystemicLupusErythematosus:PrimaryCareApproachtoDiagnosis)] Detailed Fact Lupus/<https://www.cdc.gov/lupus/facts/detailed.htm>].
212. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. Nat Rev Rheumatol. 2016 Oct; 12 (10): 605-20. doi: 10.1038/nrrheum.2016.137. Epub 2016 Aug 25.

ANEXE

Anexa 1

Fișa pacientului cu LES Nr. _____ data _____ anul _____

Nume, prenume

Adresa

tel.:

Nr/r	FN	T0	3	6	9	12 luni
1.	Vârsta (ani)					
2.	Sex 1-M; 2-F					
3.	Originea etnică: 1 – caucazieni; 2 – găgauzi; 3 – romi					
4.	Mediul de trai: 1 – rural; 2 – urban					
5.	Asigurare: 1 - da; 2- nu; 3 – private					
6.	Status marital:1- căsătorit; 2 – văduv; 3 – divorțat; 4 – medical: 1- nu: 2 celibatar					
7.	Ce persoane locuiesc în familia/gospodăria Dvs.? 1- soțul/partenerul de viață - 1; copil/copii - 2; singur - 3; părinții – 4					
8.	Ce studii aveți, ani: medii - 1; colegiale - 2; superioare - 3					
9.	Care este actualmente situația D-ră profesională? 1- angajat pe toată ziua; 2 - angajat parțial; 3 – șomer, instruire/recalificare, casnică; 4 - pensionar; 5 - dizabilitate					
10.	Dizabilitate, cauza: 1- nu, 2 - maladie, 3 - alte maladii din anul _____, gradul _____					
11.	Vârsta la debut					
12.	Durata bolii					
13.	Timpul apariției primelor simptome până la confirmarea diagnosticului					
14.	Lupus eritematos cutanat acut/subacut: da-1; nu-2					
15.	Lupus cutanat cronic: 1-da 2-nu					
16.	Ulcerații nazo-bucale: 1- da,2 - nu					
17.	Alopecie: 1- da, 2 – nu					

18.	Sinovită inflamatorie (medic), tumefierea a 2 și mai multe articulații, redoare matinală: da-1; nu-2					
19.	Serozite (pleurezie, pericardită): da-1; nu-2					
20.	Afectarea renală (proteina/creatinina sau proteina în 24 ore, cel puțin 500 mg/24 ore sau hematurie): da-1; nu-2; trombocitopenie < 130000 /o data					
21.	Afectarea neurologică (convulsii, psihoze, mononeurite multiple, mielită, neuropatii periferice sau craniene, cerebrate (statut acut confuzional)): da-1; nu-2					
22.	Anemie hemolitică -1; fierodeficitară-2; anemia bolii cornice - 3					
23.	Leucopenie < 4000/l: 1-da, 2- nu					
24.	Limfopenie < 1000/L: 1-da, 2- nu					
25.	Trombocitopenie sub 130000: 1-da, 2- nu					
26.	Criterii imunologice: ANA 1-pozitiv; 2-negativ					
27.	Anti ADNdc titrul: 1-pozitiv; 2-negativ					
28.	Anti Sm: 1-pozitiv; 2-negativ					
29.	Anticorpi antifosfolipidici: AL, aCL, anti 2b glicopropeină I: 1-pozitiv; 2 - negativ					
30.	C3: 1-da, 2- nu					
31.	C4: 1-da, 2-nu					
32.	CH50: 1-da, 2-nu					
33.	Testul Coombs: 1- da, 2 - nu					
34.	Factori de risc: vaccinare 1- da, 2 - nu					
35.	Anamnestice eriditar: 1- da, 2 - nu					
36.	Suprarăcire: 1- da, 2- nu					
37.	Tabagism: 1- da, 2- nu					
38.	Expunere la raze UV: 1- da, 2- nu					
37.	Stres psihologic - 1., Stres fizic - 2					
38.	Expunere la raze ultraviolete: 1- da, 2 - nu					
39.	Inducere Med/alți factori ce induc LES : 1- da, 2 - nu					
40.	Stres psihologic: 1- da, 2 - nu					
41.	Stres fizic: 1- da, 2 – nu					

42.	Internare: 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10, 11,12					
43.	Zile muncă lipsă/an					
44.	IMC					
45.	Menopauză precoce: 1 - da, 2 - nu					
46.	Sarcină până/după Lupus: 1 - normală, 2 - avort spontan, 3 – stagnare sau alte patologii, nu - 4.					
47.	Co-morbidități OP: 1- da, 2 - nu					
48.	Diabet zahatar: 1- da, 2 - nu					
49.	Afectarea glandei tiroide: 1-da, 2-nu					
50.	HTA: 1-da, 2-nu					
51.	Sindromul Sjorgen : 1-da, 2-nu					
52.	Sindromul Raynaud: 1-da, 2-nu					
53.	SAFL: 1-da, 2-nu					
54.	Doza GCS la debut					
55.	Doza GCS la momentul cercetarii					
56.	Puls terapie ultimele 12 luni: 1- da, 2 - nu					
57.	Cyc/AZA: 1- nu 2 - da					
58.	Heparine în ultimele 12 luni: 1- da, 2 - nu					
59.	Aspirină: 1- da, 2 - nu					
60.	RAINS: 1 - da, 2 - nu					
61.	Ca/ Bisfosfonați: 1-da, 2-nu					
62.	Plaquenil în ultimele 12 luni: 1-da, 2-nu					
63.	Alt tratament: 1-da, 2-nu					
64.	Hb					
65.	Leucocite					
66.	Limfocite					
67.	Trombocite					
68.	VSH					
69.	Creatinină serică					
70.	Clearance creatininic					
71.	Colesterol: 1< 5, 2>5					

72.	LDL 1: <2,6 2>2,6					
73.	HDL: 1>1, 2<1					
74.	Trigliceride: <2, 2>2					
75.	Glucoză: 1<5, 2> 5					
76.	Venitul lunar din surse fixe, lei					
77.	Venitul lunar din cofinanțări, suma lei					
78.	Venitul lunar din gospodărie 1- nu ; 2 - da suma, lei					
79.	Venitul lunar total, lei/\$					
80.	Costuri directe					
81.	Cheltuieli indirecte (Costuri prin absenteism)					
82.	Cheltuieli intangibile					
83.	Cheltuieli totale, lei/\$					
84.	VAS. Anexa 2					
85.	PGA. Anexa 3					
86.	MDGA. Anexa 4					
87.	Fatigabilitate SSF Anexa 5					
88.	SLEDAI -2K Anexa 6					
89.	SLEDAI -2KG. Anexa 7					
90.	SELENA –SLEDAI. Anexa 8					
91.	SF-8. Anexa 9					
92.	SLICC 2012 Anexa 10					
93.	SLICC ACR IL Anexa 11					
94.	Indexul de co-morbidități Charlson. Anexa 12					
95.	Aderența la tratament Morisky. Anexa 13					
96.	Suportul social ISEL Anexa 14					
97.	FACIT Anexa 15					
98.	GWB. Anexa 16					
99.	PSQ III. Anexa 17					
100.	Indicele independență Katz. Anexa 18					
101.	WPAI productivitate. Anexa 19					

102.	Chestionar social 1. Anexa 20					
103.	Chestionar social 2. Anexa 21					
104.	Proceduri imagistice RO mâini: 1- da, 2 -nu					
105.	Ro cutia toracică: 1- da, 2 - nu					
106	Ro alte arii; coloana: 1- da, 2- nu					
107	DEXA: 1- da, 2 - nu					
108	MRI: 1-da, 2- nu					
109	CT: 1-da, 2-nu					
110	USG organe interne: 1-da, 2-nu					
111	EcoCG patologie: 1- da, 2 - nu					
112	Vasculită: 1-da, 2-nu					
113	Protezări: 1-da, 2-nu					
114	Deces: 1 - da, 2 – nu, cauza					
115	ECG patologie: 1-da, 2-nu					

Scala Vizual Analogică (VAS) de evaluare a durerii, mm

Anexa 2

VAS _____

Anexa 3

Scala de Evaluare Globală

PGA Evaluarea globală de către pacient (Patient Global Assessment). Similar cu durerea, nivelul global de activitate a bolii poate fi evaluat în mod direct de către pacient (PGA) și de către medic (MD GA). De obicei ambele atribute sunt prezentate împreună și sunt măsurate cu VAS 100 mm. Rezultatul va fi exprimat în milimetri. PGA are o coliniaritate intrinsecă cu evaluarea durerii de către pacient pentru că durerea este atributul cel mai important pentru acesta.

Evaluarea globală a pacientului de către medic

MDGA (Medical Doctor global assessment) este o măsură mult mai integrată, având în vedere în principal toate atributele activității bolii evaluate de către medic.

Scorul Severității Fatigabilității

Indicele de activitate a bolii SLEDAI -2K

Manifestări	Determinarea	Puncte
Acces pseudoepileptic	De exclus cel metabolic, infecțios și medicamentos.	8
Psihoze	Dereglarea capacității de a efectua acțiuni în regim normal, a înțelege realitatea, halucinații, scăderea capacităților de asociere, gândire stranie, comportament dezorganizat, excluzând uremia.	8
Schimbări organice ale creierului.	Schimbarea logicii și orientării în spațiu, memoriei și capacității intelectuale incluzând incapacitatea de se concentra, vorbă fără legătură, insomnie sau somnolență de zi, creșterea activității psihomotorie.	8
Schimbări oculare	Exsudat seros sau hemoragie, nevrîtă a n. optic, excluzând hipertensiunea arterială.	8
Dereglarea nervilor craniali	Neuropatie a nervilor cranieni primar depistată.	8
Cefalee	Pronunțată, persistentă, poate fi migrenoasă, ce nu răspunde la analgezice opioide.	8
Dereglarea circulației creierului	Primar depistată, excluzând urmările aterosclerozei.	8
Vasculite	Ulcere, gangrenă, noduli dureroși falangieni, infarcte periunghiale	8
Artrite	> de 2 articulații cu semne de inflamație, tumefiere	4
Miozite	Dureri musculare proximale, slăbiciune asociată cu creșterea creatinfosfochinazei sau date ale electromiografiei/biopsiei.	4
Cilindrurie	Cilindri granuloși sau eritrocitari	4
Hematurie	> 5 eritrocite c/v, excluzând infecțiile și alte cauze	4
Proteinurie	> 0.5 c/v	4
Piurie	> 5 leucocite în c/v cu excluderea infecțiilor	4
Erupții cutanate	Erupții de caracter inflamator	2
Alopecie	Creșterea focarelor sau căderea difuză a părului	2
Ulcere pe mucoase	Ulcere ale mucoaselor și nasului	2
Pleurită	Durere pleurală în cutia toracică, îngroșarea pleurei	2
Pericardită	Depistată auscultativ, ECG, EcoCG	2

Scăderea complimentului	Scăderea C3 sau C4 încadrată în limitele normei	2
Anti ADN		2
Febră	> 38° C, excluderea infecțiilor	1
Trombocitopenie	< 100.000 x10 /l excluderea medicamentelor	1
Leucopenie	< 3000 leucocite x10 /l excluderea medicamentelor	1

Notă: Se calculează punctajul total _____

Anexa 7

SLEDAI 2K G P + K/GCS=

T0_____ T3_____ T6_____ T9_____ T12_____

Anexa 8

Indicele de acutizare SELENA/SLEDAI

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

Calitatea vieții SF-8

Data:

Numele și prenumele pacientului:

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

☐ Excelentă	☐ Foarte bună	☐ Bună	☐ Nici bine, nici rău	☐ Rea	☐ Foarte rea
---------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	---	---------------------------	----------------------------------

2. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, cât de mult starea Dvs. fizică v-a împiedicat să efectuați activitățile fizice obișnuite (mersul, urcarea scărilor etc.)?

☐ Nu m-a împiedicat deloc	☐ Puțin	☐ Moderat	☐ Mult	☐ Foarte mult
---	-----------------------------	-------------------------------	----------------------------	-----------------------------------

3. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, în ce măsură starea Dvs fizică v-a împiedicat să vă efectuați lucrul zilnic obișnuit (inclusiv lucrul de menaj sau în afara casei)?

☐ Nu m-a împiedicat deloc	☐ Puțin	☐ Moderat	☐ Mult	☐ Foarte mult
---	-----------------------------	-------------------------------	----------------------------	-----------------------------------

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

☐ Nu am simțit durere	☐ Foarte puțin	☐ Puțin	☐ Durere puternică	☐ Foarte puternică
---	------------------------------------	-----------------------------	--	--

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

☐ Foarte multă	☐ Multă	☐ Moderat	☐ Puțină	☐ Foarte puțină
------------------------------------	-----------------------------	-------------------------------	------------------------------	-------------------------------------

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

☐ Nu m-a împiedicat deloc	☐ Puțin	☐ Moderat	☐ Mult	☐ Foarte mult
---	-----------------------------	-------------------------------	----------------------------	-----------------------------------

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

☐ Deloc	☐ Puțin	☐ Moderat	☐ Mult	☐ Foarte mult
-----------------------------	-----------------------------	-------------------------------	----------------------------	-----------------------------------

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

☐ Nu m-a împiedicat deloc	☐ Puțin	☐ Moderat	☐ Mult	☐ Foarte mult
---	-----------------------------	-------------------------------	----------------------------	-----------------------------------

Domeniul Fizic T0_____T12_____ Domeniul Mintal T0_____T12_____

Criterii clinice

Lupus cutanat acut/subacut, care include:

- Rash malar
- Lupus bulos
- Epidermoliza toxica ca variant a LES
- Rash lupic macula-papular
- Rash lupic prin fotosensibilitate

In absenta dermatomiozitei

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

1. Lupus cutanat cronic
 - Rash discoid localizat sau generalizat
 - Lupus hipertrofic (verucos)
 - Paniculita lupica
 - Lupus ale mucoaselor
 - Lupus eritematos *tumidus*
 - Chilblains (degeraturi) lupus
 - Lupus discoid overlap lichen planus
2. Ulceratii bucale/nazale
3. Alopecia difuza (fara descuamare)
4. Sinovita a doua sau mai multe articulatii SAU durere in doua sau mai multe articulatii asociate cu redoare matinala peste 30 min
5. Serozite, caracterizata prin:
 - Pleurezie, efuzie pleural sau frotatie pleurala
 - Durere pericardica tipica, efuzie pericardica, frotatie pericardica sau semen de pericardita la investigatiile paraclinice
6. Lupus nephritis:
 - Proteinuria/24 h > 500 mg
 - si/sau prezenta eritrocitelor in urina
7. Manifestari neurologice
 - Convulsii
 - Psihoze
 - Mononeurita, plexita
 - Neuropatie perifarica sau craniana
 - Status confusional acut
8. Anemie hemolitica
9. Leucopenie (<4000/mm³ cel putin odata)
SAU limfopenie (<1000/mm³ cel putin odata)
10. Trombocitopenie (<100000/mm³ cel putin odata)

Criterii imunologice

1. ANA pozitiv
2. Anti AND dublu catenar
3. Anti-Sm
4. Anticorpi antifosfolipidici: anticoagulantul lupic, test fals pozitiv la sifilis, anticardiolipic, anti beta2 GP1
5. Nivel scazut al complementului: C3, C4, CH50
6. Testul Coomb direct pozitiv in absenta anemiei hemolitice

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

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

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

Notă : Se calculează punctajul total

Indexul de Comorbiditate Charlson

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

Nota: evaluarea impactului comorbidităților sau dacă pacientul va trăi suficient de mult pentru a beneficia de o anumită măsură de screening sau intervenție medicală. Pentru vârsta cuprinsă între 50-59 ani se adaugă la scorul total un punct, pentru 60-69 ani - 2 puncte, 70-79 ani - 3 puncte, iar pentru vârsta între 80 și 89 ani - 4 puncte

Chestionar de aderență la tratament MORISKY-8

Data.

Nume Prenume.

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

Scor total

Aderență înaltă – 0

Aderență medie – 1-2

Aderență joasă – 3-8

ISEL.

R.1. Dacă aş dori să merg într-o excursie de o zi (de exemplu, la țara sau la munte), mi-ar fi greu să găsească pe cineva care să meargă cu mine.

1. cu siguranță fals 2. probabil fals 3. probabil adevărat 4. cu siguranță adevărat

R.2. Simt că nu există nici o persoană care să-mi împărtășească grijile mele cele mai intime .

1. cu siguranță fals 2. probabil fals 3. probabil adevărat 4. cu siguranță adevărat

3. Dacă aş fi fost bolnav/ă, aş putea găsi cu ușurință pe cineva care să mă ajute în treburile de zi/zi

1. cu siguranță fals 2. probabil fals 3. probabil adevărat 4. cu siguranță adevărat

4. Există cineva la care pot apela pentru sfaturi cu privire la problemele mele de familie.

1. cu siguranță fals 2. probabil fals 3. probabil adevărat 4. adevărat

5. Dacă aş decide să merg la un film aş găsi cu ușurință pe cineva care să meargă cu mine.

1. cu siguranță fals 2. probabil fals 3. probabil adevărat 4. cu siguranță adevărat

6. Când am nevoie de sugestii cu privire la o problemă personală, știu că am la cine apela.

1. cu siguranță fals 2. probabil fals 3. probabil adevărat 4. cu siguranță adevărat

R.7. Eu nu adesea sunt invitat/ă să fac lucruri cu alte persoane.

1. cu siguranță fals 2. probabil fals 3. probabil adevărat 4. cu siguranță adevărat

R.8. Dacă aş dori să plec din oraș pentru câteva săptămâni, ar fi dificil să găsească pe cineva care să aibă grijă de casa sau apartament meu (plantele, animalele de companie, grădina, etc).

1. cu siguranță fals 2. probabil fals 3. probabil adevărat 4. cu siguranță adevărat

9. Dacă aş dori să eu masă, aş găsi cu ușurință pe cineva care să mi se alăture.

1. cu siguranță fals 2. probabil fals 3. probabil adevărat 4. cu siguranță adevărat

10. Dacă aş fi blocată la 10 mile de casă, ar exista cineva să mă ajute, sau să vină să mă ea.

1. cu siguranță fals 2. probabil fals 3. probabil adevărat 4. cu siguranță adevărat

R.11. Dacă aş avea o criză în familie, ar fi dificil să găsească pe cineva care să-mi dea un sfat bun .

1. cu siguranță fals 2. probabil fals 3. probabil adevărat 4. cu siguranță adevărat

R.12. Dacă aş avea nevoie de ajutor la trecerea într-o casă nouă sau apartament, mi-ar fi greu să găsească pe cineva să mă ajute.

1. cu siguranță fals 2. probabil fals 3. probabil adevărat 4. cu siguranță adevărat

1. **Appraisal** (Evaluare/ Informațional) (2,4,6,11)
2. **Belonging** (Aparență/Companii sociale) (1,5,7,9)
3. **Tangible** (Corporeal/Sprijin/Suport) (3,8,10,12)

INDICELE BUNĂSTĂRII PSIHOLOGICE GENERALE GWB

1. Cum v-ați simțit în general în decursul ultimei luni?

- Excelent..... 5 ☐
- Foarte bine..... 4 ☐
- Bine..... 3 ☐
- A fost și bine și rău..... 2 ☐
- Rău..... 1 ☐
- Foarte rău..... 0 ☐

2. Cât de frecvent ați fost deranjat de vreo boală sau dureri în decursul lunii trecute?

- În fiecare zi 0 ☐
- Aproape în fiecare zi..... 1 ☐
- Aproximativ în jumătate de timp..... 2 ☐
- În mai puțin de jumătate din timp..... 3 ☐
- Rar.....4 ☐
- Deloc..... 5 ☐

3. V-ați simțit deprimat în ultima lună?

- Da – până la punctul că simt că vreau sa-mi curm viața..... 0 ☐
- Da – până la punctul că nu-mi mai pasă de nimic..... 1 ☐
- Da – mă simt foarte deprimat aproape în fiecare zi..... 2 ☐
- Da – destul de deprimat în majoritatea timpului..... 3 ☐
- Da – puțin deprimat..... 4 ☐
- Nu – niciodată nu mă simt deprimat..... 5 ☐

4. Ați avut control deplin asupra comportamentului Dumneavoastră, gândurilor, emoțiilor sau sentimentelor în decursul ultimei luni ?

- | | | |
|--------------------------------------|---|--------------------------|
| Da, cu siguranță a fost așa..... | 5 | ☐ |
| Da, în majoritatea timpului..... | 4 | ☐ |
| În general da..... | 3 | ☐ |
| Nu prea bine | 2 | ☐ |
| Nu, eu sunt oarecum tulburat | 1 | ☐ |
| Nu, eu sunt foarte tulburat | 0 | ☐ |

5. Ați fost deranjat de nervozitate sau de "nervi" în timpul ultimei luni ?

- | | | |
|--|---|--------------------------|
| Extrem - până la punctul în care nu am putut lucra | 0 | ☐ |
| Foarte mult..... | 1 | ☐ |
| Un pic | 2 | ☐ |
| Suficient pentru a mă deranja..... | 3 | ☐ |
| Puțin de tot | 4 | ☐ |
| Deloc..... | 5 | ☐ |

6. Cât de multă energie sau vitalitate ați avut sau ați resimțit în timpul ultimei luni?

- | | | |
|---|---|--------------------------|
| Sunt plin de energie..... | 5 | ☐ |
| Energic de cele mai multe ori..... | 4 | ☐ |
| Nivelul vitalității a variat puțin..... | 3 | ☐ |
| În general resimt un nivel redus de energie..... | 2 | ☐ |
| Nivel scăzut de energie majoritatea timpului..... | 1 | ☐ |
| Mă simt fără energie, măcinat | 0 | ☐ |

7. M-am simțit descurajat în decursul lunii trecute .

- | | | |
|--------------------------------|---|--------------------------|
| Niciodată în acest timp..... | 5 | ☐ |
| Puțin în această perioadă..... | 4 | ☐ |
| Uneori, în acest timp..... | 3 | ☐ |

- O parte bună din timp..... 2 ☐
- În majoritatea timpului..... 1 ☐
- Tot timpul..... 0 ☐
8. Ați fost, în general, tensionat în timpul ultimei luni?
- Da, extrem de tensionat în majoritatea timpului..... 0 ☐
- Da - foarte tensionat..... 1 ☐
- Nu sunt tensionat, dar resimt o anumită încordare în majoritatea timpului..... ☐
- M-am simțit un pic de tensionat de câteva ori..... 3 ☐
- Nivelul meu de tensiune a fost scăzut..... 4 ☐
- Nu am simțit nici un fel de tensiune..... 5 ☐
9. Cât de fericit, satisfăcut ați fost de viața personală pe parcursul ultimei luni?
- Foarte fericit – nu s-ar putea să fiu mai fericit sau mulțumit..... 5 ☐
- Foarte fericit de cele mai multe ori 4 ☐
- În general satisfăcut și mulțumit..... 3 ☐
- Uneori fericit, alteori nefericit..... 2 ☐
- În general mă simt nesatisfăcut și nefericit..... 1 ☐
- Foarte nefericit în majoritatea timpului..... 0 ☐
10. V-ați simțit destul de sănătos pentru a realiza lucrurile pe care v-ați dori să le faceți în decursul ultimei luni?
- Da, cu siguranță 5 ☐
- În majoritatea timpului..... 4 ☐
- Problemele de sănătate m-au limitat la câteva lucruri importante..... 3 ☐
- Am fost destul de sănătos pentru a avea grijă de mine ☐
- Am nevoie de ajutor pentru a-mi purta de grijă 1 ☐
- Am nevoie de cineva să mă ajute în cele mai multe sau în toate lucrurile ☐
- pe care le am de efectuat 0
11. V-ați simțit atât de trist, descurajat, fără speranță sau ați avut atât de multe probleme, încât v-ați întrebat dacă a fost ceva util în timpul ultimei luni?

Extrem de mult la punctele menționate mai sus.....	0	☐
De foarte multe ori a fost așa.....	1	☐
Destul de puțin.....	2	☐
Uneori, dar suficient pentru a mă deranja.....	3	☐
Puțin	4	☐
Deloc	5	☐

12. M-am simțit revigorat și odihnit pe parcursul lunii trecute.

Niciodată.....	0	☐
Puțin timp.....	1	☐
O parte din timp.....	2	☐
O mare parte de timp.....	3	☐
În majoritatea timpului.....	4	☐
Tot timpul, permanent.....	5	☐

13. Ați fost îngrijorat sau ați avut temeri cu privire la sănătatea Dvs.

Deosebit de mult	0	☐
Foarte mult.....	1	☐
Destul de puțin.....	2	☐
Doar uneori, dar nu frecvent.....	3	☐
Practic niciodată.....	4	☐
Deloc	5	☐

14. Ați avut vre-un motiv să vă întrebați dacă v-ați pierdut mintea, sau că pierdeți controlul asupra modului în care acționați, vorbiți, gândiți, simți sau ați avut probleme de memorie în timpul ultimei luni?

Deloc	5	☐
Doar puțin.....	4	☐
Uneori, dar nu într-atât încât să mă îngrijorez.....	3	☐
Uneori și am fost puțin îngrijorat.....	2	☐

- Uneori și sunt destul de îngrijorat..... 1 ☐
- Da, foarte mult și sunt foarte îngrijorat..... 0 ☐
15. Viața mea de zi cu zi în ultima lună a fost plină de lucruri interesante pentru mine ?
- Niciodată 0 ☐
- Puțin timp..... 1 ☐
- Uneori 2 ☐
- O mare parte din timp..... 3 ☐
- Majoritatea timpului..... 4 ☐
- Totdeauna 5 ☐
16. V-ați simțit activ, viguros sau ați fost plictisit și lent în ultima lună?
- Foarte activ și viguros în fiecare zi 5 ☐
- În majoritatea timpului sunt activ și viguros, niciodată plictisit și lent..... 4 ☐
- Destul de activ, energic - rareori plictisit și lent..... 3 ☐
- Destul de plictisit, lent - rareori sunt activ, energic 2 ☐
- Cel mai des sunt plictisit, lent și - niciodată cu adevărat activ, energic..... 1 ☐
- Foarte plictisit și lent în fiecare zi 0 ☐
17. Ași fost neliniștit, îngrijorat sau supărat în decursul ultimei luni?
- Extrem de mult - până la punctul de a fi bolnav sau aproape bolnav 0 ☐
- Foarte mult am fost în așa stare..... 1 ☐
- Destul de puțin..... 2 ☐
- Uneori, dar suficient pentru a mă deranja..... 3 ☐
- Puțin 4 ☐
- Deloc 5 ☐
18. Am fost emoțional stabil și sigur de mine pe parcursul lunii trecute.
- Niciodată 0 ☐
- Puțin timp..... 1 ☐

- Uneori 2 ☐
- O mare parte din timp..... 3 ☐
- În majoritatea timpului..... 4 ☐
- Tot timpul..... 5 ☐
19. V-ați simțit relaxat, ușor sau încordat, constrâns sau blocat în decursul ultimei luni?
- M-am simțit relaxat și degajat întreaga lună 5 ☐
- M-am simțit relaxat și degajat în majoritatea timpului..... 4 ☐
- În general m-am simțit relaxat, dar uneori sunt foarte încordat..... 3 ☐
- În general m-am simțit încordat, uneori relaxat..... 2 ☐
- M-am simțit încordat, constrâns și blocat în majoritatea timpului..... 1 ☐
- M-am simțit încordat tot timpul..... 0 ☐
20. M-am simțit vesel, cu inima ușoară pe parcursul lunii trecute
- Niciodată..... 0 ☐
- Pentru puțin timp..... 1 ☐
- Uneori 2 ☐
- O mare parte din timp..... 3 ☐
- În majoritatea timpului..... 4 ☐
- Tot timpul..... 5 ☐
21. M-am simțit obosit, uzat sau epuizat în cursul lunii trecute.
- Niciodată 5 ☐
- Pentru un timp scurt..... 4 ☐
- Uneori 3 ☐
- O mare parte din timp 2 ☐
- În majoritatea timpului 1 ☐
- Tot timpul 0 ☐

22. Ați fost sau v-ați simțit sub orice tip presiune, stres pe parcursul ultimei luni?

- | | | |
|--|---|--------------------------|
| Da - aproape mai mult decât puteam suporta sau de a sta..... | 0 | ☐ |
| Da - puțin mai multă presiune..... | 1 | ☐ |
| Da, uneori mai mult decât de obicei..... | 2 | ☐ |
| Da , uneori dar ceva obișnuit..... | 3 | ☐ |
| Da - puțin..... | 4 | ☐ |
| Deloc | 5 | ☐ |

GWB(General Well-Being) sau indicele bunăstării generale este un chestionar auto-administrat, care se concentrează pe sentimentele subiective despre bunăstarea și suferința psihologică. Scală evaluează modul în care individul simte despre el însuși. Chestionarul este alcătuit din 18 itemi care acoperă șase dimensiuni: anxietate, depresie, starea generală de sănătate, bunăstarea, auto-control și vitalitate. Scala include atât întrebări pozitive cât și negative, fiecare element are intervalul de timp "în ultima lună". Interpretarea rezultatelor poate fi în baza unui scor total de la 0 la 110 sau sunt secționate trei niveluri de stres în modul corespunzător: 0-60 reflectă o "suferință severă"; 61-72 - un "stres moderat" și de la 73 la 110 puncte – o stare "foarte bună".

Chestionarul despre satisfacția pacientului PSQIII

Următoarele întrebări sunt despre ceea ce simțiți în legătură cu îngrijirea medicală primită.

Pe următoarele pagini sunt câteva lucruri pe care oamenii le spun despre îngrijirile medicale. Vă rog să citiți cu atenție fiecare întrebare, păstrând în minte îngrijirile medicale pe care le primiți acum (dacă nu ați primit recent o îngrijire medicală, gândiți-vă la ceea ce v-ar aștepta dacă ați avea nevoie de îngrijire astăzi). Noi suntem interesați de sentimentele Dumneavoastră, bune sau rele, în privința îngrijirilor medicale pe care le primiți.

Cât de ferm sunteți de acord sau în dezacord cu fiecare dintre următoarele situații, încercuiți o singură variantă de răspuns.

	Sunt total	sunt de acord	sunt nesigur	sunt în dezacord	sunt în total
	de accord				dezacord

1. Dacă am nevoie de spitalizare,

o pot obține fără nicio problemă 1 2 3 4 5

2. Doctorii trebuie să fie mai profunzi

în tratarea și examinarea mea 1 2 3 4 5

3. Sunt foarte satisfăcut de îngrijirile

medicale pe care le primesc 1 2 3 4 5

4. Uneori sunt îngrijorat în privința

achitării facturilor medicale 1 2 3 4 5

5. Este ușor pentru mine să primesc ajutor

de la serviciul de urgență 1 2 3 4 5

6. Medicii explică bine necesitatea

efectuării unor anumite teste 1 2 3 4 5

7. De obicei aștept mult timp când

sunt la cabinetul medicului 1 2 3 4 5

8. Cred că cabinetul (CMF) medicului

meu îmi oferă toate serviciile

pentru un tratament complet	1	2	3	4	5
-----------------------------	---	---	---	---	---

9. Medicii care mă tratează trebuie să

fie mai respectuoși	1	2	3	4	5
---------------------	---	---	---	---	---

10. Uneori este dificil să asigur toate

cheltuielile pentru îngrijiri medicale	1	2	3	4	5
--	---	---	---	---	---

11. Îngrijirile medicale primite

sunt aproape perfecte	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

12. Uneori mă îngrijorează

corectitudinea diagnosticului stabilit	1	2	3	4	5
--	---	---	---	---	---

13. În timpul vizitei la medic întotdeauna

îmi este permis să spun ceea

ce cred că este important	1	2	3	4	5
---------------------------	---	---	---	---	---

14. Sunt sigur că pot obține îngrijirile

medicale necesare fără să

rămân falit	1	2	3	4	5
-------------	---	---	---	---	---

15. Când merg la un control medical,

mi se verifică amănunțit toate aspectele când mă

tratează sau mă examinează	1	2	3	4	5
----------------------------	---	---	---	---	---

16. Este dificil pentru mine să obțin

îngrijiri medicale pe loc și oportun	1	2	3	4	5
--------------------------------------	---	---	---	---	---

17. Medicii care mă tratează au un

veritabil interes pentru persoana

mea	1	2	3	4	5
-----	---	---	---	---	---

18. Uneori medici folosesc termeni

medicali pe care nu-i explică	1	2	3	4	5
-------------------------------	---	---	---	---	---

19. Uneori eu plec fără îngrijiri

Medicale, deoarece ele sunt

prea scumpe	1	2	3	4	5
-------------	---	---	---	---	---

20. Orarul de lucru al cabinetului

medical îmi convine	1	2	3	4	5
---------------------	---	---	---	---	---

21. Sunt unele lucruri în sistemul

medical care trebuie îmbunătățite	1	2	3	4	5
-----------------------------------	---	---	---	---	---

22. Cabinetul medical trebuie să

lucreze mai multe ore	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

23. Echipa medicală care mă tratează

e la curent cu ultimele inovații	1	2	3	4	5
----------------------------------	---	---	---	---	---

24. Trebuie să plătesc pentru îngrijiri

medicale mai mult decât

îmi pot permite	1	2	3	4	5
-----------------	---	---	---	---	---

25. Am acces ușor la medicii

specialiști de care am nevoie	1	2	3	4	5
-------------------------------	---	---	---	---	---

26. Unii medici mă fac să mă

simt prost	1	2	3	4	5
------------	---	---	---	---	---

27. Ținând cont de problemele de

sănătate actuale și cele de viitor,
 mă simt protejat financiar 1 2 3 4 5

28. Unde eu primesc îngrijiri medicale,
 dar e nevoie să aștepti mult asistența
 de urgență 1 2 3 4 5

29. Actul medical este ca o afacere și
 prea impersonal față de mine 1 2 3 4 5

30. Sistemul de sănătate din RM
 este în criză 1 2 3 4 5

31. Doctorii nu mă expun niciodată
 la riscuri inutile 1 2 3 4 5

32. Marea majoritate a plăților și
 a asigurării medicale de care
 am nevoie sunt rezonabile 1 2 3 4 5

33. În îngrijirile medicale care le
 primesc sunt unele lucruri
 care trebuie îmbunătățite 1 2 3 4 5

34. Medicul meu mă tratează
 respectuos și amabil 1 2 3 4 5

35. Uneori personalul medical este
 prea grăbit atungi când
 mă tratează 1 2 3 4 5

36. Unii medici au lipsă de experiență
 în problemele mele medicale 1 2 3 4 5

37. Locul unde îmi primesc îngrijirile

medicale este comod amplasat	1	2	3	4	5
------------------------------	---	---	---	---	---

38. Uneori medicii ignoră ceea

ce le spun	1	2	3	4	5
------------	---	---	---	---	---

39. Atunci când primesc îngrijiri

medicale, mi-ași dori mai mai multă atenție

și confidențialitate	1	2	3	4	5
----------------------	---	---	---	---	---

40. Dacă am o problemă medicală, pot

ajunge la doctor fără probleme	1	2	3	4	5
--------------------------------	---	---	---	---	---

41. Doctorii îmi dau rar sfaturi despre

modul sănătos de viață	1	2	3	4	5
------------------------	---	---	---	---	---

42. Ținând cont de toate lucrurile,

îngrijirile medicale primite

sunt excelente	1	2	3	4	5
----------------	---	---	---	---	---

44. Mă simt sigur și protejat financiar

în fața problemelor medicale

posibile	1	2	3	4	5
----------	---	---	---	---	---

45. Am unele dubii față de abilitatea

doctorilor care mă tratează	1	2	3	4	5
-----------------------------	---	---	---	---	---

46. Doctorii, de obicei, petrec mult

timp cu mine	1	2	3	4	5
--------------	---	---	---	---	---

47. Medicii fac mereu ce e mai bine

ca să-mi păstreze liniștea	1	2	3	4	5
----------------------------	---	---	---	---	---

48. Mi se pare greu de obținut o

programare pentru asistență

medicală imediată 1 2 3 4 5

49. Sunt nesatisfăcut de unele lucruri

Ce țin de îngrijirile medicale

pe care le-am primit 1 2 3 4 5

50. Medicii mei sunt competenți

și mă tratează bine 1 2 3 4 5

51. Pot obține îngrijiri medicale oricând 1 2 3 4 5

Subscalele PQS III

Satisfacția generală: itemii 1+2+3+4+5+6

Calitatea tehnică: itemii 7+8+9+10+11+12+13+14+15+16

Aspectele interpersonale: itemii 17+18+19+20+21+22+23

Comunicare: itemii 24+25+26+27+28

Aspectele financiare: itemii 29+30+31+32+33+34+35+36

Timpul petrecut cu medicul: itemii 37+38

Acces/ disponibilitate/ confort: itemii 39+40+41+42+43+44+45+46+47+48+49+50

Subscale	scoruri posibile		media scorurilor posibile
	Min	Max	
Satisfacția generală	6	30	18
Calitatea tehnică	10	50	30
Aspectele interpersonale	7	35	21
Comunicare	5	25	15
Aspectele financiare	8	40	24
Timpul petrecut cu medicul	2	10	6
Acces/ disponibilitate/ Confort	12	60	36

Indicele Katz de independență în activitățile zilnice

Activități Punctele (1 sau 0)	Independență (1 punct) fără supraveghere sau de asistența personală	Dependență (0 puncte) CU supraveghere, direcție,
SCĂLDAT (îmbaiere) Puncte: _____	(1 punct) Va spălați singur pe sine integral sau aveți nevoie de ajutor doar pentru a spăla o singură parte a corpului, cum ar fi partea din spate, zona genitală sau extremității cu handicap	(0 puncte) Aveți nevoie de ajutor la spălatul a mai mult de o parte a corpului, la intratul sau ieșitul din cadă sau duș.
ÎMBRĂCARE Puncte: _____	(1 punct) I-a hainele din dulapuri și sertare și se îmbracă complet cu elemente de fixare. Poate avea nevoie de ajutor la șireturile de la pantofi toaleta	(0 puncte) Are nevoie de ajutor, la scosul hainelor sau trebuie să fie complet îmbrăcat.
TOALETA Puncte: _____	(1 punct) Merge la toaleta, își aranjează haine, curăță zona genitală fără ajutor.	(0 puncte) Are nevoie de ajutor cu transferul la toaletă, de curățare de sine sau utilizează plosca sau comoda
TRANSFERAREA Puncte: _____	(1 punct) Se mută în și din pat sau scaun fără ajutor extern. Ajutoarele mecanice de transfer sunt acceptabile	(0 puncte) Are nevoie de ajutor în trecerea de la pat la scaun sau necesită un transfer complet.
CONTINENȚA Puncte: _____	(1 punct) exercită controlul de sine complet asupra actului de urinare și defecare.	(0 puncte) incontinența intestinului sau a vezicii urinare este parțială sau totală
ALIMENTAREA Puncte: _____	(1 punct) primește alimente din farfurie în gură fără ajutor. Prepararea de alimente poate fi efectuată de către o altă persoană.	(0 puncte) Are nevoie de ajutor total sau parțial la alimentare sau necesită alimentare parenterală.

Total puncte: _____

Dependența se va prezenta în puncte

Scorul de 5-6 este unul înalt - pacientul este independent.

Scorul de la 0-4 low (inferior) - pacientul este dependent.

WORK PRODUCTIVITY AND ACTIVITY IMPAIRMENT QUESTIONNAIRE:

Lupus, V2.0 (WPAI: Lupus)

Următoarele întrebări vă cer informații despre efectul pe care îl are Lupusul asupra capacității dvs. de lucru și de a lua parte la activități obișnuite. *Vă rugăm să completați spațiile libere sau să încercuiți un număr, după cum vi se indică.*

1. Sunteți angajat(ă) în prezent (primiti salariu)? _____ NU _____ DA
Dacă NU, bifați „NU” și treceți la întrebarea 6.

Următoarele întrebări se referă la **ultimele șapte zile**, cu excepția zilei de azi.

2. În ultimele șapte zile, câte ore ați lipsit de la lucru din cauza Lupusului (LES)? *Includeți orele lipsite în zilele de boală, situații în care ați întârziat, ați plecat devreme, etc. din cauza LES. Nu includeți timpul absentat de la lucru pentru a participa la acest studiu.*
 _____ ORE
3. În ultimele șapte zile, câte ore ați lipsit de la lucru din orice alt motiv, cum ar fi concediu, sărbători sau timp liber pentru a participa la acest studiu?
 _____ ORE
4. În ultimele șapte zile, câte ore ați lucrat de fapt?
 _____ ORE *(Dacă răspunsul este „0”, treceți la întrebarea 6.)*
5. În ultimele șapte zile, în ce măsură v-a afectat LES productivitatea în timp ce lucrați? *Gândiți-vă la zilele în care ați fost limitat(ă) în cantitatea sau genul de lucru pe care l-ați putut face, zilele în care ați realizat mai puțin decât doreați sau zilele când nu ați putut lucra la fel de atent ca de obicei. Dacă LES v-a afectat munca numai puțin, alegeți un număr scăzut. Alegeți un număr ridicat, dacă problemele de sănătate v-au afectat munca foarte mult.*

LES nu a avut nici
un efect asupra
muncii mele

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

LES m-a împiedicat
total să lucrez

ÎNCERCUIȚI UN NUMĂR

6. În ultimele șapte zile, în ce măsură v-a LES capacitatea de a face activitățile zilnice obișnuite, în afara lucrului la serviciu? *Prin activități obișnuite se înțelege activitățile curente pe care le faceți, cum ar fi treburile gospodărești, cumpărăturile, îngrijirea copiilor, sportul, studiul, etc. Gândiți-vă la situații în care ați fost limitat(ă) în numărul sau genul de activități pe care le-ați putut face și la situații în care ați realizat mai puțin decât doreați. Dacă Lupusul v-a afectat activitățile numai*

puțin, alegeți un număr scăzut. Alegeți un număr ridicat, dacă LES v-a afectat activitățile foarte mult.

LES nu a avut nici
un efect asupra
activităților mele
zilnice

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

LES m-a împiedicat
total să îmi fac
activitățile zilnice

ÎNCERCUIȚI UN NUMĂR

Întrebări până la „Școala pacientului cu lupus”

1. **Cunoașteți semnificația Școlii pacientului și/sau școlarizării pacientului?**
 - a) DA
 - b) NU
2. **În opinia Dvs., este necesară instruirea pacienților cu lupus?**
 - a) DA
 - b) NU
 - c) Nu știu
3. **Cu ce scop ați venit la instruirea pacienților cu lupus? Selectați toate variantele posibile**
 - a) Să aflu mai mult despre boala lupus
 - b) Să cunosc metodele de tratament
 - c) Să fac cunoștință cu alți bolnavi de lupus
 - d) Să discut cu alții despre boala mea
 - e) Să primesc consiliere
 - f) Altele (indicați) _____
4. **Aveți convingerea că Școala vă ajută să cunoașteți mai bine boala și să puteți lupta cu ea?**
 - a) DA
 - b) NU
 - c) Nu știu
5. **De unde ați aflat despre instruirea pacienților cu lupus?**
 - a) Medic
 - b) Asistenta medicală
 - c) Alt pacient cu lupus
 - d) Materiale promoționale
 - e) Mass-media
 - f) Alte surse (indicați) _____

Întrebări după instruirea pacienților cu lupus

1. S-au adevărit așteptările Dvs. cu privire la instruirea pacientului cu lupus în cadrul Școlii pacientului?

- a) DA b) NU c) Nu știu

2. Sunteți mulțumit de instruire?

- a) DA b) NU c) Nu știu

3. Cât de utilă este instruirea în cadrul Școlii pacientului?

- a) Foarte utilă
b) Utilă
c) Puțin utilă
d) Nu este utilă de loc
e) Nu pot aprecia

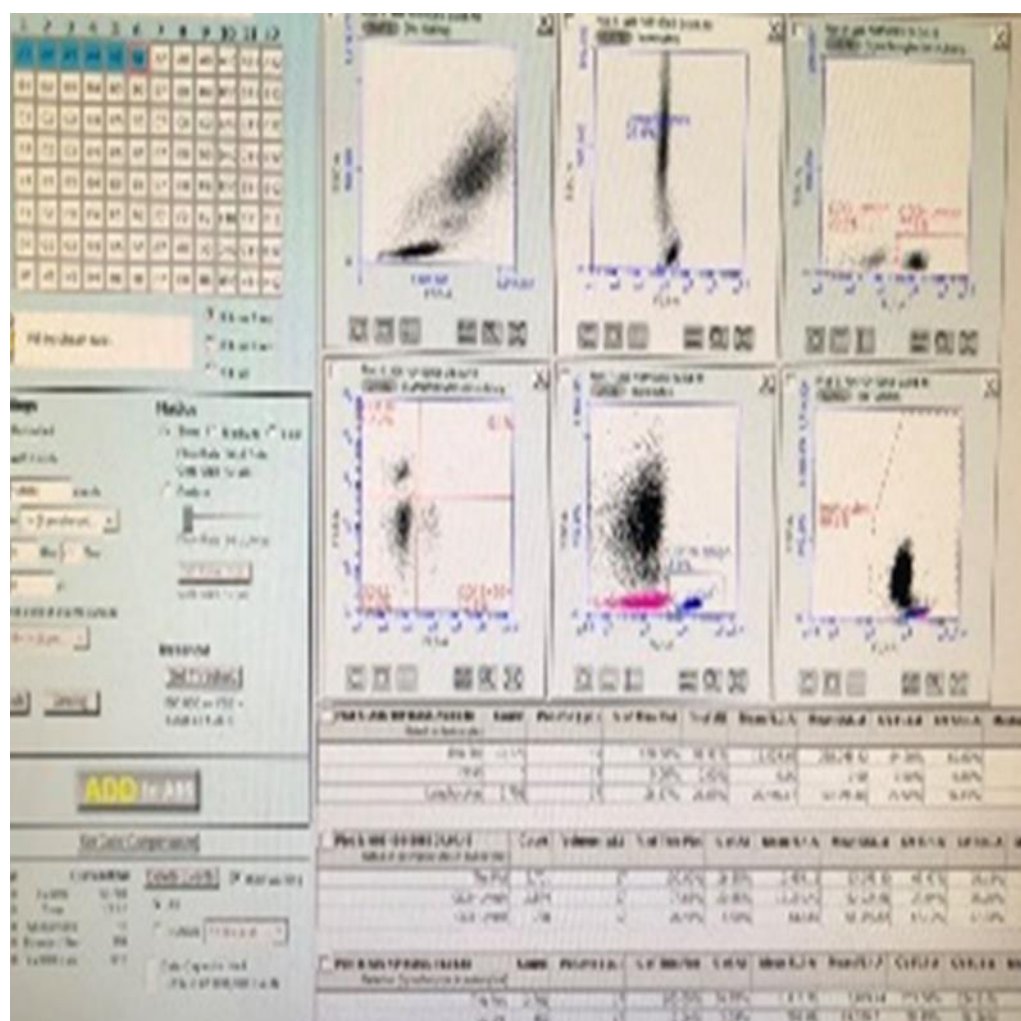
4. Ce v-a plăcut cel mai mult în cadrul instruirii? Selectați nu mai mult de trei variante de răspuns

- a) Temele discutate
b) Atitudinea medicului
c) Discuțiile cu alți pacienți despre metodele de tratament
d) Posibilitatea să comunic cu alți pacienți pe alte teme
e) Posibilitatea să nu mă simt în singurătate
f) Familiarizarea cu metodele de tratament
g) Am făcut cunoștință cu alți pacienți
h) Am primit consiliere
i) Cursul m-a ajutat să cred în însănătoșire
j) Altele (indicați) _____

5. Ați recomanda și altor persoane să participe la Școala pacientului?

- a) DA b) NU c) Nu știu

Citometria în flux



APROBAT

Prorector pentru activitatea științifică USMF
"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Gh. ROJNOVEANU



29 mai 2018

**ACT DE IMPLEMENTARE
A REZULTATELOR CERCETĂRIILOR ȘTIINȚIFICE
(în procesul științific și didactic)**

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** Măsurarea stării de bine a pacientului cu lupus eritematos sistemic prin indicii de bunăstare generală (General Well-Being) GWB.
2. **Autor:** Lucia Mazur-Nicorici, postdoctorand Departamentul Medicină internă, Disciplina de cardiologie USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova.
3. **Sursa de informare:** Chestionarul bunăstării generale GWB (General Well-Being) reprezintă un chestionar auto-administrat, concentrat pe sentimentele subiective despre starea de bine sau suferința psihologică a subiectului examinat. Conține 18 itemi care acoperă șase dimensiuni: anxietate, depresie, starea generală de sănătate, bunăstarea, auto-control și vitalitate. Interpretarea rezultatelor se face în baza unui scor total de la 0 la 110, ulterior datele sunt secționate în trei niveluri de stres în modul corespunzător: la de 0 la 60 puncte reflecta "suferință severă"; 61-72 "stres moderat" și 73 -110 puncte "extrem de bine".
4. **Unde și când a fost implementat:** Departamentul Medicină internă. Disciplina Cardiologie USMF "Nicolae Testemițanu" de la 01.09.2017
5. **Eficacitatea implementării:** Chestionarul GWB este un indice de măsurare a stării din perspectiva pacientului. Aprecierea se face pe parcursul ultimei luni pe 6 domenii. Din motive că acest indice include atât întrebări pozitive cât și negative răspunsurile pacienților parvin obiective și permit medicului de a stratifica suferința lui în 3 dimensiuni. GWB este un instrument clinic modern, autoadministrat validat, fiabil și informativ ce poate fi utilizat în supraveghere pe termen scurt și în dinamică.
6. **Obiecții/propuneri:** Chestionarul GWB este util pentru toți pacienții cu lupus atât în ambulatoriu, cât și în staționar pentru a evalua eficacitatea tratamentului și evoluția bolii și a informa atât studenții, cât și medici despre utilitatea lui.

Șef disciplină, Disciplina de cardiologie,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Livi Grib

Șef departament, Departamentul Știință,
dr. hab., șt. med., prof. univ.

Ghenadie Curocichin

APROBAT

Proector pentru activitatea științifică USMF
"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Gh. ROJNOVEANU



**ACT DE IMPLEMENTARE
A REZULTATELOR CERCETĂRIILOR ȘTIINȚIFICE
(în procesul științific și didactic)**

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** Măsurarea stării de bine a pacientului cu lupus eritematos sistemic prin indicele bunăstării generale (General Well-Being) GWB.
2. **Autor:** Lucia Mazur-Nicorici, postdoctorand Departamentul Medicină internă, Disciplina de cardiologie USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova.
3. **Sursa de informare:** Chestionarul bunăstării generale GWB (General Well-Being) reprezintă un chestionar auto-administrat, concentrat pe sentimentele subiective despre starea de bine sau suferința psihologică a subiectului examinat. Conține 18 itemi care acoperă șase dimensiuni: anxietate, depresie, starea generală de sănătate, bunăstarea, auto-control și vitalitate. Interpretarea rezultatelor se face în baza unui scor total de la 0 la 110, ulterior datele sunt secționate în trei niveluri de stres în modul corespunzător: la de 0 la 60 puncte reflecta "suferință severă"; 61-72 "stres moderat" și 73 -110 puncte "extrem de bine".
4. **Unde și când a fost implementat:** Departamentul Medicină internă. Disciplina Cardiologie USMF "Nicolae Testemițanu" de la 01.09.2017
5. **Eficacitatea implementării:** Chestionarul GWB este un indice de măsurare a stării din perspectiva pacientului. Aprecierea se face pe parcursul ultimei luni pe 6 domenii. Din motive că acest indice include atât întrebări pozitive cât și negative răspunsurile pacienților parvin obiective și permit medicului de a stratifica suferința lui în 3 dimensiuni. GWB este un instrument clinic modern, autoadministrat validat, fiabil și informativ ce poate fi utilizat în supraveghere pe termen și scurt și în dinamică.
6. **Obicșii/propuneri:** Chestionarul GWB este util pentru toți pacienții cu lupus atât în ambulatoriu, cât și în staționar pentru a evalua eficacitatea tratamentului și evoluția bolii și a informa atât studenții, cât și medici despre utilitatea lui.

Șef disciplină, Disciplina de cardiologie,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Livi Grib

Șef departament, Departamentul Știință,
dr. hab., șt. med., prof. univ.

Ghenadie Curocichin



APROBAT

Proector pentru activitatea științifică USMF
"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Gh. ROJNOVEANU

29 mai 2018

ACT DE IMPLEMENTARE

A REZULTATELOR CERCETĂRIILOR ȘTIINȚIFICE

(în procesul științific și didactic)

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** Evaluarea Suportului interpersonal – ISEL 12.
- 2. Autor:** Lucia Mazur-Nicorici, postdoctorand Departamentul Medicină internă. Disciplina Cardiologie USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova.
- 3. Sursa de informare:** Lista Evaluării Suportului interpersonal (Interpersonal Support Evaluation List- ISEL 12) măsoară componentele funcționale ale suportului social în 3 dimensiuni: relația socială, aptitudinea de confidență și ajutorul tangibil. Chestionarul ISEL reprezintă un chestionar auto-administrat, concentrat pe așteptările pacientului de suport din partea rudelor, familiei, colegilor. Conține 12 itemi care acoperă dimensiunile funcționale. Care se evaluează de la 0 la 3, scorul maximal 36 puncte.
- 4. Unde și când a fost implementat:** Departamentul Medicină internă, Disciplina de cardiologie USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova de la 02.10.2017.
- 5. Eficacitatea implementării:** Chestionarul ISEL este un indice de măsurare a stării din perspectiva pacientului. Aprecierea se face pe parcursul ultimei luni pe 3 domenii. ISEL este un instrument clinic modern, autoadministrat validat, fiabil și informativ ce poate fi utilizat în supraveghere pe termen și scurt și în dinamică a pacienților cu boli reumatologice, inclusiv cu lupus eritematos sistemic.
- 6. Obiecții/propuneri:** Chestionarul ISEL este util pentru toți pacienții cu lupus atât în ambulatoriu, cât și în staționar pentru a evalua suportul social acordat de persoanele din mediul pacientului pentru a informa atât studenții și medicii despre utilitatea lui în lucrul cu pacienții.

Șef disciplină, Disciplina de cardiologie,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Livi Grib

Șef departament, Departamentul Știință,
dr. hab., șt. med., prof. univ.

Ghenadie Curocichin

APROBAT

Președinte pentru activitatea științifică USMF
"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Gh. ROJNOVEANU

29 mai 2018

ACT DE IMPLEMENTARE

A REZULTATELOR CERCETĂRIILOR ȘTIINȚIFICE

(în procesul științific și didactic)

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** Evaluarea Suportului interpersonal – ISEL 12.
- 2. Autor:** Lucia Mazur-Nicorici, postdoctorand Departamentul Medicină internă. Disciplina Cardiologie USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova.
- 3. Sursa de informare:** Lista Evaluării Suportului interpersonal (Interpersonal Support Evaluation List- ISEL 12) măsoară componentele funcționale ale suportului social în 3 dimensiuni: relația socială, aptitudinea de confidență și ajutorul tangibil. Chestionarul ISEL reprezintă un chestionar auto-administrat, concentrat pe așteptările pacientului de suport din partea rudelor, familiei, colegilor. Conține 12 itemi care acoperă dimensiunile funcționale. Care se evaluează de la 0 la 3, scorul maximal 36 puncte.
- 4. Unde și când a fost implementat:** Departamentul Medicină internă, Disciplina de cardiologie USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova de la 02.10.2017.
- 5. Eficacitatea implementării:** Chestionarul ISEL este un indice de măsurare a stării din perspectiva pacientului. Aprecierea se face pe parcursul ultimei luni pe 3 domenii. ISEL este un instrument clinic modern, autoadministrat validat, fiabil și informativ ce poate fi utilizat în supraveghere pe termen și scurt și în dinamică a pacienților cu boli reumatologice, inclusiv cu lupus eritematos sistemic.
- 6. Obiecții/propuneri:** Chestionarul ISEL este util pentru toți pacienții cu lupus atât în ambulatoriu, cât și în staționar pentru a evalua suportul social acordat de persoanele din mediul pacientului pentru a informa atât studenții și medicii despre utilitatea lui în lucrul cu pacienții.

Șef disciplină, Disciplina de cardiologie,
dr. hab. șt. med., prof. univ.



Livi Grib

Șef departament, Departamentul Știință,
dr. hab., șt. med., prof. univ.



Ghenadie Curocichin

APROBAT

Prorector pentru activitatea științifică USMF
"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova,
dr. hab. șt. med., prof. univ.



Gh. ROJNOVEANU
29 mai 2018

ACT DE IMPLEMENTARE

A REZULTATELOR CERCETĂRIILOR ȘTIINȚIFICE

(în procesul științific și didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** Evaluarea Suportului interpersonal – ISEL 12.
2. **Autor:** Lucia Mazur-Nicorici, postdoctorand Departamentul Medicină internă. Disciplina Cardiologie USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova.
3. **Sursa de informare:** Lista Evaluării Suportului interpersonal (Interpersonal Support Evaluation List- ISEL 12) măsoară componentele funcționale ale suportului social în 3 dimensiuni: relația socială, aptitudinea de încredere și ajutorul tangibil. Chestionarul ISEL reprezintă un chestionar auto-administrat, concentrat pe așteptările pacientului de suport din partea rudelor, familiei, colegilor. Conține 12 itemi care acoperă dimensiunile funcționale. Care se evaluează de la 0 la 3, scorul maximal 36 puncte.
4. **Unde și când a fost implementat:** Departamentul Medicină internă, Disciplina de cardiologie USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova de la 02.10.2017.
5. **Eficacitatea implementării:** Chestionarul ISEL este un indice de măsurare a stării din perspectiva pacientului. Aprecierea se face pe parcursul ultimei luni pe 3 domenii. ISEL este un instrument clinic modern, autoadministrat validat, fiabil și informativ ce poate fi utilizat în supraveghere pe termen scurt și în dinamică a pacienților cu boli reumatologice, inclusiv cu lupus eritematos sistemic.
6. **Obiecții/propuneri:** Chestionarul ISEL este util pentru toți pacienții cu lupus atât în ambulatoriu, cât și în staționar pentru a evalua suportul social acordat de persoanele din mediul pacientului pentru a informa atât studenții și medicii despre utilitatea lui în lucrul cu pacienții.

Șef disciplină, Disciplina de cardiologie,
dr. hab. șt. med., prof. univ.



Livi Grib

Șef departament, Departamentul Știință,
dr. hab., șt. med., prof. univ.



Ghenadie Curocichin



APROBAT

Prorector pentru activitatea științifică USMF
"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Gh. ROJNOVEANU

29 mai 2018

**ACT DE IMPLEMENTARE
A REZULTATELOR CERCETĂRIILOR ȘTIINȚIFICE
(în procesul științific și didactic)**

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** Măsurarea stării de bine a pacientului cu lupus eritematos sistemic prin indicele bunăstării generale (General Well-Being) GWB.
2. **Autor:** Lucia Mazur-Nicorici, postdoctorand Departamentul Medicină internă, Disciplina de cardiologie USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova.
3. **Sursa de informare:** Chestionarul bunăstării generale GWB (General Well-Being) reprezintă un chestionar auto-administrat, concentrat pe sentimentele subiective despre starea de bine sau suferința psihologică a subiectului examinat. Conține 18 itemi care acoperă șase dimensiuni: anxietate, depresie, starea generală de sănătate, bunăstarea, auto-control și vitalitate. Interpretarea rezultatelor se face în baza unui scor total de la 0 la 110, ulterior datele sunt secționate în trei niveluri de stres în modul corespunzător: la de 0 la 60 puncte reflecta "suferință severă"; 61-72 "stres moderat" și 73 -110 puncte "extrem de bine".
4. **Unde și când a fost implementat:** Departamentul Medicină internă. Disciplina Cardiologie USMF "Nicolae Testemițanu" de la 01.09.2017
5. **Eficacitatea implementării:** Chestionarul GWB este un indice de măsurare a stării din perspectiva pacientului. Aprecierea se face pe parcursul ultimei luni pe 6 domenii. Din motive că acest indice include atât întrebări pozitive cât și negative răspunsurile pacienților parvin obiective și permit medicului de a stratifica suferința lui în 3 dimensiuni. GWB este un instrument clinic modern, autoadministrat validat, fiabil și informativ ce poate fi utilizat în supraveghere pe termen și scurt și în dinamică.
6. **Obiecții/propuneri:** Chestionarul GWB este util pentru toți pacienții cu lupus atât în ambulatoriu, cât și în staționar pentru a evalua eficacitatea tratamentului și evoluția bolii și a informa atât studenții, cât și medicii despre utilitatea lui.

Șef disciplină, Disciplina de cardiologie,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Livi Grib

Șef departament, Departamentul Știință,
dr. hab., șt. med., prof. univ.

Ghenadie Curocichin

APROBAT

Proector pentru activitatea științifică USMF
"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Gh. ROJNOVEANU



29 mar 2018

**ACT DE IMPLEMENTARE
A REZULTATELOR CERCETĂRIILOR ȘTIINȚIFICE
(în procesul științific și didactic)**

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** Măsurarea stării de bine a pacientului cu lupus eritematos sistemic prin indicele bunăstării generale (General Well-Being) GWB.
2. **Autor:** Lucia Mazur-Nicorici, postdoctorand Departamentul Medicină internă, Disciplina de cardiologie USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova.
3. **Sursa de informare:** Chestionarul bunăstării generale GWB (General Well-Being) reprezintă un chestionar auto-administrat, concentrat pe sentimentele subiective despre starea de bine sau suferința psihologică a subiectului examinat. Conține 18 itemi care acoperă șase dimensiuni: anxietate, depresie, starea generală de sănătate, bunăstarea, auto-control și vitalitate. Interpretarea rezultatelor se face în baza unui scor total de la 0 la 110, ulterior datele sunt secționate în trei niveluri de stres în modul corespunzător: la de 0 la 60 puncte reflecta "suferință severă"; 61-72 "stres moderat" și 73 -110 puncte "extrem de bine".
4. **Unde și când a fost implementat:** Departamentul Medicină internă. Disciplina Cardiologie USMF "Nicolae Testemițanu" de la 01.09.2017
5. **Eficacitatea implementării:** Chestionarul GWB este un indice de măsurare a stării din perspectiva pacientului. Aprecierea se face pe parcursul ultimei luni pe 6 domenii. Din motive că acest indice include atât întrebări pozitive cât și negative răspunsurile pacienților parvin obiective și permit medicului de a stratifica suferința lui în 3 dimensiuni. GWB este un instrument clinic modern, autoadministrat validat, fiabil și informativ ce poate fi utilizat în supraveghere pe termen și scurt și în dinamică.
6. **Obicșii/propuneri:** Chestionarul GWB este util pentru toți pacienții cu lupus atât în ambulatoriu, cât și în staționar pentru a evalua eficacitatea tratamentului și evoluția bolii și a informa atât studenții, cât și medicii despre utilitatea lui.

Șef disciplină, Disciplina de cardiologie,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Livi Grib

Șef departament, Departamentul Știință,
dr. hab., șt. med., prof. univ.

Ghenadie Curocichin

APROBAT

Prorector pentru activitatea științifică USMF
"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Gh. ROJNOVEANU



29 mai 2018

ACT DE IMPLEMENTARE

A REZULTATELOR CERCETĂRIILOR ȘTIINȚIFICE

(în procesul științific și didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** Evaluarea Suportului interpersonal – ISEL 12.
2. **Autor:** Lucia Mazur-Nicorici, postdoctorand Departamentul Medicină internă. Disciplina Cardiologie USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova.
3. **Sursa de informare:** Lista Evaluării Suportului interpersonal (Interpersonal Support Evaluation List- ISEL 12) măsoară componentele funcționale ale suportului social în 3 dimensiuni: relația socială, aptitudinea de încredere și ajutorul tangibil. Chestionarul ISEL reprezintă un chestionar auto-administrat, concentrat pe așteptările pacientului de suport din partea rudelor, familiei, colegilor. Conține 12 itemi care acoperă dimensiunile funcționale. Care se evaluează de la 0 la 3, scorul maximal 36 puncte.
4. **Unde și când a fost implementat:** Departamentul Medicină internă, Disciplina de cardiologie USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova de la 02.10.2017.
5. **Eficacitatea implementării:** Chestionarul ISEL este un indice de măsurare a stării din perspectiva pacientului. Aprecierea se face pe parcursul ultimei luni pe 3 domenii. ISEL este un instrument clinic modern, autoadministrat validat, fiabil și informativ ce poate fi utilizat în supraveghere pe termen scurt și în dinamică a pacienților cu boli reumatologice, inclusiv cu lupus eritematos sistemic.
6. **Obiecții/propuneri:** Chestionarul ISEL este util pentru toți pacienții cu lupus atât în ambulatoriu, cât și în staționar pentru a evalua suportul social acordat de persoanele din mediul pacientului pentru a informa atât studenții și medicii despre utilitatea lui în lucrul cu pacienții.

Șef disciplină, Disciplina de cardiologie,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Livi Grib

Șef departament, Departamentul Știință,
dr. hab., șt. med., prof. univ.

Ghenadie Curocichin

Declarația privind asumarea răspunderii

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

Numele de familie, prenumele Mazur-Nicorici Lucia

Semnătura

Data 28.09.2018

CURRICULUM VITAE

Nume / Prenume – Mazur-Nicorici Lucia

Data și locul nașterii – 23.06.1977, or.

Chișinău, RM

Cetățenia – Republica Moldova

Educație și formare:



2017–2019 – Studii de postdoctorat, specialitatea Reumatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, RM.

2010–2017 – Asistent universitar, Disciplina Cardiologie, Departamentul medicină internă, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, RM.

2009– susținerea tezei de doctor în medicină Specialitatea Cardiologie și Reumatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, RM.

2003- 2009- Studii de doctorat, specialitatea Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, RM.

2000- 2003 -Studii în rezidențiat, specialitatea Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, RM.

1994- 2000 – Studii universitare, facultatea Medicină Generală

Participări la conferințe științifice naționale și internaționale:

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

- The 1st International conference on Non-communicable Diseases. Cluj-Napoca, România. 19-20/06/2015.
- Annual European Congress of Rheumatology "EULAR, 2015". Roma, Italia, 10 - 13/06/2015.
- Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților. Chișinău, 15-17/10/2014.
- The 9th European Lupus Meeting. Athens, Greece, 23 - 26/04/2014.
- The 5th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”. Chișinău, Republica Moldova, 14 - 17/05/2014.
- Al XXI-lea Congres Național de Reumatologie, 1-4/10/2014, București, România.
- European Respiratory Society Annual Congress. Barcelona, Spain, 7 -11/09/2013.
- The XIX-th Session of the Balcan Medical days and the second Congress of Emergency Medicine of the Republic of Moldova. Chișinău, Republica Moldova, 22 – 24/09/2013.

Lucrări științifice: Au fost publicate 48 de lucrări științifice la tema tezei (inclusiv 22 articole, 2 de autor SCOPUS, ISI).

Burse:

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

Bursa de cercetare și implementare Moldova Leipzig Institute, în cadrul proiectului CuMoRhem, 2014.

Membru – Membru al Societății de Medicină Internă al Republicii Moldova, Membru al Societății de Cardiologie din R. Moldova, 2011; Membru al Societății Reumatologilor Femei din lume, 2017; Membru al Societății Britanice de Reumatologie, 2014; European Respiratory Society din 2013, European Academy of Allergy and Clinical Immunology din 2010, Premiata Universității de Medicină Carol Davila în vederea susținerii studenților, tinerilor cercetători.

Limbi cunoscute: româna – nativă, rusa – C1, engleza – B2, spaniola –B2

Date de contact: Republica Moldova, MD 2072, Chișinău, USMF „Nicolae Testemițanu”, Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165. Telefon de serviciu: (+373) 22 256 153, GSM (+373) 69239768.

E-mail: lucia.mazur@usmf.md