

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.721-002.77+616.72-002:616.6+617.721.6-002

**ȘORIC GABRIELA
ASPECTE EVOLUTIVE, CLINICE ȘI PARACLINICE ALE
SPONDILOARTRITEI ANCHILOZANTE ȘI ARTRITEI
REACTIVE UROGENITALE
CU AFECTARE OCULARĂ**

321.04 – REUMATOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

**Groppa Liliana,
doctor habilitat
în științe medicale,
profesor universitar**

Consultant științific:

**Cușnir Valeriu,
doctor habilitat
în științe medicale,
profesor universitar**

Autor:

Șoric Gabriela

CHIȘINĂU 2015

© Şoric Gabriela, 2015

CUPRINS

ADNOTĂRI (limba română, rusă, engleză)	6
LISTA ABREVIERILOR	9
INTRODUCERE	11
1. SPONDILOARTRITA ANCHILOZANTĂ ȘI ARTITA REACTIVĂ UROGENITALĂ: VIZIUNI MODERNE	17
1.1. Spondiloartritele seronegative: definiții și categorii	17
1.2. Etiologia spondiloartritei anchilozante (SA)	18
1.3. Etiologia artritei reactive urogenitale (ARe)	20
1.4. Actualități în patogenia spondiloartritei anchilozante și artritei reactive urogenitale	22
1.5. Implicații etiopatogenetice ale afectărilor oculare în spondiloartrita anchilozantă și artrita reactivă urogenitală	26
1.6. Impactul antigenului HLA-B27 asupra evoluției spondiloartritei anchilozante și artritei reactive urogenitale	30
1.7. Variabilitatea manifestărilor clinice în spondiloartrita anchilozantă și artrita reactivă urogenitală	32
1.8. Evaluarea paraclinică a pacienților cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală	36
1.9. Posibilitățile diagnosticului imagistic	37
1.10. Impactul asupra calității vieții pacienților cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală prin expresia chestionarului SF-36	40
1.11. Concluzii la capitolul 1	41
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	42
2.1. Caracteristicile clinice ale lotului de studiu	42
2.2. Programe și metode de examinare	45
2.3. Metode de evaluare statistică a rezultatelor obținute	48
3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE ALE SPONDILOARTRITEI ANCHILOZANTE CU MANIFESTĂRI OCULARE	50
3.1. Particularitățile comparative de debut ale spondiloartritei anchilozante	50
3.2. Aspectele comparative ale tabloului clinic manifest al spondiloartritei anchilozante	55
3.3. Particularitățile afectării oculare la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă	64
3.4. Expresia statusului imun umoral la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă	67
3.5. Concluzii la capitolul 3	69

4. ASPECTELE CLINICO-PARACLINICE ALE ARTRITEI REACTIVE UROGENITALE CU MANIFESTĂRI OCULARE	72
4.1. Date generale și particularități de debut al artritei reactive urogenitale	72
4.2. Tabloul comparativ al manifestărilor clinice în perioada de stare a artritei reactive urogenitale	77
4.3. Variabilitatea afectărilor extraarticulare	81
4.4. Statusul imun umoral și corelațiile cu manifestările clinice și markerii serologici ai infecțiilor inductoare	84
4.5. Concluzii la capitolul 4	87
5. EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR CU SPONDILOARTRITĂ ANCHILOZANTĂ ȘI ARTRITĂ REACTIVĂ UROGENITALĂ	90
5.1. Impactul manifestărilor articulare și oculare asupra calității vieții pacienților cu spondiloartrită anchilozantă	90
5.2. Particularitățile corelaționale ale indicilor calității vieții pacienților cu artrită reactivă urogenitală și manifestări oculare	97
5.3. Concluzii la capitolul 5	103
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	106
CONCLUZII GENERALE	119
RECOMANDĂRI PRACTICE	121
BIBLIOGRAFIE	122
ANEXE	138
Anexa 1. Criteriile generale ale spondiloartritelor seronegative, adaptate de Amor B., Dougados M., Mijiyava M. (1993)	138
Anexa 2. Criteriile de diagnostic al spondiloartritei anchilozante (criteriile de la New York modificate în 1984)	139
Anexa 3. Criteriile de diagnostic al artritei reactive după Sieper și Braun (1999)	139
Anexa 4. Determinarea gradului de exprimare a entezitelor prin scorul MASES	140
Anexa 5. Determinarea stadiului radiologic de afectare articulară periferică	140
Anexa 6. Determinarea stadiului radiologic de afectare a coloanei vertebrale	141
Anexa 7. Aprecierea indicelui funcțional BASFI	141
Anexa 8. Determinarea scorului de activitate a artritei reactive (DAREA)	142
Anexa 9. Determinarea scorului de activitate a spondiloartritei anchilozante (BASDAI)	142

Anexa 10. Criteriile ESSG	143
Anexa 11. Evaluarea numărului articulațiilor tumefiate/dureroase	143
Anexa 12. Chestionarul SF-36 scurt pentru evaluarea stării de sănătate	144
Anexa 13. Acte de implementare în practică	147
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RESPONSABILITĂȚII	152
CV-ul autorului	153

ADNOTARE

Gabriela Șoric „Aspecte evolutive, clinice și paraclinice ale spondiloartritei anchilozante și artritei reactive urogenitale cu afectare oculară”. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2015. Lucrarea este expusă pe 120 de pagini text de bază, constituită din: introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie (186 de titluri), 13 anexe, 16 tabele și 25 de figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 17 lucrări științifice. **Cuvinte-chee:** spondiloartrită anchilozantă, artrită reactivă urogenitală, afectare oculară, particularități clinico-paraclinice, calitatea vieții. **Domeniul de studiu:** 321.04. Reumatologie. **Scopul studiului** a constat în cercetarea particularităților clinico-paraclinice ale SA și ARe urogenitale cu alterări oculare, elucidarea tipurilor de manifestări oculare și corelarea acestora cu manifestările sindromului articular și extraarticular, a datelor paraclinice, precum și a influenței lor asupra calității vieții pacienților. **Obiectivele studiului** au constat în determinarea particularităților de evoluție a SA și ARe urogenitale cu afectări oculare, stabilirea tipurilor de afectări oftalmologice în cadrul fiecărei nosologii și cercetarea interrelațiilor manifestărilor oculare cu parametrii clinici și paraclinici ai SA și ARe urogenitale, cu stabilirea ulterioară a impactului asupra calității vieții pacienților. **Noutatea și originalitatea.** A fost efectuată pentru prima dată o analiză comparativă a SA și ARe urogenitale cu manifestări oculare. Originalitatea studiului constă în identificarea nosologiilor cu afectări oculare și fără afectări oculare, pentru a depista tipurile de manifestări oftalmologice în cadrul fiecărei nosologii și particularitățile de evoluție, clinico-paraclinice, determinarea predictibilității SA și ARe urogenitale cu manifestări oculare. **Problema științifică soluționată în teză** constă în elucidarea particularităților clinice și paraclinice ale SA și ARe urogenitale însoțite de afectări oculare și determinarea tipurilor de afectări oculare, ceea ce a evidențiat manifestările articulare, extraarticulare, dereglările imune și serologice mai severe și o calitate a vieții mai scăzută la pacienții cu afectări oculare, fapt care permite optimizarea și eficientizarea strategiei de tratament al acestor maladii complexe. **Semnificația teoretică a lucrării** a constat în importanța studierii afectărilor oculare, modificărilor serologice, imuno-inflamatorii și genetice în cadrul SA și ARe urogenitale. **Valoarea aplicativă a lucrării.** Au fost stabilite tipurile de afectări oculare și frecvența acestora în cadrul SA și al ARe urogenitale. S-a constatat dependența manifestărilor oculare de: sindromul articular, activitatea și severitatea maladiei reumatologice, modificările imuno-inflamatorii în perioadele de debut și de stare ale SA și ARe. Paralel, a fost demonstrat rolul factorilor de risc în declanșarea și evoluția manifestărilor articulare și oculare, care au confirmat impactul negativ asupra calității vieții pacienților. **Implementarea rezultatelor științifice** au fost realizate în activitatea curativă a secțiilor de reumatologie și oftalmologie ale IMSP Spitalul Clinic Municipal Chișinău "Sfânta Treime".

АННОТАЦИЯ

Габриела Шорик. „Эволютивные, клинические и параклинические аспекты анкилозирующего спондилоартрита и урогенного реактивного артрита с поражением глаз”. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Кишинэу, 2015. Работа выполнена на 120 страницах, состоит из введения, 5 глав, выводов и практических рекомендаций, библиографического списка с 186 ссылками, 13 приложений, 16 таблиц, 25 рисунков. Результаты исследования были опубликованы в 17 научных работах.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, урогенный реактивный артрит, поражение глаз, клиническо-параклинические особенности, качество жизни. **Область исследования:** 321.04. Ревматология. **Цель исследования:** выявление клинических и лабораторных особенностей анкилозирующего спондилоартрита и урогенного реактивного артрита, диагностика типов поражения глаз и их корреляция с суставными, внесуставными и лабораторными проявлениями и их влияние на качество жизни больных. **Задачи исследования:** выявление особенностей течения анкилозирующего спондилоартрита и урогенного реактивного артрита с поражением глаз, а также типов поражения глаз при каждой нозологии; корреляция офтальмологических поражений с параклиническими проявлениями и их влияние на качество жизни больного. **Новизна и оригинальность:** впервые был проведен сравнительный анализ анкилозирующего спондилоартрита и урогенного реактивного артрита с поражением глаз. **Решение научной задачи в данной работе** состоит в выявлении особенностей течения анкилозирующего спондилоартрита и урогенного реактивного артрита и выявлении типов поражении глаз. **Теоретическая значимость работы** заключается в значимости выявления типов поражения глаз, изучении серологических, иммуно-воспалительных и генетических изменениях при СНСА. **Практическая значимость работы** состоит в изучении суставной и офтальмологической симптоматики, а также в установлении особенностей клинического течения поражения глаз и связи с суставным синдромом, активностью и иммуно-воспалительными изменениями в начальной и поздней стадиях анкилозирующего спондилоартрита и урогенного реактивного артрита. **Внедрение научных результатов.** Полученные результаты внедрены в лечебной деятельности отделений ревматологии и офтальмологии ГКБ „Святая Троица” г. Кишинэу.

SUMMARY

Gabriela Şoric. „Evolutionary aspects, clinical and laboratory features of ankylosing spondylitis and urogenital reactive arthritis with ocular impairment”.

PhD thesis in medicine, Chisinau 2015. The work is exposed on 120 pages, comprising: the introduction, 5 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography of 186 titles, 13 annexes 16 tables and 25 figures. The results are published in the 17 of scientific works. **The keywords:** ankylosing spondylitis, urogenital reactive arthritis, eyes impairment, the clinical and evolutionary peculiarities, quality of life. **Domain of study:** rheumatology. **Goal of research** consisted in the research of eye impairment in ankylosing spondylitis and urogenital reactive arthritis, their correlation with joint and extra-joint injury degree, the paraclinical data and their influence on quality of life of the patients. **Objectives of the research** were the determination of the evolution of special features of AS and urogenital reactive arthritis (ReA) with eye impairment, establishing the type of eye injuries in each disease and the study of interrelation between eye impairment and clinical and paraclinical data of ankylosing spondylitis and urogenital reactive arthritis, with subsequent determination of the impact on quality of life of patients. **Novelty and originality of research.** Has been carried out for the first time, a comparative analysis of AS and urogenitale ReA with eye injury. Originality of study was in separating each disease with or without eye disturbances, to identify the types of ophthalmic manifestations in each type of arthritis, and the evolution, clinical and paraclinical peculiarities, determination of prognosis of AS and urogenital ReA with eye manifestations. **Scientific problem addressed in thesis** consists in elucidation of the clinical and paraclinical peculiarities of AS and urogenital ReA with eye injures with the determination types of ophthalmic manifestations. **Theoretical importance of the research** was in confirmation of the significance of the study of eye disturbances, researching of serological, inflammatory, immune and the genetic changes in AS and urogenitale ReA. **Applied value.** The types and the frequency of eye disturbances in AS and urogenitale ReA were established. The dependence of eye manifestations with joint syndrome, the severity and activity rheumatological disease, inflammatory and immune changes in onset and late stadies of the AS and urogenitale ReA was determined. Concomitantly it was demonstrated the role of risk factors in the emergence and development of joint and eye events which confirmed the negative impact on the quality of life in patients of the study. **Scientific problem addressed in thesis.** Study results were implimented in curative activity of the Department of Rheumatology and Ophtalmology, City Clinical Hospital "Holy Trinity" in the lecture courses for doctors at improvement classes at Internal Medicine № 5 (rheumatology and nephrology) Department of Internal Medicine SMFU "Nicolae Testemiţanu".

LISTA ABREVIERILOR

- ADN – acid dezoxiribonucleic
- ANOVA – analiza statistică multidimensională
- α -MSH - alpha-Melanocyte-stimulating hormone
- ARe – artrită reactivă
- ARN – acid ribonucleic
- B – limfocite B
- BASDAI – **Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index** (indicele activității spondiloartritei anchilozante)
- BASFI – **Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index** (indicele funcționalității spondiloartritei anchilozante)
- BASRI – **Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index** (indicele radiologic al spondiloartritei anchilozante)
- CD – clasă de diferențiere a limfocitelor
- CF – clasă funcțională
- CIC – complexuri imune circulante
- DAREA – **Disease Activity Reactive Arthritis** (scorul activității artritei reactive)
- ECG – electrocardiografie
- ES – eroare-standard
- EULAR – Liga Europeană împotriva Reumatismului
- FasL - **Fas Ligand**
- FR – factor reumatoid
- HLA – **Human Leukocyte Antigen System** (sistemul major de histocompatibilitate)
- IFN - interferon
- Ig – imunoglobulină
- IL – interleukină
- IMSP – **Instituție Medico-Sanitară Publică**
- M – media
- MASES – **Mastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score** (scorul aprecierii entezitei)
- MMP – metaloproteaze matriceale
- MIF – **Macrophage Migration Inhibitory Factor** (factor inhibitor de migrare de macofage)
- NAT – **Numărul Articulațiilor Tumefiate**
- NAD – **Numărul Articulațiilor Dureroase**
- PCR – proteina C reactivă

RMN – rezonanță magnetică nucleară
SA – spondiloartrită anchilozantă
SASN – spondiloartrite seronegative
SVA – scală vizuală analogică
T – limfocite T
TC – tomografie computerizată
TAP - Transporter Associated with Antigen Processing
TLR - Toll-like receptors (receptorii Toll-like)
TNF- α - factorul necrozei tumorale α
TRAIL - The TNF-related apoptosis-inducing ligand
UAA – uveită acută anterioară
TGF- β 2 - Transforming growth factor-beta 2
USMF – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
VIP - Vasoactive Intestinal Peptide
VEGF – factor de creștere a endoteliului vascular
VSH – viteză de sedimentare a hematiilor

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Spondiloartritele seronegative (SASN) reprezintă un grup de afecțiuni cronice sistemice de etiologie incomplet elucidată. SASN îmbină anumite caractere comune, cum ar fi tendința spre sacroileită confirmată radiologic, artrita periferică asimetrică cu afectarea predilectă a articulațiilor membrelor inferioare, agregarea familială semnificativă, asocierea cu antigenul HLA B27, suprapunerea manifestărilor extraarticulare, absența factorului reumatoid [8].

Spondiloartrita anchilozantă este o afecțiune inflamatorie cronică cu o puternică componentă genetică, ce determină susceptibilitatea apariției bolii și severitatea ei. Completarea în cartografia genomului uman și progresele efectuate în imunologie au permis promovarea rapidă a cercetărilor în cunoașterea etiologiei și patogeniei spondiloartritei anchilozante. Prevalența SA corelează cu frecvența antigenului HLA-B27 și variază în limitele 0,1-1,8% în Europa. Incidența este apreciată la 7,3 la 100000 locuitori anual [19, 55]. Etiopatogenia SA, conform datelor literaturii de specialitate, implică mecanismele mediate imun, dovada fiind puternica asociere a statusurilor imunopatologice limfocitare, creșterea nivelului seric de IgA și a reactanților de fază acută [12, 37]. Se consideră că interacțiunea dintre moleculele complexului major de histocompatibilitate clasa I HLA-B27 și celulele T reprezintă cheia patogenizei în spondiloartrita anchilozantă [152]. Maladia se caracterizează printr-o frecvență înaltă a afectărilor extraarticulare [157, 161]. Uveita este manifestarea cea mai des înregistrată dintre simptomatologia extra-articulară a SA, riscul dezvoltării căreia constituie 20-40% de cazuri [29]. Ca formă de debut al maladii reumatice, uveita poate preceda sindromul articular în 2-6% de cazuri. Unele studii au constatat că uveita reprezintă un factor de risc pentru o evoluție mai severă a spondiloartritei anchilozante [6]. În populația generală a țărilor dezvoltate, incidența uveitelor se estimează între 10 și 100 cazuri la 100000 populație pe an, cu o prevalență de 0,1% [127]. Afectează, preponderent indivizii de vârstă medie, între 20 și 50 de ani. Uveitele rar se întâlnesc până la vârsta de 10 ani și după vârsta de 70 de ani [127, 186]. Cel mai frecvent uveitele sunt benigne, dar totuși stau la originea cecității oculare în 5-20% de cazuri raportate în țările dezvoltate [48]. Uveitele anterioare sunt mai frecvente, constituind 70-90% de cazuri. Uveitele asociate spondiloartropatiilor constituie o parte importantă din cazurile de uveite observate de către oftalmologi. Astfel, 15% din pacienți ce se adresează la oftalmolog pentru o uveită suferă de spondiloartrită anchilozantă. Rata se schimbă până la 30-50%, dacă pacienții au o uveită anterioară acută, pentru a se apropia de 85-90% în cazurile uveitei anterioare acute HLA-B27 pozitive [127].

Artrita reactivă înregistrează o frecvență de 1-3% dintre pacienții care au suportat în antecedente o infecție chlamidiană. Incidența maladiei constituie 13% din uretritele nespecifice [13] și 50% din inflamația intestinală [184]. Actualmente, patogeniza variantei urogenitale a artritei reactive este explicată prin dereglarea imunității celulare și umorale, cu declanșarea răspunsului hiperimun la invazia directă a antigenilor microorganismelor în articulație sau la infecția extraarticulară [7, 27]. Astfel, peptidele bacteriene intracelulare pot leza țesuturile pe cale toxică directă asupra celulei-gazdă (efectul citopatic) sau prin inițierea răspunsului imun antibacterian (efectul necitopatic). Conform unor studii, la pacienții cu ARe de etiologie chlamidiană, în structurile sinoviale au fost depistați toți antigenii structurali ai acestei bacterii. Mai mult ca atât, prin metoda reacției de polimerizare în lanț au fost identificate nu doar ADN Chlamidia, dar și ARNm-transcriptate, ceea ce demonstrează prezența chlamidiilor metabolice active în structurile articulare [71,154]. Este demonstrat că chlamidiile sunt capabile să inițieze răspunsul T-celular citotoxic, cu activarea și proliferarea limfocitelor T CD8+ citotoxice care induc lezarea membranei sinoviale, cu declanșarea ulterioară a simptomatologiei artritei reactive. Prin urmare, cauza manifestării ARe este infecția intracelulară generalizată, care apare ca urmare a fagocitozei nefinalizate. Se consideră că fagocitele în ARe sunt celulele ce răspândesc invazia antigenică în organism, cu dezvoltarea ulterioară a procesului imunoinflamator cronic în organele-țintă.

Implicarea oculară în cadrul artritei reactive se prezintă prin conjunctivită în 33-100% și uveită în 20-33% de cazuri [30]. Durata evoluției conjunctivitei este limitată la 5-7 zile, fiind citate însă cazuri de persistență până la 6 luni [107]. Conjunctivita este acută, uni- sau bilaterală, papilară și mucopurulentă, observată în 58% de cazuri. Conjunctivita poate preceda afectarea articulară, instalându-se în două treimi din cazuri. Iridociclita acută negranulomatoasă unilaterală se evidențiază, conform datelor diferitor autori, în 20-30% de cazuri. Evoluează, de obicei, acut benign, dar cu o tendință de instalare a sinechiilor posterioare. Dezvoltarea inflamației oculare în artritele reactive este cauzată atât de microorganisme, ceea ce s-a demonstrat prin depistarea chlamidiilor în secrețiile oculare, cât și de reacțiile imune, cu participarea antigenilor membranei vasculare oculare. S. Kiss ș. a. au constatat uveita în 84%, la pacienții cu artrită reactivă, din care 91% a constituit uveita anterioară, 64% - uveita posterioară și 40% - parsplanita. Uveita a fost unilaterală în 68% de cazuri și bilaterală, în 32% de cazuri. În 56% cazuri, maladia s-a complicat cu cataractă, în 16% - glaucomă [107].

Astfel, afectarea oculară în cadrul SASN reprezintă o problemă actuală prin frecvența și severitatea manifestărilor oculare ce conduc la scăderea acuității vizuale până la orbire în 2,8-10% cazuri și invalidizării a 20-30% de pacienți și au un impact nefast asupra

funcționalității pacienților, limitând activitățile fizice, sociale și emoționale, înrăutățindu-le calitatea vieții [6].

Gravitatea spondiloartritei anchilozante și artritei reactive este determinată de forme cronice cu evoluție spre anchiloză, inflamație oculară acută, cu frecvente recurențe și afectarea ochiului contralateral în 50% de cazuri.

Din aceste considerente, afectarea oculară în cadrul SASN intersectează disciplinele de reumatologie și oftalmologie și orientează spre o cooperare în scopul stabilirii unui diagnostic timpuriu, unui tratament adecvat și ameliorării calității vieții pacienților.

Așadar, am fost motivați să reabordăm acest subiect și să desfășurăm un studiu complex, pentru a evidenția particularitățile de evoluție clinico-paraclinice ale spondiloartritei anchilozante și ale artritei reactive urogenitale cu manifestări oftalmologice.

Scopul studiului a constat în cercetarea particularităților clinico-paraclinice ale spondiloartritei anchilozante și artritei reactive urogenitale cu alterări oculare, elucidarea tipurilor de manifestări oculare și corelarea acestora cu manifestările sindromului articular și extraarticular, a datelor paraclinice, precum și a influenței lor asupra calității vieții pacienților.

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea particularităților clinice ale spondiloartritei anchilozante și artritei reactive urogenitale cu afectări oculare și determinarea tipurilor acestor afectări.
2. Stabilirea datelor radiologice articulare în spondiloartrita anchilozantă și artrita reactivă urogenitală cu afectare oculară.
3. Determinarea dereglărilor imunoinflamatorii în spondiloartrita anchilozantă și artrita reactivă urogenitală cu afectare oculară.
4. Evaluarea calității vieții pacienților cu spondiloartrita anchilozantă și artrita reactivă urogenitală cu manifestări oculare.
5. Evaluarea interrelației afectărilor oculare cu manifestările articulare și extraarticulare și a impactului acestora asupra calității vieții pacienților cu spondiloartrita anchilozantă și artrita reactivă urogenitală.

Noutatea și originalitatea științifică. A fost efectuată pentru prima dată o analiză comparativă a spondiloartritei anchilozante și artritei reactive urogenitale cu manifestări oculare. Originalitatea studiului a constat în separarea fiecărei nosologii cu afectări oculare și fără afectări oculare, pentru a depista tipurile de manifestări oftalmologice în cadrul fiecărei nosologii și particularitățile de evoluție, clinico-paraclinice, determinarea prognosticului SA și ARe urogenitale cu manifestări oculare. De asemenea, a fost studiat gradul de activitate a

procesului inflamator sistemic și imunologic în corelație cu tipurile de modificări oculare și complicațiile acestora. A fost constatat că prezența infecției, majorarea valorilor markerilor specifici inflamației și prezența fenotipului HLA-B27 au fost factorii declanșatori afectărilor articulare și oculare. A fost important să stabilim faptul că SA și ARe urogenitală au avut manifestări clinice și paraclinice mai agresive la pacienții cu afectări oculare, conturate de pozitivitatea antigenului HLA-B27, care a fost mai înalt la pacienții cu manifestări oftalmologice, având deasemenea și o valoare predictivă în declanșarea și evoluția inflamației oculare. Totodată, și stadiul radiologic al modificărilor articulare a fost mai sever la pacienții cu SA și ARe urogenitală cu manifestări oculare, comparativ cu lotul-martor. Calitatea vieții, un domeniu esențial în evaluarea pacienților din studiu, s-a dovedit a fi mai scăzută la pacienții cu SA și ARe urogenitală cu afectări oculare, dovedind impactul negativ al modificărilor severe articulare și oculare asupra statusului funcțional și celui mental al pacienților.

Problema științifică soluționată în teză constă în elucidarea particularităților clinice și paraclinice ale spondiloartritei anchilozante și artritei reactive urogenitale însoțite de afectări oculare și determinarea tipurilor de afectări oculare, ceea ce a evidențiat manifestările articulare, extraarticulare, dereglările imunoinflamatorii mai severe și o calitate a vieții mai scăzută la pacienții cu afectări oculare, fapt care permite optimizarea și eficientizarea strategiei de tratament al acestor maladii complexe.

Semnificația teoretică a lucrării. Rezultatele studiului au relevat importanța studierii afectărilor oculare în cadrul SASN și au argumentat eficiența colaborării interdisciplinare între reumatolog și oftalmolog în ceea ce privește diagnosticul timpuriu al acestor maladii. A fost evidențiată importanța cercetării modificărilor serologice, imunoinflamatorii și genetice, deoarece au o valoare predictivă în declanșarea și evoluția simptomatologiei articulare și oculare în SA și ARe urogenitală.

Valoarea aplicativă a lucrării. Au fost stabilite tipurile afectărilor oculare și frecvența lor în cadrul SA și ARe urogenitale. A fost determinată interdependența manifestărilor oculare cu sindromul articular, cu activitatea și severitatea maladiei reumatologice și cu modificările imunoinflamatorii în perioadele de debut și de stare ale SA și ARe urogenitale. Totodată, a fost demonstrat rolul factorilor de risc în declanșarea și evoluția manifestărilor articulare și oculare, care au confirmat impactul negativ asupra calității vieții pacienților din studiu. Prin cercetarea simptomatologiei clinice articulare și oculare, a indicilor activității maladiei și celor instrumentali, au fost stabilite anumite particularități evolutive și clinico-

paraclinice ale spondiloartritei anchilozante și artritei reactive urogenitale cu afectare oculară.

Aprobarea rezultatelor științifice. Materialele tezei au fost raportate la următoarele reuniuni științifice:

- Congresul II de Medicină Internă cu participare internațională (Chișinău, 2008)
- Primul Congres al medicinei de urgență din Republica Moldova (Chisinău, 2008)
- Conferința științifico-practică consacrată celor 30 de ani de activitate a IMSP SCM al Ministerului Sănătății, Chișinău 2010

Teza a fost aprobată la:

- Ședința Departamentului medicină internă, Disciplina reumatologie și nefrologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr.7 din 03. 06. 2014).
- Ședința Seminarului Științific de Profil specialitatea „Cardiologie și reumatologie” (14.00.06) din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie (proces verbal nr. 12 din 20.11.2014).

Publicații la tema tezei. Rezultatele obținute sunt publicate în 17 lucrări științifice, dintre care: 15 articole în reviste științifice naționale (2 lucrări fără coautor) și 2 teze ale comunicărilor științifice naționale și internaționale.

Sumarul compartimentelor de bază. Lucrarea este expusă pe 120 de pagini text de bază, fiind constituită din: introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie cu 186 de titluri, 13 anexe, 16 tabele, 25 figuri.

În „Introducere” este expusă actualitatea și importanța temei prin redarea unor date succinte despre manifestările oftalmologice în cadrul spondiloartritei anchilozante și artritei reactive urogenitale și impactul lor nefast asupra calității vieții. Se descrie scopul și obiectivele studiului, noutatea științifică a rezultatelor obținute, problema științifică soluționată, importanța teoretică, valoarea aplicativă a lucrării și aprobarea rezultatelor.

Capitolul 1 – „**Spondiloartrita anchilozantă și artrita reactivă urogenitală: viziuni moderne**” – reprezintă analiza profundă a materialelor științifice și evidențiază actualități în definiții și categorii ale SASN. Sunt abordate unele aspecte etiopatogenetice în declașarea și evoluția afectărilor oculare în cadrul SA și ARe urogenitale. O atenție deosebită a fost acordată publicațiilor din ultimii ani. În baza studierii literaturii de specialitate a fost analizată situația existentă în domeniu.

Capitolul 2 – „**Material și metode de cercetare**” – prezintă descrierea detaliată a materialului clinic și constituirea grupurilor de studiu, precum și metodologia cercetării, cu redarea criteriilor actuale de stabilire a diagnosticului.

În capitolele 3 („**Particularitățile clinico-paraclinice ale spondiloartritei anchilozante cu manifestări oculare**”), 4 („**Aspectele clinico-paraclinice ale artritei reactive urogenitale cu manifestări oculare**”) și 5 („**Evaluarea calității vieții pacienților cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală**”) sunt descrise rezultatele obținute în urma studierii tabloului clinic articular, oftalmologic, a manifestărilor sindromului inflamator, a modificărilor statusului imun umoral și impactului genetic exprimat prin antigenul HLA-B27. O directivă a studiului a fost utilizarea scorurilor și indicilor de apreciere obiectivă a statusului clinic, cum ar fi indicele articular, SAV, BASDAI, BASRI, BASFI, MASES și DAREA. Sunt redată corelațiile manifestărilor oculare cu unele manifestări la debutul SA și ARe, cu gradul de activitate a acestor maladii, cu expresia sindromului articular, cu valorile imunoglobulinelor A, M, G și, de asemenea, cu anticorpii antimicrobieni. Conform scopului și obiectivelor studiului, au fost prezentate date detaliate despre impactul afectărilor oculare și articulare asupra calității vieții pacienților. Au fost evaluate în parte funcționalitatea pacienților, rolul funcționalității în activitățile cotidiene, durerea somatică, vitalitatea, statusul emoțional și rolul acestuia în activitatea socială pentru fiecare nosologie aparte.

Compartimentul „**Sinteza rezultatelor obținute**” - prezintă sinteza datelor obținute, sunt comparate rezultatele cercetării actuale cu cele ale altor studii recente care reflectă opinii similare sau contradictorii. Rezultatele studiului au fost analizate detaliat, comparându-le cu dovezile prezentate în studii actuale din literatura de specialitate. De asemenea, a fost efectuată corelarea dintre datele obținute pentru fiecare nosologie cercetată în studiu.

Teza este finisată prin 8 concluzii generale și 5 recomandări practice.

1. SPONDILOARTRITA ANCHILOZANTĂ ȘI ARTRITA REACTIVĂ UROGENITALĂ: VIZIUNI MODERNE

1.1. Spondiloartritele seronegative: definiții și categorii

Spondiloartropatiile seronegative (SASN), conform conceptului actual, reprezintă un grup de patologii reumatologice care conțin caracteristici comune: durere inflamatorie lombară, sacroileită, spondiloartrită, mono- sau oligoartrită asimetrică periferică, preponderent a membrilor inferioare; entezopatii, schimbări inflamatorii oculare, intestinale, ale tractului urogenital și ale pielii, absența factorului reumatoid (IgM), dar la fel și o agregare familială asociată cu antigenul de histocompatibilitate HLA-B27 (Ag HLA-B27) [8, 151].

Conceptul de *spondiloartrită seronegativă* a fost formulat în anul 1974 de către J. Moll și V. Wright, care se referă la o parte dintre reumatismele inflamatorii seronegative. Entitățile care compun grupul includ: spondiloartrita anchilozantă, artrita reactivă, artrita psoriazică, spondiloartropatiile nediferențiate și unele forme particulare [181]. O valoare importantă în tabloul clinic al spondiloartritelor seronegative o au manifestările oftalmologice, care au un impact negativ asupra calității vieții pacienților și dictează tactica ulterioară de tratament [6, 15].

Spondiloartropatiile seronegative răspund unor criterii de clasificare ce includ date anamnestice, clinice și paraclinice. Actualmente, savanții consideră că identificarea maladiei din grupul SASN parcurge practic două etape: prima - identificarea SASN ca sindrom clinic, pe baza diferențierii față de alte forme de maladii reumatismale; a doua etapă – recunoașterea nosologiilor individuale prin diagnostic diferențiat în cadrul grupului de SASN [2, 3, 20]. Au fost propuse două sisteme de clasificare, cu performanțe sensibil comparabile: criteriile clinico-radiologice ale lui Amor (1990) (anexa1) [52] sunt criteriile care, după datele literaturii de specialitate, posedă o sensibilitate de 92% și o specificitate de 98%; criteriile Grupului European de Studiu al Spondiloartropatiilor (ESSG) (1991) (anexa 10) [53], care includ și spondiloartropatiile nediferențiate, creditate cu o sensibilitate de 86% și o specificitate de 87% [52, 60, 87].

Majoritatea autorilor consideră mult mai utilă aplicarea criteriilor Amor datorită unei priviri multilaterale asupra procesului patologic, care include caracterizarea amănunțită a sindromului articular inflamator, categorizează amplele zonele de afectare articulară (periferică și axială), cu o implicare directă a modificărilor radiologice și a susceptibilității genetice. Alți savanți consideră că supraaprecierea criteriilor Amor induce stabilirea unui diagnostic clinic tardiv, în momentul în care există toată gama modificărilor clinice, iar diagnosticul timpuriu în baza acestor criterii este dificil.

În anul 2009 au fost emise criteriile ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) pentru spondiloartropatiile seronegative în funcție de manifestările clinice – predominant axiale sau predominant periferice, care implică și datele modificărilor RMN, ceea ce permite stabilirea timpurie a diagnosticului de SASN [136, 143].

Însă, are importanță majoră anume stabilirea timpurie a patologiei, ce permite inițierea unui tratament adecvat, minimizând riscul handicapului locomotor și crescând gradul calității vieții pentru acești pacienți.

Așadar, studiile epidemiologice, genetice, de etiopatogenie sunt actualmente orientate spre individualizarea fiecărei entități a familiei spondiloartropatiilor, urmărind formularea unui diagnostic timpuriu, unei predicții evolutive și unei strategii terapeutice optime [4, 6, 11].

1.2. Etiologia spondiloartritei anchilozante (SA)

Spondiloartrita anchilozantă este o afecțiune inflamatorie cronică de etiologie incomplet cunoscută, definită prin afectarea continuă a țesuturilor coloanei vertebrale, articulațiilor sacroiliace, uneori cu o importantă implicare a articulațiilor periferice, entezelor și frecvent cu manifestări extrascheletice (implicare oculară, cardiacă, pulmonară, neurologică și renală) [12, 37, 178].

Etiologia spondiloartritei anchilozante, la momentul actual, este încă incomplet elucidată. După părerea mai multor savanți, par a fi implicate mecanismele mediate imun, dovada fiind puternica asociere a statusurilor imunopatologice limfocitare, nivelurile serice crescute de IgA și ale reactanților de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă, fibrinogenul, acizii sialici etc., precum și tabloul histopatologic inflamator al afecțiunii [78, 83, 94].

Cercetările din ultimii ani în domeniile geneticii umane și impactului complexului major de histocompatibilitate prin asocierea subtipurilor HLA-B27, precum și modificările la nivelul biologiei moleculare au înregistrat un progres substanțial în elucidarea etiologiei SA. Cu toate acestea, problema factorilor etiologici, a diagnosticului timpuriu, a criteriilor de evoluție și prognostic își păstrează actualitatea și argumentează necesitatea cercetării științifice în acest domeniu, în vederea determinării influenței și corelației acestor factori cu afectările extraarticulare, în special cu cele oculare [63, 118].

În prezent, spondiloartrita anchilozantă se consideră o maladie plurifactorială ce implică factori genetici, imonopatologici și infecțioși [62, 69, 75, 133, 185].

Factorii genetici. Caracterul familial al SA a fost confirmat de numeroase studii epidemiologice, relevând o incidență mare a bolii la rudele bolnavilor cu SA [64, 74, 138].

La momentul actual este cunoscut faptul că factorii genetici joacă un rol important în apariția bolii. În literatura de specialitate sunt descrise date despre determinarea antigenului

HLA-B27 la 90-95% din pacienți, în unele studii aceste valori ating nivele de 100% [2, 36], pe când la rudele de gradul I ale acestor pacienți - 20-30%. Incidența Ag HLA-B27 în populația generală este de aproximativ 8-12% de cazuri. Actualmente este confirmat faptul că 13,6% din subiecții HLA-B27 pozitivi fac una dintre maladiile grupului SASN [152].

Studiile familiale au relevat că, alături de markerul HLA-B27 și subtipurile sale, există o contribuție adițională a factorilor genetici. La gemenii monoziгоți, concordanța pentru boală este de 63% [64] și chiar de 75% după alte studii, în contrast cu doar 12,5% la dizigoți, rată care se dublează la gemenii dizigoți HLA-B27 pozitivi [118].

Recent a fost demonstrată semnificația HLA-B60, cu creșterea susceptibilității pentru SA la pacienții HLA-B27 pozitivi și negativi [138].

Polimorfismul promotorului TNF-alfa și genei IL-1 pare a fi mai fidel legat de susceptibilitatea pentru boală. Alelele microsatelite ale IL-10 au, de asemenea, funcție protectoare, cu excepția IL-10 G8, care are tendință către spondiloartropatii [76,144, 156].

Analiza genomului a identificat regiuni de susceptibilitate la nivelul cromozomilor 1p, 2q, 6p, 9q, 10q, 16q, 19q [113].

La sfârșitul anului 2007, au fost identificate două gene noi (ERAP1 și IL23R), polimorfismul cărora are un rol semnificativ în apariția spondiloartritei anchilozante. ERAP1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1), cunoscut anterior ca ARTS-1, are funcția de proteoliză a peptidei N-terminale ce se formează la degradarea proteinelor cu participarea proteasomei, pentru a le prezenta moleculelor CMH-I [51, 88]. De asemenea, are un rol în clivarea receptorilor TNF de tip 1 și IL 1 și 6, jucând un important rol în reglarea răspunsului imun. A fost stabilit că polimorfismul genei ERAP1 se asociază cu un risc major de dezvoltare a spondiloartritei anchilozante [43, 85].

Însă în pofida tuturor succeselor obținute în aprecierea rolului factorilor genetici în etiologia SA, până azi nu se cunoaște impactul lor în afectările sistemice din cadrul acestei patologii, îndeosebi al afectării oculare. Nu sunt date în literatură care ar prezenta implicarea genetică în prezentarea uveitelor anterioare sau posterioare, precum și în aprecierea particularităților clinice corelative.

Factorii infecțioși. Rolul factorilor infecțioși în etiologia SA nu este de subapreciat. Autorii consideră de o importanță majoră un set divers de antigeni bacterieni [111, 120].

Unii cercetători susțin ipoteza peptidelor artritigene ca evenimente-trigger în patogenia spondiloartritei anchilozante în care s-a relevat prezența anticorpilor serici și ADN/ARN proteinelor bacteriene la nivelul articulațiilor afectate [106, 171]. Unele studii au stabilit corelația dintre SA și formele subclinice ale bolilor inflamatorii intestinale, precum și intervenția florei

rezidente intestinale reprezentate de enterobacterii, specii de bacteriodes și chiar bifidobacterii [133, 141].

Mai multe studii au prezentat implicarea *Klebsiella pneumoniae* în etiologia SA, având ca dovadă existența nivelurilor serice crescute ale anticorpilor IgG și IgA antipolizaharide aparținând *Klebsiella pneumoniae* la pacienții cu SA [89, 134]. Aceste opinii sunt controversate, existând cercetări care nu au relevat nicio prevalență a *Klebsiella pneumoniae* la bolnavii cu SA în raport cu cei suferinzi de alte maladii reumatice sau cu indivizii sănătoși [134, 185].

Factorii imunologici. Cercetările statusului imunopatologic al pacienților cu SA au identificat nivele reduse ale limfocitelor T, dar cu reactivitate crescută în secreția citokinelor proinflamatorii: TNF-alfa și interferon γ . La subiecții sănătoși HLA-B27 pozitivi s-a identificat hiperactivitatea TNF-alfa a limfocitelor CD2, CD4, fără dereglarea numărului, comparativ cu subiecții HLA-B27 negativi. Însă actualmente s-a confirmat existența producției de IL 10 de către limfocitele T CD8+ la pacienții cu SA [106, 145]. Un studiu recent a arătat că celulele circulante CD3+ CD4+ CD28+ au avut un nivel crescut în sângele periferic al pacienților cu spondiloartrită anchilozantă. Procentul celulelor T CD4+ CD28+ a fost mai mic decât celulele T CD8+ CD28+. Mai multe studii descrise de Rudwaleit sugerează că modificările în producția de TNF α și IL10 pot fi parțial determinate de polimorfismul genetic. O deficiență relativă a citokinelor T helper 1 ca TNF-alfa poate duce la persistența îndelungată a antigenilor bacterieni și la declanșarea răspunsului imun. De asemenea, răspunsul imun antibacterian prelungit poate fi trigger al răspunsului autoimun [141, 144].

Factorul ce confirmă activitatea sistemului imunoumoral în SA este nivelul crescut al imunoglobulinelor, predominant IgA și IgG, depistate în serul sangvin și/sau în lichidul sinovial al pacienților cu SA. Unele cercetări, însă, demonstrează niveluri scăzute de IgA la pacienții cu SA [19]. Totodată, s-a stabilit o interrelație a nivelului sporit al IgG și IgA cu prezența antigenului HLA-B27. Totuși, se consideră că nivelele crescute de IgA pot avea rol trigger în declanșarea unei reacții imune hiperergice din cadrul afectării articulare, provocând declanșarea procesului autoimun sistemic [94]. Este cunoscut rolul important a IgG, IgM în procesele autoimune sistemice și în declanșarea procesului de neoangiogeneză și care ar prezenta dependența declanșării procesului autoimun și exprimării afectărilor oftalmologice corelate cu nivelele serice ale imunoglobulinelor. Anume aceasta a indus interesul nostru în cercetarea tipurilor de imunoglobuline A, M și G.

1.3. Etiologia artritei reactive urogenitale (ARe)

Artrita reactivă, cunoscută și sub denumirea de *sindrom Reiter* (cu triada clasică de uretrită, conjunctivită și artrită), este o patologie articulară inflamatorie nesupurativă, cu un

component autoimun minimal, ce se instalează în urma infecțiilor intestinale sau urogenitale, preponderent la persoane cu predispoziție genetică [7, 11, 149].

Artrita reactivă este asociată infecțiilor gastrointestinale cu speciile *Sigella*, *Salmonella* și *Campylobacter*, cât și cu alte microorganisme, precum și cu infecțiile urogenitale (în special cu *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) [10, 21].

Denumirea de *artrită reactivă* este propusă de Ahvonen în 1969, definită de ARA (American Rheumatism Association) în 1981 ca asociere de artrită periferică, persistând mai mult de o lună, cu uretrită / cervicită sau diaree.

În etiologia ARe urogenitale, la momentul actual sunt descrise mai multe implicări trigger: factorul genetic și factorul infecțios [40, 44].

Factorii genetici. Factorul genetic este reprezentat de HLA B27 sau de alt HLA de clasa I ce interacționează încrucișat cu B27, de exemplu studiile efectuate au evidențiat și implicarea HLA B60. Însă rolul HLA-B60 este minimal, comparativ cu HLA-B27 [70]. Modelele experimentale pe animale au dovedit că lanțurile grele ale HLA-B27 sub acțiunea antigenilor bacterieni specifici pot forma in vitro homodimeri care leagă peptidele, probabil cu intervenția cistinei din poziția 67. Aceasta crește activitatea antigenului HLA-B27 și măresc impactul autoimun. De asemenea, sunt demonstrate deficiențele înnăscute ale TLR 4 și NOD 2 ca factori de susceptibilitate a gazdei la factorii infecțioși [15, 138].

O altă genă posibil implicată este TAP (transportatorul peptidului antigenic). Polimorfismul alelelor TAP 1 și TAP 2 se asociază independent de B27 în artrita reactivă și reprezintă un factor non-HLA [145].

Factorii infecțioși. Factorul infecțios este reprezentat de germenii care sintetizează lipopolizaharid, care se atașează ușor de membrana celulară și invadează celulele mucoasei intestinale sau urogenitale și au tendință să persiste intracelular. Bacteriile cu poartă de intrare urogenitală, descrise în literatura de specialitate, sunt: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* și *Mycoplasma hominis*. ARe se dezvoltă, de obicei, la 2-4 săptămâni după o infecție gastrointestinală sau urogenitală [18, 37, 92]. Datele recente au arătat că până și o infecție respiratorie chlamidiană poate declanșa ARe. Totuși, 10% din pacienți nu acuză vreo infecție simptomatică precedentă.

Studiile efectuate pe parcursul ultimilor ani au evidențiat diverși constituenți bacterieni în prelevările sinoviale ale pacienților afectați de artrită reactivă. Astfel, prin metoda de reacție de polimerizare în lanț a fost depistat ADN și/sau ARN *Chlamydia trachomatis* în membrana sau în lichidul sinovial al pacienților cu ARe în 75% de cazuri [97, 154]. De asemenea, a fost

demonstrat că antigenii *Chlamidia trachomatis* sunt mai frecvent depistați în membrana sinovială decât în lichidul sinovial [164].

Chlamidia trachomatis este specia mai frecvent responsabilă de artritele reactive urogenitale. Conform datelor literaturii de specialitate, prevalența infecției cu chlamidia este în creștere în întreaga lume, cu aproape 100 milioane de infecții noi în fiecare an [126]. Artrita reactivă indusă de chlamidia are o evoluție severă a maladiei la 30% de pacienți [56, 71].

Ureaplasma urealyticum este responsabilă de uretrite negonococice în 15-20% de cazuri, iar implicarea acestui microorganism în artritele reactive a fost suspectată în cazul depistării lui în secretul uretral la pacienții cu artrite reactive în momentul când alt microorganism nu a fost evidențiat [10, 68].

Implicarea micoplasmelor în etiologia artritelor a fost demonstrată prin modele experimentale pe animale, dar nu s-a obținut izolarea antigenilor microorganismelor din sinoviala bolnavilor cu ARE. Un număr mic de autori susțin ipoteza implicării micoplasmelor urogenitale în declanșarea ARE urogenitale [165, 172].

Nu este exclus rolul coinfecției, precum și al reinfectării în formele recidivante ale ARE urogenitale [139].

Astfel, toți acești factori influențează direct și indirect, prin intermediul factorilor genetici predispozanți, statusul imun, amplificând mecanismele patogenice ale SA și ARE urogenitale. Totodată, influența genetică și cea a factorilor infecțioși se consideră importante în declanșarea acestor maladii, iar ulterior factorii imunologici influențează evoluția bolii [57].

Acumularea unor factori etiologici noi și complecși, pe lângă cei cunoscuți, considerați că ar sta la baza apariției și persistenței acestor boli, implică de fapt o multitudine de modificări imunopatologice, a căror sistematizare adecvată este necesară pentru cunoașterea mecanismelor patogenetice care sunt implicate în dezvoltarea SA și ARE urogenitale. În cele ce urmează vom prezenta o încercare de a sistematiza patogeneza acestor boli.

1.4. Actualități în patogenia spondiloartritei anchilozante și artritei reactive urogenitale

Cecetările experimentale și cele clinice au dovedit rolul important al sistemului imun în declanșarea SA. În acest sens au fost efectuate un șir de studii privind implicarea limfocitelor T și B [129]. Datele privind concentrația diferitor celule T la pacienții cu SA diferă de la un autor la altul. Studii efectuate în această direcție au relevat nivele scăzute de celule T-supresor în sângele periferic al pacienților cu SA în raport cu cei sănătoși, cu nivel normal sau mărit al celulelor T-helper [123].

Există teorii ce explică rolul antigenului HLA-B27 în patogeniza SA. Conform teoriei „receptorului” sau, după alți autori, teoriei „peptidei artritogene”, antigenul HLA-B27 servește

ca receptor pentru antigenii microbieni. Se consideră că în momentul cuplării antigenului HLA-B27 cu antigenul microbial, ultimul înlocuiește β 2-microglobulina care intră în componența antigenului HLA-B27, ceea ce conduce la lezarea moleculei HLA-B27. Ulterior are loc dereglarea funcției limfocitelor T citotoxice în procesul răspunsului imun la infecția intracelulară, ceea ce contribuie la persistența ei. Răspunsul artritogen poate fi bazat pe cuplarea proteinelor microbiene cu HLA-B27 și cu prezentarea lor ulterioară limfocitelor T CD8+ cu proprietăți citotoxice [36, 64, 82].

Potrivit teoriei „mimicrii moleculare”, antigenul bacterian în complex cu o altă moleculă HLA poate avea proprietăți comune cu HLA-B27 și poate fi recunoscut de către limfocitele T citotoxice sau poate scădea reacția imună față de peptidul ce provoacă boala (fenomenul toleranței imune). S-a constatat că indivizii HLA-B27 pozitivi, manifestă o variabilitate în abilitatea de a prezenta peptidele limfocitelor T citotoxice autoreactive. Este susținută părerea că moleculele solubile HLA pot inhiba activitatea limfocitelor TCD8+, iar prevalarea CD4+ declanșează boala. În plus, ele pot bloca antigenii HLA de clasa I [178].

Autorii teoriei genetice susțin că gena ce codifică HLA-B27 este cuplată cu alte gene, combinarea cărora determină susceptibilitatea individului către boală sau către unele manifestări clinice ale acesteia [62, 63].

La nivelul membranei sinoviale au fost identificate TLR 2 și 4, care leagă componenții antigenici ai bacteriilor gramnegative, considerați patogenici pentru răspunsul imun primar al inflamației articulare [50]. Studii etiopatogenetice au demonstrat prezența în lichidul sinovial a metaloproteazelor matriceale și a inhibitorilor tisulari ai acestora, exprimarea cărora, în special a MMP-2, MMP-3 și MMP-9, au corelat cu parametrii activității procesului artrit [147].

Există păreri precum că limfocitele Th17 sunt asociate patogenic SA, susținute prin creșterea nivelului IL-21 și IL-23, ceea ce reflectă o hiperactivitate a Th17, dar fără o oarecare corelație cu clinica SA, având un rol major în artrita psoriazică [88]. Totodată, nivelul înalt al factorului de creștere endotelial (VEGF) în lichidul sinovial concomitent cu nivelul de vascularizație al sinovialei și cu gradul de activitate al bolii determină producția crescută de MMP, cu agravarea leziunilor distructive articulare [150].

Procesul inflamator cronic din SA este localizat atât scheletic, cu infiltrarea inflamatorie predominantă a fibrocartilajului și osului subcondral, cât și extrascheletic. Fibrocartilajul entezal este ținta predilectă a ripostei imune, ca și cartilajul situat la interfața cu osul. Inflamația entezelor se caracterizează prin edem, infiltrat inflamator cu limfocite TCD8+, TCD4+ și macrofage. Rezultatul procesului inflamator este distrucția fibrocartilajului și formarea ulterioară a spicului osoși [133].

La nivel vertebral, procesul inflamator este localizat în zona de inserție a inelului fibros al discului intervertebral pe marginea corpului vertebral și este urmat de erodarea marginilor corpului vertebral, ce va duce ulterior la pierderea concavității corpului vertebral, cu apariția vertebrelor pătrate. Inelul fibros se va osifica ulterior, creându-se punți osoase intervertebrale, numite *sindesmofite* [2].

Articulația sacroiliacă este afectată devreme de procesul inflamator, iar infiltrarea țesutului subcondral cu macrofage, limfocite, plasmocite va contribui la erodarea mai întâi a cartilajului iliac, apoi a celui sacral. Studiile imunohistochemice realizate pe biopsii ale articulațiilor sacroiliace au demonstrat prezența unui infiltrat inflamator cu limfocite T CD4+, T CD8+, macrofage și nivele crescute de ARNm pentru TNF-alfa. Procesul este urmat de osteoscleroză subcondrală și, în final, anchiloză articulară [116].

Conform datelor unor autori, în SA produsele limfocitelor B - imunoglobulinele - se găsesc în sânge în cantități crescute. Aceasta se referă preponderent la IgA. În ceea ce privește concentrația IgG, există păreri controversate. Unii autori au raportat scăderea concentrației lor, alții prezintă date despre menținerea unui nivel normal al IgG, dar există publicații ce demonstrează hipoimunoglobulinemie selectivă de IgG. Totodată, tot mai puțini cercetători remarcă hiperglobulinemie în caz de SA. Totuși, starea statusului imun la bolnavii cu SA rămâne neelucidată definitiv [159].

Determinarea complexurilor imune circulante (CIC) în sânge în ultimul timp este folosită foarte des. Dar CIC formate în organism pot provoca reacții patologice prin fixarea lor la nivelul diferitor țesuturi, cu ulterioara activare a complementului și inducerea reacției inflamatorii.

În afară de lezarea țesuturilor, CIC influențează sistemul de reglare imunologică, ceea ce conduce la tulburări în populația de T- și B-limfocite. Însă, ca și în cazul imunoglobulinelor, nu există o părere unică în privința CIC și evoluției nivelului lor în sânge în cadrul SA.

Patogeneza variantei urogenitale a artritei reactive implică dereglarea imunității celulare și umorale, cu declanșarea răspunsului hiperimun la invazia directă a antigenilor microorganismelor în articulație sau la infecția extraarticulară [7, 27]. Astfel, microorganismele intracelulare pot leza țesuturile pe cale toxică directă asupra celulei-gazdă (efectul citopatic) sau prin inițierea răspunsului imun antibacterian (efectul necitopatic). Conform unor studii, la pacienții cu ARe de etiologie chlamidiană, în structurile sinoviale au fost depistați toți antigenii structurali ai acestei bacterii. Mai mult ca atât, prin metoda reacției de polimerizare în lanț au fost identificate nu doar ADN Chlamidia trachomatis, dar și ARNm-transcriptate, ceea ce demonstrează prezența chlamidiilor metabolice active [154].

Actualmente este demonstrat că chlamidiile sunt capabile să inițieze răspunsul T-celular citotoxic, cu activarea și proliferarea limfocitelor T CD8+ citotoxice, care induc lezarea membranei sinoviale cu declanșarea ulterioară a simptomatologiei clinice de ARe. Prin urmare, cauza manifestării ARe este infecția intracelulară generalizată, care apare ca urmare a fagocitozei nefinalizate. Se consideră că fagocitele în ARe sunt celulele ce răspândesc invazia antigenică în organism, cu dezvoltarea ulterioară a procesului imunoinflamator cronic în organele țintă. Complexurile imunocirculatorii formate în cantități mari se fixează pe țesuturile articulare inducând hiperproducerea citokinelor proinflamatoare (prostaglandina E2, interleukina 1 β , TNF-alfa), care induc și susțin procesul imunoinflamator [21, 27].

Rezultatul influenței și interdependenței rețelelor citokinice în ARe este creșterea concentrației sistemice a IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, IL-23 și TNF-alfa, ce duce la activarea leucocitelor circulare cu migrarea lor în focarul inflamator, cu inducerea și menținerea distrucției articulare, apariția entezelor, lansarea osteoclastogenezei induse în special de citokinele IL-17 și IL-23, cu resorbția osoasă prin osteoclastele CD4/CD8 RANK+ [12].

Predispunerea către ARe se transmite prin antigenul HLA-B27, care se depistează în 80%-90% de cazuri la pacienții cu ARe urogenitală. Conform ipotezei mimicrii antigenice, asemănarea dintre antigenul HLA-B27 și antigenul microbial contribuie la persistența lui îndelungată în organismul pacientului și stimulează dezvoltarea procesului autoimun [133].

În ultimii ani este tot mai mult susținută teoria „peptidei artritogenice”, conform căreia HLA-B27 este unica moleculă capabilă să prezinte peptidele limfocitelor T citotoxice [109, 138].

Din punct de vedere practic, patogeniza ARe urogenitale poate fi împărțită în trei faze: Prima fază, de inițiere, se caracterizează prin infectarea cu microorganismele patogene, ceea ce se manifestă clinic prin uretrită/cervicită. În a doua fază, ARe acută, se dezvoltă sinovita periferică, dar semnele spondiloartropatiei se manifestă la subiecții HLA-B27 pozitivi. Faza a treia, ARe cronică, este caracterizată prin persistența clinicii o perioadă îndelungată, iar pacienții HLA-B27 pozitivi au o probabilitate înaltă de a dezvolta forme recidivante de ARe [40, 44, 65].

Aceste date ne permit să considerăm ARe o maladie cronică gravă, în a cărei patogeniză un rol important îl joacă disfuncția sistemului imun, dereglarea homeostazei imunologice, perturbarea reglării citokinice și declanșarea proceselor autoimune. În acest context, una dintre cele mai actuale probleme este determinarea existenței sau lipsei unor particularități în statusul imun al pacienților cu ARe, care nu sunt deocamdată elucidate pe deplin.

1.5. Implicații etiopatogenetice ale afectărilor oculare în spondiloartrita anchilozantă și artrita reactivă urogenitală

Instalarea inflamației oculare în cadrul SA se produce la indivizii genetic susceptibili, după expunerea la careva factori declanșatori preponderent infecțioși [3, 6, 39]. Ochiul, în plan imunologic, este într-o poziție privilegiată, în care o serie de elemente și mecanisme imunoreglatoare sunt orientate spre a preveni leziunile tisulare în caz de agresiune. Printre elementele și mecanismele ce intervin în starea de imunosupresie locală a stării fiziologice a ochiului putem cita supraexpresia de [186]:

- citochine (TGF- β 2, MIF, VIP și IL-10);
- factorii hormonal (α-MSH și somatostatina);
- factori proapoptotici (FasL și TRAIL).

Patogenia inflamației oculare neinfecțioase implică o atenuare a mecanismelor imunoreglatoare, ca răspuns la unul sau mai mulți factori de origine endogenă sau exogenă, de natură necunoscută. Aceasta declanșează un răspuns imun și inflamator local excesiv, sursă a leziunilor tisulare, uneori ireversibile. Modelele experimentale de uveită au permis caracterizarea principalelor celule și mediatori solubili implicați în patogenia uveitelor neinfecțioase. Îndeosebi sunt menționate: un defect al limfocitelor T reglatoare, o expansiune clonală a limfocitelor T CD4 de tip Th1, precum și o creștere a celulelor T $\gamma\delta$, ce se traduce printr-o supraproducere locală de citokine ale imunității mediate celular (IL-2 și IFN γ), a citokinelor proinflamatoare (TNF-alfa, IL-1 și IL-6) și a chemokinelor (IL-8 și MCP-1). TNF-alfa joacă rolul principal în patogenia uveitelor, fapt subliniat în mai multe studii pe animale.

Studiile ce au examinat persoanele cu uveită permit identificarea a doi factori-cheie în patogenia uveitelor: o supraproducere de citokine (în particular, TNF-alfa) și de factori genetici predispozanți. Caracteristica primară a inflamației este infiltrarea țesutului uveal cu citokine proinflamatoare și migrarea celulelor imunocompetente. Mecanismul include activarea celulelor prezentatoare de antigen: macrofagelor, limfocitelor, granulocitelor și celulelor vasculare endoteliale, acestea fiind mediate preponderent de interleukine, chemokine și molecule de adeziune [45, 130].

În unele studii a fost discutat rolul microorganismelor gramnegative în dezvoltarea inflamației articulare și oculare în cadrul SA și ARe urogenitale [168, 179].

Modele experimentale ale inflamației uveei, și anume a compartimentului anterior, au fost obținute prin administrarea lipopolizaharidei (LPS endotoxina), care este componentul membranei celulare a bacteriilor gramnegative [106, 126].

Embringer R. a demonstrat frecvența înaltă a *Klebsiella pneumoniae* în coprocultura pacienților cu SA și uveită. În alte studii au fost depistate titre înalte de anticorpi anti-*Yersinia enterocolitica* la pacienții cu uveită acută anterioară (UAA) HLA-B27 pozitivi, comparativ cu grupul de control [89].

Unele studii au demonstrat rolul *Chlamidiei trachomatis* în etiopatogenia conjunctivitei din cadrul ARe, depistând microorganismul în epiteliul conjunctivei. Unii autori susțin ipoteza unei geneze alergice a inflamației conjunctivei. Însă nu a fost stabilită o reacție alergică mediată prin mecanismele clasice [24].

Cercetările mecanismelor patogenetice ale uveitei din cadrul ARe au depistat depuneri de complexuri imune circulante în tractul uveal și în acest context a fost stabilit că afectarea tractului uveal poartă un caracter imunopatologic indus [4].

Patologia oculară din SA se manifestă cel mai frecvent printr-o uveită acută anterioară (UAA), survenită la 25-40% din pacienți la un moment dat în evoluția maladiei [3, 29, 100]. Prevalența crește odată cu durata maladiei. De asemenea, recurențele uveitei se întâlnesc în 2,6% de cazuri, iar scăderea acuității vizuale – 3,8% de cazuri [176, 182].

Termenul „uveită” corespunde inflamației unei sau mai multor structuri anatomice ale tunicii intermediare a ochiului, numite uvee, constituită din iris, corpul ciliar și coroidă. Cea mai utilizată clasificare a fost propusă de International Uveitis Study Group (2008). Ea este bazată pe localizarea anatomică a inflamației, pe durata evoluției și lateralitatea afectării oculare [186].

Localizarea inflamației:

- uveitele anterioare afectează irisul (irite) și/sau corpul ciliar (iridociclite)
- uveitele posterioare ating coroida (coroidita) și/sau, prin exdindere, retina (retinocoroidita).
- uveitele intermediare includ afectările localizate în corpul vitros (hialita), în retina periferică și/sau pars plana (parsplanita).

Conform evoluției:

- uveitele acute corespund unei durate de evoluție de <3 luni.
- uveitele cronice au o durată mai mare de 3 luni.
- termenul de uveită recurentă este atribuit unui nou puseu de uveită, survenit după rezolvarea completă a puseului precedent.

Lateralitatea afectării:

- uveita unilaterală
- uveita bilaterală (afectează simultan ambii ochi).

Evaluarea manifestărilor clinice ale uveitei. Interogarea este esențială în examenul clinic al pacientului cu suspiciune la uveită. Ea asigură pacientului afectat de o patologie reumatologică susceptibilă evocarea diagnosticului și orientarea neîntârziată a acestuia către oftalmolog, uveita fiind considerată o urgență. Specialistul va confirma diagnosticul de uveită, va preciza localizarea și natura leziunilor (Tabelul 1).

Studiile populaționale au stabilit faptul că în America de Nord și Europa de Vest, până la 95% din pacienții cu SA și uveită anterioară sunt HLA-B27 pozitivi și aproximativ 50-60% din toți pacienții cu uveită acută anterioară izolată sunt pozitivi pentru același antigen [98, 101,125, 160].

Cercetările genetice au stabilit că HLA-B27 are un risc genetic de declanșare a procesului patologic numai de 16%, pe când pentru genele complexului major de histocompatibilitate (CMH) valoarea alcătuiește 50%, ceea ce demonstrează existența genelor suplimentare ce predispun la dezvoltarea maladiei [96, 114]. Astfel, unele studii au demonstrat implicarea genei MICA, situate pe brațul scurt al cromozomului 6, lângă locusul B și având un înalt polimorfism. Această genă este depistată frecvent atât la pacienții cu UAA HLA-B27 pozitivi, cât și la HLA-B27 negativi, dar și la cei cu colită ulceroasă și psoriazis [115].

Tabelul 1. Semiologia uveitelor

	Uveitele anterioare	Uveitele intermediare	Uveitele posterioare
Semnele funcționale	<ul style="list-style-type: none"> ● durere, hiperemie, lacrimare, fotofobie ● scăderea acuității vizuale ● uneori asimptomatice 	<ul style="list-style-type: none"> ● senzație de arsură oculară ● miodesopsii ● scotoame centrale 	<ul style="list-style-type: none"> ● senzație de arsură oculară ● miodesopsii ● scăderea acuității vizuale
Semnele fizice	<ul style="list-style-type: none"> ● hiperemie conjunctivală ● precipitate retrocorneene ● efectul Tyndall ● sinechii iridocristaliene 	<ul style="list-style-type: none"> ● hialita ● pars planita ● dilatare venoasă ● periflebite ● edeme papilare 	<ul style="list-style-type: none"> ● retinite ● coroidite ● periflebite ● arteriite ● edeme maculare ● microhemoragii

Recent, a fost efectuată o scanare a genomului pentru uveita acută anterioară. Cea mai semnificativă corelație a fost găsită la locusul HLA, și anume a clasei I, care implică determinantele A, B, C, dar și alte două regiuni diferite de HLA, așa-numitele non-HLA – cromozomii 1q25-1q31 și 9p21-9p24 au o corelație cu UAA [113]. Aceste date au fost comparate direct cu scanarea genomului pentru SA. În urma acestor cercetări s-a stabilit că

regiunea brațului scurt a cromozomului 9 a fost mult mai puternică pentru UAA decât pentru SA. Aceasta poate fi prima identificare a unui locus specific pentru uveite [29, 33, 91].

Au fost presupuse și alte asocieri între UAA și HLA-DRB1*08, dar ulterior au fost contrazise de alte studii care au demonstrat rolul minor al clasei II a complexului major de histocompatibilitate [31].

Actualmente este discutat rolul genei NOD-2 în patogenia SASN și afectarea oculară. Se presupune că gena este supusă mutației la pacienții cu SASN cu manifestări sistemice și poate fi implicată în inițierea inflamației uveale, însă date certe la moment nu sunt obținute [41]. De asemenea, este discutat și rolul TNF-alfa în dezvoltarea uveitei endogene [77].

Au fost efectuate investigații pentru a demonstra mecanismele patogenetice ale inflamației uveale. Acestea au implicat examinarea celulelor sangvine periferice, analiza proteinelor în ser și analiza celulelor și proteinelor din umoarea apoasă/vitroasă oculară la pacienții cu uveite, în momentul inflamației active. În rezultatul studiilor au fost stabilite nivele crescute de citokine inflamatorii în ser – IL-2, INF- γ , IL-8 și MIF (migration inhibitory factor), în umoarea apoasă – IL-2, INF- γ , IL-12 și MIF, iar în corpul vitros – IL-2 și MIF [6, 30, 42]. Pe lângă citokinele inflamatorii, în patogeneza uveitelor au fost implicate unele chemokine, cum ar fi interferonul γ cu proteina inductibilă IP-10. Mai mult ca atât, conform acestor studii, citokina reglatoare IL-10 a fost scăzută în umoarea apoasă la pacienții cu uveită.

Accesibilitatea anticorpilor monoclonali a declanșat câteva studii care au demonstrat prezența limfocitelor T în umoarea apoasă, cu un număr mai crescut de CD4+, comparativ cu CD8+, care au corelat cu activitatea maladiei. Tehnici mai performante au confirmat aceste observații anterioare și au demonstrat că majoritatea limfocitelor T din umoarea apoasă au exprimat markeri „de memorie” la antigenul FAS-prim (Functional Apoptosis System), care este implicat în apoptoză [34, 45, 131].

Cronicizarea procesului inflamator ocular și recidivele ar fi explicate prin persistența îndelungată a limfocitelor T și B în cristalin, corpul ciliar, coroidă și corneea. Aceasta are loc prin trei mecanisme probabile:

- instalarea unui răspuns anamnestic la întâlnirea cu antigenii microorganismului celui care a produs în trecut un răspuns imun;
- activarea nespecifică a celulelor B intraoculare, ca urmare a stimulării sistemului imun umoral și a hiperproducției imunoglobulinelor;
- reacție inflamatorie autoimună intraoculară, ca urmare a mimicii moleculare (chlamidii, yersinii, clebsielle) mediate umoral prin imunoglobuline specifice și formarea complexelor imune circulante [4, 32, 179].

Punctul culminant al cercetărilor a fost obținerea S-antigenului retinei, proteina cu masa moleculară de 55000 daltoni, ce conține o mică cantitate de fosfolipide. Administrarea S-antigenului pe modele animale a provocat inflamație oculară, numită *uveită autoimună experimentală*. Un alt antigen uveitogen este interfotoreceptorul proteic retinoid-conjugat, rolul căruia a fost demonstrat prin studiul uveitei autoimune experimentale [180].

Totodată, M. D. de Smet și coaut. au analizat determinantele peptidice ale S-antigenului uman, care participă la răspunsul T celular la pacienții cu uveită acută anterioară. Ei au demonstrat că celulele T ale acestor pacienți reacționează la un șir limitat de peptide imunodominante ale S-antigenului, cu declanșarea unui răspuns imunopatologic umoral hiperergic necontrolabil prin IgA, dar nu au fost cercetate IgG și IgM [151].

Un rol important în dezvoltarea reacțiilor imune produse de acești antigeni îl au celulele limfocitare T. Unele studii au confirmat, că în faza inițială a uveitei autoimune experimentale, apar T CD4+, ulterior predomină T CD8+ cu proprietate citotoxică. Același tablou a fost observat și la oameni, dar cu un impact mai semnificativ din partea imunopatologiei umorale, considerate specifică organismului uman [180]. Însă până în prezent nu se cunoaște definitiv impactul procesului autoimun și imunopatologic sistemic asupra patologiei uveale din cadrul SA și ARe urogenitale. Rămâne neclar rolul altor imunoglobuline decât IgA în mecanismul menținerii afectărilor oculare și expresiei gravității lor.

1.6. Impactul antigenului HLA-B27 asupra evoluției spondiloartritei anchilozante și artritei reactive urogenitale

Complexul major de histocompatibilitate uman – sistemul HLA - reunește gene plasate pe brațul scurt al cromozomului 6 expresiv la suprafața celulelor imunocompetente prin intermediul glicoproteinelor transmembranare [31, 63].

Sistemul HLA este definit de polimorfismul structural și funcțional ce caracterizează cele două clase principale de antigeni, clasa I – HLA-A, B și C, și clasa a II-a, care include antigenii HLA-DR, DQ, DP prezenți la nivelul celulelor imunocompetente. Antigenii HLA clasei I sunt stabilizați prin cuplare cu $\beta 2$ microglobulina și peptidele endogene, citosolice sau din reticulul endoplasmatic. Aceste complexuri sunt transportate prin exocitoză la suprafața celulei, unde se exprimă și sunt recunoscute de receptorii antigenici ai limfocitelor T CD4+ și CD8+. Moleculele HLA sunt exprimate la suprafața celulară, dar pot fi în formă solubilă în ser și în alte fluide biologice. Aceste molecule solubile de HLA clasa I (β HLA-I) sunt markeri și/sau modulatori ai ripostei imune [82, 83].

Grupul HLA-B27 este constituit din 31 de variante de alele. Frecvența subtipurilor variază în funcție de etnie. HLA-B2705 și HLA-B2702 sunt cele mai frecvente în populația

caucaziană, HLA-B2705 se regăsește la 90% din originarii Europei de Est. Studii recente demonstrează asocierea strictă cu SA a alelelor HLA-B2705, B2701 (pur), B2702 (=B17), B2703, B2704 (=B7), B2707 și B2708. Alelele HLA-B2706 și HLA-B2709 nu sunt asociate maladiilor articulare [82, 109, 137].

Literatura de specialitate raportează și implicarea altor gene din regiunea HLA în determinismul genetic al SA, și anume gena MICA, situată între locusul HLA-B și gena TNF-alfa. Unele studii au confirmat asocierea dintre spondiloartrita anchilozantă și polimorfismul genei TNF-alfa [113].

Manifestările clinice asociate portajului HLA-B27 includ debutul timpuriu; unele studii au stabilit un debut cu 10 ani mai devreme la pacienții HLA-B27 pozitivi, comparativ cu cei HLA-B27 negativi, dezvoltarea UAA, afectarea coloanei vertebrale cu sindesmofite multiple, artrită periferică, nefropatie IgA, aortită, cardiomiopatie, cifre înalte ale VSH și PCR [47, 74, 84]. Alte studii raportează o evoluție a uveitei acute anterioare HLA B-27 pozitive cu o implicare importantă a entezelor [127].

Au fost efectuate studii orientate spre cercetarea evoluției clinice a ARE în funcție de portajul antigenului HLA [73]. Conform rezultatelor, la 75% din pacienții cu ARE cronică au fost depistați antigenii HLA-B27 și B35, iar la pacienții cu o evoluție ușoară a ARE a fost declarată asocierea de HLA-B27 și B10, la cei cu uveită – HLA-A1 și B27 [30]. Alte studii au demonstrat o evoluție mai severă al artritei reactive la pacienții HLA-B27 pozitivi, cu implicarea frecventă a articulațiilor sacroiliace și a aortei. O evoluție și mai severă a maladii s-a observat la pacienții pozitivi la B27 și B8, iar o evoluție mai ușoară și chiar fără implicarea coloanei vertebrale - la cei cu B27 și B35 [39, 48, 161].

Unii autori susțin că HLA-B27 predispune nu doar spre artrite, dar și spre o evoluție cronică a afectărilor articulare sau numai către afectarea coloanei vertebrale cu schimbări radiologice severe ale articulațiilor sacroiliace, keratodermie blenoragică și balanită [162, 175].

Rezultatele cercetării prognosticului uveitei în funcție de prezența antigenului HLA-B27 au demonstrat o evoluție mai severă a uveitei B27 pozitive, complicațiile uveitei au fost mai frecvente; astfel de 5 ori mai frecvent a fost înregistrată orbirea. Administrarea sistemică a glucocorticosteroizilor a fost de 2,6 ori mai efectivă comparativ cu B27 negative. Însă nu s-a cercetat impactul imunopatologic umoral la acești pacienți [39].

Astfel, aspectele vizând particularitățile clinico-monogenetice ale SA și ARE rămân neelucidate definitiv. Aceasta, în măsură egală, se referă și la aprecierea manifestărilor sistemice, și la gradul progresării lor, fenomen care într-o măsură oarecare poate fi legat cu preselectia neriguroasă a pacienților pentru studiu. Nu au fost efectuate studii cu descrierea relațiilor dintre

portajul determinantelor CMH și formele clinice evolutive ale SA și ARe, cu aprecierea concomitentă a indicatorilor ce caracterizează starea funcțională a sistemului osteoarticular.

Pornind de la cele expuse, studiul diverselor aspecte clinice, inclusiv al celor sistemice și al particularităților imunopatogenetice, al funcției sistemului osteoarticular la pacienții cu SA și ARe are o importantă valoare științifică și practică, ca element de apreciere a locului acestor patologii între celelalte spondiloartrite seronegative, ce ar permite stabilirea indicilor de precizie a diagnosticului și a strategiilor terapeutice eficiente pentru reducerea morbidității, invalidității și a mortalității și de ameliorare a calității vieții pacienților afectați de SA și ARe urogenitală.

1.7. Variabilitatea manifestărilor clinice în spondiloartrita anchilozantă și artrita reactivă urogenitală

Spondiloartrita anchilozantă cel mai adesea debutează în decadele a doua sau a treia de viață, cu o medie de vârstă de 28,3 ani [2]. O concluzie comună a studiilor este aglomerarea semnificativă a cazurilor de debut în intervalul de vârstă 15-40 de ani. Afecțând adultul tânăr, SA, prin evoluția sa spre anchiloză alterează, considerabil calitatea vieții și nivelul socio-economic [14].

Debutul de tip central (70% de cazuri) se caracterizează prin durere lombară. Lombalgia ca primă manifestare a bolii se înregistrează în 80% din cazuri [167] și este tipic inflamatorie, al cărui substrat este sacroileita, identificată pe baza criteriilor Calin și coaut. [12, 37, 67]. Are debut insidios, sub vârsta de 40 de ani (tipic sub 20 de ani), durată de peste 3 luni, intensificare progresivă, asociere cu redoare matinală de peste 15 minute, ameliorare la mobilizare, iradiere caracteristică a durerii în fese de manieră basculantă [12, 175, 178].

Unii autori susțin că sacroileita este o manifestare obligatorie a SA [1, 20, 35, 66]. Leziunea inițială constă din țesut de granulație subcondral, conținând limfocite, plasmocite, mastocite, macrofage și condrocite. De obicei, cartilajul iliac, mai subțire, este erodat înaintea celui sacrat, care este mai gros. Marginile sclerotice ale articulațiilor erodate neregulat sunt înlocuite gradat de regenerarea fibrocartilajului, și apoi de osificare. În final, articulația poate fi în totalitate anchilozată. Aceste modificări evolutive sunt evidente radiologic, conform unor studii, după 9 ± 6 ani, iar cele ale afectării coloanei vertebrale - după 11 ± 6 ani de durată medie a simptomelor maladiei [72, 121].

Conform datelor literaturii de specialitate, la acești pacienți redoarea matinală apare concomitent cu durerile articulare sau le precede. Durata redorii se prelungește, conform unor autori, până la trei ore, are o cronologie nocturnă și se ameliorează la mobilizare și exerciții fizice. Redoarea matinală poate fi însoțită de limitarea mișcărilor la nivelul lombar al coloanei

vertebrale. Conform studiilor clinice, afectarea coloanei vertebrale are un caracter ascendent, dar unele studii au demonstrat în 5% din cazuri afectări rahidiene semnificative (cervicale descendente și toracale) [15].

La nivelul coloanei vertebrale, leziunea inițială constă din prezența țesutului de granulație la joncțiunea dintre inelul fibros al discului cartilagos și marginea corpului vertebral. Fibrele periferice ale inelului fibros sunt erodate și, în final înlocuite cu țesut osos, formând începutul unei excrescențe osoase, denumite *sindesmofit*, care se dezvoltă apoi prin osificare endocondrală continuă, unind în final corpii vertebrali adiacenți. Progresia ascendentă a acestui proces dă aspectul de „coloană de bambus”, observat radiologic. Alte leziuni ale coloanei vertebrale sunt osteoporoza difuză și erodarea corpurilor vertebrali [2, 169].

Este bine cunoscut faptul că durerea toracică poate fi prima manifestare a bolii sau o succede pe cea lombosacrală. Este mai intensă noaptea, accentuată de tuse, strănut, cu iradiere pe traiectul nervilor intercostali până la nivelul articulațiilor manubriosternale. Ca o particularitate, rudele HLA-B27 pozitive ale spondiliticilor pot prezenta relativ frecvent dureri toracice în absența unor modificări imagistice caracteristice sacroiliace sau vertebrale. Odată cu evoluția spre anchilozarea articulațiilor sternocostale, apare limitarea excursiei cutiei toracice [90, 108].

Afectarea regiunii cervicale a coloanei vertebrale se manifestă prin dureri, redoare la acest nivel și limitarea mișcărilor capului [104, 117].

Progresarea maladiei induce ștergerea lordozei lombare, cifozei dorsale, protractarea capului, cu accentuarea lordozei cervicale. Mișcărilor coloanei vertebrale sunt limitate în plan frontal, sagital și vertical (rotația). Implicațiile inflamatorii la nivelul articulațiilor sacroiliace și articulațiilor vertebrale evoluează spre anchiloză acestora [1, 22, 46]. Unii autori atribuie instalării anchilozei articulațiilor sacroiliace 15-20 de ani de evoluție. O evoluție severă a SA se caracterizează printr-un număr mare de sindesmofite, instalarea mai timpurie a anchilozei cu implicarea mai multor regiuni ale coloanei vertebrale (coloană de bambus) [108, 142, 169]. De asemenea a fost stabilită prezența fracturilor vertebrale - 14% cazuri la o durată a maladiei de peste 42 de ani [90].

Au fost determinate, conform literaturii de specialitate, unele particularități de evoluție a SA la femei. Astfel, pentru sexul feminin este caracteristică o evoluție mai lentă a procesului inflamator în articulații și în coloana vertebrală. Mai rar are loc deformarea coloanei. Mai frecvent sunt afectate articulațiile periferice, atât în perioada de debut, cât și de stare a maladiei. Într-o pondere mai înaltă la femei a fost raportată afectarea regiunii cervicale a coloanei vertebrale și inflamația simfizei [183]. Însă, conform studiului efectuat de Braun și coaut.,

evaluarea statusului funcțional al pacienților cu SA nu a prezentat diferențe în funcție de sex [22, 59].

Debutul SA de tip periferic, conform datelor literaturii de specialitate, se întâlnește în 15-30% de cazuri. Artrita periferică în SA constă în hiperplazia sinovialei, infiltrare limfoidă și formare de panus, fiind absente vilozițiile sinoviale excesive, depozitele de fibrină și aglomerările de plasmocite. Sunt frecvente în SA eroziunile cartilajinoase centrale, datorate proliferării țesutului de granulație subcondral [135].

Afectarea articulațiilor periferice și a entezelor în cadrul SA poate fi o manifestare temporară și poate dispărea odată cu evoluția bolii. Afectarea articulațiilor coxofemorale și humerale bilateral caracterizează debutul timpuriu al bolii [26, 103]. Afectarea timpurie a articulațiilor coxofemorale, după părerea unor savanți, reprezintă un factor de prognostic sever, din cauza evoluției relativ rapide spre anchiloză și invalidizare [46, 102].

Implicarea altor articulații în procesul inflamator are loc mai rar - în 10-15% cazuri. Cu o pondere mai înaltă a fost înregistrată afectarea articulațiilor genunchilor, uneori cu o reacție lichidiană. Articulațiile tibiotarsiene și cele temporomandibulare sunt afectate la 10% din pacienți. Mult mai rară este atingerea articulațiilor mici ale mâinilor [15].

Artrita reactivă se dezvoltă, de obicei, la 1-6 săptămâni după o infecție gastrointestinală (raportul bărbați/femei este de 1:1) sau urogenitală (raportul bărbați/femei = 9:1). La 10% din pacienți boala nu este precedată de o infecție simptomatică [11, 21].

Artritele reactive au multiple forme de expresie a implicării articulare, simptomatologia premonitorie constă în redoare articulară și mialgii. Debutul ARe este, de obicei, acut și se caracterizează prin alterarea stării generale, fatigabilitate și febră. Simptomul patognomic, după datele literaturii de specialitate, este oligoartrita asimetrică preponderent la membrele inferioare, cu afectare prevalentă a genunchilor și a gleznelor [7, 40, 49].

Au fost efectuate studii clinice orientate spre cercetarea implicării articulațiilor periferice și a coloanei vertebrale în artrita reactivă. Astfel, în ARe de etiologie chlamidiană afectarea articulațiilor genunchilor a fost înregistrată în 70% cazuri, afectarea articulațiilor gleznei - în 57% și a articulațiilor radiocarpene - în 35% cazuri [61, 69]. În variantele cronice și grave pot fi implicate articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor, cu manifestări de dactilită, care este înregistrată de unii cercetători în 16% cazuri [105].

Evoluția bolii are o importanță clinică deosebită. Unii autori susțin că în 50% din cazuri se instalează forma cronică sau recurentă a ARe, cu implicarea în proces a articulațiilor sacroiliace și a coloanei vertebrale, în special la pacienții cu anamneză agravată sau la purtătorii antigenului HLA-B27. Deși, 50% din pacienții cu ARe dezvoltă lombalgii, la examenul fizic al

pacienților cu forma acută a bolii sindromul algic este minimal, fiind prezentă doar limitarea flexiei lombare [27, 44]. Pacienții cu patologie severă și cronică a coloanei vertebrale pot prezenta la examenul fizic manifestări similare celor din spondiloartrita anchilozantă. În cazuri de artrite severe, cu evoluție recurentă, interesarea axială devine simptomatică prin dureri toracice, determinate - după părerea savanților - de tendinita mușchilor intercostali sau/și de entezitele costovertebrale [12, 15].

Datele literaturii de specialitate demonstrează implicarea articulațiilor sacroiliace în 14-49% de cazuri, articulațiile coloanei vertebrale – în 12-26% și inflamația tendonului sau ligamentului ce se inserează pe tuberozitatea ischiadică - în 15-30% de cazuri [70, 81, 116].

Durerea din zona călcâiului este cauzată de entezita aponeurozei plantare sau achiliene pe calcaneu, mecanismul patogenic al căreia ar fi activarea celulelor T rezidente la nivelul inserției mușchiului de os de către IL-23, care duce la inflamație locală și remodelare osoasă printr-o varietate de mediatori IL-17, IL-22, TNF (Figura 1.1.). Entezopatiile în ARE, ca și în alte spondiloartropatii, pot fi asociate cu manifestări inflamatorii – durere, tumefiere, parestezii. Ponderea afectării regiunii inserției tendonului Achile și inserției entezei pe tuberozitățile ischiadice, conform părerii unor savanți, constituie 15-30% [99, 124, 155].

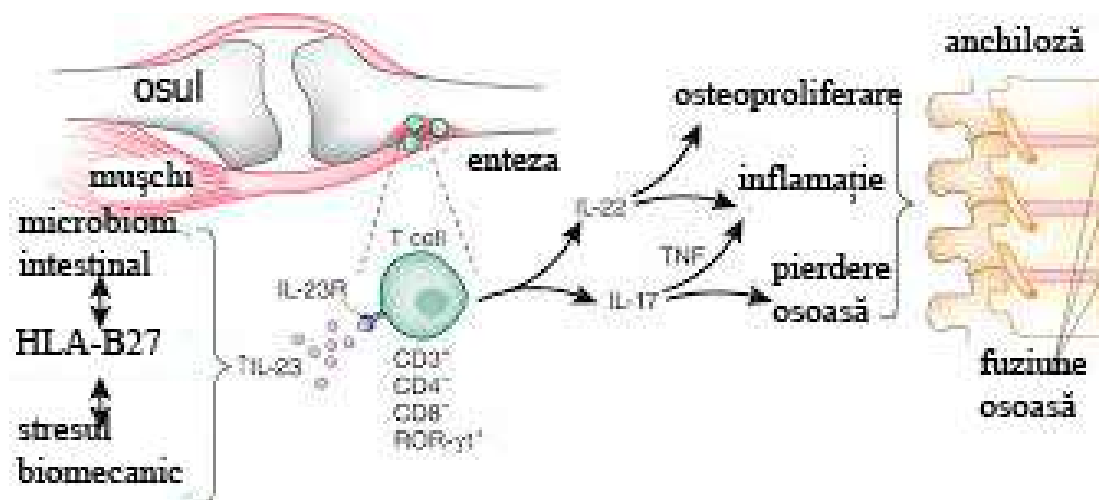


Fig. 1.1. Entezopatia, implicări patogenetice (după Lories R.J., 2012)

Afectarea cutaneo-mucoasă este destul de caracteristică în ARE urogenitale. Unii autori susțin că leziunile cutaneo-mucoase au o evoluție independentă de cea a artritei.

Keratoderma blenoragică este frecvent constatată la 5-30% din pacienții, ce prezintă leziuni hiperkeratozice palmo-plantare.

Balanita cercinată, conform unor studii, se manifestă la 20-40% din pacienți, iar hiperkeratoza unghiilor - la 6-12%. Eritemul nodos poate fi întâlnit, după datele literaturii de specialitate, în ARE urogenitale, dar nu este specific. De asemenea, au fost descrise macule

strălucitoare sau pale pe mucoasa palatului dur și al limbii, pe obraji și buze în 5-10% de cazuri. Unele surse din literatura de specialitate, descriu diferite grade de prostatită la pacienții cu ARe urogenitală, care poate fi depistată în 80% de cazuri [105].

1.8. Evaluarea paraclinică a pacienților cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală

Expresia sindromului imunoinflamator

Explorări biologice cu specificitate pentru spondiloartrita anchilozantă, la momentul actual, nu există. Este utilă determinarea reactanților de fază acută – VSH și proteina C reactivă, ale căror nivele sunt regăsite la 50-75% din spondiliticii cu episoade de activitate a maladiei, deși nu pare a avea o corelație cu activitatea bolii, după părerea mai multor autori, manifestările clinice fiind mult mai fidele [28, 38].

Conform datelor literaturii de specialitate, se înregistrează creșteri ale α 2-globulinelor și nivelurilor serice de IgA [94, 129]. Fosfotaza alcalină cu valori crescute este comună formelor active, severe de boală, în relație cu afectarea matricei osoase în 50% de cazuri. Forme moderate de anemie normocitară pot fi depistate frecvent, mai ales în formele active. Unii autori descriu că în cazul evoluției cronice a SA, 15% din pacienți prezintă anemie normocromă. Examenul lichidului sinovial are un profil inflamator nespecific, deși nu are aport în algoritmul de diagnostic [20].

Testele care definesc inflamația în artrita reactivă sunt modificate în cursul episoadelor de activitate. Se înregistrează VSH accelerat, niveluri crescute de proteina C reactivă, leucocitoză cu neutrofilie, complement seric crescut. Normalizarea valorilor se produce lent în evoluția bolii. Pot persista anemia normocromă și VSH moderat crescut [21].

În evaluarea biologică, un domeniu obligatoriu este probarea artritei cu determinism infecțios. Sunt necesare culturi din secreția uretrală sau vaginală, uroculturi pentru identificarea *Chlamidia trachomatis* și teste serologice în dinamică, care pot identifica riposta imună pentru chlamidia.

Examenul lichidului sinovial, conform datelor literaturii de specialitate, este steril, numărul leucocitelor poate atinge valori până la 50000 în 1 mm³, iar activitatea complementului este crescută sau normală. Sub aspect citologic, lichidul sinovial este irelevant, dar identificarea ADN sau ARN bacteriene prin reacția de polimerizare în lanț confirmă supoziția de diagnostic și elucidează etiologic cazul. Aceste metode sunt însă greu accesibile tehnic și implică costuri mari [11, 22, 27].

1.9. Posibilitățile diagnosticului imagistic

Evaluarea radiologică a pacienților cu SA și ARe forma urogenitală constituie unul dintre reperele de diagnostic indispensabil al afectării articulare. Semnele radiologice evidențiate pe radiografiile-standard ale mâinilor, plantelor, articulațiilor sacroiliace și a coloanei vertebrale servesc drept criteriu pentru stadializarea radiologică și indicele BASRI [20, 46, 61]. Evidențierea leziunilor radiologice timpurii, localizate în spațiul articular, producând îngustarea lui, precum și afectarea structurii osoase, manifestată prin osteoporoză, chisturi și eroziuni osoase caracteristice, marchează o evoluție agresivă a bolii și, de obicei, deja ireversibilă, și constituie ținta evaluărilor radiologice efectuate.

Sacroileita simetrică poate servi drept cheie în diagnosticarea SA și diferențierea ei de alte maladii care pot afecta această articulație – artrita reumatoidă, artrita psoriazică și artrita reactivă. Modificările patologice includ în proces sinovia și aparatul ligamentar. Astfel, modificările inițiale sunt reprezentate de osteoporoza periarticulară, îndeosebi în porțiunile medioinferioare, cu pierderea structurii, prezența eroziunilor superficiale și osteosclerozei centrale a structurilor osoase subcondrale. Drept semn radiologic important al sacroileitei servește vizualizarea slabă a plăcuței osoase subcondrale, ceea ce nu se observă în stările degenerative ale acestei articulații.

Afară de aceasta, se pot determina modificări erozive slab evidențiate ale suprafețelor articulare de origine inflamatorie (entezopatii), iar la radiografie - osteoscleroză bine conturată, ce deformează suprafața articulară, devenind neregulată, franjurată, cu spațiu radiologic articular mărit. Suprafața articulară, până la urmă, devine sclerozată pe tot întinsul, mai ales în ilion. Transformările proliferative în componentele articulare sacroiliace devin mai vizibile atunci când au forma unor punți osoase localizate haotic, ce depășesc suprafața fosei articulare.

Această interpretare a modificărilor patologice în articulațiile sacroiliace concomitente cu SA dovedește că constatările radiografice sunt fundamentale în diagnosticarea timpurie a maladiei [35, 36, 170]. De fapt, diagnosticarea acestei maladii în lipsa determinării radiografice a modificărilor corespunzătoare în articulații este dificilă sau chiar imposibilă. Un rol deosebit în eficacitatea diagnosticului îl joacă calitatea tehnică a imaginii radiologice cu folosirea unor incidente speciale. Trebuie să menționăm că anatomia complicată, suprafețele articulare tuberoase, mai ales la femeile cu sacroileită, necesită aplicarea unor metode suplimentare – scintigrafia, RMN și TC, care permit vizualizarea articulațiilor sacroiliace [72, 35, 177].

Modificări patologice la nivelul vertebrelor toracice pot fi determinate în: porțiunile tranzitive discovertebrale, formațiunile apofizare, articulațiile costovertebrale, aparatul ligamentar al acestor formațiuni, articulațiile atlantoaxiale, cu toate că în porțiunile tranzitive –

toracolombară și lombosacrată – modificări ale coloanei vertebrale pot fi determinate în toate cazurile. Modificările radiologice constatate la trecerea discovertebrală constau în: osteită, sindesmofitoză, eroziuni, densificări discale, osteoporoză și tumefieri discale. Osteita este o expresie frecventă a SA și se constată pe marginea centrală discovertebrală a zonelor de trecere vertebrală. Aceste modificări sunt principala particularitate a SA. Deteriorările erozive vertebrale depind de procesul reproductiv al țesutului osos, care se extinde perpendicular pe marginea discului intervertebral. Formațiunile productive cu orientare verticală, numite sindesmofite, reprezintă modificări directe, de origine patologică, ale inelului fibros discal. Sindesmofitele, de regulă, apar în regiunea de trecere – toracolombară. Până la urmă, sindesmofitele leagă formațiunile discale, unind vertebrele între ele și contopindu-le cu marginile vertebrelor din ambele părți. Chiar și în fazele tardive ale maladiei, caracterul vertical al formațiunilor productive și relațiile lor cu marginile corpurilor vertebrale permit diferențierea lor de osteofitele spinale și de modificările paravertebrale concomitente cu spondilita psoriazică și artrita reactivă, care încep la distanță de la corpurile vertebrale și discurile intervertebrale. În fazele tardive ale SA, sindesmofitele condiționează un contur contopit al coloanei vertebrale – coloană vertebrală „de bambus” [2, 128].

Deteriorările limitate centrale de tipul I sunt însoțite de deplasări intraosoase (nodulii cartilajinoși Schmorli). Apariția lor este condiționată de trei factori: 1) osteoporoza, care duce la micșorarea rezistenței structurii osoase, permițând pătrunderea conținutului discal în corpul vertebral; 2) dereglările apofizare în SA, care reorientează acțiunea liniilor de forță, provocând astfel acțiune traumatizantă asupra interfețelor discurilor; 3) modificările structurii osoase subcondrale, care conduc la slăbirea și deplasarea discurilor (deteriorări granulomatoase, fără schimbări patologice ale cartilajului). Deteriorările limitate discovertebrale periferice de tipul II sunt condiționate de chifoza progresivă senilă, cauzând pierderi degenerative în structurile inelului fibros, cu pătrunderea și substituirea structurilor discale prin țesutul angiofibros, care agravează chifoza senilă și traumatizează suplimentar discurile (nodulii Schmorli). Deteriorările discovertebrale centrale răspândite de tipul III cauzează distrugerea totală a trecerii discovertebrale la două vertebre ale unui segment funcțional; se întâlnesc aproape exclusiv în spondiloartrita anchilozantă.

În articulațiile costovertebrale putem constata eroziuni, scleroză și anchilozarea lor. Deteriorările aparatului ligamentar vertebral se caracterizează prin densificare, osificare și eroziuni subligamentare [58, 124, 147].

Afară de articulațiile scheletului axial, procesul de SA afectează și articulațiile scheletului periferic. Modificările clinice și radiologice la articulația coxofemurală mărturisesc despre

implicarea ei în procesul patologic la pacienții cu SA. Conform unor date recente, afectarea simetrică (73% din cazuri), cu îngustarea spațiului articular (50%), cu osteoporoză (58%), este un fenomen caracteristic pentru această maladie [23, 26].

Pentru ARe este caracteristică artrita asimetrică, cu afectarea predominantă a articulațiilor membrelor inferioare, în primul rând a articulațiilor maleolare, însoțite de atingerea frecventă a articulațiilor metatarsofalangiene, calcaneului, radiocarpene, femurale și a vertebrelor lombare.

Caracteristicile radiologice generale ale implicării în proces a articulațiilor sunt identice cu afectarea concomitentă a articulațiilor în alte spondiloartropatii seronegative și se deosebesc vădit de modificările ce au loc în artrita reumatoidă. Osteoporoza regională și cea periarticulară însoțesc episoadele de acutizare a artritei. Cu timpul, osteoporoza își reduce intensitatea, însă pot fi determinate dereglări ale cartilajului și ale oaselor (fără osteoporoză), cu îngustarea spațiului radiologic articular. Eroziuni ale suprafețelor articulare pot fi constatate în articulațiile periferice și axiale ale scheletului; mai frecvent în articulațiile mici ale plantelor, mâinilor, carpului, genunchilor și sacroiliace. Inițial apar pe marginea suprafețelor articulare. La progresarea procesului, eroziunile implică și structurile osoase subcondrale în porțiunea centrală a suprafeței articulare. Resorbția superficială a suprafeței osului poate apărea și mai jos de bursa inflamată (tendovaginită), mai ales la plantă. Îngroșarea osului este liniară și franjurată în urma modificărilor periostale ale oaselor metacarpene, metatarsiene, interfalangiene, maleolare și ale genunchilor.

Periostita poate să apară fără deteriorări articulare și radiologic nu diferă de osteoartropatia hipertrofică. Anchiloza se constată în articulațiile mici ale plantelor și mâinilor, însă mai rar decât în spondiloartrita anchilozantă și cea psoriazică [1, 12, 147]. De asemenea, în imagine radiologică se poate constata implicarea asimetrică în proces a formațiunilor metatarsofalangiene și interfalangiene în 40-55% din cazuri, însă afectarea acestor articulații ale degetului mare al plantei este cu mult mai frecventă [21]. Trebuie de menționat că aceste articulații sunt afectate și în alte patologii, cum ar fi artritele psoriazică, reumatoidă și guta.

Modificările patologice ale osului calcaneu sunt caracteristice pentru ARe, se întâlnesc în 25-50% din cazuri și pot fi unice sau predominante. Adesea pot fi bilaterale, asociate cu bursita retrocalcaneală cu conținut lichid, care opacifiază spațiul dintre apexul calcaneului și tendonul Achile, făcând dificilă vizualizarea erodărilor calcaneului. Tendonul Achile deseori este îngroșat. Pe suprafața plantară a osului se pot dezvolta hiperostoze, erodări. La 25% din pacienții cu ARe, erodările, modificările proliferative se întâlnesc în alte formațiuni tarsale ale porțiunii mediale a plantei – îngroșarea oaselor (formarea abundentă a structurilor osoase), ca urmare a erodării [7, 58, 78].

Scintigrafia în SA și ARe poate fi aplicată cu scopul de a constata modificările articulațiilor sacroiliace și formațiunilor spinale (sub formă de sacroileită) în fazele timpurii. Comparația vizuală a formațiunilor sacroiliace poate aduce o informație prețioasă în ceea ce privește prezența și răspândirea inflamației intraarticulare, cu toate că analiza cantitativă lasă de dorit. Această analiză poate fi valoroasă în constatarea modificărilor patologice timpurii, mai ales la bolnavii cu radiografie normală sau necalitativă. Însă, în funcție de vârstă și sex, cumulara radiofarmaceuticului nu întotdeauna este uniformă în ambele articulații și sacrum. Avansarea cumulării radionuclizilor în articulațiile spinale și periferice, în enteze se determină la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă, mai ales în fazele active ale procesului. Fracturile acute sau cronice (pseudoartroze) pot cauza cumulara radionuclidului în formațiunile spinale în cantități sporite [11, 69].

Tomografia computerizată se aplică în cazuri dificile de constatare a sacroileitei cu ajutorul radiografiei obișnuite, în cazul rezultatelor contradictorii obținute cu ajutorul scintigrafiei. Însă majoritatea cercetătorilor subliniază că cea mai indicată expertiză este radiografia simplă, iar TC se utilizează în cazul în care radiografiile sunt normale sau dubioase. TC poate fi folosită în determinarea fracturilor spinale, diverticulilor tecali, instabilității atlantoaxiale, modificărilor manubriosternale, costovertebrale.

Rezonanța magnetică permite vizualizarea eroziunilor osoase și cartilaginoase. După părerea unor autori, ea este o metodă superioară TC și permite diagnosticarea sacroileitei în fazele incipiente. Afară de aceasta, vizualizează perfect diverticuli arahnoidali cu conținutul lor lichid. Metoda este deosebit de informativă în constatarea particularităților caracteristice ale spondilitei infecțioase [22, 96, 129].

Anume aceste posibilități indispensabile ale examenului imagistic dictează necesitatea evaluării tuturor pacienților pentru stabilirea corectă și timpurie a diagnosticului specific

1.10. Impactul asupra calității vieții pacienților cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală prin expresia chestionarului SF-36

Calitatea vieții în raport cu sănătatea este consecința directă a bolii și a tratamentului asupra percepției pacientului privind capacitatea sa de a avea o viață deplină și utilă. Prin natura ei, calitatea vieții are o valență multidimensională și subiectivă, bazându-se pe experiența persoanei. Calitatea vieții în relație cu sănătatea cuprinde mai multe elemente, precum: simptomele, funcția fizică, munca și rolul funcțional, interacțiunile sociale, starea psihologică și efectele secundare ale tratamentului [5, 153]. Conceptele mai noi includ printre aceste domenii și costurile financiare ale bolii [14].

Evaluarea calității vieții este efectuată de pacienți de obicei pe baza unor chestionare validate. În literatura de specialitate sunt prezentate date despre cercetarea calității vieții pacienților cu SA și ARe folosind diverse chestionare de evaluare a calității vieții, cum ar fi HRQOL (Health-Related Quality of Life), EuroQol (European Quality of Life Questionnaire), HAQ-S (Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthritis) și SF-36 (Short Form 36) [163, 166].

Chestionarul Short Form 36 (SF-36) este un instrument generic de măsurare a stării de sănătate, dezvoltat și testat de New England Medical Center în cadrul Medical Outcomes Study, care utilizează opt scale: funcția fizică, funcția socială, limitarea rolului (de cauză fizică și emoțională), sănătatea mentală, energia, durerea somatică, starea generală de sănătate. Acest model are trei niveluri: 36 de itemi, 8 scale care agregă itemii și 2 concepte generice care agregă scalele [153]. În studiu nostru, am optat să aplicăm chestionarul SF-36 scurt în vederea evaluării globale a stării de sănătate a pacienților cu SA și ARe cu afectări oculare, care ia în considerație toate domeniile mai sus menționate. Astfel, ne-am propus să realizăm unele corelații între domeniile implicate în chestionarul SF-36 și clinica afectărilor articulare și oculare.

1.11. Concluzii la capitolul 1

În pofida cunoștințelor existente astăzi, rămâne neelucidată problema influenței și corelării factorilor etiopatogenetici cu afectările articulare, extraarticulare și, în special, cu cele oculare. Însă prin prisma tuturor succeselor obținute în aprecierea rolului factorilor genetici în etiologia SA și ARe urogenitale, până azi nu se cunoaște impactul lor, în special al antigenului HLA-B27 în afectările sistemice din cadrul acestor patologii, și anume al alterărilor oftalmologice. Încă nu se cunoaște exact impactul procesului autoimun și imunopatologic sistemic din SA și ARe urogenitală asupra dereglărilor oftalmologice. Rămâne neclar rolul altor imunoglobuline decât IgA în mecanismul menținerii afectărilor oculare și expresiei gravității lor. De asemenea, nu a fost apreciat impactul activității sindromului inflamator articular sistemic și al CIC implicați în procesul autoimun sistemic.

În acest context, una dintre probleme este determinarea existenței sau lipsei unor particularități în statusul imun al pacienților cu SA și ARe, care nu sunt deocamdată elucidate pe deplin. Astfel, este nevoie de o abordare complexă a tuturor aspectelor etiopatogenetice și clinico-evolutive ale bolii. Sunt necesare studii și cercetări suplimentare pentru identificarea mai amplă a instrumentelor de evaluare a maladiilor, care ar depista cele mai mici diferențe clinice importante.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristicile clinice ale lotului de studiu

Pentru realizarea studiului și atingerea obiectivelor propuse, a fost selectat un lot de 144 de pacienți cu SASN care corespundeau criteriilor pentru spondiloartropatii seronegative ale lui Amor (Anexa 1); diagnosticul a fost considerat cert dacă acumula un scor de peste 6 puncte. Dintre acești pacienți, 72 au fost cu diagnosticul de spondiloartrită anchilozantă, care corespundeau criteriilor New York modificate (1984) (Anexa 2), și un lot de 72 de pacienți cu artrită reactivă urogenitală, care corespundeau criteriilor lui Sieper și Braun (1999) (Anexa 3).

Pacienții s-au aflat la tratament în secția de reumatologie a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” din mun. Chișinău (USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra, Medicină Internă, Facultatea de rezidențiat și secundariat clinic) pe parcursul anilor 2006-2009. Toți pacienții au fost examinați consecutiv pe măsura internării în secția specializată. Fiecare bolnav a fost examinat conform unui chestionar, care a inclus întrebări referitor la modul de viață, prezența factorilor de risc, anamneza ereditară, durata maladiei, starea subiectivă și obiectivă a pacientului. Având unul dintre criteriile de includere în studiu afectarea oculară, toți pacienții au fost supuși examenului oftalmologic în secția de oftalmologie a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” Catedra Oftalmologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, conform căruia au fost repartizați în lotul cu afectări oculare și în cel fără afectări oculare în cadrul SASN.

Repartiția pacienților. Studiul a fost efectuat pe un grup de 144 de pacienți, dintre care: grupul I a fost constituit din pacienții cu spondiloartrita anchilozantă și grupul II – pacienții cu artrită reactivă urogenitală (Tabelul 2.1.). Având ca obiective relevarea particularităților de evoluție clinice și paraclinice, dar și determinarea tipurilor de afectări oculare, pacienții cu SA și ARe urogenitală au fost separați în conformitate cu rezultatul examenului oftalmologic în: lotul 1A - 52 de pacienți cu SA și afectări oculare și lotul 1B (martor) - 20 de pacienți cu SA fără manifestări oculare. Respectiv, pacienții cu ARe urogenitală au fost repartizați în lotul 2A în număr de 52 (cei cu ARe urogenitală cu afectări oculare) și lotul 2B – 20 de pacienți (cei cu ARe urogenitală fără afectări oculare) (Figura 2.1.).

Criteriile de includere în studiu

- Diagnosticul cert de spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală, conform criteriilor aprobate.
- Vârsta de 18-65 ani.
- Prezența afectării oculare pentru loturile 1A și 2A.
- Acordul pacientului de a participa în studiu.

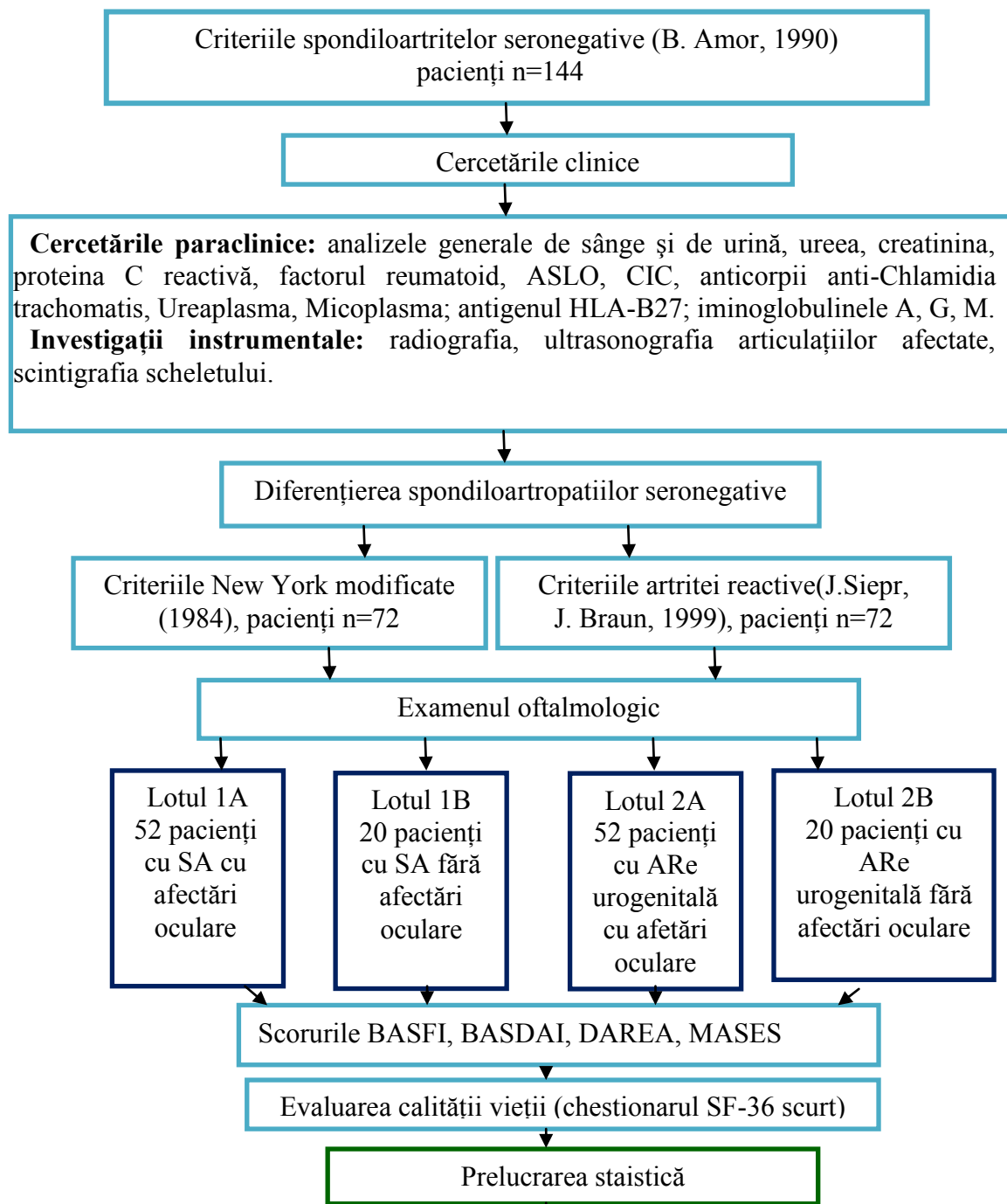
Criteriile de excludere

- Vârsta mai mică de 18 ani și mai mare de 65 ani
- Patologii concomitente severe:
 - diabetu zaharat
 - hepatită cronică decompensată
 - ciroza hepatică
 - Patologii autoimune altele decât SASN
 - Patologii cardiovasculare sub- sau decompensate
 - Afectări oculare de altă etiologie
 - Maladii oncologice.

Tabelul 2.1. Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu

Caracteristici	Grupul general n=144
Femei/bărbați, n	41/103
Vârsta medie, ani±ES	42,3±1,83
Vârsta la debut, ani±ES	29,7±1,25
Durata bolii, luni±ES	152,12±20,3
Caracteristici	Grupul I. Spondiloartrita anchilozantă n=72
Femei/bărbați, n	17/55
Vârsta medie, luni±ES	43,7±1,64
Vârsta la debut, ani±ES	28,5±1,1
Durata bolii, luni±ES	183,5±1,1
Caracteristici	Grupul II. Artrita reactivă urogenitală n=72
Femei/bărbați, n	24/48
Vârsta medie, luni±ES	41,04±2,03
Vârsta la debut, ani±ES	30,9±1,34
Durata bolii, luni±ES	120,5±21,2

Potrivit datelor din tabelul 1, subiecții din grupurile studiate au fost comparabili după vârsta medie, vârsta de debut și durata bolii ($p < 0,05$).



1. Au fost determinate particularitățile clinice ale spondiloartritei anchilozante și artritei reactive urogenitale asociate cu alterări oculare și au fost stabilite tipurile de afectări oculare.
2. Au fost stabilite aspectele radiologice a afectărilor articulare la pacienții cu SA și ARe urogenitală cu manifestări oculare.
3. Au fost constatate dereglările imunopatologice la pacienții cu SA și ARe urogenitală asociate cu afectare oculară, Au fost cercetați indicii imunologici: Imunoglobulinele A, G, M și antigenul HLA-B27.
4. A fost evaluată calitatea vieții pacienților cu SA și ARe urogenitală cu manifestări oculare.
5. Au fost stabilite unele interrelații între afectările oculare cu manifestările articulare și extraarticulare. A fost determinat impactul acestora asupra calității vieții pacienților cu SA și ARe urogenitală.

Fig. 2.1. Designul studiului

2.2. Programe și metode de examinare

Pentru a determina particularitățile evolutive ale SA și ARe urogenitale cu manifestări oculare, pacienții au fost supuși unui program amplu de examinare clinică și paraclinică conform unui design de studiu prealabil stabilit.

Caracteristicile clinice generale ale subiecților din lotul de studiu au fost determinate conform indicilor de studiu, care au inclus:

- Particularitățile clinice - caracteristica sindromului articular și aprecierea gradelor de dereglare a funcției articulare (examinarea detaliată a acestora va fi descrisă mai jos).
- Explorări paraclinice: examenul general al sângelui și urinei, transaminazelor, ureei, creatininei; proteinei C reactive.
- Explorări imunologice: clasele imunoglobulinelor IgA, IgM, IgG; CIC; factorul reumatoid.
- Depistarea agentului cauzal: reacția de polimerizare în lanț și examenul serologic (ELISA)
- Antigenul HLA-B27.
- Investigații instrumentale: radiografia și, la necesitate, tomografia computerizată a articulațiilor afectate, scintigrafia scheletică, USG organelor abdominale, ECG, ECHO CG, spirografia, MRG toracelui.

Evaluarea sindromului articular și a activității bolii

Sindromul articular a fost determinat prin evaluarea a 44 de articulații (Anexa 12) și a inclus numărul articulațiilor dureroase (NAD), numărul articulațiilor tumefiate (NAT), prezența redorii matinale articulare, afectarea funcțională, radiografia articulară (Anexa 5) și ecografia articulațiilor afectate.

Activitatea spondiloartritei anchilozante a fost evaluată prin calcularea scorului chestionarului BASDAI, care constă în evaluarea: fatigabilității, durerii axiale, durerii periferice, redorii și entezopatiei apreciate după scara vizuală analogică de la 0 la 10. Conform majorității specialiștilor internaționali, maladia se consideră activă la un scor BASDAI >4 (Anexa 9).

Activitatea ARe urogenitale a fost evaluată prin chestionarul DAREA (Anexa 8) [89]. Indicii care au fost incluși în calcularea scorului de activitate a maladiei au fost: numărul de articulații tumefiate, numărul de articulații dureroase, aprecierea gradului durerii și aprecierea stării globale de către pacient (SVA), valoarea proteinei C reactive (mg/dl). Scorul DAREA se calculează sumând valorile la toți cei cinci indici. Interpretarea: scorul minim – 0; scorul maxim – 24; cu cât scorul este mai mare, cu atât gradul activității bolii este mai exprimat.

Alterarea capacității funcționale

Alterarea capacității funcționale a pacienților cu SA și ARe a fost stabilită conform unui clasament elaborat de Steinbrocker O. (1949) după clasa funcțională (CF):

- CF I: funcție articulară adecvată, care nu afectează abilitățile profesionale;
- CF II: funcție articulară normală, cu excepția durerii și a redorii matinale tranzitorii la nivelul unei sau mai multor articulații;
- CF III: mobilitate articulară compromisă, care încadrează doar o mică parte dintre ocupațiile casnice și autoservirea;
- CF IV: infirmitate importantă - bolnavul este imobilizat la pat sau în fotoliu, nu se poate ocupa de propria îngrijire sau o face cu mare dificultate.

Pentru aprecierea incapacității funcționale la nivelul coloanei vertebrale fiecare pacient a completat chestionarul BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (Anexa 7) [86], care prevede 10 întrebări ce caracterizează abilitățile mișcărilor în coloana vertebrală, care se apreciază după scara vizuală analogică de la 0 la 10. Aprecierea este efectuată prin: 0 – fără dificultăți, 10 - imposibil de efectuat și rezultatul se obține prin media sumei totale de puncte.

Tabelul 2.2. Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu conform alterării capacității funcționale articulare

Insuficiența funcțională articulară	Grupul I Spondiloartrita anchilozantă, n=52	Grupul II Artrita reactivă urogenitală, n=52
Clasa funcțională I, n(%)	4 (7,69)	6 (11,5)
Clasa funcțională II, n(%)	8 (15,38)	31 (59,61)
Clasa funcțională III, n(%)	22 (42,3)	10 (19,2)
Clasa funcțională IV, n(%)	18 (34,6)	5 (9,6)

Pentru a obiectiviza consecințele funcționale ale spondiloartritei anchilozante și stabilirea corelațiilor cu indicii paraclinici, a fost evaluată mobilitatea coloanei vertebrale după următorii **indici metrologici**:

- Testul lui Schober - apreciază mobilitatea coloanei vertebrale lombare în flexie. Se efectuează marcând cu un dermograf vârful apofizei spinose L5 și un punct situat la 10 cm cranial față de aceasta. În flexia trunchiului cele două puncte se distanțează la 15 cm. În SA distanța scade sub 12 cm.
- Distanța degete-sol testează aceeași limitare a flexiei lombare în plan sagital.
- Măsurarea expansiunii inspiratorii a cutiei toracice permite evaluarea implicării articulațiilor mici ale cutiei toracice. Se apreciază diferența de perimetru dintre expirația completă și inspirația profundă cu ajutorul bandei centimetrice plasate la nivelul spațiului 5 intercostal; în SA este < 2,5 cm.

- Distanța occiput - perete măsoară gradul de protractare a capului. Un pacient cu SA cu afectarea regiunii cervicale nu poate atinge peretele cu occiputul atunci când are spatele și fesele lipite de perete.
- Distanța menton - stern testează mobilitatea segmentului cervical al coloanei în plan sagital. Varianta în flexie maximală trebuie să aducă mentonul în contact cu manubriul sternal. Orice distanță între aceste două repere semnaleză un deficit de flexie a capului. Pentru evaluarea entezitelor a fost folosit indicele MASES (Anexa 4).

Identificarea infecției-trigger în cadrul artritei reactive

Chlamidiile, Micoplasmele și Ureaplasmele au fost detectate prin testul reacției de polimerizare în lanț și prin examenul serologic – aprecierea anticorpilor specifici formați în procesul răspunsului imun față de *Chlamidia trachomatis* (reacția de imunofluorescență r-ELISA). Diagnosticul de ARe urogenitală se stabilește la un titru de anticorpi anti-chlamidia trachomatis de 1:32 și mai mult. Metodele serologice de determinare a agentului trigger permite atât evitarea rezultatului fals pozitiv al metodelor directe, cât și aprecierea stadiului și caracterului evolutiv al maladiei.

Anticorpicii se referă la trei clase de imunoglobuline: M, G și A. Depistarea anticorpilor din aceste trei clase de imunoglobuline are loc la perioade diferite de la declanșarea răspunsului imun și depinde de modalitatea de infectare (primară sau reinfecție). În cazul infecției primare, apar anticorpicii clasei M, ulterior – G și în final – IgA. Răspunsul imun în caz de reinfecție se caracterizează prin creșterea titrelor de anticorpi ai claselor G și A și practic prin lipsa anticorpilor de tip M. Astfel, în cazul infecției acute la pacienți se determină anticorpicii clasei M sau sporirea/scăderea rapidă a titrelor de anticorpi ai claselor G și A. Și invers, în cazul infecțiilor cronice se determină anticorpicii claselor G și A, titrele cărora nu se schimbă timp îndelungat. La pacienții cu evoluție asimptomatică a maladiei, prezența anticorpilor clasei A în titre joase exprimă persistența microorganismului. Dacă pe parcursul mai multor săptămâni se determină titre joase ale anticorpilor clasei G, este vorba de o infecție chlamidiană cronică.

Determinarea configurației antigenice a HLA-B27. Pentru diagnosticarea antigenilor HLA prin testul de limfocitotoxicitate au fost folosite plăcile de microtitrare cu serul anti-HLA aplicat în godeuri. Principiul testului este bazat pe faptul că serurile anti-HLA reacționează cu antigenii limfocitari corespunzători. Adăugarea complementului modifică membrana celulară a limfocitelor, astfel încât eozina poate pătrunde în celule, modificându-le culoarea (reacție pozitivă). Limfocitele care nu reacționează nu se colorează (reacție negativă).

Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor A, M, G a fost efectuată după metoda imunodifuziei simple bidimensionale (Mancini 1964).

Determinarea complexurilor imune circulante (CIC). Principiul metodei de examinare a cantității CIC constă în precipitarea selectivă a complexurilor antigen-anticorp în polietilenglicol de 3,75%, cu apreciere fotometrică ulterioară a densității precipitantului.

Examenul radiologic articular al pacienților

Au fost examinate radiologic articulațiile sacroiliace, ale coloanei vertebrale, MTF și cele afectate la toți cei 144 de pacienți evaluați pentru determinarea semnelor radiologice de afectare articulară (îngustarea spațiului articular, osteoporoză epifizară, prezența și numărul eroziunilor, anchilozii, deformării articulare și osteolizei). Afectarea structurală a articulațiilor periferice a fost evaluată conform criteriilor propuse de Steinbroker O. (1949), cu aprecierea a 4 stadii radiologice (Anexa 5).

Pentru gradarea modificărilor radiologice din afectarea coloanei vertebrale a fost aplicat scorul BASRI (Bath Ankylosing Radiology Index) (Anexa 6).

În scopul determinării regiunilor articulare prioritar afectate prin proces inflamator activ, determinării afectării axiale sau periferice, precum și pentru concretizarea diagnosticului s-a efectuat tomografia computerizată și scintigrafia scheletică. Ultima a fost realizată în regim corp integru cu preparatul radiofarmaceutic Tc-99m (doza uzuală 600,0 MBq, doza de iradiere 60,0 mSv) în gama-camera „Diacam-Siemens”.

Evaluarea calității vieții. Pentru evaluarea calității vieții a fost utilizat chestionarul SF-36 scurt, completat individual de fiecare pacient cu SA și ARE urogenitală din studiu (Anexa 12).

2.3. Metode de evaluare statistică a rezultatelor obținute

Având în vedere prezența în examenul statistic a grupurilor cu mai multe tipuri de variabile (nominale și scalare), au fost aplicate trei variante de prelucrare statistică corelativă [42]:

1. Dacă ambele variabile corespundeau tipului nominal, atunci a fost calculat tabelul frecvenței distribuțiilor comune, fiind verificat cu ajutorul criteriului χ^2 .
2. Dacă una dintre variabile corespundea tipului nominal, iar alta tipului scalar, după datele variabilei de tip nominal grupul a fost separat în subgrupuri cu cercetarea inițială a valorilor tip scalar după metoda Student și cu analiza dispersiei.
3. Dacă ambele variabile corespundeau tipului scalar, deci inițial au fost determinate valorile medii, în calitate de analiză statistică a fost cercetat cum modificarea unei valori medii influențează modificarea altei valori medii – această dependență se descrie prin coeficientul de corelare (r).

Datele obținute în urma investigațiilor de program au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Gradul de concludență a relațiilor dintre parametrii evaluați a fost estimat prin coeficientul de corelație r .

Coeficientul corelării valorilor x și y se determină prin formula expusă în Figura 2.2.

$$r(x, y) = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}} \quad (2.2)$$

Coeficientul corelării demonstrează puterea și direcția dependenței liniare a două valori, el se află în limitele -1 și +1 și corespunde valorilor -1 sau +1 doar în cazul în care x și y au dependență liniară, adică pentru unele constante a și b se aplică ecuația $y = (a + b) x$. În cazul în care constanta b este pozitivă coeficientul este egal cu +1 și -1 când este negativă. Astfel, valorile r de 0,3-0,4 se consideră o corelație slabă; valorile situate în intervalul 0,3-0,7 atestă o corelație medie; cele de peste 0,7 - o corelație semnificativă. Corelațiile statistice dintre parametrii calitativi au fost redată prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și a coloanelor s-a folosit criteriul KSP² (χ^2). Concluziile diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați în diferite loturi a fost determinată folosind criteriul t-Student. Pentru valorile nonparametrice au fost calculați coeficienții de corelare nonparametrică Spearman, Kendall tau, Gamma.

Analiza Box-Plot permite reprezentarea grafică a repartiției valorilor maxime – minime, mediei aritmetice și a deviației-standard pentru fiecare variabilă.

Analiza regresională se bazează pe analiza corelațională, dar spre deosebire de aceasta indică nu doar gradul de dependență și orientarea dintre factori, ci și ecuația matematică a acestor relații, ceea ce are o importanță predictivă pentru medicul-clinician.

Analiza factorială corelațională ANOVA stabilește gradul de interacțiune între factori și ponderea procentuală a diferiților factori (independenți) în sursa de variație a altui factor (dependent). Acest test are avantajul că poate compara în același timp valorile mai multor loturi, pe când testul Student nu poate face acest lucru. Măsurătorile se fac deci pe mai multe loturi pe care dorim să le comparăm din punctul de vedere al valorilor și interdependenței lor.

Datele au fost prelucrate statistic în pachetul de soft STATISTICA 7,0.

3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE ALE SPONDILOARTRITEI ANCHILOZANTE CU MANIFESTĂRI OCULARE

3.1. Particularitățile comparative de debut ale spondiloartritei anchilozante

În cadrul medicinei contemporane, un rol important îl joacă diagnosticul timpuriu, ceea ce pentru reumatologie este un deziderat important [167]. Având în vedere faptul că diagnosticul timpuriu determină un tratament adecvat administrat în perioada inițială a bolii, aceasta va permite evitarea evoluției nefavorabile a SA spre anchiloză, va determina o scădere considerabilă a invalidizării timpurii a populației suferinde de această maladie gravă. Astfel, analiza amănunțită a particularităților de debut va permite depistarea temporanee a acestei boli. Totodată, analiza expresiei manifestărilor sistemice, cum ar fi afectările oculare, va duce la triajul adecvat al pacienților și la reducerea riscului de scădere a acuității vizuale [6].

Caracteristicile generale ale pacienților din loturile de studiu care demonstrează comparabilitatea lor sunt redate în Tabelul 3.1. Vârsta medie a pacienților cu manifestări oculare în cadrul SA a constituit $44,2 \pm 1,43$ ani, comparativ cu cei fără manifestări oculare în SA - $43,20 \pm 1,85$ ani, ceea ce nu a prezentat diferențe statistice semnificative ($p > 0,05$). Conform datelor din tabel, în ambele loturi de studiu s-a observat o predominare a sexului masculin ($p < 0,05$), astfel raportul numărului de femei/bărbați în grupul 1A a fost de 13/39, iar în grupul 1B - de 4/16, ceea ce corespunde cu rezultatele recentelor studii efectuate în cadrul altor etnii [19, 74].

Analizând durata bolii, a fost constatat că în lotul 1A 44,23% de pacienți au avut o durată a bolii de peste 241 de luni, 28,85% au avut o durată cuprinsă între 121 și 240 de luni și 17,31% - între 13 și 60 de luni. Respectiv, în grupul 1B 30% de pacienți au avut o durată a bolii de peste 241 de luni, 35% - între 121 și 240 de luni și 25% - 13-60 de luni. Pacienții cu SA în asocieră cu manifestări oculare au avut o durată a bolii mai mare, media fiind de $198,69 \pm 16,46$ luni, comparativ cu cea a pacienților grupului 1B de studiu - $168,6 \pm 22,59$ luni, cu o diferență statistic semnificativă ($p < 0,01$). Pe lângă aceasta, în lotul 1A a predominat statistic semnificativ numărul pacienților încadrați în grupurile cu durata maladiei mai mare de 241 luni: 23 (44,23%) versus lotul 1B cu 6 (30%) ($p < 0,05$). După părerea noastră, aceasta se explică prin faptul prezenței afectărilor sistemice, manifestate prin afectare oculară din cauza persistării îndelungate a procesului inflamator autoimun, care în timp capătă caracter sistemic de tip cronic.

Conform datelor literaturii de specialitate, boala debutează cel mai adesea în decada a 2-ua sau a 3-ia de viață, dar o concluzie comună a studiilor este intervalul de vârstă de 15-40 ani [15]. Debutul spondiloartritei anchilozante este deseori dificil de diagnosticat, manifestându-se prin forme de debut osteo articular, extraarticular sau prin combinarea acestora.

Tabelul 3.1. Caracteristicile generale ale pacienților cu spondiloartrită anchilozantă

Date generale		Lotul 1A n=52	Lotul 1B n=20	p
Sexul, n(%)	Feminin	13 (25)	4 (20)	<0,05
	Masculin	39 (75)	16 (80)	
Vârsta, ani (M±ES)		44,26±1,43	43,20±1,85	>0,05
Grupuri de vârstă, ani, n (%)				
18-30		6 (11,54)	2 (10)	>0,05
31-40		10 (19,23)	4 (20)	>0,05
41-50		19 (36,54)	10 (50)	<0,01
>51		17 (32,69)	4 (20)	<0,05
Vârsta la debutul SA, ani (M±ES)		27,76±0,94	29,25±1,39	>0,05
Vârsta la debut articular, ani (M±ES)		28,09±0,94	29,25±1,39	>0,05
Vârsta la debut ocular, ani (M±ES)		35,67±1,13	-	-
Durata bolii, luni (M±ES)		198,69±16,46	168,6±22,59	<0,01
Grupuri de vârstă a debutului SA, ani, n (%)				
18-30		36 (69,23)	11 (55)	<0,05
31-40		16 (30,77)	9 (45)	<0,05
41-50		0	0	-
>51		0	0	-
Grupuri de durată a bolii, luni, n (%)				
<12		0	0	-
13-60		9 (17,31)	5 (25)	>0,05
61-120		5 (9,62)	2 (10)	>0,05
121-240		15 (28,85)	7 (35)	>0,05
>241		23 (44,23)	6 (30)	<0,05

Analiza datelor anamnestice a pacienților cu SA cu manifestări oculare a relevat un debut al maladiei la o medie de vârstă de 27,76±0,94 ani și de 29,25±1,39 ani ($p>0,05$) la pacienții cu SA fără manifestări oculare (Figura 3.1.). Repartizarea pacienților pe grupuri de vârstă a debutului SA a stabilit că maladia a debutat mai frecvent în limitele de vârstă între 18 și 30 de ani în ambele loturi de studiu. Debutul maladiei în această perioadă de vârstă a predominat la pacienții din lotul 1A fiind de 69,23%, pe când la pacienții din lotul 1B boala a debutat în această perioadă de vârstă la 55% din pacienți ($p<0,05$). O altă situație a fost determinată pentru limitele de vârstă cuprinse între 31 și 40 de ani – boala a debutat la 30,77% de pacienți cu SA cu

manifestări oculare și la 45% de pacienții din lotul 1B de studiu, având o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$). În literatura de specialitate sunt descrise cazuri rare de debut tardiv după 50 de ani, în studiu nu au fost înregistrate date de debut al maladiei după vârsta de 41 de ani.

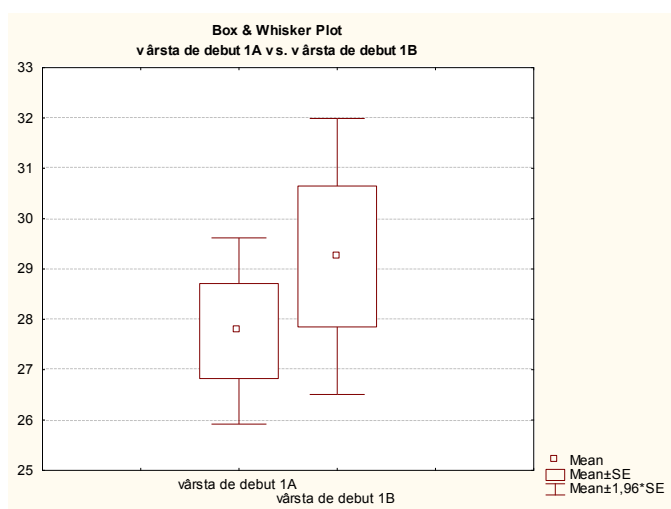


Fig. 3.1. Reprezentarea grafică a vârstei de debut la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă

Spondiloartrita anchilozantă, conform datelor literaturii de specialitate, poate prezenta mai multe forme de debut. Unele din cele mai frecvente acuze la debutul maladiei înregistrate la majoritatea pacienților din studiul nostru au fost redoarea matinală și durerea lombosacrată. Se consideră că redoarea matinală este un semn timpuriu al bolii, deseori însoțind sau precedând durerea lombară.

În studiul dat, 76,9% din pacienții cu SA și manifestări oculare au prezentat un debut al maladiei de tip central prin redoare matinală, dintre aceștia 85% au acuzat lombosacralgii. Debutul de tip central la pacienții cu SA fără manifestări oculare a fost stabilit la 80% de bolnavi, dintre care 81,2% au acuzat dureri la nivelul lombosacrat al coloanei vertebrale, fără diferență statistic semnificativă între loturi ($p > 0,05$). Implicarea regiunilor toracală și cervicală la debutul spondiloartritei anchilozante s-a dovedit a fi într-un procent mai mic, astfel, dureri la nivelul toracic al coloanei vertebrale au prezentat 17,5% din pacienți cu SA cu manifestări oculare și 18,7% cu SA fără afectări oculare ($p > 0,05$). Dureri la nivelul regiunii cervicale a coloanei vertebrale la debutul bolii au acuzat numai 5,7% din pacienții din lotul 1A de studiu.

De asemenea, a fost stabilit debutul de tip periferic al SA alcătuind 17,3% în lotul 1A versus 20% în lotul 1B, fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$). Dintre pacienții care au avut manifestări periferice la debutul SA, artralgiile au acuzat 22,2% și talalgie – 33,3% de pacienți cu SA cu afectări oculare. La cei din lotul-martor manifestările periferice au fost exprimate prin entezopatii în 10% de cazuri, fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Paralel, la pacienții din lotul 1A a fost determinat un debut prin manifestări oculare ce a precedat sindromul articular (5,7% pacienți), ceea ce a corespuns cu datele literaturii de specialitate [92].

Analiza datelor anamnestice ne-a permis să determinăm afectarea entezelor în perioada de debut al spondiloartritei anchilozante. În studiul dat, entezopatiile exprimate prin talalgie au fost determinate în ambele loturi, dar fără diferență statistic semnificativă (lotul 1A – 33,3%, grupul 1B – 10%; $p > 0,05$). Totuși o pondere mai înaltă a fost înregistrată la pacienții cu SA cu manifestări oculare.

Durere și/sau redoare la nivelul articulațiilor periferice în perioada de debut al SA au acuzat 22,2% de pacienți cu SA cu manifestări oculare versus 10% din lotul-martor.

Tabelul 3.2 Manifestările clinice în perioada de debut a spondiloartritei anchilozante

Debutul	Acuzele	Lotul 1A, n=52	debutul	Lotul 1B, n=20	p
Central n=40	Redoare matinală, n(%)	40 (76,9)	Central n=16	16 (80)	>0,05
	Lombo-sacralgii, n(%)	34 (85)		13 (81,2)	>0,05
	Dorsalgii, n(%)	7 (17,3)		3 (18,7)	>0,05
	cervicalgii, n(%)	2 (5)		-	-
Periferic n=9	artralgii, n(%)	2 (22,2)	Periferic n=4	2 (10)	>0,05
	entezopatii, n(%)	3 (33,3)		2 (10)	>0,05
Ocular, n=3	Durere/hiperemie oculară, n(%)	3 (5,7)	-	-	-

Vârsta medie la debutul maladiei prin manifestări articulare a fost de $28,09 \pm 0,94$ ani în grupul 1A de studiu și de $29,25 \pm 1,39$ ($p > 0,05$) la pacienții lotului 1B de studiu.

Prin analiza corelațională după metoda Pearson a fost stabilită o corelație între sexul feminin și afectarea regiunii cervicale a coloanei vertebrale în perioada de debut a SA ($r=0,44$; $p < 0,05$). De asemenea, vârsta la debutul SA a avut o dependență indirectă cu afectarea articulațiilor periferice la debutul SA ($r=-0,50$; $p < 0,05$). Paralel, prin metoda corelațională nonparametrică Gama, a fost stabilită o dependență directă a afectării entezelor la debutul maladiei cu intensitatea durerii SVA ($RR=0,82$; $p < 0,05$) și cu redoarea matinală ($RR=0,38$; $p < 0,05$).

Antigenul HLA-B27 a avut o corelație directă semnificativă cu numărul articulațiilor dureroase ($RR=0,76$; $p < 0,05$). Astfel, prezența antigenului HLA-B27 a determinat un număr mai mare de articulații dureroase în cadrul spondiloartritei anchilozante asociată cu afectări oculare.

La pacienții cu SA fără afectări oculare a fost constatat un indice de corelație direct între talalgia la debutul SA și lombalgia ($r=0,46$; $p < 0,05$), și redoarea matinală ($r=0,69$; $p < 0,05$).

Cercetările din ultimii ani în domeniile geneticii, biologiei moleculare au înregistrat un progres substanțial în elucidarea etiopatogeniei SA. Factorii care ar iniția și ar menține procesul inflamator din cadrul SA au fost studiați de savanți pe parcursul anilor, dar până în prezent nu sunt încă definitiv formulați. Actualmente, spondiloartrita anchilozantă se consideră o maladie plurifactorială, ce implică factori genetici, imunologici și infecțioși [63, 118].

Conform datelor obținute în studiu, a fost constatat că așa factori ca naționalitatea, starea socială, studiile, locul de trai (zona rurală sau urbană) nu au avut un impact semnificativ asupra evoluției spondiloartritei anchilozante.

Prin evaluarea datelor anamnezei ereditare (Tabelul 3.3.) a fost constatat că 61,53% din pacienții lotului 1A și 50% din lotul 1B au avut o anamneză eredocolaterală necunoscută.

Tabelul 3.3. Anamneza factorilor declanșatori ai spondiloartritei anchilozante

Indicii evaluați	Lotul 1A n=52	Lotul 1B n=20	p
Ereditate neagravată, n (%)	7 (13,46)	6 (30)	>0,05
Ereditate necunoscută, n (%)	32 (61,53)	10 (50)	>0,05
SASN la rudele gr.I, n (%)	11 (21,1)	4 (20)	>0,05
SASN la rudele gr.II, n (%)	2 (3,84)	0	>0,05
Ag HLA-B27, (%)	93,3	90	>0,05
Posttraumatică, n (%)	4 (7,69)	1 (5)	>0,05
Stres fizic, n (%)	10 (19,23)	4 (20)	>0,05
IRVA, n (%)	16 (30,7)	6 (30)	>0,05
Expuneri îndelungate la frig, n(%)	22 (42,3)	9 (45)	>0,05

Conform rezultatelor cercetării datelor anamnestice, a fost determinat că 21,1% de pacienți cu SA cu manifestări oculare și 20% din lotul-martor au menționat prezența unei maladii din grupul spondiloartropatiilor seronegative (SASN) la rudele de gradul I, și 3,84% de pacienți din grupul 1A au semnalat prezența bolii la rudele de gradul II.

Studiind factorii declanșatori care au acumulat o pondere mai sporită în loturile de studiu, a fost stabilit prezența antigenului HLA B-27 la 93,3% de pacienți cu manifestări oculare în SA și la 90% din cei fără afectări oculare ($p > 0,05$), însă valoarea predictivă a antigenului HLA-B27 în cadrul afectării oculare a fost de $\beta = 9,3 (93\%) \pm 0,092$; $p < 0,05$. Astfel, importanța antigenului HLA-B27 în calitate de predictor al afectării oculare este extrem de mare, ceea ce permite stabilirea prognosticului la pacienții cu SA în debut pentru aprecierea corectă a tacticii de tratament și a conduitei ulterioare.

Expunerea îndelungată la frig și suprarăceală a fost constatată la 42,3% din pacienții cu SA cu manifestări oculare și la 45% de pacienți din lotul 1B de studiu, urmate de infecții respiratorii virale acute suportate de 30,7% din pacienții grupului 1A și 30% din grupul 1B de studiu, fără diferență statistic semnificativă ($p>0,05$). Stresul fizic a fost înregistrat în ambele loturi de studiu și a constituit 19,23% vs 20%. O rată mai mică le-a revenit factorilor posttraumatici, înregistrați în 7,69% cazuri în grupul 1A și în 5% de cazuri în lotul 1B, fără diferență statistic semnificativă ($p>0,05$).

3.2. Aspectele comparative ale tabloului clinic manifest al spondiloartritei anchilozante

Diversitatea și severitatea simptomelor spondiloartritei anchilozante variază de la un pacient la altul pe parcursul evoluției maladiei cu cel puțin o exacerbare a simptomelor și câteva recurențe cu ameliorari într-un an [22]. Stadiul manifest al spondiloartritei anchilozante implică schimbări la nivelul scheletului axial, articulațiilor periferice, entezelor și diverse afectări extraarticulare, gravitatea cărora determină deformări ireversibile în coloana vertebrală și/sau în articulațiile periferice, care au impact negativ asupra activității fizice, sociale și psihoemoționale a pacienților [1,161].

Conform datelor literaturii de specialitate, formele invalidante ale maladiei alcatuiesc 25 - 30% din cazuri la o evoluție a maladiei peste 10 ani și au un impact nefast asupra calității vieții și a statusului socioeconomic al bolnavilor [15].

În studiul dat, afectarea coloanei vertebrale, articulațiilor periferice și entezelor a fost prezentă la examenul obiectiv al tuturor pacienților. Pentru evaluarea obiectivă a modificărilor au fost examinate valorile indicilor flexiei coloanei vertebrale, au fost utilizate numărul articulațiilor dureroase, numărul articulațiilor tumefiate, intensitatea durerii și a redorii matinale evaluate prin scala vizuală analogică (SVA), totodată, au fost evaluate activitatea și funcționalitatea pacienților prin indicii BASFI, BASDAI și expresia afectării entezelor - MASES.

Conform rezultatelor evaluării mobilității regiunii lombare a coloanei vertebrale (Tabelul 3.4), a fost determinat scorul testului Schober la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă cu manifestări oculare, media fiind de $12,34\pm 0,1$, iar la cei cu spondiloartrită anchilozantă fără afectări oculare - de $13,74\pm 1,16$, fără diferență statistic semnificativă ($p>0,05$). Totodată, testul degete - sol a fost de $21,30\pm 1,81$ la subiecții din lotul 1A de studiu și de $16,70\pm 1,9$ la cei din lotul 1B, cu diferență statistic semnificativă ($p<0,05$).

Expansiunea cutiei toracice la pacienții din lotul 1A a fost limitată, înregistrând o medie de $2,10\pm 0,13$, iar în lotul-martor 1B - de $2,41\pm 0,16$, fără diferență statistic concludentă ($p>0,05$). Valorile medii ale limitării flexiei regiunii cervicale a coloanei vertebrale determinate prin testul

occiput - perete au fost de $8,9\pm 2,67$ la pacienții din lotulul 1A de studiu și de $3,39\pm 0,41$ la cei din lotul-martor 1B, înregistrând o diferență statistic semnificativă ($p<0,05$).

Tabelul 3.4. Indicii metrologici ai flexiei coloanei vertebrale la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă

Indicii evaluați	Lotul 1A n=52	Lotul 1B n=20	p
Testul occiput - perete, cm (M±ES)	8,9±2,67	3,39±0,41	<0,05
Expansiunea toracică, cm (M±ES)	2,1±0,13	2,41±0,16	>0,05
Testul Schober, cm (M±ES)	12,3±0,1	13,74±1,16	>0,05
Degete - sol, cm (M±ES)	21,30±1,81	16,7±1,9	<0,05

Prin analiza corelațională după metoda simplă Pearson (lotul 1A versus lotul 1B), a fost determinată o corelație pozitivă medie între indicii flexiei coloanei vertebrale și indicii de severitate a spondiloartritei anchilozante (Figura 3.2.). Astfel, testul degete - sol a corelat cu valorile indicilor BASFI ($r=0,63$ vs 1B $r=0,69$; $p<0,05$), BASDAI ($r=0,59$ vs 1B $r=0,60$; $p<0,05$), și indicele articular ($r=0,57$ vs 1B $r=0,51$; $p<0,05$). O corelație indirectă a fost constatată între valorile indicelui Schober și valorile indicilor BASFI ($r=-0,67$ vs $r=-0,80$; $p<0,05$), BASDAI ($r=-0,61$ vs 1B $r=-0,66$; $p<0,05$), BASRI ($r=-0,57$ vs 1B $r=-0,82$; $p<0,05$) și indicele articular ($r=-0,57$; $p<0,05$).

Testul occiput - perete a avut un indice de corelație pozitiv cu valorile indicilor BASFI ($r=0,62$; $p<0,05$), BASDAI ($r=0,64$; $p<0,05$), BASRI ($r=0,52$; $p<0,05$) și cu indicele articular ($r=0,67$; $p<0,05$).

Limitarea expansiunii cutiei toracice de asemenea a înregistrat un indice de corelație indirect cu valorile indicilor BASFI ($r=-0,50$ vs 1B $r=-0,57$; $p<0,05$), BASDAI ($r=-0,46$ vs 1B $r=-0,40$; $p<0,05$) și indicele articular ($r=-0,67$ vs 1B $r=-0,05$; $p<0,05$).

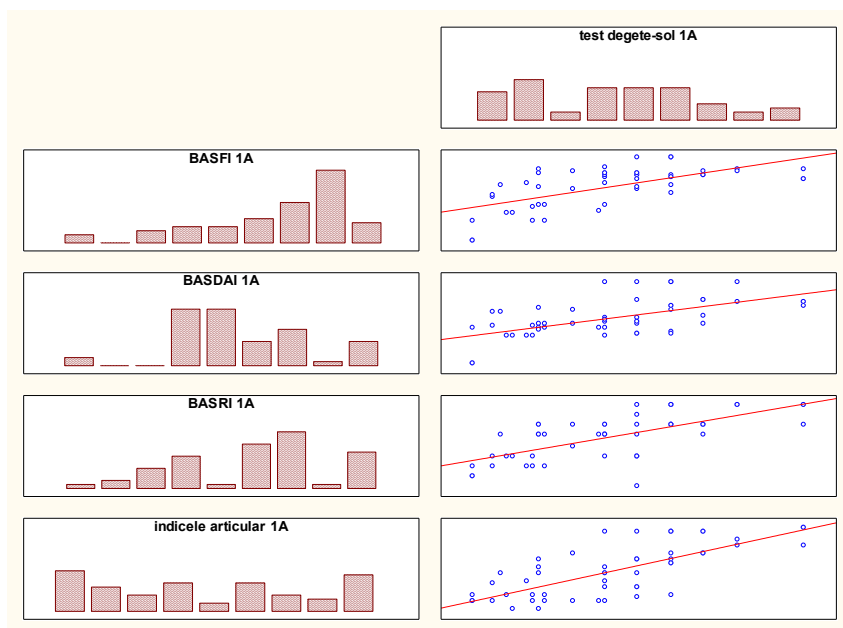


Fig. 3.2. Corelațiile testului degete - sol cu indicii BASFI, BASDAI, BASRI și indicele articular la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă asociată cu manifestări oculare

Simptomatologia spondiloartritei anchilozante a fost predominantă de redoare matinală, care a fost determinată la toți pacienții din studiu și a durat în mediu $40,19 \pm 3,29$ minute la pacienții din lotul 1A și $26,0 \pm 3,58$ minute la pacienții lotului 1B, cu diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$).

Analiza corelațională Pearson a relevat o corelație pozitivă a redorii matinale cu intensitatea durerii (SVA) ($r = 0,56$; $p < 0,05$), cu NAT ($r = 0,25$; $p < 0,05$), cu valorile scorului MASES ($r = 0,55$; $p < 0,05$) și cu afectarea regiunii cervicale a coloanei vertebrale ($r = 0,35$; $p < 0,05$). Astfel, datele examenului fizic al flexiei coloanei vertebrale a relevat o limitare evidentă la nivelele lombar, toracal și cervical, ceea ce reflectă implicarea în procesul inflamator a tuturor segmentelor coloanei vertebrale la o durată medie a maladiei de $198,69 \pm 16,46$ luni la pacienții lotului 1A, și respectiv, de $168,6 \pm 22,59$ luni la pacienții lotului-martor, cu diferență statistic concludentă ($< 0,01$).

Afectarea articulațiilor periferice în perioada manifestă a bolii, conform datelor literaturii de specialitate, prezintă oligo- sau monoartită, cu implicarea predilectă a articulațiilor mari și a celor medii. Pe parcursul evoluției spondiloartritei anchilozante, afectarea articulațiilor periferice poate apărea la 50-70% din pacienți [183]. În studiul dat a fost stabilită o frecvență mai înaltă de afectare a articulațiilor tibiotarsiene (44,2%), urmate de articulațiile genunchilor (42,3%), scapulo-humerale (28,8%), coxofemorale (25%) și MTF – 21,1% la pacienții din lotul 1A, aceste date sunt prezentate în Tabelul 3.5.

Tabelul 3.5. Evaluarea topografică a afectării articulațiilor periferice la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă

Indicii evaluați	Lotul 1A n=52	Lotul 1B n=20	p
Articulațiile dureroase, n(%)			
Scapulo-humerale	15 (28,8)	4 (20)	>0,05
Coate	4 (7,6)	0	>0,05
Coxofemorale	13 (25)	4 (20)	>0,05
Genunchi	22 (42,3)	7 (35)	>0,05
Tibiotarsiene	23 (44,2)	6 (30)	>0,05
MTF	11 (21,1)	5 (25)	>0,05

În lotul 1B a fost determinată afectarea articulațiilor genunchilor la 35% din pacienți, tibiotarsiene – la 30%, MTF – la 25% și a articulațiilor coxofemorale - 10%, fără diferență statistic semnificativă ($p>0,05$). Pacienții cu spondiloartrită anchilozantă fără manifestări oculare nu au acuzat artralgiile la nivelul articulațiilor scapulo-humerale.

Pentru aprecierea sindromului articular a fost determinat numărul articulațiilor dureroase, numărul articulațiilor tumefiate, cu evaluarea globală a durerii prin scala vizuală analogică (SVA).

Rezultatul examinării obiective a sindromului articular pentru constatarea durerii și tumefierii articulare a relevat diferențe statistic semnificative ale valorilor NAD în grupul 1A cu media de $5,23\pm 0,79$ vs grupul 1B de $1,85\pm 0,56$ ($p<0,05$). Analiza valorilor NAT nu a înregistrat diferențe statistic semnificative ($p>0,05$), media fiind de $0,78\pm 0,12$ în grupul 1A și de $0,30\pm 0,14$ la pacienții lotului-martor.

Evaluarea globală a durerii de către pacient prin SVA a relevat valori numerice statistic semnificative între loturi ($p<0,05$). Astfel, pacienții cu spondiloartrită anchilozantă cu afectări oculare au avut un scor de $7,32\pm 0,21$, în comparație cu lotul cu spondiloartrită anchilozantă fără afectări oculare - $6,55\pm 0,27$.

Entezitele reprezintă inflamația regiunii de inserție a tendoanelor și capsulelor pe suprafețele osoase. Sunt caracteristice bolii și persistă în perioada de stare a maladiei [112]. Evaluarea inflamației entezelor a fost efectuată la examenul obiectiv prin palpate, apreciind durerea și/sau tumefierea la nivelul entezelor și a fost calculat indicele MASES, la necesitate a fost efectuată ultrasonografia regiunii afectate.

Repartizarea topografică a entezopatiilor și a scorului MASES este reprezentată în Tabelul 3.6. Analiza afectării entezelor a evidențiat că pacienții din lotul 1A de studiu prezintă un număr mai mare de entezopatii, confirmat prin indicele MASES, media fiind de $7,46\pm 0,5$, iar la bolnavii din lotul 1B – $6,20\pm 0,6$, cu diferență statistic semnificativă între cele două loturi

($p < 0,05$). Cel mai frecvent afectată a fost enteza apofizei spinose lombare: lotul 1A – 75% și lotul 1B – 45% de cazuri, cu diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$). Urmate de entezopatiile regiunilor: apofizei spinale toracice – 61,5%, tendonului Achile – 61,5%, manubriosternale – 57,6%, crista iliacă – 48% și condrocostale – 48% și, respectiv, aceleași regiuni la pacienții din lotul-martor: 30%, 40%, 25%, 35% și 20%. Conform datelor obținute, a fost stabilit că pacienții cu SA cu manifestări oculare prezintă mai frecvent entezopatii ale regiunii cutiei toracice și coloanei vertebrale, urmate de cele ale membrilor inferioare.

Prin metoda nonparametrică Gama a fost determinată o dependență corelațională directă între valorile indicelui MASES și antigenul HLA-B27 la bolnavii cu SA cu manifestări oculare ($RR=0,57$; $p < 0,05$). De asemenea, au fost determinate unele corelații ale valorilor indicelui MASES cu afectarea regiunii toracale a coloanei vertebrale ($RR=0,37$; $p < 0,05$), cu afectarea regiunii cervicale ($RR=0,65$; $p < 0,05$), cu intensitatea durerii SVA ($RR=0,52$; $p < 0,05$) și cu redoarea matinală ($RR=0,55$; $p < 0,05$), precum și cu NAD ($RR=0,45$; $p < 0,05$).

Tabelul 3.6. Repartizarea topografică a entezopatiilor la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă

Entezele afectate	Lotul 1A n=52	Lotul 1B n=20	p
Manubriosternale, (%)	57,6	25	<0,05
Joncțiunile condrocostale, (%)	48	20	<0,05
Apf. spin. vert. cervicale, (%)	28,8	5	<0,05
Apof. spin. toracală, (%)	61,5	30	<0,05
Apof. spin. lombară, (%)	75	45	<0,05
C. nucală, (%)	15,3	5	<0,05
Tubirozitățile humerale, (%)	21,1	10	<0,05
Tubirozitățile radiale, (%)	5,7	0	>0,05
Crista iliacă, (%)	48	35	<0,05
Tubirozitățile ischiadice, (%)	15,3	15	>0,05
Tubirozitățile trohanteriene, (%)	7,6	5	<0,05
Tubirozitățile tibiale, (%)	32,6	30	>0,05
Tendonul Achile, (%)	61,5	40	>0,05
Fascia plantară, (%)	34,6	30	>0,05
Indicele MASES (M±ES)	7,46±0,07	6,20±0,98	<0,05

Evaluarea radiologică constituie unul dintre reperele de diagnostic al afectării articulare și servește drept criteriu al evoluției bolii și severității spondiloartritei anchilozante. Evidențierea leziunilor radiologice timpurii, localizate și afectarea structurii osoase, manifestată prin

osteoporoză, chisturi și eroziuni osoase caracteristice, marchează o evoluție agresivă a bolii, de obicei, deja ireversibilă, și constituie ținta evaluărilor radiologice efectuate [2].

Afectarea articulațiilor periferice implică îngustarea concentrică a spațiului articular, neregularități ale osului subcondral, cu scleroză subcondrală și formarea osteofitelor marginale, cu evoluție spre anchiloză osoasă.

În studiul dat, examenul radiologic al articulațiilor sacroiliace și al coloanei vertebrale a fost efectuat la toți 72 de pacienți din lotul de studiu. Adăugător au fost selectate imagini radiologice ale altor articulații care au prezentat o dizabilitate funcțională semnificativă. Rezultatele obținute sunt redată în Tabelul 3.7.

Potrivit datelor examenului radiologic ale articulațiilor afectate, au fost remarcate unele particularități la pacienții din loturile de studiu. Modificări osteoarticulare mai avansate la examenul radiologic au fost stabilite la bolnavii cu spondiloartrită anchilozantă cu afectări oculare, comparativ cu datele determinate în grupul 1B. Astfel, modificări ale articulațiilor sacroiliace stadiul radiologic II au fost determinate la 11/3 ($p < 0,01$), stadiul III – la 22/12 ($p < 0,05$) și stadiul IV – la 19/5 ($p < 0,001$).

Modificările radiologice ale articulațiilor coloanei vertebrale, porțiunile lombară și dorsală, indică diferențe statistic semnificative între loturi ($p < 0,05$). Majoritatea pacienților din ambele loturi de studiu au prezentat stadiul II sau III de modificări radiologice la nivelul coloanei vertebrale lombare, însă stadiul IV a fost înregistrat într-un procent mai mare - 17,3% la pacienții cu SA cu alterări oculare și doar 5% la pacienții cu SA fără afectări oculare ($p < 0,001$).

Examenul radiologic al coloanei vertebrale dorsale a relevat că 13,4% din pacienții din lotul 1A au prezentat stadiul I de modificări radiologice, 42,3% din ei – stadiul II, 30,7% - stadiul III și 1,92% - stadiul IV. Respectiv, la pacienții din lotul 1B de studiu a fost determinat stadiul I de modificări radiologice – 25% ($p > 0,05$), stadiul II - 40% ($p < 0,05$) și 20% - stadiul III ($p < 0,01$).

Examinarea modificărilor radiologice ale articulațiilor coloanei vertebrale cervicale a evidențiat o evoluție mai avansată a afectării la acest nivel la pacienții din lotul 1A de studiu; astfel, stadiu I de modificări radiologice au prezentat 28,8% versus 20% ($p < 0,05$), stadiu II – 44,2% versus 40% ($p < 0,001$), stadiu radiologic III – 26,9% versus 10% ($p < 0,001$).

Tabelul 3.7. Evaluarea radiologică a sindromului articular la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă

Articulațiile evaluate	Lotul 1A, n=52	Lotul 1B, n=20	p
Articulațiile sacroiliace, n (%)			
St. I	-	-	
St. II	11 (21,1)	3 (15)	<0,01
Sat. III	22 (42,3)	12 (60)	<0,05
St. IV	19 (36,5)	5 (25)	<0,001
Coloana vertebrală lombară, n (%)			
St. I	-	-	
St. II	15 (28,8)	8 (40)	<0,05
St. III	28 (53,8)	11 (55)	<0,01
St. IV	9 (17,3)	1 (5)	<0,001
Coloana vertebrală dorsală, n (%)			
St. I	7 (13,4)	5 (25)	>0,05
St. II	22 (42,3)	8 (40)	<0,05
St. III	16 (30,7)	4 (20)	<0,01
St. IV	1 (1,92)	0	>0,05
Coloana vertebrală cervicală, n (%)			
St. I	8 (28,8)	4 (20)	<0,05
St. II	23 (44,2)	8 (40)	<0,001
St. III	14 (26,9)	2 (10)	<0,001
St. IV	0	0	
BASRI, M±ES	8,96±0,29	7,4±0,31	p<0,01

Severitatea spondiloartritei anchilozante este evaluată pe criterii obiective și imagistice, care obiectivează schimbările specifice la nivelele axial și periferic. O astfel de metodă este scorul BASRI. Analizând rezultatele scorului BASRI la pacienții din loturile de studiu, a fost stabilită o creștere în lotul 1A - 8,96±0,29, comparativ cu 7,4±0,31 obținut la pacienții din lotul 1B, cu diferență statistic concludentă ($p<0,01$).

Analiza corelațională simplă Pearson a relevat o corelare semnificativă între indicii radiologici ai afectărilor articulare și cei ai flexiei coloanei vertebrale la pacienții din lotul 1A. Astfel, testul degete - sol a corelat cu stadiul radiologic al regiunilor sacroiliace ($r=0,46$; $p<0,05$),

lombare ($r=0,59$; $p<0,05$), toracale ($r=0,56$; $p<0,05$) și cervicale ($r=0,68$; $p<0,05$) ale coloanei vertebrale.

Indicii expansiunii cutiei toracice au avut o corelare medie indirectă cu stadiul radiologic al porțiunii toracale a coloanei vertebrale ($r= -0,30$; $p<0,05$) și, respectiv, o corelare medie a fost stabilită între indicii testului occiput - perete și stadiul radiologic al regiunii cervicale ($r=0,36$; $p<0,05$).

În lotul 1B, testul degete - sol a avut un indice corelațional semnificativ ($r=0,72$; $p<0,05$) cu stadiul radiologic al articulațiilor sacroiliace, lombare ($r=0,59$) și cervicale ($r=0,49$; $p<0,05$).

Prin metoda corelațională simplă Pearson a fost stabilită o corelație semnificativă a valorilor indicelui articular BASRI cu gradul radiologic al articulațiilor sacroiliace ($r=0,58$; $p<0,05$), intervertebrale lombare ($r=0,50$; $p<0,05$), intervertebrale toracale ($r=0,51$; $p<0,05$), precum și cu articulațiile intervertebrale cervicale ($r=0,52$; $p<0,05$), exprimând severitatea spondiloartritei anchilozante.

De asemenea, au fost stabilite unele corelații între indicii metrologici ai flexiei coloanei vertebrale și indicele BASRI. Astfel, valorile indicelui BASRI (lotul 1A) a corelat cu valorile testului degete - sol ($r=0,67$; $p<0,05$) și testului occiput - perete ($r=0,52$; $p<0,05$) (Figura 3.3).

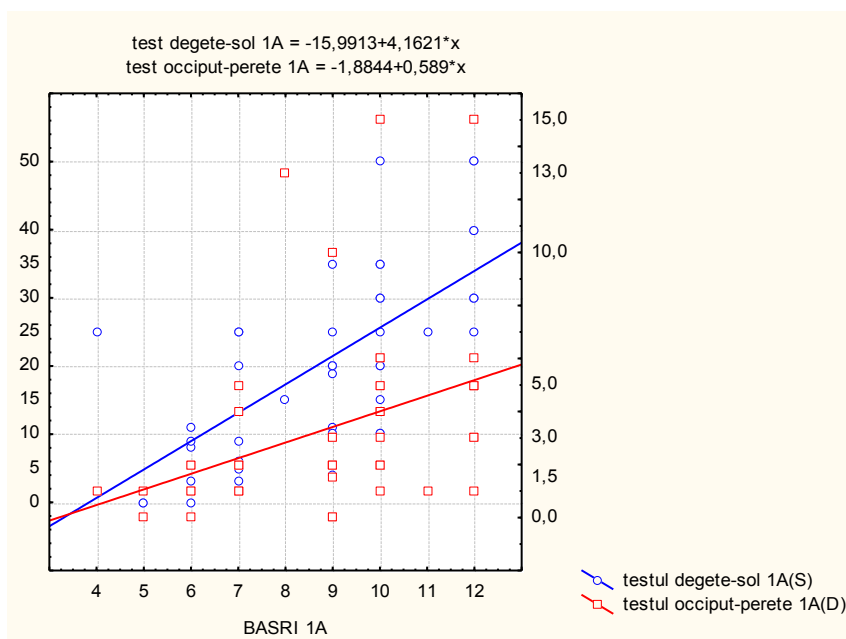


Fig.3.3. Corelația indicelui BASRI cu testele degete - sol și occiput - perete la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă asociată cu afectări oculare

La pacienții din în lotul 1B, valorile indicelui BASRI au avut o corelație semnificativă cu valorile testului degete - sol ($r=0,78$; $p<0,05$).

Un alt indice al severității spondiloartritei anchilozante este dizabilitatea funcțională a maladiei, fiind evaluată prin calcularea indicelui BASFI. Valorile acestui indice nu au relevat

diferențe statistic semnificative între pacienții din loturile de studiu, ($p > 0,05$), dar s-a observat predominarea unui scor mai înalt al indicelui BASFI la bolnavii cu spondiloartrită anchilozantă cu manifestări oculare, (BASFI - $6,87 \pm 0,31 / 6,15 \pm 2,04$; $p > 0,05$)

Severitatea spondiloartritei anchilozante este determinată și de activitatea maladiei. În studiul dat, evaluarea activității SA a fost efectuată calculând indicele BASDAI, valorile căruia au constituit: 1A $6,82 \pm 0,26$ vs 1B $5,88 \pm 0,32$ ($p > 0,05$) (Tabelul 3.8.).

Pentru spondiloartrita anchilozantă nu există explorări biologice cu specificitate înaltă. Explorările paraclinice confirmă sindromul inflamator prin evidențierea accelerării VSH, pozitivitatea proteinei C reactive regăsite la 50% - 75% din pacienți și nu întotdeauna corelează cu activitatea bolii.

Deși nu au fost stabilite diferențe statistice între loturi în ceea ce privește valorile medii ale indicilor BASFI și BASDAI, totuși pacienții cu SA și manifestări oculare au prezentat o tendință spre valori medii mai sporite ale acestor indici ($p > 0,05$).

Prezintă interes valorile medii ale VSH - $28,07 \pm 1,58 / 21,95 \pm 2,04$ ($p < 0,05$) și ale PCR - $1,69 \pm 0,1 / 1,08 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), care demonstrează o activitate a spondiloartritei anchilozante la pacienții cu afectări oculare. Aceasta, posibil, se explică prin prezența unui proces inflamator sistemic de proporții, care afectează nu doar articulațiile, dar și structurile oculare. Unii savanți consideră că afectarea oculară apare pe contul atingerii de către procesul inflamator infecțios prin infecții specifice, cum ar fi Chlamidea sau Mycoplasma, însă alții atribuie importanță majoră doar inflamației sistemice exprimate asupra structurilor țesutului conjunctiv ocular.

Tabelul 3.8. Evaluarea activității spondiloartritei anchilozante

Indicii evaluați	Lotul 1A n=52	Lotul 1B n=20	p
BASFI, M±ES	$6,87 \pm 0,31$	$6,15 \pm 2,04$	$> 0,05$
BASDAI, M±ES	$6,82 \pm 0,26$	$5,88 \pm 0,32$	$> 0,05$
VSH, mm/h, M±ES	$28,07 \pm 0,7$	$21,95 \pm 2,04$	$< 0,05$
PCR, mg/dl, M±ES	$1,69 \pm 0,1$	$1,08 \pm 0,1$	$< 0,05$

Este important de menționat faptul că pacienții din lotul 1A au manifestat și o clinică expresivă de afectare osteoarticulară, determinată prin variante oligoarticulare cu atingeri vaste ale coloanei vertebrale, care s-ar putea include într-o reacție autoimună nespecifică asupra tuturor structurilor conjunctive ale organismului, dar, desigur, cu un accent asupra coloanei vertebrale.

Prin analiza corelațională Spearman au fost stabilite unele corelații între indicii de severitate ai spondiloartritei anchilozante BASDAI, BASFI, BASRI, PCR și VSH la pacienții cu SA cu afectări oculare (Figura 3.4).

Astfel, la pacienții din lotul 1A a fost constatată o corelație pozitivă a valorilor indicelui BASFI cu proteina C reactivă ($R_r=0,49$; $p<0,05$), cu BASDAI ($R_r=0,58$; $p<0,05$) și BASRI ($R_r=0,59$; $p<0,05$). De asemenea, valorile indicelui BASDAI au corelat cu valorile VSH ($R_r=0,37$; $p<0,05$), cu valorile PCR ($R_r=0,54$; $p<0,05$) și cu BASRI ($R_r=0,66$; $p<0,05$).

În același timp, a fost stabilită o corelație medie a indicelui BASRI cu PCR ($R_r=0,47$; $p<0,05$), VSH ($R_r=0,52$; $p<0,05$) și indicele articular ($R_r=0,69$; $p<0,05$), precum și cu indicii BASFI ($R_r=0,59$; $p<0,05$) și BASDAI ($R_r=0,66$; $p<0,05$).

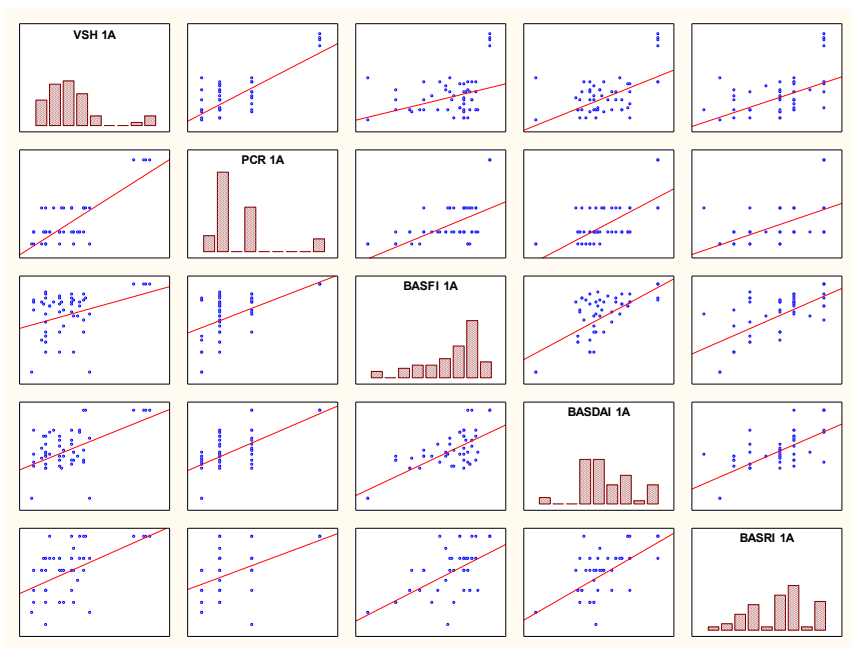


Fig. 3.4. Reprezentarea grafică a corelației indicilor BASDAI, BASFI, BASRI, PCR și VSH la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă cu afectări oculare

Rezultatele analizei corelaționale în lotul pacienților cu spondiloartrită anchilozantă fără afectări oculare au arătat o corelație medie a valorilor indicelui BASDAI cu BASFI ($R_r=0,56$; $p<0,05$), cu BASRI ($R_r=0,65$; $p<0,05$).

3.3 Particularitățile afectării oculare la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă

Afectarea oculară în cadrul spondiloartritei anchilozante, conform literaturii de specialitate, se traduce cel mai frecvent printr-o uveită acută anterioară, survenind la un moment dat în evoluția bolii. Unii autori susțin că afectarea oculară poate decurge independent de afectarea scheletică și nu totdeauna corelează cu severitatea sindromului articular. Uveita se poate declanșa pe fondul unui tablou articular neactiv sau chiar poate fi singurul simptom de debut al spondiloartritei anchilozante [6].

Procesul inflamator afectează inițial segmentul anterior al ochiului, mai rar atinge segmentul posterior. Manifestarea este tipic unilaterală, dar cu tendință la recurență, frecvent la ochiul contralateral. Uveita debutează acut, cu o durată de până la trei luni, de obicei cu o

evoluție benignă. Sunt descrise și cazuri de uveită severă, cu tendință spre recidive multiple și complicații, ce compromit funcțiile vizuale [29].

În acest studiu ne-am propus să relevăm tipurile de alterări oculare la pacienții cu SA, localizarea, evoluția acestora și să stabilim unele corelații cu simptomele clinice și cu unii indici paraclinici în perioada manifestă a spondiloartritei anchilozante.

Examenul oftalmologic a fost efectuat la toți 144 de pacienți de către medicul oftalmolog, Catedra Oftalmologie, din incinta Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”.

La toți pacienții cu SA cu manifestări oculare a fost stabilită afectarea tractului uveal.

Conform datelor examenului oftalmologic (Figura 3.5), în funcție de localizarea anatomică a procesului inflamator, uveita a fost anterioară la 78,8% din pacienți cu spondiloartrită anchilozantă, iar uveita posterioară – la 11,5%, cu o pondere mai mică de 3,8% a fost înregistrată panuveita.

Uveita acută unilaterală a fost diagnosticată la 50% de pacienți, iar uveită acută bilaterală au prezentat 7,6%.

Evoluția cronică a uveitei a fost stabilită la 26,9% pacienți ce au prezentat afectarea unui singur ochi, iar afectarea bilaterală a fost la 17,3% de bolnavi. La pacienții cu SA au fost diagnosticate afectări oftalmologice asecundare: cataracta – la 7,69%, scăderea acuității vizuale – la 48% și sinechii – la 26,9% de cazuri.

Rezultatele analizei corelaționale prin metoda Pearson au demonstrat unele dependențe corelaționale între manifestările de debut al SA și uveită. Astfel, uveita acută a avut un indice de corelație semnificativ ($r=0,69$; $p<0,05$) cu Ag HLA-B27. O dependență directă a fost stabilită între uveita cronică și durata spondiloartritei anchilozante ($r=0,38$; $p<0,05$). De asemenea, cataracta a avut o corelație medie pozitivă ($r=0,45$; $p<0,05$) cu vârsta la debutul manifestărilor oculare.

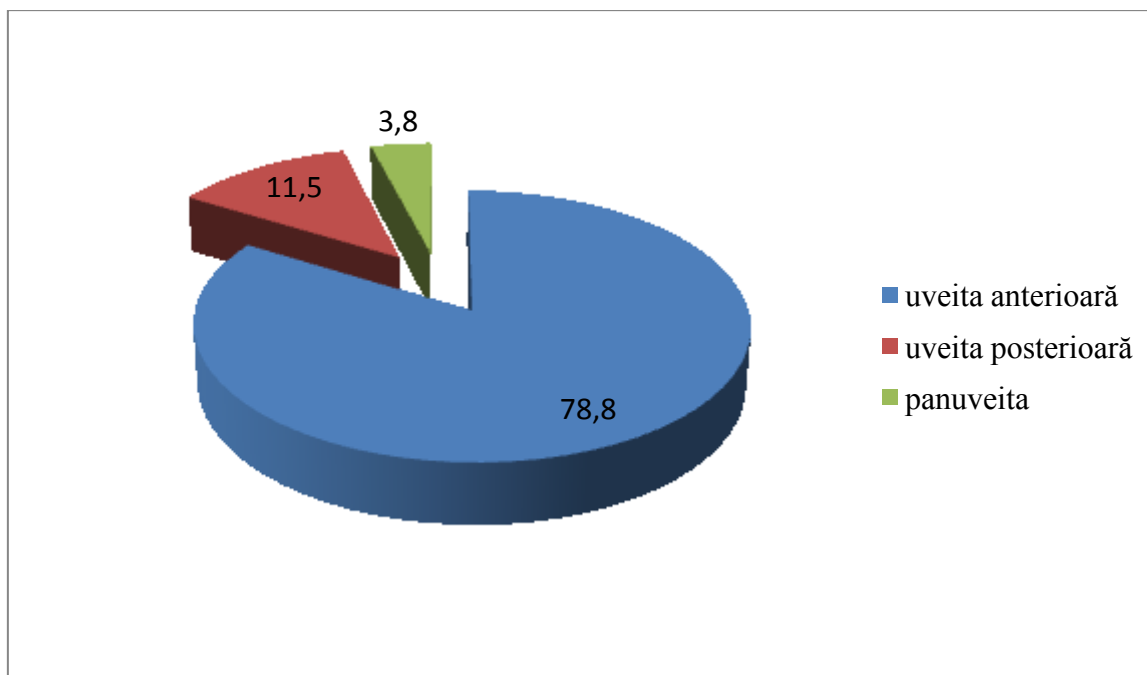


Fig. 3.5. Procentul localizării anatomice a inflamației oculare la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă asociată cu manifestări oculare.

Prin metoda nonparametrică Gamma a fost determinat un indice pozitiv mediu de corelere între uveita acută și vârsta de debut ocular ($RR=0,28$; $p<0,05$) și o corelație indirectă cu afectarea oculară la debutul SA ($RR=-0,76$; $p<0,05$). Uveita cronică a avut o corelație medie pozitivă cu sexul masculin ($RR=0,50$; $p<0,05$). Panuveita a corelat semnificativ cu NAD la debutul SA ($RR=0,73$; $p<0,05$).

Tabloul clinic în perioada manifestă a spondiloartritei anchilozante de asemenea a avut unele corelații cu manifestările oftalmologice în cadrul acestei boli (Tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. Unele corelații a manifestărilor oculare cu cele clinico-paraclinice în spondiloartrita anchilozantă

Tipul afectării oculare în SA	Manifestările clinico-paraclinice ale SA	Indicele de corelație Spearman	p
Uveita acută	HLA-B27	0,69	<0,05
	Testul Schober	0,28	<0,05
	PCR	-0,28	<0,05
	BASRI	-0,28	<0,05
Uveita cronică	St. Ro. Toracal	0,31	<0,05
	VSH	0,27	<0,05
	IgG	-0,40	<0,05
Panuveita	St. Ro lombar	0,31	<0,05
	St. Ro cervical	0,31	<0,05

Prin metoda nonparametrică Spearman a fost determinat un indice de corelare pozitiv între uveita acută și testul Schober ($Rr=0,28$; $p<0,05$). De remarcă este corelația uveitei acute cu

valorile PCR ($Rr=0,28$; $p<0,05$) și indicele BASRI ($Rr=0,28$; $p<0,05$), uveitei cronice cu valorile VSH ($Rr=0,27$; $p<0,05$), IgG ($Rr=0,40$; $p<0,05$) și cu stadiul radiologic al modificărilor la nivelul toracal al coloanei vertebrale ($Rr=0,31$; $p<0,05$).

Panuveita a avut o corelație medie pozitivă cu stadiul radiologic al modificărilor la nivelul lombar ($Rr=0,31$; $p<0,05$) și cel cervical ($Rr=0,31$; $p<0,05$) ale coloanei vertebrale.

3.4. Expresia statusului imun umoral la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă

Pentru spondiloartrita anchilozantă sunt specifice niveluri serice crescute ale imunoglobulinei A, ale reactanților fazei acute și asocierea strânsă cu antigenul HLA-B27, ce implică mecanisme mediate imun. În literatura de specialitate sunt prezentate date despre nivele crescute ale imunoglobulinei A, ce reprezintă dovada implicării infecțiilor-trigger în etiopatogenia spondiloartritei anchilozante. Unele studii prezintă date despre valori scăzute de IgA în membrana sinovială la pacienții cu SA [94, 159].

Aprecierea nivelurilor de imunoglobuline în sânge a evidențiat valori serice majorate ale imunoglobulinei A în ambele loturi de studiu, fără diferențe statistic semnificative. Am dorit să menționăm repartizarea pacienților în funcție de valorile serice ale imunoglobulinelor A, G și M, obținând un tablou mai amplu al statusului imun la pacienții din loturile de studiu. În conformitate cu rezultatele obținute (Figura 3.6), au fost stabilite valori numerice majorate ale imunoglobulinei A în ambele loturi de studiu, mediia fiind de $5,15\pm 0,66$ vs $5,03\pm 0,58$. Nivele serice în limitele normei au prezentat 23,3% pacienți din lotul 1A și, respectiv, 25% din lotul-martor, fără diferențe statistic semnificative ($p>0,05$).

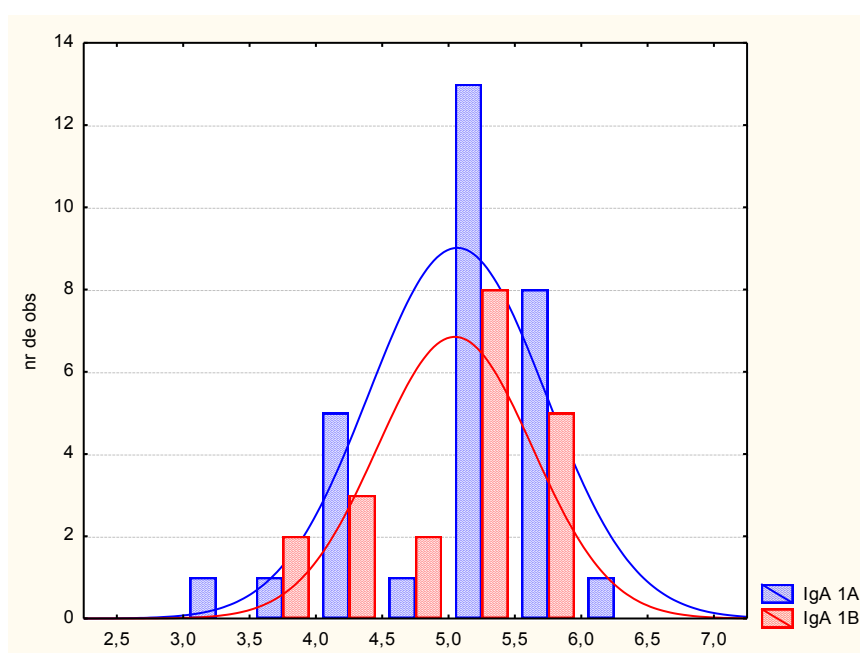


Fig. 3.6. Repartiția valorică a IgA la pacienții din loturile 1A – SA cu afectări oculare și 1B – SA fără afectări oculare

Valorile medii ale nivelului de IgG au crescut la o mică parte din pacienți. Astfel, în lotul 1A versus lotul 1B au fost înregistrate valori elevate de IgG (20% vs 30%), mediile fiind de $14,98 \pm 0,7$ vs $17,21 \pm 1,52$. La majoritatea (76,6% vs 70%; $p > 0,05$) pacienților din studiu, nivelul IgG în sângele periferic a fost în limitele normei: 5,65-17,65g/l. Este necesar de menționat faptul că 3,3% de pacienți din lotul 1A au prezentat nivele scăzute de IgG (Figura 3.7).

La fel ca și în cazul IgG, indicii IgM serologic nu s-au schimbat semnificativ, fiind înalt nivelul IgM la 13,3% din pacienții lotului 1A și la 10% din lotul 1B, având o medie de $1,96 \pm 0,15$ la pacienții cu SA cu manifestări oculare vs pacienții din lotul-martor, care au avut o cantitate serică medie a IgM de $1,83 \pm 0,18$ fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Evaluarea deplină a activității statusului imun a implicat și cercetarea produsului acțiunii imunoglobulinelor – complexul imunocirculant (CIC). Examinarea valorilor medii ale CIC la pacienții din loturile de studiu a determinat o predominare statistic semnificativă ($p < 0,01$) a valorilor CIC la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă cu afectări oculare $128,15 \pm 4,7$ și valori medii CIC de $79,2 \pm 21,3$ la cei din lotul-martor.

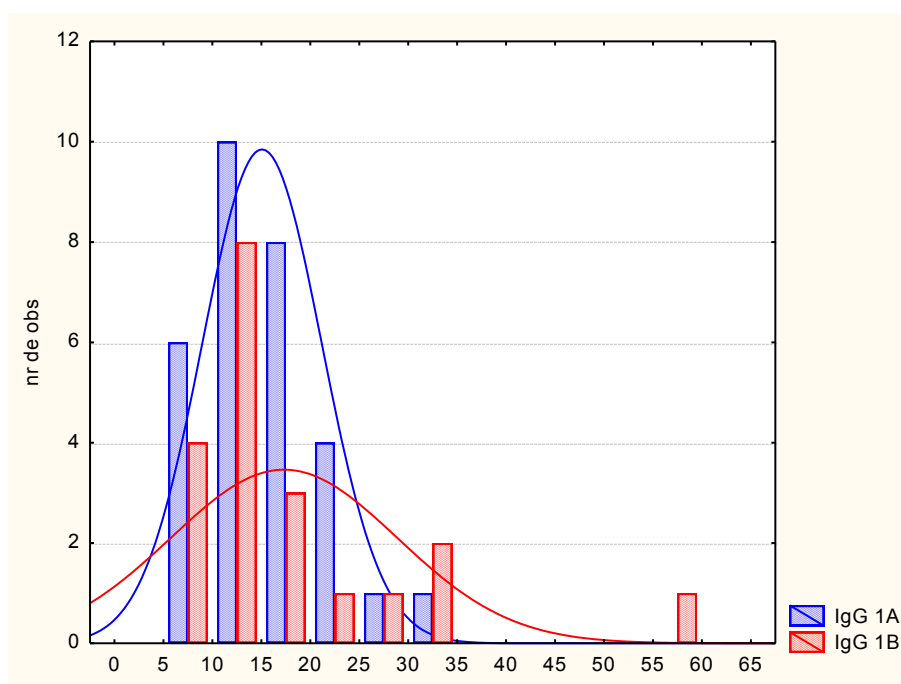


Fig. 3.7. Repartiția valorică a IgG între loturile de pacienți 1A – SA cu afectări oculare, 1B – SA fără afectări oculare

Studierea corelațiilor indicilor statusului imun umoral prin metoda Pearson la pacienții lotului cu SA cu afectări oculare a relevat un indice corelațional pozitiv mediu între valorile imunoglobulinei A și valorile indicilor activității maladei: VSH ($r=0,61$; $p < 0,05$), proteina C reactivă ($r=0,54$; $p < 0,05$), dar la fel a fost stabilită o corelație directă cu CIC ($r=0,70$; $p < 0,05$), IgG ($r=0,45$; $p < 0,05$) și cu antigenul HLA B27 ($r=0,64$; $p < 0,05$).

Prezintă interes corelația valorilor IgA cu valorile indicilor de severitate a maladei: BASDAI ($r=0,61$; $p<0,05$), BASFI ($r=0,70$; $p<0,05$), BASRI ($r=0,62$; $p<0,05$) și cu indicele articular ($r=0,54$; $p<0,05$).

La pacienții din lotul-martor valorile, IgA au avut o corelație medie cu indicii BASFI ($r=0,47$; $p<0,05$) și BASRI ($r=0,50$; $p<0,05$).

În același timp, au fost stabilite unele corelații ale valorilor imunoglobulinei G cu PCR ($r=0,50$; $p<0,05$), cu indicii BASDAI ($r=0,51$; $p<0,05$), BASRI ($r=0,45$; $p<0,05$) și cu indicele articular ($r=0,54$; $p<0,05$).

În finalul examinării corelaționale, analiza regresională a evidențiat importanța predictivă a valorilor imunoglobulinei A prin ecuația matematică: $BASFI\ 1A = -4,231 + 2,2481 * IgA\ 1A$ (coeficientul de corelare $r = 0,66$); $BASDAI\ 1A = -1,1022 + 1,6253 * x$; 0,95 (Figura 3.8).

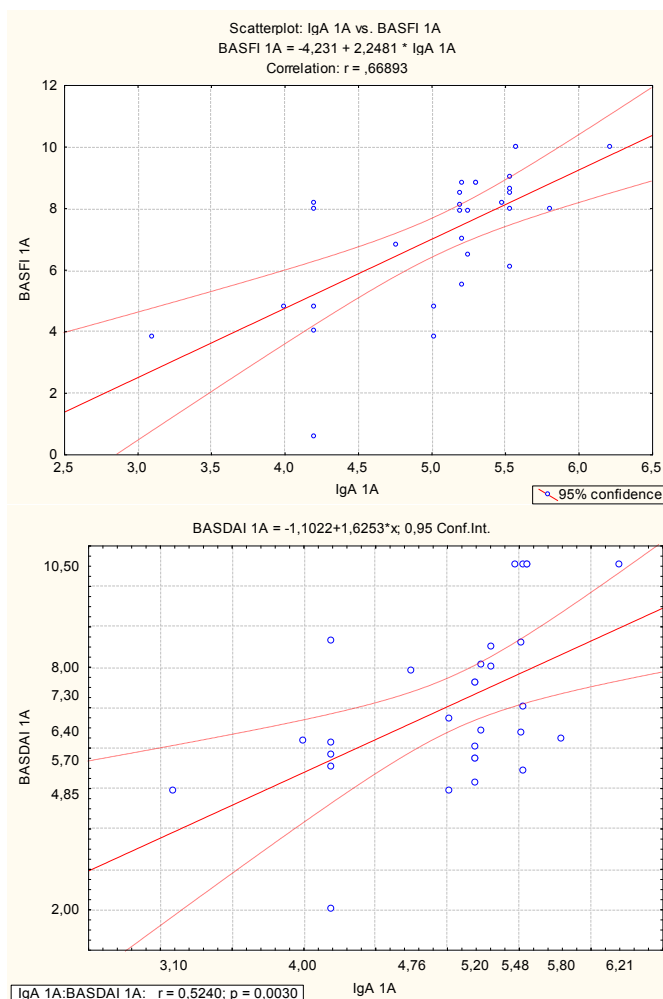


Fig. 3.8. Analiza regresională a relației valorilor IgA cu indicele BASFI și BASDAI

Datele obținute ne permit să conchidem că majorarea nivelelor IgA, IgG și CIC susțin ipoteza triggerilor infecțioși în etiopatogenia spondiloartritei anchilozante și au un impact

negativ asupra activității maladei. Valorile de imunoglobulină A majorate au o valoare predictivă pentru activitatea spondiloartritei anchilozante cu afectări oculare.

3.5. Concluzii la capitolul 3

În urma cercetării particularităților de debut și de stare a spondiloartritei anchilozante cu afectări oculare, a fost determinat debutul maladei la o medie de vârstă de $27,76 \pm 0,94$ ani la pacienții din lotul 1A și de $29,25 \pm 1,39$ ani ($p > 0,05$) la pacienții lotului-martor, caracteristică fiind, pentru ambele loturi de studiu, perioada de debut între 18 și 30 de ani.

Antigenul HLA B-27 a fost determinat la 93,3% din pacienții cu manifestări oculare în cadrul SA și la 90% din cei fără afectări oculare ($p > 0,05$), cu o valoare predictivă de $\beta = 9,3$ ($93\% \pm 0,092$; $p < 0,05$).

Manifestările clinice la debutul maladei, cu o frecvență mai înaltă în lotul 1A versus 1B, au fost: redoarea matinală - 76,9% vs 80% ($p > 0,05$), durerea lombo-sacrată - 85% vs 81,2% ($p > 0,05$) precum și talalgia - 33,3% vs 10% ($p > 0,05$), afectarea articulațiilor periferice - 22,2% vs 10% ($p > 0,05$).

Un debut al spondiloartritei anchilozante prin manifestări oculare a fost stabilit la 5,7% din pacienți, la o medie de vârstă de $35,67 \pm 1,13$ ani.

Rezultatele evaluării indicilor de flexie a coloanei vertebrale au demonstrat limitarea flexiei pe tot traiectul coloanei, fiind mai severe la pacienții din lotul 1A: testul Schober (1A $12,3 \pm 0,1$ vs 1B $13,74 \pm 1,16$; $p > 0,05$), testul degete - sol (1A $21,3 \pm 1,8$ vs 1B $16,7 \pm 1,9$; $p < 0,05$), limitarea expansiunii cutiei toracice (1A $2,1 \pm 0,1$ vs 1B $2,41 \pm 0,16$; $p > 0,05$), testul occiput - perete (1A $8,9 \pm 2,67$ vs 1B $3,39 \pm 0,41$; $p < 0,05$). De asemenea, indicii metrologici de limitare a flexiei coloanei vertebrale au corelat direct cu indicii de activitate și severitate a spondiloartritei anchilozante cu afectare oculară.

Examenul radiologic a permis evaluarea gradului afectărilor articulare la pacienții din studiu. Astfel, a fost determinat că stadii mai avansate de afectări articulare radiologice au fost la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă cu afectări oculare versus de cei din lotul-martor.

Modificări ale articulațiilor sacroiliace, stadiul radiologic II, au fost determinate la 11 vs 3 pacienți ($p < 0,01$), stadiul III – la 22 vs 12 ($p < 0,05$) și stadiul IV – la 19 vs 5 ($p < 0,001$).

Totodată, a fost stabilit că valorile indicilor de activitate și severitate a spondiloartritei anchilozante au fost mai mari la pacienții din studiu: BASFI - 1A $6,87 \pm 0,31$ vs 1B - $6,15 \pm 2,04$; $p > 0,05$, BASDAI - 1A $6,82 \pm 0,26$ vs 1B - $5,88 \pm 0,32$; $p > 0,05$, BASRI - 1A $8,96 \pm 0,29$ vs 1B - $7,4 \pm 0,31$; $p < 0,01$, ceea ce ne permite să afirmăm că spondiloartrita anchilozantă la pacienții cu afectări oculare are o activitate și o severitate mai înaltă decât la pacienții cu SA fără asemenea afectări.

Manifestările oftalmologice în cadrul spondiloartritei anchilozante au fost uveita anterioară 78,8%, uveita posterioară 11,5% și, într-o pondere mai mică de 3,8%, a fost determinată panuveita.

Uveita acută unilaterală a fost diagnosticată la 50% de pacienți, iar uveita acută bilaterală – la 7,6%. Evoluția cronică a uveitei a fost stabilită la 26,9% de pacienți, cu afectarea unui singur ochi, iar afectarea bilaterală a fost la 17,3% de bolnavi. La pacienții din lotul de studiu au fost diagnosticate și afectări oculare secundare: cataractă – la 7,69%, scăderea acuității vizuale – la 48% și sinechii – la 26,9% cazuri.

Un rol important în procesul inflamator sistemic al spondiloartritei anchilozante l-a jucat IgA (1A $5,15 \pm 0,66$ vs 1B $5,03 \pm 0,58$; $p > 0,05$), având o valoare predictivă pentru severitatea SA.

Valorile medii ale nivelului de IgG au crescut la o mică parte din pacienți. Astfel, în lotul 1A versus lotul 1B au prezentat valori elevate de IgG 20% vs 30%, mediile fiind de $14,98 \pm 0,7$ vs $17,21 \pm 1,52$.

Valorile IgM în sângele periferic nu au fost schimbate semnificativ, fiind mai înalt nivelul IgM la 13,3% din pacienții lotului 1A și la 10% din lotul 1B.

Concomitent, a fost determinată predominarea statistic semnificativă ($p < 0,01$) a valorilor CIC la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă cu afectări oculare $128,15 \pm 33,9$ și valori medii CIC $79,2 \pm 21,3$ la cei din lotul de control. De asemenea, au fost stabilite corelații directe ale valorilor imunoglobulinelor A, G, M și CIC cu valorile indicilor de activitate și severitate a spondiloartritei anchilozante.

Particularitățile de debut al spondiloartritei anchilozante, precum și manifestările clinice în perioada de stare s-au manifestat printr-o frecvență mai înaltă și mai agresivă a simptomatologiei axiale, periferice, cu modificări radiologice mai severe și o activitate a maladiei mai înaltă la pacienții cu afectări oculare.

4. ASPECTELE CLINICO-PARACLINICE ALE ARTRITEI REACTIVE UROGENITALE CU MANIFESTĂRI OCULARE

4.1. Date generale și particularități de debut al artritei reactive urogenitale

Conform datelor literaturii de specialitate, artrita reactivă urogenitală se dezvoltă, de obicei, la 1-6 săptămâni după o infecție urogenitală (raportul bărbați/femei – 9/1). La 10% din pacienți, boala nu este precedată de o infecție simptomatică [11].

Artritei reactive îi este caracteristic un debut acut ce se manifestă prin alterarea stării generale, fatigabilitate și febră. Are importanță clinică deosebită evoluția bolii. Unii autori sunt de părere că în 50% de cazuri artrita reactivă are o evoluție cronică sau recurentă, cu implicarea în proces a articulațiilor sacroiliace și a coloanei vertebrale, în special la pacienții cu anamneză agravată sau la purtătorii antigenului HLA-B27.

Studiul dat a avut ca obiectiv elucidarea unor particularități clinice de debut la pacienții cu ARE urogenitală ce implică manifestări oculare (lotul 2A) prin compararea cu manifestările clinice de debut ale pacienților cu ARE, dar fără alterări oculare (lotul 2B).

Conform datelor din Tabelul 4.1, în ambele loturi de studiu a predominat sexul masculin, astfel raportul numărului de femei/bărbați în lotul 2A a fost de 19/33 și, respectiv, în cadrul lotului 2B de 5/15. Vârsta medie a bolnavilor cu ARE urogenitală cu afectări oculare a fost de $40,4 \pm 1,59$ ani, iar vârsta medie a celor cu ARE urogenitală fără afectări oculare a fost de $41,6 \pm 2,47$ ani, fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Este de menționat că vârsta de debut al bolii nu a prezentat diferențe statistic semnificative ($p > 0,05$), astfel în lotul 2A a fost înregistrat un debut al artritei reactive urogenitale la o medie de vârstă de $30,8 \pm 1,05$ de ani și de $31,0 \pm 1,63$ de ani la pacienții din lotul 2B.

Repartizând pacienții pe grupe de vârstă la debutul maladiei, a fost constatat la 55,7% de pacienții cu ARE urogenitală cu manifestări oculare au avut un debut în limitele de vârstă 18-30 de ani, iar la pacienții cu ARE urogenitală fără manifestări oculare a fost stabilit debutul maladiei în aceleași limite de vârstă în 40% cazuri. O frecvență mai înaltă a debutului maladiei a fost determinată în limitele de vârstă 31-40 de ani. Astfel, în această perioadă simptomele bolii au debutat la 38,4% de pacienți din grupul 2A și la 60% de din lotul 2B, fără diferențe statistic semnificative ($p > 0,05$). De asemenea, 5,7% de pacienți din lotul 2A au avut debutul maladiei după vârsta de 41 de ani.

Conform datelor obținute, vârsta medie a pacienților la debutul maladiei nu diferă substanțial între cele două loturi, dar totuși la pacienții cu ARE urogenitală ce implică manifestări oculare s-a înregistrat un procent mai mare (55,7%) al debutului bolii în limitele de vârstă între 18 și 30 de ani.

Analiza datelor anamnestice a determinat o durată medie a maladii de 126,1±27,7 luni la pacienții cu ARe urogenitală cu manifestări oculare și de 115,09±14,7 luni la cei cu ARe urogenitală fără alterări oculare.

Tabelul 4.1. Date generale a pacienților cu artrită reactivă urogenitală

Date generale		Lotul 2A n=52	Lotul 2B n=20	p
Sexul, n (%)	Feminin	19 (36,5)	5 (25)	>0,05
	Masculin	33 (63,4)	15 (75)	>0,05
Vârsta, ani (M±ES)		40,44±1,59	41,65±2,47	>0,05
Grupuri de vârstă, ani n (%)				
18-30		12 (23)	4 (20)	>0,05
31-40		18 (34,6)	7 (35)	>0,05
41-50		8 (15,5)	5 (25)	>0,05
>51		14 (26,9)	4 (20)	>0,05
Vârsta la debutul ARe, ani (M±ES)		30,8±1,05	31±1,63	>0,05
Vârsta la debut articular, ani (M±ES)		30,7±1,04	30,9±1,62	>0,05
Vârsta la debut ocular, ani (M±ES)		35,6±1,21	-	-
Durata bolii, luni (M±ES)		115,09±14,7	126,1±27,7	>0,05
Grupuri de vârstă la debutul ARe, ani n (%)				
18-30		29 (55,7)	8 (40)	>0,05
31-40		20 (38,4)	12 (60)	>0,05
>41		3 (5,7)	0	>0,05
Grupuri de durată a bolii, luni n (%)				
1-3		6 (11,5)	3 (15)	>0,05
4-6		3 (5,7)	4(20)	>0,05
7-12		6 (11,5)	4 (20)	>0,05
13-120		19 (36,5)	3 (15)	>0,05
>121		18 (34,6)	6 (30)	>0,05

Repartizând pacienții pe grupuri de durată a maladii, a fost determinat că la momentul examinării pacienților cu ARe urogenitală, evoluția acută a fost în 11,5% cazuri (lotul 2A) și, respectiv, 15% (lotul 2B); evoluție trenantă - în 5,7% cazuri în lotul 2A și 20% în lotul 2B. O evoluție cronică a fost determinată la 82,6% de pacienții cu ARe urogenitală cu manifestări oculare și 65% de bolnavi cu ARe urogenitală fără alterări oculare. Astfel, evoluția cronică a maladii a prevalat la pacienții cu artrită reactivă urogenitală cu afectări oculare (82,6%),

probabil din cauza perturbărilor imunologice declanșate de microorganismele patogene persistente în organism care, la rândul lor, au dus la cronicizarea și la răspândirea procesului inflamator ocular.

Factorii care favorizează declanșarea artritei reactive urogenitale sunt vizati în multe studii clinice și epidemiologice din domeniu, însă până în prezent nu sunt elucidati complet. Majoritatea publicațiilor de specialitate au ca concluzie comună implicarea mai multor factori ce își au rolul în declanșarea maladiei: factorii genetici, infecțioși, imunologici și de mediu [15].

În studiul nostru, conform datelor anamnestice prezentate în Tabelul 4.2, 63,4% de pacienți din lotul 2A și 55% din lotul 2B au acuzat infecțiile ca factor declanșator al simptomatologiei artritei reactive. Au mai fost determinați ca factori declanșatori stresul fizic – 42,3% (lotul 2A) vs 35% (lotul 2B) și stresul psihic – 19,2% (lotul 2A) vs 10% (lotul 2B).

Datele anamnestice au evidențiat cazuri mai frecvente de predispoziție genetică la bolnavii cu ARe urogenitală ce implică manifestări oculare. Astfel, 28,8% de pacienți au semnalat una din maladiile grupei SASN la rudele de gradul I, versus 20% de pacienți din lotul-martor. Trebuie de menționat faptul că 37 de bolnavi din lotul 2A și 16 din lotul 2B de studiu nu au deținut vreo informație în ceea ce privește prezența SASN la rude; la acești pacienți anamneza ereditară fiind caracterizată ca „necunoscută”.

Tabelul 4.2. Factorii declanșatori ai artritei reactive urogenitale

Indicii evaluați	Lotul 2A n=52	Lotul 2B n=20	p
Expuneri îndelungate la frig, infecții, n (%)	33 (63,4)	11 (55)	>0,05
Stres fizic, n (%)	10 (19,2)	7 (35)	>0,05
Stres psihic, n (%)	9 (17,3)	2 (10)	>0,05
Ereditate agravată, n (%)	15 (28,8)	4 (20)	>0,05
Ereditate necunoscută, n (%)	37 (71,1)	16 (80)	>0,05
Ag HLA-B 27, n (%)	26 (86,6)	12 (60)	<0,05

Este important faptul că Ag HLA-B 27 a fost stabilit la 86,6% în serul pacienților cu artrită reactivă urogenitală și afectări oculare și la 60% pacienți din lotul-martor, cu o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$).

În rezultatul cercetării indicilor sociointelectuali a fost stabilit că majoritatea pacienților au fost moldoveni: 39-75% lotul 2A și 14-70% lotul 2B. Locuitorii din mediul urban au constituit 84,6% lotul 2A și 90% lotul 2B. Este necesar de menționat faptul că 6 pacienți (11,5%) cu ARe urogenitală cu manifestări oculare au avut stabilit gradul II de invaliditate. Astfel, putem

conchide că evoluția cronică a maladiei alterează funcția fizică și cea socială a bolnavilor, inducând o dependență care influențează negativ calitatea vieții acestora.

Conform datelor analizei acuzelor, reprezentate grafic în Figura 4.1, în perioada de debut al artritei reactive urogenitale, artralgiile au fost determinate la 96,1% pacienți din lotul 2A, iar cei cu ARe urogenitală fără afectări oculare au prezentat artralгии în 90% cazuri, fără diferență statistic semnificativă, $p > 0,05$.

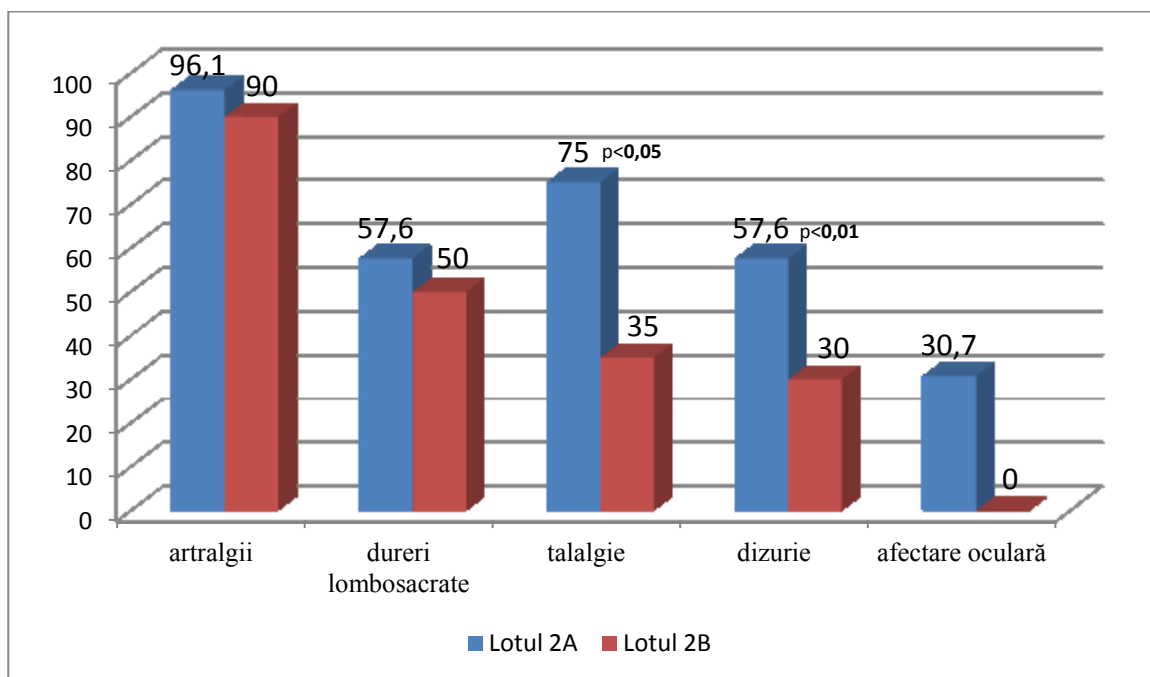


Fig. 4.1. Repartizarea manifestărilor clinice la debutul ARe urogenitale la pacienții din studiu

O altă acuză în perioada de debut al artritei reactive urogenitale a fost talalgia, care a fost prezentă la 75% pacienții din lotul 2A și la 35% în lotul 2B, cu diferență statistic semnificativă ($p < 0,01$).

Redoare matinală cu o durată mai mare de 30 de minute au acuzat 55,76% din pacienții cu ARe urogenitală și manifestări oculare și 35% din lotul-martor, fără diferență statistic concludentă ($p > 0,05$). De asemenea, în perioada de debut au fost înregistrate dureri sau disconfort în regiunea lombosacrală, aceasta acuză au semnalat-o 57,6% din pacienți cu ARe urogenitală cu manifestări oculare și 50% din bolnavii lotului 2B de studiu, fără diferență statistic concludentă ($p > 0,05$). Dizurie au acuzat 57,6% pacienți din lotul 2A și, respectiv, 30% din lotul 2B ($p < 0,05$).

Afectarea oculară la debutul maladiei a fost înregistrată la 30,7% de pacienți cu ARe urogenitală.

Imaginea topografică a artralgiilor a fost predominantă de afectarea articulațiilor genunchilor în ambele loturi de studiu: 2A - 36,1% vs 2B - 12,5%. De asemenea, fără diferențe

statistic semnificative au fost stabilite dureri la nivelul articulațiilor tibiotarsiene (2A 20,83% vs 2B 8,33%; $p>0,05$), metacarpofalangiene (4,17% vs 1,39; $p>0,05$) și metatarsofalangiene (11,1% vs 1,39%; $p>0,05$) (Figura 4.2). În conformitate cu aceste date, se conturează tabloul de predominare a afectărilor articulațiilor membrelor inferioare, deși fără date statistic concludente, un procent mai înalt al afectărilor articulare și al entezelor a fost constatat la pacienții cu artrită reactivă urogenitală cu afectări oculare.

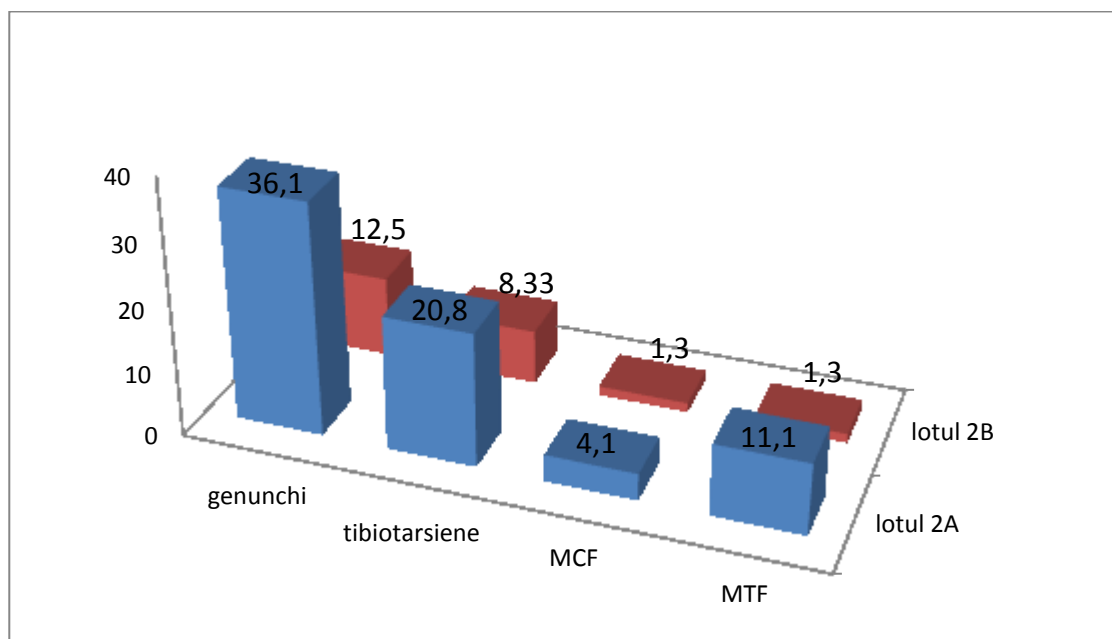


Fig. 4.2. Repartizarea topografică a artrlagiilor la debutul ARe urogenitale

Rezultatele analizei corelaționale nonparametrice după metoda Gamma a manifestărilor clinice la debutul ARe urogenitale cu afectări oculare au arătat dependențe statistic semnificative între durata bolii și durerea lombosacrată ($RR=0,87$; $p<0,05$). De asemenea, o corelație medie pozitivă a fost stabilită între redoarea matinală și afectarea lombosacrală ($RR=0,44$; $p<0,05$), NAD ($RR=0,31$; $p<0,05$) și NAT ($RR=0,28$; $p<0,05$).

O corelație directă a fost determinată între prezența Ag HLA-B27 în serul bolnavilor și afectarea regiunii lombosacrate ($RR=0,78$; $p<0,05$), afectarea articulațiilor periferice ($RR=0,78$; $p<0,05$) la pacienții cu ARe urogenitală cu manifestări oculare.

La pacienții din lotul-martor a fost depistată o corelație semnificativă a valorilor redorii matinale cu intensitatea durerii evaluată prin SVA ($RR=0,78$; $p<0,05$). Prezența entezitelor la debutul artritei reactive urogenitale a avut o corelare medie negativă cu vârsta de debut a maladiei ($RR=-0,45$; $p<0,05$).

4.2. Tabloul comparativ al manifestărilor clinice în perioada de stare a artritei reactive urogenitale

Tabloul clinic manifest al artritei reactive urogenitale se caracterizează prin atingeri vaste ale aparatului osteoarticular. Manifestările clinice ale ARe constituie un spectru de la o monoartrită izolată, tranzitorie, până la o boală multisistemică severă. În majoritatea cazurilor, un istoric atent evidențiază în antecedente prezența unei infecții cu 1-4 săptămâni înaintea debutului simptomelor bolii. Totuși, conform datelor literaturii de specialitate, într-un număr mic de cazuri nu poate fi evidențiată, clinic sau paraclinic, prezența unei infecții în antecedente.

În rezultatul cercetării manifestărilor generale în perioada de stare a ARe urogenitale, a fost stabilit că 21,1% de pacienți din lotul 2A de studiu și 25% din lotul-martor n-au avut alterarea stării generale. Însă în ambele a fost înregistrată o prevalență a stării generale de gravitate medie (78,8% vs 75%), fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$). Astfel, pacienții din lotul 2A versus 2B au semnalat următoarele acuze: fatigabilitate (27,78% vs 8,33%), scădere ponderală (5,56% vs 0%), dizurie (33,3% vs 12,5%) și febră (23,61% vs 6,94%). Deși valorile cercetate nu au avut o diferență statistic semnificativă, alterarea stării generale a fost mai agravată la pacienții cu ARe urogenitală cu afectări oculare.

În continuare ne-am propus să cercetăm minuțios toate aspectele articulare și extraarticulare la pacienții cu artrită reactivă urogenitală, pentru stabilirea interdependențelor cu manifestările oculare și indicii paraclinici ai artritei reactive urogenitale.

Particularitățile sindromului articular și activității artritei reactive urogenitale în perioada manifestă. Artrita reactivă are multiple forme de manifestare a afectării articulare, simptomatologia premonitorie constând în redoare articulară și mialgii. Sindromul articular caracteristic artritei reactive este o mono- sau oligoartrită asimetrică periferică, cu afectarea predominantă a articulațiilor genunchilor și talocrurale prezentă în formele cu evoluție acută sau trenantă. În cazurile evoluției severe cu tendință spre cronicizarea maladiei, tabloul sindromului articular devine polimorf, cu implicarea mai multor grupe articulare și prezența manifestărilor extraarticulare.

Constatarea afectărilor articulare în perioada manifestă a bolii prin aprecierea obiectivă a durerii, tumefierii și limitării mobilității articulare a evidențiat frecvența afectării articulațiilor în ambele loturi de studiu 2A versus 2B: a predominat afectarea articulațiilor metatarsofalangiene (53,8% vs 50%, $p > 0,05$), talocrurale (42,3% vs 25%, $p < 0,05$), articulațiilor genunchilor (13,4% vs 10%, $p > 0,05$) și radiocarpene (9,6% vs 10%, $p > 0,05$).

Datele examenului obiectiv al articulațiilor dureroase și tumefiate au relevat un tablou oligoarticular în ambele loturi de studiu. Astfel, valoarea medie a articulațiilor dureroase în lotul

2A a fost de $4,01 \pm 0,30$ versus lotul 2B cu $3,6 \pm 0,43$ fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$), și a articulațiilor tumefiate $1,44 \pm 0,09$ versus lotul 2B $0,95 \pm 0,16$ cu diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$).

Activitatea artritei reactive urogenitale a fost evaluată cu ajutorul chestionarului DAREA [9]. Este necesar de remarcat faptul că a fost determinată majorarea valorilor scorului DAREA la pacienții cu ARe urogenitală cu afectare oculară versus bolnavii din lotul-martor, media a fost de $9,02 \pm 0,4$ vs $7,1 \pm 0,5$, cu diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$).

Luând în considerație rezultatele analizei statistice, putem spune că afectarea articulațiilor periferice în cadrul artritei reactive urogenitale la pacienții din ambele loturi de studiu a avut un tablou articular asemănător, indiferent de prezența afectării oculare, cu o predominare a numărului articulațiilor tumefiate la pacienții cu ARe urogenitală cu afectări oculare.

Afectarea entezelor a fost stabilită la 62,5% de pacienți din lotul 2A și la 19,44% din lotul-martor ($p > 0,05$). Aspectul topografic al entezopatiilor este reprezentat în Figura 4.3.

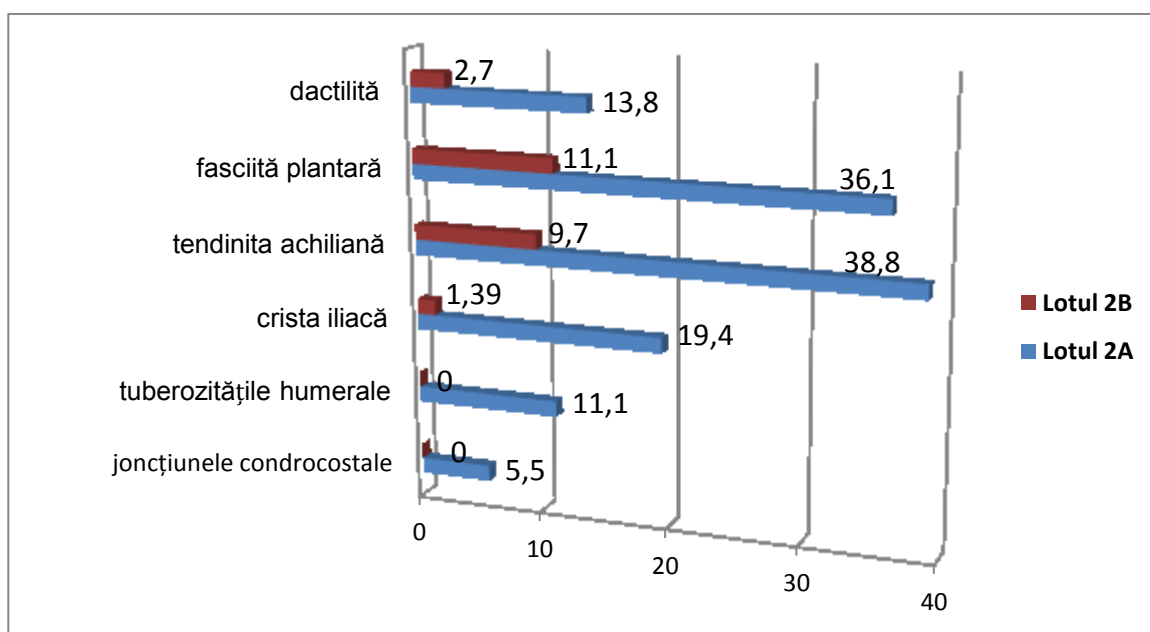


Fig.4.3. Topografia entezitelor la pacienții cu artrită reactivă urogenitală

Astfel, în tabloul manifest al ARe urogenitale, în ambele loturi de studiu (2A vs 2B) a predominat tendinita achiliană, diagnosticată în 38,8% cazuri vs 9,72% ($p > 0,05$) și fasciita plantară (36,1% vs 11,1%; $p > 0,05$). A fost constatată de asemenea dactilita 13,8% vs 2,7%, fără diferență statistic semnificativă între loturi ($p > 0,05$). Cu o frecvență mai mică au fost determinate entezita cristei iliace (19,4% vs 1,39%), entezita joncțiunilor condrocostale 5,5% și tuberozitățile humerale (11,1%), prezente doar la pacienții din lotul 2A de studiu, fără diferență statistic conclidentă ($p > 0,05$). Având aceste date, a fost calculat scorul MASES, valorile medii ale cărui au fost mai ridicate la pacienții din lotul 2A de studiu, media fiind de $7,82 \pm 0,37$, iar la bolnavii

din lotul-martor a fost de $6,25 \pm 0,56$, cu o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$), ceea ce se explică prin expresia și răspândirea mai accentuate a procesului inflamator asupra entezelor la pacienții cu ARe urogenitală și afectări oculare. Acest fapt este demonstrat și prin constatarea dependenței directe dintre valorile medii ale indicelui articular și valorile indicelui DAREA ($RR=0,55$; $p < 0,05$) și o corelație medie cu valorile indicelui MASES ($RR=0,61$; $p < 0,05$).

Analiza datelor prin metoda corelațională Kendall Tau a relevat o corelație medie a NAD cu NAT ($RR'=0,36$; $p < 0,05$) și cu durata bolii ($RR'=0,39$; $p < 0,05$). O corelație medie a fost stabilită între NAT și durerea articulară SVA ($RR'=0,25$; $p < 0,05$). Indicele de activitate a maladiei DAREA a corelat cu NAD ($RR'=0,44$; $p < 0,05$).

Unul dintre reperatele de diagnostic al artritei reactive urogenitale a fost examenul radiologic al articulațiilor afectate. Conform datelor prezentate în Figura 4.4, analiza datelor radiologice privind articulațiile MTF în perioada de stare a maladiei a relevat o predominare a stadiului radiologic I în ambele loturi de studiu (50% vs 60%), urmat fiind de stadiul II (38.4% vs 40%), fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

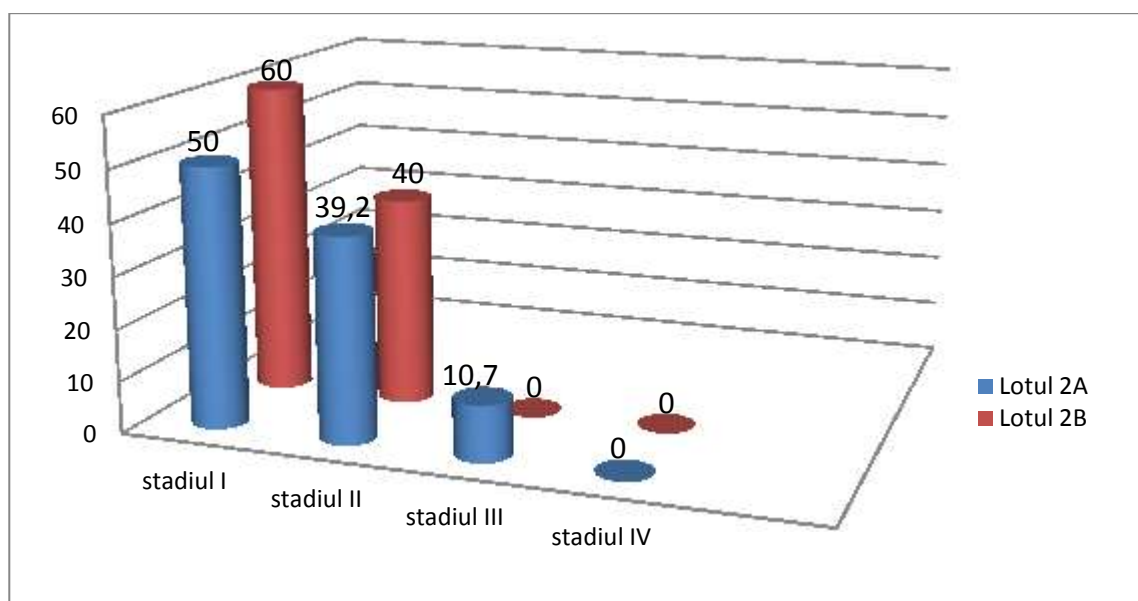


Fig. 4.4. Stadiul afectării radiologice a articulațiilor MTF la pacienții cu artrită reactivă urogenitală

Modificări radiologice de gradul III au fost înregistrate doar la pacienții cu ARe urogenitală și afectări oculare – 11,5%, iar modificări de stadiul IV nu au fost constatate la niciun pacient din acest studiu.

Evoluția cronică a artritei reactive urogenitale poate implica și afectarea coloanei vertebrale la o etapă anumită a perioadei de stare. În literatura de specialitate sunt date atât despre manifestările clinice la debut ale implicării articulațiilor coloanei vertebrale, cât și în forma cronică a artritei reactive [21].

Datele concludente prezentate în studiu denotă un procent înalt privind manifestările de afectare a articulațiilor sacroiliace, a regiunii lombare, dar o frecvență mai joasă în regiunile toracală și cervicală ale coloanei vertebrale. Astfel, afectarea articulațiilor sacroiliace a fost prezentă în ambele loturi de studiu (76,92% în lotul 2A vs 75% lotul 2B), dar valori medii mai mari ale stadiului radiologic au fost stabilite la pacienții cu ARe urogenitală cu afectări oculare – $1,69 \pm 0,16$ comparativ cu pacienții din lotul-martor la care a fost stabilită media de $1,5 \pm 0,2$, fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Modificări ale articulațiilor intervertebrale lombare ale coloanei vertebrale au fost diagnosticate la 38,46% de pacienți din lotul 2A versus 20% din lotul-martor, cu valori medii ale stadiului radiologic la pacienții din studiu (2A $0,80 \pm 0,16$ vs 2B $0,4 \pm 0,19$), fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Este necesar de remarcat faptul că modificări în regiunile toracală și cervicală ale coloanei vertebrale au fost depistate la 3,84% cu artrită reactivă urogenitală cu manifestări oculare, cu o medie a stadiului radiologic de $0,07 \pm 0,05$.

În conformitate cu datele examenului radiologic al coloanei vertebrale, a fost evaluat indicele BASRI, care a avut o medie de $3,36 \pm 0,32$ la pacienții din lotul 2A și de $1,95 \pm 0,31$ la cei din lotul-martor cu o diferență statistic concludentă ($p < 0,05$).

Prezintă interes și rezultatele evaluării capacității funcționale a pacienților, care a fost apreciată prin indicele BASFI. Astfel, bolnavii din lotul 2A au avut o valoare medie a indicelui BASFI de $4,5 \pm 0,3$ și pacienții din lotul martor - $3,9 \pm 0,4$, fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$). Conform datelor statisticii descriptive, pacienții cu artrită reactivă urogenitală cu manifestări oculare au avut o afectare mai severă a scheletului axial și o funcționalitate mai redusă, comparativ cu cei din lotul-martor, deși fără diferență statistic semnificativă.

Prezintă interes corelațiile valorilor indicilor de activitate a maladiei cu valorile expresiei sindromului articular. Astfel, prin metoda corelațională nonparametrică Spearman (lotul 2A) a fost stabilit un coeficient de corelație pozitiv mediu al indicelui articular cu valorile scorurilor DAREA ($R_r = 0,62$; $p < 0,05$), MASES ($R_r = 0,48$; $p < 0,05$) și BASRI ($R_r = 0,65$; $p < 0,05$). Stadiul radiologic al afectărilor articulațiilor sacroiliace a corelat pozitiv mediu cu valorile indicilor BASFI ($R_r = 0,49$; $p < 0,05$), DAREA ($R_r = 0,46$; $p < 0,05$), MASES ($R_r = 0,52$; $p < 0,05$), BASRI ($R_r = 0,62$; $p < 0,05$) și cu indicele articular ($R_r = 0,51$; $p < 0,05$).

Prin metoda nonparametrică Spearman a fost determinată o dependență directă semnificativă a valorilor indicelui BASFI cu DAREA ($R_r = 0,85$; $p < 0,05$) și cu indicele articular ($R_r = 0,70$; $p < 0,05$). Totodată, a fost stabilită valoarea predictivă a indicelui BASFI prin ecuația

matematică: $DAREA\ 2A = 1,6902 + 1,3023 * BASFI\ 2A$: coeficientul de corelare $r=0,84$, reprezentată grafic în Figura 4.5.

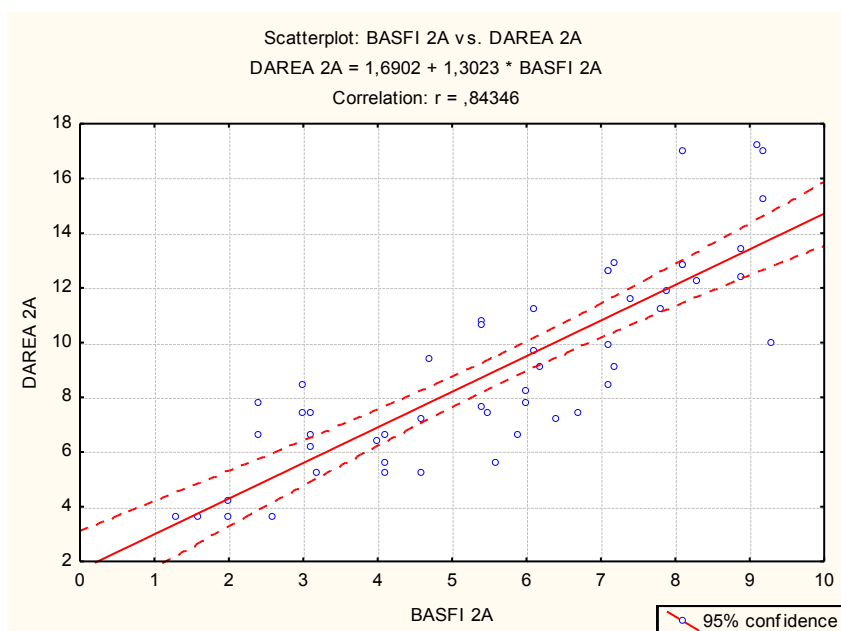


Fig.4.5. Analiza regresională a relației valorilor indicelui de funcționalitate BASFI și a scorului de activitate DAREA la pacienții cu ARE urogenitală asociată cu afectări oculare

De asemenea, o corelație medie a fost determinată între valorile indicelui BASFI și MASES ($Rr=0,58$; $p<0,05$), BASRI ($Rr=0,53$; $p<0,05$).

Conform datelor analizei corelaționale Spearman, în lotul 2B de studiu a fost constată o corelație pozitivă a valorilor indicelui articular cu valorile medii ale indicilor DAREA ($Rr=0,51$; $p<0,05$) și BASRI ($Rr=0,54$; $p<0,05$). De asemenea, valorile scorului BASFI au corelat cu stadiul radiologic al afectării lombare a coloanei vertebrale ($Rr=0,46$; $p<0,05$), iar o corelație semnificativă l-a avut cu indicele BASRI ($Rr=0,74$; $p<0,05$). O corelație directă medie a fost constată și între valorile indicelui MASES și valorile medii ale scorului DAREA ($Rr=0,65$; $p<0,05$).

4.3. Variabilitatea afectărilor extraarticulare

Particularitățile afectării oculare și cutaneomucoase. Una dintre manifestările extraarticulare ale artritei reactive urogenitale este afectarea oculară, alcătuind 58-94% de cazuri. Alterarea clasică, conform datelor literaturii de specialitate, este conjunctivita în 50-80% de cazuri, care poate avea atât o evoluție acută cât și o tendință spre cronicizarea procesului inflamator. De asemenea, sunt date despre cazuri nediagnosticsate de conjunctivită, din cauza manifestărilor clinice slab exprimate. A doua, ca frecvență, afectare oculară în cadrul artritei reactive urogenitale este uveita, frecvența căreia, după părerea autorilor, depinde de evoluția artritei reactive [29, 48, 107].

Prezintă interes datele din studiul efectuat care au pus în evidență tipurile de afectări oculare la pacienții cu artrită reactivă urogenitală și unele corelații cu manifestările clinice articulare și extraarticulare. Astfel, conform datelor din Figura 4.6, cea mai frecventă afectare oculară la pacienții cu ARE urogenitală a fost conjunctivita, diagnosticată în 50% de cazuri, fiind urmată de uveită – 40,2% și sclerită – 3,84%. De asemenea, au fost diagnosticate cazuri unice de keratită - 1,92% și episclerită - 1,92%.

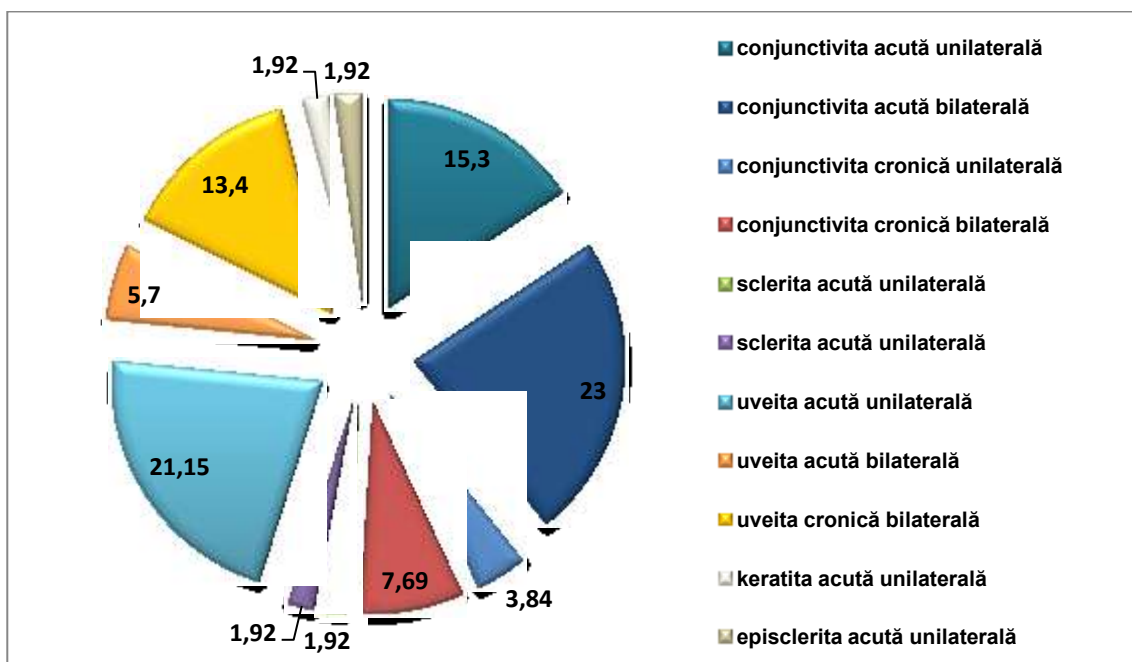


Fig. 4.6. Tipurile afectării oculare la pacienții cu artrită reactivă urogenitală

Conform evoluției, conjunctivita a fost acută în 38,3% cazuri și cronică în 11,01% cazuri. Uveita acută a fost diagnosticată la 26,85% pacienți, iar uveita cronică – la 13,4% de bolnavi cu ARE urogenitală cu afectări oculare.

În conformitate cu datele anamnestice, a fost determinată frecvența puseelor de acutizare a inflamației oculare pe parcursul evoluției artritei reactive urogenitale. Astfel, un singur puseu au acuzat 12 (23,07%) pacienți, două pusee – 25 (48,07%), trei și mai multe pusee de acutizare au acuzat 15 (28,8%) pacienți. Prin urmare, formele clinice ale manifestărilor oftalmologice pe parcursul evoluției artritei reactive urogenitale au fost exprimate prin conjunctivita și uveita acută, de asemenea a fost constatat că 76,8% din pacienți au avut două și mai multe pusee de acutizare a inflamației oculare, ceea ce este relatat și în literatura de specialitate [29].

Deopotrivă cu manifestările sus-numite, prin examenul oftalmologic a fost relevate și afectări oculare secundare la pacienții cu artrită reactivă urogenitală. Astfel, a fost constatată scăderea acuității vizuale la 17,3%, sinechii – la 7,69% și cataracta – la 3,84% din pacienți.

Prin analiza corelațională simplă Pearson a fost determinat un indice de corelație mediu pozitiv între conjunctivita acută bilaterală și afectarea oculară la debutul maladiei ($r=0,32$; $p<0,05$) și o corelație negativă medie cu vârsta de debut al manifestărilor oculare ($r=-0,36$; $p<0,05$). Totodată, a fost constatată o corelație medie a uveitei cronice bilaterale cu durata artritei reactive ($r=0,37$; $p<0,05$) și cu vârsta de debut ocular ($r=0,36$; $p<0,05$). Un indice de corelație pozitiv mediu a fost stabilit între scăderea acuității vizuale și durata bolii ($r=0,32$; $p<0,05$) și vârsta de debut al inflamației oculare ($r=0,31$; $p<0,050$).

De asemenea, a fost determinată o corelație semnificativă a uveitei cornice bilaterale cu scăderea acuității vizuale ($r=0,71$; $p<0,05$), a uveitei posterioare cu prezența sinechiilor ($r=0,69$; $p<0,05$) și a uveitei cornice unilaterale cu cataracta ($r=0,70$; $p<0,05$).

Uveita acută anterioară a corelat cu prezența antigenului HLA-B27 în serul pacienților cu ARe urogenitală, înregistrând un indice mediu de corelație ($r=0,50$; $p<0,05$).

Rezultatele studierii indicicilor de corelare a tipurilor manifestărilor oculare cu indicii de severitate a artritei reactive urogenitale sunt prezentate în Figura 4.7. Astfel, sclerita acută unilaterală a avut o corelație pozitivă medie cu valorile scorului DAREA ($r=0,32$; $p<0,05$). De asemenea, o corelație medie pozitivă a fost determinată între uveita cornică și valorile indicilor BASFI ($r=0,32$; $p<0,05$), MASES ($r=0,32$; $p<0,05$), BASRI ($r=0,47$; $p<0,05$) și DAREA ($r=0,42$; $p<0,05$).

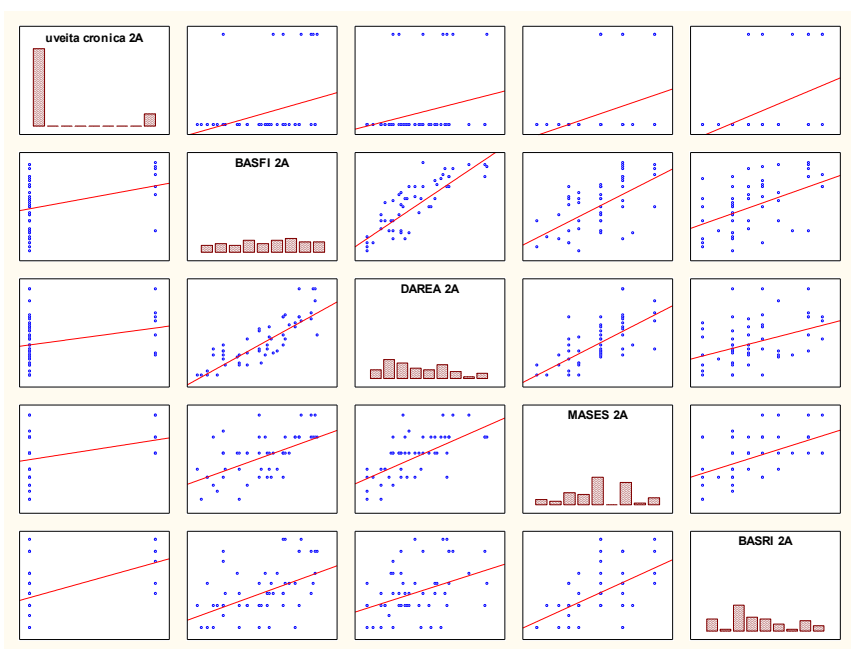


Fig. 4.7. Reprezentarea grafică a corelației indicilor de severitate a ARe urogenitale cu uveita cronică

Un aspect important al examenului clinic al artritei reactive urogenitale sunt manifestările cutaneo-mucoase și corelațiile lor cu valorile indicilor clinici de afectare oculară, articulară și indicii de activitate a maladiei.

În conformitate cu datele analizei anamnestice și clinico-paraclinice ale pacienților, în ambele loturi de studiu (2A și 2B) a fost atestat faptul că dintre manifestările cutaneo-mucoase în cadrul ARe urogenitale cea mai mare frecvență a avut-o keratoderma (17,3% vs 25%), fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Frecvența depistării keratodermiei a corelat cu conjunctivita acută bilaterală în lotul 2A ($r = 0,58$; $p < 0,05$), iar la pacienții cu ARe urogenitală fără afectări oculare a fost stabilită o corelație negativă medie cu prostatita ($r = -0,57$; $p < 0,05$).

Balanita a fost diagnosticată la 11,5% din pacienții cu ARe urogenitală cu manifestări oculare, versus 10% de bolnavi din lotul-martor, fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Utilizând analiza multifactorială, a fost constatat un indice de corelație medie a balanitei cu eritemul nodos ($r = 0,68$; $p < 0,05$), cu uveita cronică ($r = 0,68$; $p < 0,05$) și cu indicii de activitate a maladiei: PCR ($r = 0,52$; $p < 0,05$), BASFI ($r = 0,54$; $p < 0,05$), DAREA ($r = 0,55$; $p < 0,05$) și MASES ($r = 0,49$; $p < 0,05$).

De asemenea, au fost stabilite leziunile unghinale fără diferență statistic semnificativă între loturile de studiu ($p > 0,05$) - 2A 11,5% vs 2B 20%, urmate de ulcerările orale (2A 7,6% vs 2B 10%), eroziunile perimeatice (2A 5,7% vs 2B 10%) și eritemul nodos (2A 3,8%). O corelație pozitivă semnificativă a fost determinată între prezența ulcerărilor orale și conjunctivita cronică ($r = 0,68$; $p < 0,05$).

Prin urmare, putem conchide că frecvența manifestărilor extraarticulare depinde de frecvența și expresia procesului inflamator sistemic la pacienții cu ARe urogenitală.

4.4. Statusul imun umoral și corelațiile cu manifestările clinice și markerii serologici ai infecțiilor inductoare

În literatura de specialitate sunt aduse date despre nivelele crescute de imunoglobuline A, M și G ca dovadă pentru ipoteza triggerilor infecțioși în artrita reactivă urogenitală. Variația valorilor imunoglobulinelor serice, care se acumulează în urma răspunsului imun la pătrunderea microorganismelor, permit aprecierea stadiului și a evoluției maladiei. Creșterea titrelor de imunoglobuline are loc în diferite perioade de timp de la declanșarea răspunsului imun și depind de tipul infectării (primar sau secundar). De asemenea, schimbarea titrelor anticorpilor specifici determină răspunsul la tratamentul etiologic al artritei reactive urogenitale [27].

În studiul dat, valoarea medie a imunoglobulinei A a fost de $3,2 \pm 1,1$ (lotul 2A) vs $3,1 \pm 0,2$ (lotul 2B), fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$), variația fiind într-un diapazon numeric de la minimum 1,7 g/l 2A; 1,4g/l 2B la maximum 5,2 g/l 2A; 4,8g/l 2B.

Sinteza distribuției normale a valorilor IgA a evidențiat că 73,3% din pacienții cu artrită reactivă urogenitală cu afectări oculare și 85% din lotul-martor au avut valorile serice IgA mai mici de 4,5 g/l. Valori mai mari de 4,5 g/l de IgA au fost constatate la 26,6% de persoane în lotul 2A și, respectiv, la 15% în lotul 2B, fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Un alt tablou serologic a fost determinat analizând valorile imunoglobulinei G, care au fost majorate în ambele loturi de studiu. Astfel, a fost determinată o medie de $17,3 \pm 1,4$ în lotul 2A și de $17,9 \pm 2,0$ în lotul 2B, fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Conform datelor din Figura 4.8, valori semnificativ crescute, $> 22,4$ g/l, au fost înregistrate în 40% de cazuri în lotul 2A și în 40% în lotul 2B. Variația numerică a imunoglobulinei G la pacienții din studiu a fost cuprinsă între 6,1 g/l și 36,6 g/l.

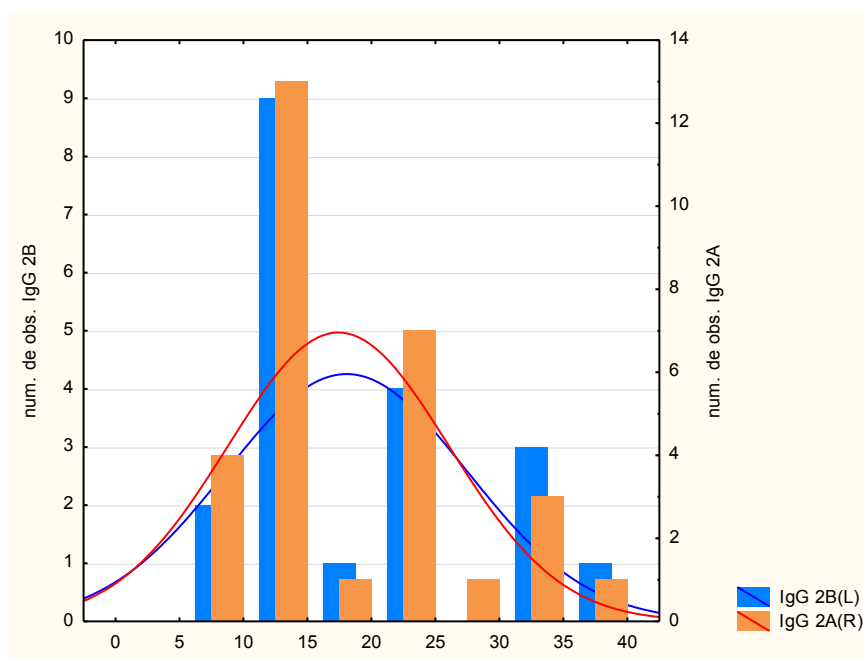


Fig. 4.8. Repartizarea valorilor imunoglobulinei G (g/l) la pacienții cu ARe urogenitală cu afectări oculare (Lotul 2A) și fără afectări oculare (Lotul 2B)

În ceea ce privește valorile imunoglobulinei M, au fost înregistrate valori majorate ale IgM la pacienții din loturile de studiu. Astfel, a fost înregistrat o medie de $1,9 \pm 0,2$ la bolnavii cu artrită reactivă urogenitală cu afectări oculare și, respectiv, $1,8 \pm 0,1$ la cei cu artrită reactivă fără manifestări oculare, neînregistrând diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

În conformitate cu datele obținute, putem menționa că statusul imun umoral la pacienții cu ARe urogenitală nu a prezentat diferențe statistice semnificative între loturi ($p > 0,05$). Pentru

ambele loturi de studiu au fost caracteristice valori majorate ale imunoglobulinei G și, într-o frecvență mai mică, ale IgA, ceea ce poate fi explicat prin persistarea microorganismelor sau a compușilor acestora, conducând la menținerea unui răspuns imun activ la pacienții cu ARE urogenitală.

Conform datelor literaturii de specialitate, germele frecvent depistat (50-90%) la pacienții cu ARE urogenitală este *Chlamidia trachomatis*. Frecvența declanșării artritei reactive urogenitale după o infecție chlamidiană este de 1-3%. În Europa sunt infectați cu *Chlamidia trachomatis* 30% de subiecți sexual activi.

Ureaplasma urealiticum este responsabilă de uretrite nongonococice în 15-20% cazuri. Recent, două echipe de savanți au raportat depistarea prin RPL al AND-lui *Ureaplasmei urealiticum* în lichidul sinovial la pacienții cu artrită reactivă. Depistarea germeilor infecțioși în cazul artritei reactive acute implică un tratament antibacterian de durată, care necesită monitorizare periodică a rezultatelor serologice ca răspuns la tratament [110].

Rezultatele cercetării agenților patogeni responsabili de ARE urogenitală prin examenul serologic al pacienților sunt prezentate în Tabelul 4.3. Au fost determinați anticorpii specifici infecției cu *Chlamidia trachomatis* IgM la 73% cazuri în lotul 2A și 65% în lotul-martor, concomitent au fost stabiliți anticorpii anti-*Chlamidia trachomatis* IgG 80,7% în lotul 2A și 70% - lotul martor, fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

La 23% de pacienți cu artrită reactivă urogenitală și afectări oculare a fost diagnosticată infecția cu *Ureaplasma urealiticum* și 25% ($p > 0,05$) cazuri depistate la pacienții cu ARE urogenitală fără manifestări oculare. De asemenea, cu o frecvență mai mică (11,5% 2A vs 15% 2B) a fost diagnosticată infecția cu *Mycoplasma hominis*, fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Tabelul 4.3. Agenții patogeni depistați la pacienții cu artrită reactivă urogenitală

Agenții patogeni	Lotul 2A n-52	Lotul 2B n-20	p
Aticorpii anti Chl. trach. IgM %	73	65	>0,05
Aticorpii anti Chl. trach. IgG %	80,7	70	>0,05
U. urealiticum %	23	25	>0,05
M. hominis %	11,5	15	>0,05

Prezintă interes rezultatele analizei corelaționale Pearson a valorilor imunoglobulinelor, indicilor activității maladiei și manifestărilor clinice și paraclinice, care au relevat un coeficient corelațional mediu ale valorilor IgG cu VSH ($r=0,46$; $p < 0,05$) și cu PCR ($r=0,47$; $p < 0,05$), ceea ce reprezintă dependența direct proporțională a valorilor majorate de IgG cu valorile majorate ale indicilor activității bolii, reprezentate în Figura 4.9.

Concomitent, valorile imunoglobulinei M au corelat cu conjunctivita acută bilaterală ($r=0,49$; $p<0,05$), cu leziunile unghinale ($r=0,37$; $p<0,05$) și cu anticorpii anti-*Chlamidia trachomatis* IgM ($r=0,51$; $p<0,05$). De asemenea, anticorpii anti-*Chlamidia trachomatis* IgG au avut o corelație medie cu dizuria ($r=0,53$; $p<0,05$) și cu conjunctivita acută bilaterală ($r=0,48$; $p<0,05$).

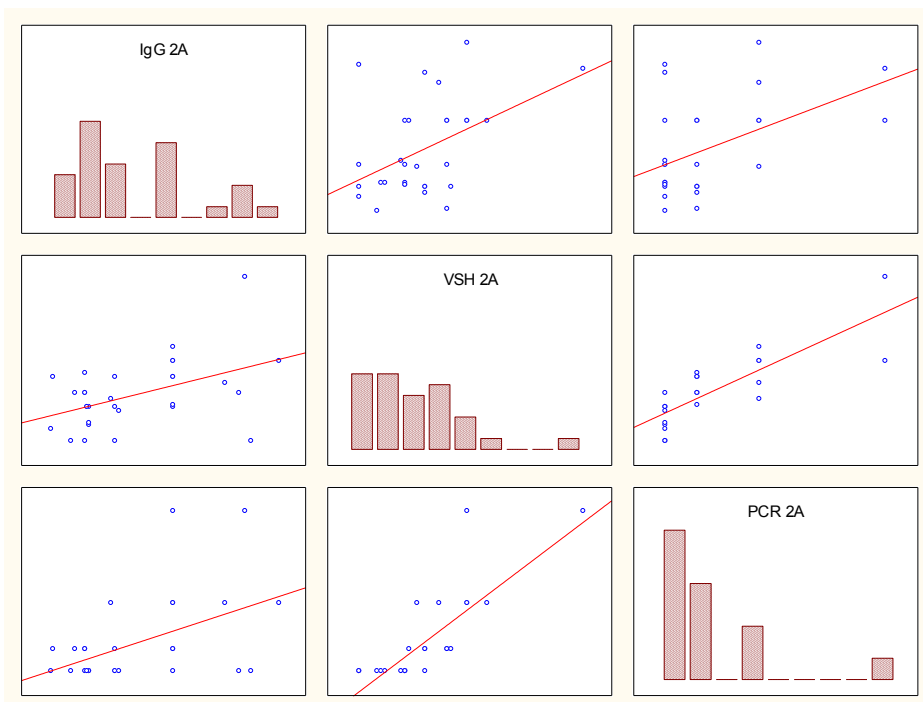


Fig.4.9. Corelația imunoglobulinei G cu valorile VSH și PCR la pacienții cu artrită reactivă urogenitală și manifestări oculare

4.5. Concluzii la capitolul 4

Artrita reactivă urogenitală a afectat cu predilecție sexul masculin în ambele loturi de studiu (femei/bărbați 2A 19/33 vs 2B 5/15). Debutul maladiei a fost la vârsta de $30,8\pm 1,05$ vs $31,0\pm 1,63$. La 82,6% vs 65% de pacienți a fost determinată evoluția cronică a artritei reactive urogenitale.

Antigenul HLA-B 27 a fost determinat în serul pacienților cu artrită reactivă urogenitală și afectări oculare în 86,6% cazuri și cu o diferență statistic semnificativă la pacienții cu ARe urogenitală fără manifestări oculare în 60% cazuri ($p < 0,05$).

Tabloul simptomatic la debutul maladiei a fost reprezentat de artralгии (2A 96,1% vs 2B 90%), entezite (2A 75% vs 2B 35%; $p < 0,05$), dizurie (2A 57,6% vs 2B 30%), precum și de dureri sau disconfort în regiunea lombosacrată la 57,6% din pacienți cu ARe urogenitală ce implică manifestări oculare și la 50% din pacienții din lotul 2B de studiu, fără diferență statistic concludentă ($p > 0,05$). Afectarea oculară la debutul artritei reactive urogenitale cu manifestări oculare a fost înregistrată la 30,7% din pacienți.

Perioada de stare a artritei reactive urogenitale cu afectări oculare a prezentat un tablou oligoarticular ($4,01 \pm 2,19$) și a predominat afectarea articulațiilor metatarsofalangiene (53,8% vs 50%, $p > 0,05$), talocrurale (42,3% vs 25%, $p < 0,05$), articulațiilor genunchilor (13,4% vs 10%, $p > 0,05$) și radiocarpiene (9,6% vs 10%, $p > 0,05$). Totodată, a fost diagnosticată afectarea articulațiilor sacroiliace la bolnavii din ambele loturi de studiu (76,92% în lotul 2A vs 75% în lotul 2B). Modificări la nivelul coloanei lombare au fost înregistrate la 38,46% de pacienți din lotul 2A vs 20% din lotul-martor. Afectarea regiunilor toracală și cervicală ale coloanei vertebrale a fost determinată la 3,84% de pacienți cu ARE urogenitală cu manifestări oculare.

Afectarea entezelor a fost determinată la 62,5% de pacienți cu ARE urogenitală cu manifestări oculare și la 19,44% în lotul-martor. Tabloul topografic a fost predominant de tendinita achiliană, diagnosticată la 38,8% pacienți din lotul 2A vs 9,72% din lotul-martor ($p > 0,05$), și fasciita plantară (36,1% vs 11,1%, $p > 0,05$). Valorile medii ale scorului MASES au fost majorate la pacienții din lotul 2A de studiu, înregistrând o medie de $7,82 \pm 0,37$ și de $6,25 \pm 0,56$ la pacienții din lotul-martor, cu o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$), ceea ce explică o manifestare polientezică la bolnavii cu ARE urogenitală cu manifestări oculare.

Examenul radiologic a relevat predominarea stadiului radiologic I de afectări articulare MTF la pacienții din ambele loturi de studiu (50% vs 60%), fiind urmat de stadiul radiologic II (38,4% vs 40%), fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$). Modificări radiologice de gradul III au fost înregistrate doar la pacienții cu ARE urogenitală cu manifestări oculare – 11,5%, iar modificări de stadiul IV nu au fost constatate la vreun pacient din studiu.

Indicele BASRI a avut o medie de $3,36 \pm 0,32$ la pacienții din lotul 2A și de $1,95 \pm 0,31$ ($p < 0,05$) la cei din lotul-martor. Indicele BASFI a avut o valoare medie de $4,5 \pm 0,3$ ($p > 0,05$) la bolnavii din lotul 2A de studiu și de $3,9 \pm 0,4$ la cei din lotul-martor, dar și activitatea maladiei a fost mai severă la pacienții cu ARE urogenitală cu afectare oculară – DAREA 2A - $9,02 \pm 0,4$ vs 2B - $7,1 \pm 0,5$ ($p < 0,05$).

Afectarea oculară a fost reprezentată de conjunctivită în 50% de cazuri, fiind urmată de uvetă – 40,2%, sclerită – 3,84%, keratită -1,92% și episclerită – 1,92%. După evoluție, conjunctivita a fost acută în 38,3% cazuri și cronică în 11,01%. Uveita acută a fost diagnosticată la 26,85% de pacienți, iar uveita cronică – la 13,4% de pacienți cu ARE urogenitală.

Dintre manifestările cutaneo-mucoase la pacienții cu ARE urogenitală a predominat keratodermia (17,3% vs 25%). De asemenea, au fost atestate leziuni unghinale (11,5% vs 20%), ulceratii orale (7,6% vs 10%), eroziuni perimeatice (5,7% vs 10%) și eritemul nodos (3,8% vs 0), fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Statusul imun umoral la pacienții cu ARe urogenitală nu a prezentat diferențe statistic semnificative între loturi ($p > 0,05$). Pentru ambele loturi de studiu au fost caracteristice valori majorate ale imunoglobulinei G și într-o frecvență mai mică a IgA, ceea ce poate fi explicat prin persistarea microorganismelor sau a compușilor acestora, conducând la menținerea unui răspuns imun activ.

Agentul patogen cel mai frecvent depistat la pacienții cu ARe urogenitală a fost *Chlamidia trachomatis*: 73% cazuri versus pacienții din lotul-martor - 65% cazuri, fiind urmat de *Ureaplasma urealiticum*: 23% pacienți cu artrită reactivă urogenitală cu afectări oculare vs 25% ($p > 0,05$) din lotul-martor, apoi de *Mycoplasma hominis*: 11,5% 2A vs 15% 2B ($p > 0,05$).

5. EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR CU SPONDILOARTRITĂ ANCHILOZANTĂ ȘI ARTRITĂ REACTIVĂ UROGENITALĂ

Studiile calității vieții evaluează efectele maladiei asupra activităților fizice, psihice și sociale ale pacienților, precum și eficacitatea tratamentului, cu determinarea ulterioară a necesităților pacientului de suport psihic, fizic și social pe durata îmbolnăvirii [54, 79, 119, 146].

Forma prescurtată a chestionarului Medical Outcome Study, ce cuprinde 36 de puncte (SF-36), a fost realizată pentru evaluarea tuturor tipurilor de patologii sau afecțiuni, chestionarul fiind aplicabil în orice unitate medicală sau chiar în populația generală. Chestionarul SF-36 este util pentru a monitoriza pacienți cu condiții patologice unice sau multiple și pentru a compara statusul lor cu cel al populației generale. Punctele din SF-36 derivă din chestionarul original MOS (Rand's Medical Outcome Study), ce cuprinde 245 de puncte. La fel, SF-36 include scale multi-punct, care măsoară următorii opt parametri: funcționalitatea fizică (PF), rolul funcționalității fizice (RP), durerea somatică (BP), sănătatea generală (GH), vitalitatea (VT), funcționalitatea socială (SF), rolul funcționalității emoționale (RE) și sănătatea mentală (MH) [153, 163].

5.1. Impactul manifestărilor articulare și oculare asupra calității vieții pacienților cu spondiloză anchilozantă

Spondiloză anchilozantă este o maladie invalidantă, impactul socioeconomic al căreia este reprezentat în special de prevalența relativ crescută, debutul la o vârstă tânără, în perioada cea mai productivă a vieții; o evoluție rapid progresivă spre anchiloză și invaliditate, ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienți, iar 80% dintre aceștia devin invalizi după 10 ani, ce nu le permite autoîngrijirea. Acești pacienți au frecvent nevoie de însoțitor, iar speranța de viață a pacienților spondilitici este redusă cu 5-10 ani [93, 140, 174].

Pornind de la aceste premise, am fost interesați să relevăm impactul afectărilor clinice articulare și oculare asupra pacienților cu spondiloză anchilozantă.

Rezultatele evaluării stării de sănătate a pacienților au fost obținute prin completarea chestionarului SF-36 de către fiecare pacient cu SA și ARe urogenitală (Tabelul 5.1).

Funcționalitatea fizică a pacienților a fost stabilită prin evaluarea activităților desfășurate în timpul unei zile obișnuite, cum ar fi activități oboseitoare, moderate, mersul pe jos etc. (Anexa 13). Astfel, valoarea medie pentru funcționalitatea fizică (PF) la pacienții cu spondiloză anchilozantă și afectări oculare a fost de $17,05 \pm 0,81$, cu o diferență statistic semnificativă $21,15 \pm 1,03$ ($p < 0,01$), față de pacienții cu SA fără afectări oculare.

Tabelul 5.1. Evaluarea calității vieții (SF-36) pacienților cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală

Itemii evaluați	Lotul 1A n=52	Lotul 1B n=20	p	Lotul 2A n=52	Lotul 2B n=20	p
PF (M±ES)	17,05±0,81	21,15±1,03	<0,01	21,15±0,91	22,55±1,05	>0,05
RP (M±ES)	5,21±0,16	5,90±0,31	<0,05	6,25±0,13	7,40±0,23	<0,001
BP (M±ES)	7,67±0,26	5,95±0,41	<0,01	4,96±0,36	4,45±0,24	>0,05
GH (M±ES)	13,55±0,38	16,75±0,26	<0,001	16,34±0,22	17,3±0,19	<0,05
VT (M±ES)	11,92±0,33	14,05±0,5	<0,01	12,11±0,48	14,05±0,65	<0,05
SF (M±ES)	4,34±0,25	5,2±0,25	>0,05	4,5±0,22	7,45±0,4	<0,001
RE (M±ES)	4,25±0,10	4,6±0,16	>0,05	4,82±0,17	5,4±0,4	>0,05
MH (M±ES)	16,82±0,22	17,2±0,40	>0,05	19,21±0,1	19,55±0,1	>0,05

Prin analiza corelațională după metoda Pearson a fost stabilit că activitatea fizică (PF) a pacienților cu SA și manifestări oculare a avut o corelație semnificativă cu capacitatea de muncă (RP) ($r=0,81$; $p<0,05$) (Figura 5.1), iar la pacienții lotului 1B a fost stabilit un coeficient mai mic de corelație a PF cu RP ($r=0,32$; $p<0,05$).

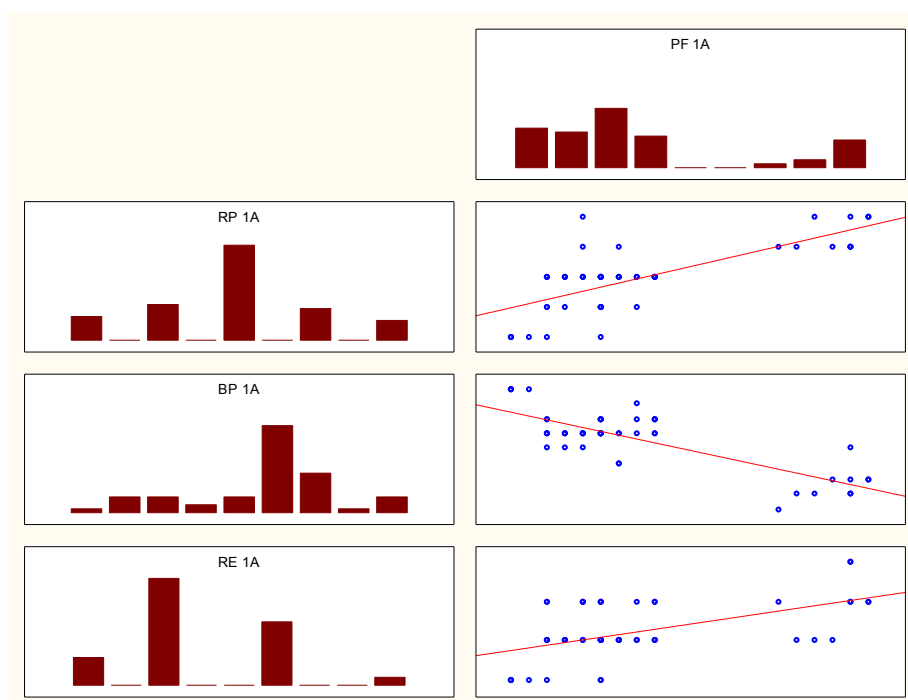


Fig. 5.1. Reprezentarea grafică a corelației valorilor funcționalității fizice (PF) cu rolul funcționalității fizice (RP), durerea (BP) și rolul funcționalității emoționale (RE) la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă asociată cu afectări oculare

Concomitent a fost stabilită o corelație medie între activitatea fizică și starea emoțională a pacienților din lotul 1A ($r=0,50$; $p<0,05$), de asemenea activitatea fizică a avut o corelație indirectă cu durerea somatică (BP) ($r=-0,84$; $p<0,05$). Totodată, a fost constatat că la pacienții din lotul 1B activitatea fizică a corelat cu starea emoțională ($r=0,47$; $p<0,05$), cu limitarea activităților sociale ($r=0,50$; $p<0,05$) și o corelație indirectă cu vitalitatea ($r=-0,54$; $p<0,05$) și cu sănătatea mentală (scala MH) ($r=-0,61$; $p<0,05$).

În ceea ce privește statutul clinic funcțional și activitatea maladiei, a fost stabilită o corelație medie pozitivă între activitatea fizică (PF) și testul Schober ($r=0,45$; $p<0,05$), dar la fel și cu limitarea expansiunii cutiei toracice ($r=0,41$; $p<0,05$). De asemenea, dificultatea în efectuarea activității fizice a avut o corelație medie indirectă cu valorile indicilor BASFI ($r=-0,67$; $p<0,05$), BASDAI ($r=-0,66$; $p<0,05$), BASRI ($r=-0,53$; $p<0,05$) și indicele articular ($r=-0,49$; $p<0,05$). Funcționalitatea fizică a avut o corelație indirectă cu VSH ($r=-0,57$; $p<0,05$), cu proteina C reactivă ($r=-0,55$; $p<0,05$) și cu valorile CIC ($r=-0,66$; $p<0,05$).

La pacienții cu spondiloartrită anchilozantă fără afectări oculare însă a fost constatat că dificultatea executării activităților fizice cotidiene a corelat indirect cu valorile testului degete - sol ($r=-0,52$; $p<0,05$), de asemenea a corelat direct cu testul Schober ($r=0,68$; $p<0,05$). O corelație medie indirectă, dar cu un coeficient de corelare mai mic comparativ cu lotul 1A, a fost între PF și valorile indicilor BASFI ($r=-0,56$; $p<0,05$), BASDAI ($r=-0,42$; $p<0,05$), BASRI ($r=-0,47$; $p<0,05$), valorile proteinei C reactive ($r=-0,45$; $p<0,05$), și cu valorile CIC ($r=-0,74$; $p<0,05$).

Prin metoda corelațională nonparametrică Gamma s-a constatat o corelație indirectă a funcționalității fizice cu scăderea acuității vizuale ($RR=-0,29$; $p<0,05$) și cu prezența semnelor uveitei (sinechiilor) ($RR=-0,39$; $p<0,05$). Aceasta demonstrează că asupra activităților fizice zilnice au influență atât statusul clinic funcțional al pacienților, cât și complicațiile oftalmologice survenite pe fonul procesului inflamator uveal primar la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă.

Valorile scalei ce relevă influența stării fizice a pacienților asupra activităților cotidiene (RP) au demonstrat o diferență statistică concludentă între loturile de studiu (1A $5,21\pm 0,16$ vs 1B $5,90\pm 0,31$; $p<0,05$).

Prezintă interes rezultatele analizei corelaționale Pearson la pacienții cu SA cu afectări oculare, prin care a fost stabilită o corelație pozitivă semnificativă a capacității de muncă a pacienților (RP) cu starea lor emoțională (RE) ($r=0,57$; $p<0,05$) și o corelație indirectă semnificativă cu durerea somatică (BP) ($r=-0,81$; $p<0,05$). Pe când la pacienții cu SA fără afectări oculare a fost determinată o corelație indirectă cu senzația de epuizare (VT) ($r=-0,59$;

$p < 0,05$) și o corelație directă semnificativă cu starea emoțională (RE) ($r = 0,70$; $p < 0,05$), precum și cu înrăutățirea sănătății ($r = 0,52$; $p < 0,05$).

Totodată, prin metoda corelațională nonparametrică Gamma, la pacienții din lotul 1A a fost relevată o corelație medie directă a scăderii capacității de muncă (scala RP) cu funcționalitatea lor socială ($RR = 0,25$; $p < 0,05$), cu valorile testului Schober ($RR = 0,32$; $p < 0,05$) și cu expansiunea cutiei toracice ($RR = 0,35$; $p < 0,05$). O corelație indirectă semnificativă a fost stabilită între RF și indicii severității bolii: VSH ($RR = -0,59$; $p < 0,05$), proteina C reactivă ($RR = -0,78$; $p < 0,05$), BASFI ($RR = -0,48$; $p < 0,05$), BASDAI ($RR = -0,57$; $p < 0,05$) și BASRI ($RR = -0,36$; $p < 0,05$).

La pacienții din lotul 1B, scăderea capacității de muncă (scala RP) a corelat indirect cu valorile testelor degete - sol ($RR = -0,68$; $p < 0,05$) și occiput - perete ($RR = -0,47$; $p < 0,05$) și a corelat direct cu testul Schober ($RR = 0,48$; $p < 0,05$), dar și cu valorile indicilor de severitate a bolii: BASFI ($RR = -0,50$; $p < 0,05$), BASRI ($RR = -0,50$; $p < 0,05$) și indicele articular ($RR = -0,63$; $p < 0,05$).

Prezintă interes impactul uveitei acute bilaterale asupra activității fizice (scala PF) a pacienților cu SA cu manifestări oculare, înregistrând un indice de corelație pozitiv semnificativ cu executarea activităților fizice cotidiene ($RR = 0,62$; $p < 0,05$). Concomitent, limitarea desfășurării activităților fizice a corelat indirect cu scăderea acuității vizuale ($R = -0,46$; $p < 0,05$).

Datele analizei statistice a intensității durerii somatice (BP) și influența acesteia asupra capacităților de executare a activităților zilnice au relevat o diferență statistic semnificativă ($p < 0,01$) la pacienții din lotul 1A cu o medie de $7,67 \pm 0,26$ vs $5,95 \pm 0,41$ la cei din lotul-martor.

Prin metoda corelațională nonparametrică Gamma, la pacienții lotului 1A a fost stabilită o corelare indirectă semnificativă a durerii somatice cu funcția fizică ($RR = -0,45$) și cu rolul funcției fizice ($RR = -0,74$; $p < 0,05$) (Figura 5.2). De asemenea a fost stabilit un coeficient de corelare mediu indirect între durerea somatică și funcția socială a pacienților ($RR = -0,27$; $p < 0,05$), rolul stării emoționale ($RR = -0,55$; $p < 0,05$). De asemenea, un indice de corelare direct a fost determinat între intensitatea durerii somatice și sănătatea mentală a pacienților ($RR = 0,33$; $p < 0,0005$).

La pacienții din lotulul-martor a fost determinată o corelație medie indirectă a durerii somatice cu sănătatea mentală (MH) ($RR = -0,39$; $p < 0,05$).

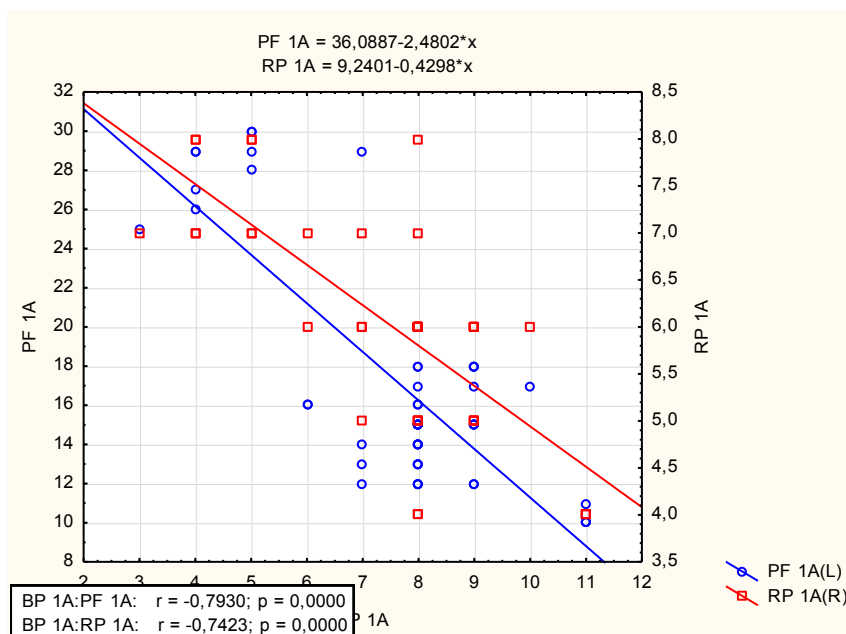


Fig. 5.2. Analiza regresională a relației durerii (BP) cu funcționalitatea fizică (PF) și rolul funcționalității fizice (RP) la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă asociată cu afectări oculare

Statusul funcțional al pacienților cu SA cu afectări oculare a demonstrat influență asupra durerii somatice, confirmată prin analiza corelațională simplă Pearson. Astfel, durerea somatică a avut o corelație medie indirectă cu valorile testului Schober ($r=-0,51$; $p<0,05$) și o corelație directă cu indicele degete - sol ($r=0,51$; $p<0,05$). Concomitent, a fost stabilită o corelație directă cu valorile indicelui BASFI ($r=0,63$; $p<0,05$) și cu indicele articular ($r=0,49$; $p<0,05$).

Activitatea spondiloartritei anchilozante de asemenea a avut un impact negativ asupra durerii somatice, demonstrând un coeficient de corelare semnificativ al intensității durerii somatice cu valorile VSH ($r=0,65$; $p<0,05$), proteinei C reactive ($r=0,65$; $p<0,05$) și cu valorile indicilor BASDAI ($r=0,60$; $p<0,05$) și BASRI ($r=0,57$; $p<0,05$).

Intensitatea durerii somatice paralel a fost influențată de valorile CIC, înregistrând o corelație semnificativă ($r=0,78$; $p<0,05$), precum și cu valorile imunoglobulinei A ($r=0,65$; $p<0,05$; $p<0,05$), imunoglobulinei G ($r=0,50$; $p<0,05$) și antigenul HLA-B27 ($r=0,49$; $p<0,05$).

Printre manifestările oculare în cadrul spondiloartritei anchilozante, uveita cronică bilaterală a corelat cu intensitatea durerii somatice, înregistrând un indice de corelare mediu ($r=0,40$; $p<0,05$).

Reieșind din datele analizei corelaționale, putem menționa că indicii de laborator care au corelat cu durerea somatică (BP) exprimă expresia sindromului inflamator sistemic, care a influențat direct intensitatea durerii somatice la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă.

Analiza răspunsurilor pentru evaluarea stării generale de sănătate (GH) de asemenea a evidențiat date statistic concludente ($p < 0,001$), înregistrând valori medii de $13,55 \pm 0,38$ la pacienții din lotul 1A și, respectiv, $16,75 \pm 0,26$ la cei din lotul 1B de studiu.

Starea de sănătate a pacienților cu spondiloartrită anchilozantă cu afectări oculare a corelat cu vitalitatea (scala VT) înregistrând un coeficient de corelare indirect ($r = -0,75$; $p < 0,05$), dar și cu funcția socială (SF) ($r = 0,36$; $p < 0,05$). Valorile medii ale vitalității (VT) la pacienții cu SA cu afectări oculare au înregistrat cifra de $11,92 \pm 0,33$, cu o diferență statistic semnificativă, comparativ cu valorile medii ale VT la pacienții din lotul-martor - $14,05 \pm 0,5$ ($p < 0,01$).

Rezultatele analizei corelaționale după metoda Spearman la pacienții din lotul 1A au relevat un coeficient de corelație indirect al vitalității (scala VT) cu reducerea activității fizice (PF) ($Rr = -0,34$; $p < 0,05$), cu starea emoțională a pacienților ($Rr = -0,30$; $p < 0,05$) și o corelație pozitivă medie cu prezența nervozității și deprimării la cei cu SA cu afectări oculare (scala MH) ($Rr = 0,40$; $p < 0,05$). De asemenea, scăderea vitalității a avut o corelație pozitivă medie (Figura 5.3) cu valorile proteinei C reactive ($Rr = 0,50$; $p < 0,05$) și cu valorile indicelui activității spondiloartritei anchilozante BASDAI ($Rr = 0,30$; $p < 0,05$)

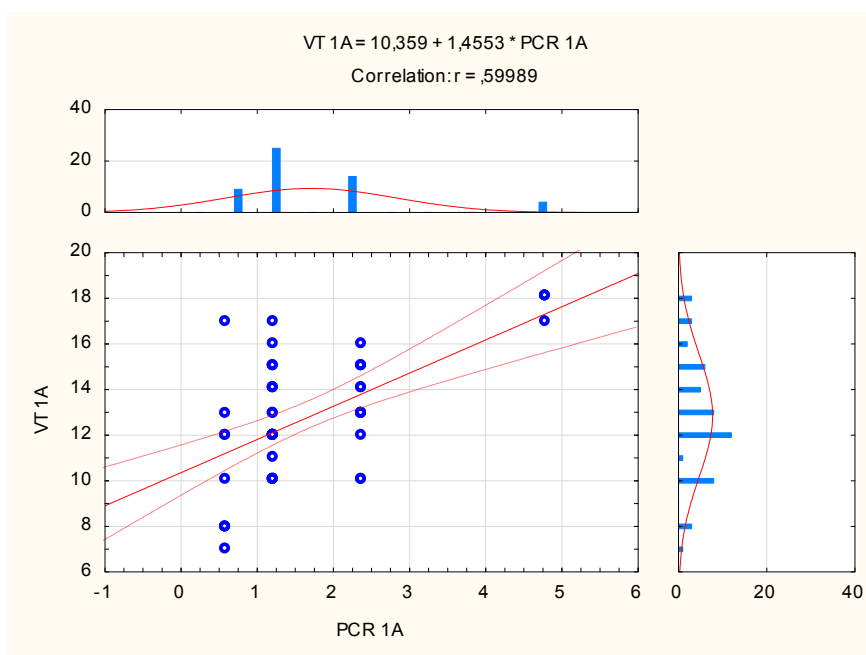


Fig. 5.3. Analiza regresională a relației vitalitatea (VT) cu valorile PCR și indicele activității spondiloartritei anchilozante (BASDAI) la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă și manifestări oculare

La pacienții cu SA fără afectări oculare, senzația de vitalitate a corelat direct cu sănătatea mentală ($Rr = 0,76$; $p < 0,05$) și indirect cu dificultatea realizării activităților fizice ($Rr = -0,52$; $p < 0,05$), cu capacitatea muncii pacienților ($Rr = -0,61$; $p < 0,05$), cu instabilitatea emoțională ($Rr = -0,58$; $p < 0,05$) și cu înrăutățirea sănătății (GH) ($Rr = -0,56$; $p < 0,05$). De asemenea, scăderea

vitalității pacienților a corelat cu valorile indicilor BASFI ($R_r=0,81$; $p<0,05$), BASDAI ($R_r=0,48$; $p<0,05$) și BASRI ($R_r=0,76$; $p<0,05$).

Relațiile sociale ale pacienților (scala SF) de asemenea au fost perturbate în ambele loturi de studiu, însă s-a remarcat o limitare ale contactelor sociale la pacienții cu SA și manifestări oculare față de pacienții cu SA fără manifestări oculare: $4,34\pm 0,25$ vs $5,20\pm 0,25$, fără diferență statistic semnificativă ($p>0,05$).

Scăderea activității sociale a pacienților din studiu a fost influențată de mai mulți factori, fapt demonstrat de analiza corelațională nonparametrică Gamma. Astfel, înrăutățirea relațiilor sociale a corelat direct ($R=0,28$; $p<0,05$) cu starea emoțională a pacienților, stabilind un coeficient de corelare și indirect cu prezența neliniștii și tristeții (MH) la acești bolnavi ($RR=-0,24$; $p<0,05$).

Totodată, a fost constatată o corelație pozitivă a activității sociale cu manifestările oculare în cadrul spondiloartritei anchilozante - panuveita ($RR=0,82$; $p<0,05$), uveita posterioară ($RR=0,50$; $p<0,05$) - și o corelație indirectă cu uveita anterioară ($RR=-0,37$; $p<0,05$). De asemenea, înrăutățirea activității sociale a corelat indirect cu valorile PCR ($RR=-0,44$; $p<0,05$) și cu indicele BASFI ($RR=-0,26$; $p<0,05$).

Un tablou asemănător a fost constatat la pacienții lotului 1B. Astfel, dereglarea relațiilor sociale a corelat direct cu starea emoțională a pacienților ($R_r=0,44$; $p<0,05$), cu înrăutățirea sănătății ($R_r=0,45$; $p<0,05$), dar și indirect cu valorile PCR ($R_r=-0,64$; $p<0,05$).

Funcționalitatea emoțională (RE) reprezintă impactul stării emoționale a pacienților asupra activităților cotidiene. În studiul dat, pacienții din lotul 1A au prezentat limitarea activităților zilnice din cauza stării emoționale rele, înregistrând o medie de $4,25\pm 0,1$ și de $4,60\pm 0,16$ la cei din lotul-martor, fără diferență statistic concludentă ($p>0,05$).

Rezultatele analizei corelaționale Gamma au relevat în lotul 1A un coeficient de corelare direct mediu al perturbării stării emoționale cu indicii statusului funcțional al pacienților - testul Schober ($RR=0,36$; $p<0,05$) cu limitarea excursiei cutiei toracice ($RR=0,42$; $p<0,05$) și un coeficient de corelație indirect cu valorile indicelui BASFI ($RR=-0,28$; $p<0,05$) și cu indicele articular ($RR=-0,38$; $p<0,05$).

Concomitent, a fost constatată o corelație semnificativă indirectă a stării emoționale cu valorile VSH ($RR=-0,64$; $p<0,05$), PCR ($RR=-0,77$; $p<0,05$), cu indicii BASDAI ($RR=-0,50$; $p<0,05$) și BASRI ($RR=-0,54$; $p<0,05$). Pe când la pacienții din lotul-martor a fost stabilită o corelație indirectă a stării emoționale cu valorile indicelui BASFI ($R_r=-0,42$; $p<0,05$).

Examinarea datelor scalei sănătății mentale (MH) la pacienții cu SA și afectări oculare a determinat o valoare medie al MH de $16,82 \pm 0,22$, iar la cei cu SA fără afectări oculare valori medii mai înalte, dar fără diferență statistic semnificativă - $17,20 \pm 0,4$ ($p > 0,05$).

Prezența neliniștii și tristeții la pacienții cu SA cu afectări oculare a corelat direct (metoda Kendall Tau) cu activitatea spondiloartritei anchilozante, PCR ($RR' = 0,35$; $p < 0,05$) și cu valorile indicelui BASDAI ($RR' = 0,22$; $p < 0,05$). De asemenea sănătatea mentală (MH) a corelat cu durerea somatică ($RR' = 0,27$; $p < 0,05$), cu vitalitatea ($RR' = 0,34$; $p < 0,05$) și cu limitarea activității sociale ($RR' = -0,20$; $p < 0,05$). (Figura 5.4).

În lotul-martor a fost stabilit un coeficient de corelație indirect al sănătății mentale (MH) cu testul Schober ($RR' = -0,44$; $p < 0,05$), expansiunea toracică ($RR' = -0,52$; $p < 0,05$) și o corelație directă cu testul occiput - perete ($RR' = 0,57$; $p < 0,05$), valorile CIC ($RR' = 0,55$; $p < 0,05$), cu valorile indicilor BASFI ($RR' = 0,78$; $p < 0,05$), BASDAI ($RR' = 0,33$; $p < 0,05$), BASRI ($RR' = 0,49$; $p < 0,05$) și indicele articular ($RR' = 0,33$; $p < 0,05$).

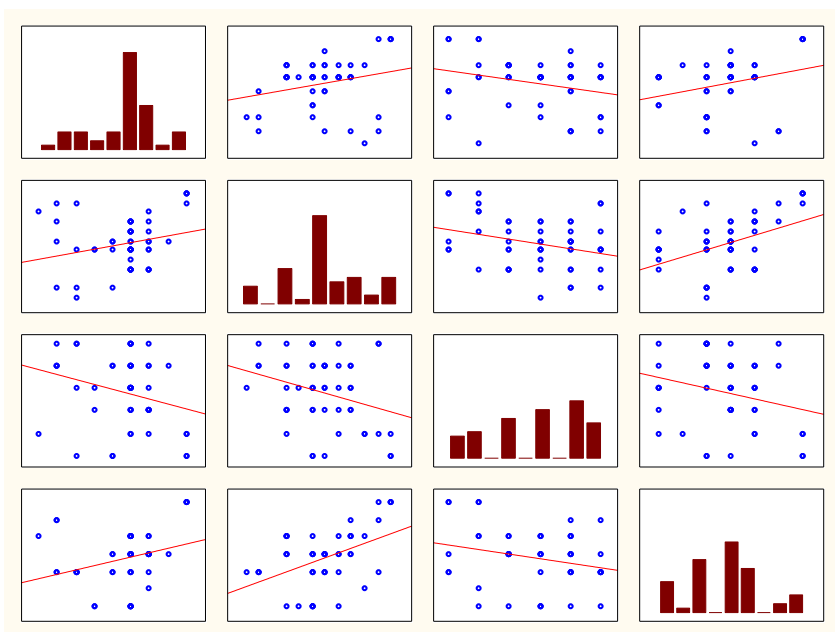


Fig. 5.4. Reprezentarea grafică a corelației sănătății mentale (MH) cu durerea (BP), vitalitatea (VT) și funcționalitatea socială (SF) la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă asociată cu afectări oculare

5.2. Particularitățile corelaționale ale indicilor calității vieții pacienților cu artrită reactivă urogenitală și manifestări oculare

Unul dintre obiectivele propuse în studiul nostru a fost evaluarea calității vieții pacienților cu artrită reactivă urogenitală în funcție de afectarea oculară și de procesul inflamator articular, cu stabilirea impactului asupra statusurilor psihoemoțional și fizic, asupra capacității de muncă și vieții sociale a pacienților din studiu.

Analizând rezultatele chestionarului SF-36, conform răspunsurilor pacienților a fost determinat că valoarea medie a indicelui de activitate fizică (PF), în special activități oboseitoare, efectuate de către pacienții cu artrită reactivă urogenitală cu afectări oculare (lotul 2A) a fost de $21,15 \pm 0,91$, iar la cei din lotul 2B a fost de $22,55 \pm 1,05$, fără diferență statistic concludentă ($p > 0,05$).

Prin metoda corelațională Pearson, la pacienții lotului 2A a fost stabilită o corelație semnificativă pozitivă a limitării activităților cotidiene (PF) cu reducerea capacității de muncă (RP) ($r=0,78$; $p < 0,05$), cu starea de sănătate generală (GH) ($r=0,75$; $p < 0,05$), cu activitatea socială (SF) ($r=0,49$; $p < 0,05$), cu funcționalitatea emoțională (RE) ($r=0,63$; $p < 0,05$), precum și o corelație indirectă cu durerea somatică (BP) ($r=-0,72$; $p < 0,05$) și vitalitatea (VT) ($r=-0,69$; $p < 0,05$).

La pacienții din lotul 2B a fost determinat faptul că funcționalitatea fizică (PF) a avut o corelație directă medie cu capacitatea de muncă (RP) ($r=0,45$; $p < 0,05$), cu activitatea socială (SF) ($r=0,59$; $p < 0,05$) și cu statusul emoțional al pacienților (RE) ($r=0,56$; $p < 0,05$).

Concomitent, în lotul 2A a fost stabilită o corelație semnificativă indirectă cu valorile indicelui de activitate a maladiei DAREA ($r=-0,82$; $p < 0,05$), VSH ($r=-0,44$; $p < 0,05$), indicele articular ($r=-0,68$; $p < 0,05$), cu valorile indicilor BASFI ($r=-0,71$; $p < 0,05$), MASES ($r=-0,64$; $p < 0,05$) și BASRI ($r=-0,62$; $p < 0,05$).

La pacienții cu ARe urogenitală fără afectări oculare, activitatea fizică a corelat, dar mai slab decât la cei din lotul 2A, cu valorile indicelui DAREA ($r=-0,68$; $p < 0,05$) și cu indicele articular ($r=-0,49$; $p < 0,05$).

Prezintă interes rezultatul analizei corelaționale după metoda Kendall Tau, prin care a fost determinată corelația indirectă a activității fizice a pacienților lotului 2A cu tipurile de afectări oculare în cadrul artritei reactive urogenitale: uveita cronică ($RR'=-0,23$; $p < 0,05$), uveita posterioară ($RR'=-0,21$; $p < 0,05$), scăderea acuității vizuale ($RR'=-0,35$; $p < 0,05$), prezența sinechiilor ($RR'=-0,33$; $p < 0,05$) și cataracta ($RR'=-0,19$; $p < 0,05$).

Dificultatea efectuării muncii din cauza stării fizice rele a pacienților (scala RP) lotului 2A a avut o medie de $6,25 \pm 0,13$ înregistrând diferență statistic semnificativă ($p < 0,01$), comparativ cu pacienții lotului 2B - $7,40 \pm 0,23$.

Prin analiza corelațională Pearson a fost determinată o corelație pozitivă a capacității muncii pacienților lotului 2A cu starea de sănătate generală (GH) ($r=0,58$; $p < 0,05$), starea emoțională (RE) ($r=0,65$; $p < 0,05$) precum și o corelație indirectă cu durerea somatică (BP) ($r=-0,79$; $p < 0,05$) și cu vitalitatea (VT) ($r=-0,60$; $p < 0,05$) (Figura 5.5).

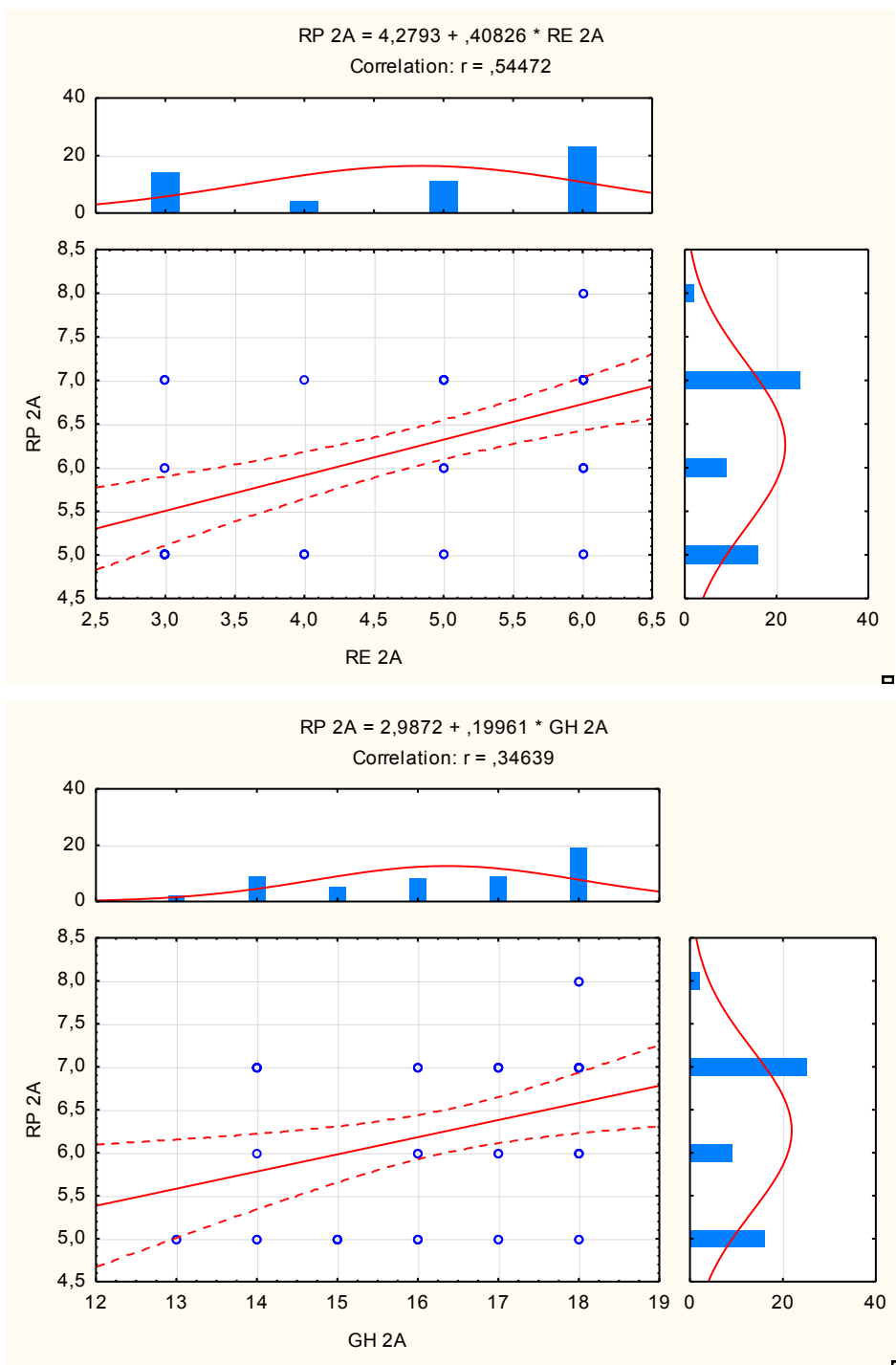


Fig.5.5. Analiza regresională a relației rolul funcționalității (RP) cu rolul emoțional (RE) și cu sănătatea generală (GH) la pacienții cu artrită reactivă urogenitală asociată cu afectări oculare

La pacienții lotului 2B, scăderea capacității de muncă a corelat indirect doar cu durerea somatică ($r=-0,66$; $p<0,05$). Concomitent, prin analiza corelațională nonparametrică Spearman a fost stabilită o corelație medie indirectă a dificultății efectuării muncii cu valorile indicilor DAREA ($Rr=-0,59$; $p<0,05$), BASFI ($Rr=-0,49$; $p<0,05$), MASES ($Rr=-0,36$; $p<0,05$), cu indicele articular ($Rr=-0,33$; $p<0,05$), dar și cu scăderea acuității vizuale la pacienții cu ARE urogenitală cu afectări oculare ($Rr=-0,28$; $p<0,05$).

Capacitatea de muncă la pacienții din lotul 2B însă a corelat indirect, înregistrând un coeficient de corelație comparativ mai mic cu valorile indicelui de activitate a maladiei DAREA ($Rr=-0,55$; $p<0,05$) și cu prezența ulcerărilor orale ($Rr=-0,49$; $p<0,05$).

Durerea somatică (BP) la pacienții cu artrită reactivă urogenitală cu afectări oculare a avut o valoare medie de $4,96\pm 0,36$, iar în lotului-martor - de $4,45\pm 0,24$, fără a înregistra o diferență statistic concludentă ($p>0,05$).

Prin metoda corelațională Pearson, a fost constatat că durerea somatică la pacienții lotului 2A a avut o corelație semnificativă indirectă cu dificultatea de autodeservire (scala PF) ($r=-0,72$; $p<0,05$), cu scăderea capacității de muncă (RP) ($r=-0,79$; $p<0,05$), cu rolul stării emoționale în activitățile cotidiene (RE) ($r=-0,69$; $p<0,05$), cu starea de sănătate apreciată de pacient (GH) ($r=-0,66$; $p<0,05$), dar și o corelație directă cu vitalitatea (VT) ($r=0,73$; $p<0,05$).

La pacienții cu artrită reactivă urogenitală fără afectări oculare, durerea somatică a avut o corelație medie indirectă cu scăderea capacităților de muncă ($r=-0,66$; $p<0,05$).

Reieșind din rezultatele analizei corelaționale Gamma, a fost stabilit că durerea somatică la pacienții lotului 2A a avut o corelație medie directă cu durata maladiei ($RR=0,41$; $p<0,05$). Totodată, a fost stabilită o corelație directă cu unele tipuri de manifestări oculare: uveita cronică bilaterală ($RR=0,51$; $p<0,05$), uveita posterioară ($RR=0,65$; $p<0,05$), cataracta ($RR=0,94$; $p<0,05$), prezența sinechiilor ($RR=0,82$; $p<0,05$) și scăderea acuității vizuale cauzate de leziunile primare oculare în cadrul ARe urogenitale ($RR=0,66$; $p<0,05$).

Relația dintre durerea somatică și indicii de severitate a maladiei la pacienții din lotul 2A s-a manifestat prin stabilirea unui coeficient de corelație semnificativ cu valorile indicilor BASFI ($RR=0,71$; $p<0,05$), DAREA ($RR=0,82$; $p<0,05$), VSH ($RR=0,24$; $p<0,05$), MASES ($RR=0,64$; $p<0,05$), BASRI ($RR=0,42$; $p<0,05$) și cu indicele articular ($RR=0,61$; $p<0,05$).

Starea generală de sănătate la momentul examinării și perspectivele tratamentului apreciate de către pacienții lotului 2A, evaluate conform scalei GH, a avut o medie de $16,34\pm 0,22$, comparativ cu bolnavii lotului-martor, la care a fost stabilită o medie de $17,3\pm 0,19$, cu o diferență statistic semnificativă ($p<0,05$).

Rezultatele analizei corelaționale simple după metoda Pearson au demonstrat că înrăutățirea sănătății generale a pacienților cu artrită reactivă urogenitală și afectări oculare a avut o corelație pozitivă semnificativă cu funcționalitatea fizică (PF) ($r=0,75$; $p<0,05$), cu scăderea capacității de muncă (RP) ($r=0,58$; $p<0,05$), cu limitarea activităților sociale (SF) ($r=0,61$; $p<0,05$) și cu dereglarea stării emoționale (RE) ($r=0,64$; $p<0,05$). Concomitent, a fost înregistrată o corelație indirectă a stării de sănătate cu durerea somatică (BP) ($r=-0,66$; $p<0,05$) și cu vitalitatea pacienților (VT) ($r=-0,84$; $p<0,05$).

Starea generală de sănătate a avut o corelație indirectă cu valorile indicilor de severitate ai maladiei, astfel sănătatea generală GH a corelat cu valorile indicilor BASFI ($r=-0,71$; $p<0,05$), DAREA ($r=-0,89$; $p<0,05$) (Figura 5.6.), VSH ($r=-0,44$; $p<0,05$), MASES ($r=-0,43$; $p<0,05$) și cu indicele articular ($r=-0,65$; $p<0,05$).

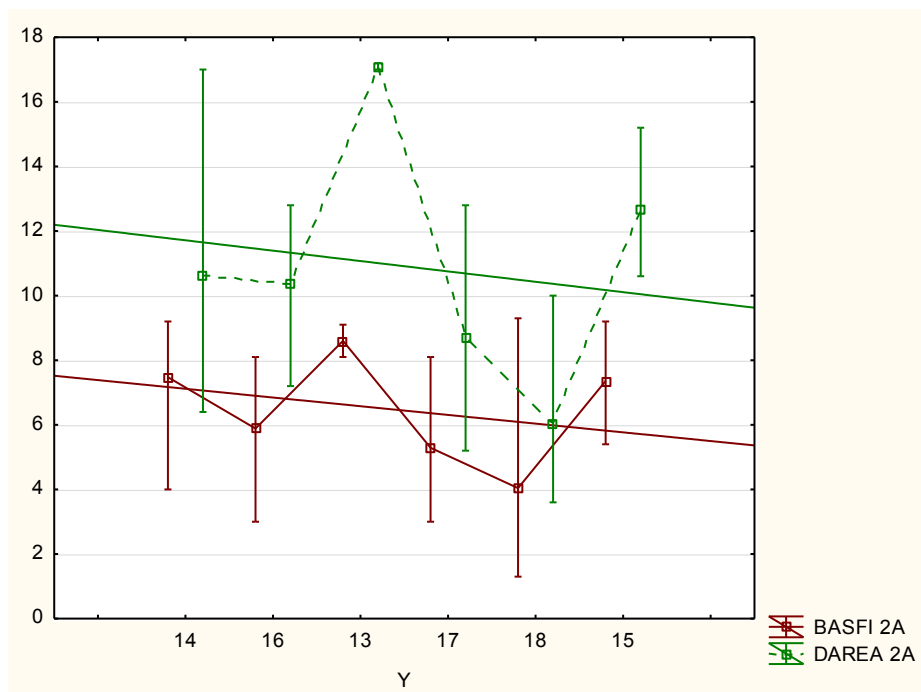


Fig.5.6. Reprezentarea grafică a corelației sănătății generale (GH) cu indicele funcționalității spondiloartritei anchilozante (BASFI) și scorul activității artritei reactive (DAREA) la pacienții cu artrită reactivă urogenitală asociată cu afectări oculare

De asemenea, starea generală de sănătate a pacienților a avut o corelație medie indirectă cu prezența la pacienții lotului 2A a leziunilor unghinale ($r=-0,45$; $p<0,05$) și cu scăderea acuității vizuale ($r=-0,49$; $p<0,05$).

Analiza corelațională nonparametrică prin metoda Spearman a relevat o corelație directă a sănătății generale (GH) cu uveită acută ($Rr=0,28$; $p<0,05$) și o corelație indirectă cu prezența sinechiilor ($Rr=-0,28$; $p<0,05$), dar și cu valorile proteinei C reactive ($Rr=-0,37$; $p<0,05$). La pacienții lotului 2B a fost stabilită o corelație medie indirectă a stării de sănătate cu valorile VSH ($RR=-0,38$; $p<0,05$) și o corelație directă cu limitarea activităților sociale (scala SF) ($RR=0,51$; $p<0,05$).

Evaluarea senzației de fatigabilitate (scala VT) la pacienții din studiu a demonstrat date comparabile ($p<0,05$) între loturi. Astfel, în lotul 2A vitalitatea a avut o medie de $12,11\pm 0,48$, comparativ cu lotul 2B – $14,05\pm 0,65$.

Analiza corelațională după metoda Pearson a constatat că vitalitatea la pacienții lotului 2A a avut o corelație pozitivă semnificativă cu durerea somatică (BP) ($r=0,73$; $p<0,05$), o

corelație indirectă cu funcționalitatea fizică (PF) ($r=-0,69$; $p<0,05$), cu scăderea capacității de muncă (RP) ($r=-0,60$; $p<0,05$), cu starea generală de sănătate (GH) ($r=-0,84$; $p<0,05$), cu limitarea activităților sociale ($r=-0,48$; $p<0,05$) și cu starea emoțională (RE) ($r=-0,63$; $p<0,05$).

Prin analiza corelațională nonparametrică Spearman a fost determinat că senzația de oboseală a avut o corelație medie pozitivă cu durata artritei reactive urogenitale ($Rr=0,33$; $p<0,05$), o corelație directă cu indicii de activitate al maladiei: VSH ($Rr=0,33$; $p<0,05$), DAREA ($Rr=0,86$; $p<0,05$), BASFI ($Rr=0,45$; $p<0,05$), MASES ($Rr=0,53$; $p<0,05$), BASRI ($Rr=0,34$; $p<0,05$) și indicele articular ($Rr=0,58$; $p<0,05$).

De asemenea, senzația de fatigabilitate a corelat cu prezența simptomelor uveitei (sinechiile) ($Rr=0,33$; $p<0,05$) și cu scăderea acuității vizuale ($Rr=0,37$; $p<0,05$).

Diminuarea activităților sociale, cauzată de dereglarea stării fizice și emoționale a pacienților din studiu, a evidențiat valori comparative statistic concludente ($p<0,001$) în loturile de studiu (2A $4,5\pm 0,22$ vs 2B $7,45\pm 0,11$), ceea ce demonstrează impactul nefast al afectărilor oculare din cadrul artritei reactive urogenitale asupra limitării contactelor sociale la acești pacienți.

Conform datelor analizei corelaționale după metoda Pearson, a fost stabilit o corelație directă a funcției sociale (SF) cu scăderea activității fizice ($r=0,49$; $p<0,05$), starea generală de sănătate ($r=0,61$; $p<0,05$) și starea emoțională ($r=0,50$; $p<0,05$); de asemenea, o corelație indirectă cu durerea somatică ($r=-0,43$; $p<0,05$) și vitalitatea ($r=-0,48$; $p<0,05$). Pe când la pacienții lotului 2B a fost determinat că activitatea socială a corelat direct cu activitatea fizică ($r=0,59$; $p<0,05$) și cu starea emoțională a pacienților ($r=0,90$; $p<0,05$).

Totodată, au fost stabilite câteva corelații indirecte - prin metoda Spearman - a limitării contactelor sociale la pacienții lotului 2A cu valorile indicilor BASFI ($Rr=-0,44$; $p<0,05$), DAREA ($Rr=-0,45$; $p<0,05$), MASES ($Rr=-0,40$; $p<0,05$) și indicele articular ($Rr=-0,42$; $p<0,05$). De asemenea, diminuarea activităților sociale a corelat indirect cu prezența sinechiilor ($Rr=-0,27$; $p<0,05$), cu scăderea acuității vizuale ($Rr=-0,28$; $p<0,05$), dar și cu prezența leziunilor unghinale ($Rr=-0,38$; $p<0,05$).

La pacienții cu artrită reactivă fără afectari oculare s-a determinat o corelație directă medie a activității sociale cu activitatea fizică ($Rr=0,59$; $p<0,05$), cu starea emoțională ($Rr=0,90$; $p<0,05$), dar și o corelație indirectă cu valorile proteinei C reactive ($Rr=-0,51$; $p<0,05$) și indicele articular ($Rr=-0,60$; $p<0,05$).

Impactul stării emoționale asupra activităților cotidiene (scala RE) nu a creat diferențe statistice semnificative la pacienții din loturile de studiu ($p>0,05$), dar a fost înregistrată o medie

mai mică a valorilor scalei RE la pacienții cu ARE urogenitală asociată cu afectări oculare ($4,82 \pm 0,17$) comparativ cu lotul-martor ($5,4 \pm 0,4$).

Prin metoda corelațională simplă Pearson a fost constatat o corelație pozitivă a stării emoționale cu activitatea fizică a pacienților (PF) din lotul 2A ($r=0,63$; $p<0,05$), cu capacitatea de muncă (RP) ($r=0,65$; $p<0,05$), cu starea generală de sănătate (GH) ($r=0,64$; $p<0,05$) și cu diminuarea funcției sociale (SF) ($r=0,50$; $p<0,05$). Iar în lotul 2B starea emoțională a corelat direct cu activitatea fizică ($r=0,56$; $p<0,05$) și cu limitarea funcției sociale (SF) ($r=0,90$; $p<0,05$).

Indicii de severitate a maladiei la fel au corelat cu starea emoțională a pacienților din lotul 2A, astfel a fost stabilită o corelație indirectă cu valorile indicilor BASFI ($r=-0,74$; $p<0,05$), DAREA ($r=-0,69$; $p<0,05$), MASES ($r=-0,42$; $p<0,05$), BASRI ($r=-0,44$; $p<0,05$) și cu indicele articular ($r=-0,55$; $p<0,05$). La pacienții lotului-martor însă a fost stabilită o corelație indirectă a stării emoționale cu valorile VSH ($r=-0,53$; $p<0,05$), valorile imunoglobulinei M ($r=-0,50$; $p<0,05$) și o corelație directă cu valorile imunoglobulinei G ($r=0,45$; $p<0,05$).

Prin metoda corelațională Gamma a fost constatat o corelație directă a stării emoționale a pacienților lotului 2A cu conjunctivita acută bilaterală ($RR=0,48$; $p<0,05$) și o corelație indirectă cu prezența semnelor uveitei anterioare (sinechiile) ($RR=-0,79$; $p<0,05$) și cu scăderea acuității vizuale ($RR=-0,60$; $p<0,05$), dar și cu prostatita cronică ($RR=-0,35$; $p<0,05$).

La pacienții cu ARE urogenitală fără afectări oculare, prin aceeași metodă de corelație, a fost stabilit că starea emoțională a corelat indirect cu valorile PCR ($RR=-0,70$; $p<0,05$), valorile indicelui DAREA ($RR=-0,51$; $p<0,05$) și cu indicele articular ($RR=-0,80$; $p<0,05$).

Starea de neliniște și tristețe (scala MH) la pacienții cu ARE urogenitală și afectări oculare a determinat valori medii de $19,21 \pm 0,1$, iar în lotul-martor 2B a fost de $19,55 \pm 0,11$, fără diferență statistic semnificativă ($p>0,05$).

Analiza corelațională prin metoda Gamma a relevat un indice de corelație semnificativ între starea de neliniște și prezența ulcerărilor orale ($RR=0,71$; $p<0,05$) la pacienții cu ARE urogenitală și afectări oculare, dar și un indice de corelare indirect cu sclerita acută ($RR=-0,95$; $p<0,05$).

La pacienții lotului 2B, neliniștea (MH) a corelat direct cu funcția socială ($RR=0,71$; $p<0,05$), cu starea emoțională ($RR=0,61$; $p<0,05$) și cu durerea somatică ($RR=0,60$; $p<0,05$).

5.3. Concluzii la capitolul 5

În conformitate cu datele evaluării parametrilor fizici și psihici ai calității vieții la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă și afectări oculare, putem conchide că calitatea vieții pacienților cu SA și afectări oculare a fost nesatisfăcătoare, comparativ cu bolnavii lotului-martor. Această stare de lucruri poate fi explicată prin faptul că asupra funcționalității fizice,

emoționale și sociale a pacienților influențează atât afectările articulare, severitatea maladiei, cât și tipurile de manifestări oculare și complicațiile acestora. Astfel, funcționalitatea fizică, și mai ales autodeservirea (PF) pacienților cu spondiloartrită anchilozantă și afectări oculare, a avut o valoare medie mai scăzută. Un impact negativ asupra activității fizice l-a avut uveita acută bilaterală, înregistrând o corelație pozitivă semnificativă (RR=0,62; p<0,05).

Valorile scalei ce relevă influența stării fizice a pacienților asupra activităților cotidiene (RP) au demonstrat o diferență statistic concludentă între loturile de studiu (1A vs 1B - 5,21±0,16 vs 5,90±0,31; p<0,05). Pe când durerea somatică (BP) și influența acesteia asupra capacităților de executare a activităților zilnice a relevat o diferență statistic semnificativă (p<0,01) la pacienții din lotul 1A, cu o medie de 7,67±0,26 vs 5,95±0,41 la cei din lotul-martor.

Starea generală de sănătate (GH), de asemenea, a evidențiat date statistic concludente (p<0,001), înregistrând valori medii de 13,55±0,38 la pacienții din lotul 1A și, respectiv, 16,75±0,26 la cei din lotul 1B de studiu, iar valorile medii ale vitalității (VT) la pacienții cu SA și afectări oculare a fost de 11,92±0,33, fără diferență statistic semnificativă, comparativ cu valorile medii ale VT la bolnavii din lotul-martor - 14,05±0,5 (p<0,01).

Relațiile sociale (scala SF) de asemenea au fost perturbate la pacienții din ambele loturi de studiu, însă fără diferențe statistic semnificative, dar s-a remarcat o limitare a contactelor sociale la pacienții cu SA asociată cu manifestări oculare versus cei fără asemenea manifestări; 4,34±0,25 vs 5,20±0,25 (p>0,05). Impactul stării emoționale (RE) a pacienților asupra activităților cotidiene a avut valori medii de 4,25±0,1 în lotul 1A și 4,60±0,16 la pacienții din lotul-martor, fără diferență statistic concludentă (p>0,05). Totodată, valoarea medie a scalei sănătății mentale (MH), la pacienții lotului 1A a fost de 16,82±0,22, iar la cei cu SA fără afectări oculare au fost înregistrate valori medii mai înalte, dar fără diferență statistic semnificativă - 17,20±0,4 (p>0,05).

Impactul nefast al manifestărilor clinice, al activității și severității maladiei a fost demonstrate prin stabilirea corelațiilor indicilor calității vieții cu valorile indicilor VSH, PCR, BASFI, BASDAI, BASRI, MASES, dar și cu prezența semnelor uveitei anterioare (sinechiilor) și scăderea acuității vizuale.

Un tablou asemănător a fost determinat și la pacienții cu artrită reactivă urogenitală. Astfel, activitatea fizică (PF), în special activitățile oboseitoare efectuate de către pacienții cu artrită reactivă urogenitală cu afectări oculare (lotul 2A), a avut o medie de 21,15±0,91 vs 2B 22,55±1,05 (p>0,05). Dificultatea efectuării muncii din cauza stării fizice precare a pacienților (scala RP) lotului 2A a avut o medie de 6,25±0,13, înregistrând diferență statistic semnificativă (p<0,01) comparativ cu bolnavii lotului 2B (7,40±0,23). Referindu-ne la durerea somatică (BP),

a fost stabilită o valoare medie de $4,96 \pm 0,36$ vs 2B $4,45 \pm 0,24$ ($p < 0,05$). Starea generală de sănătate (GH) a avut o medie de 2A $16,34 \pm 0,22$ vs 2B $17,3 \pm 0,19$ ($p < 0,05$).

Evaluarea senzației de fatigabilitate (scala VT) la pacienții din studiu a demonstrat date comparabile ($p < 0,05$) între loturi: 2A $12,1 \pm 0,48$ vs 2B $14,05 \pm 0,65$. De asemenea, diminuarea activităților sociale cauzată de starea fizică și emoțională dereglată a pacienților din studiul a evidențiat valori comparative, statistic concludente ($p < 0,001$), în loturile de studiu (2A $4,5 \pm 0,22$ vs 2B $7,4 \pm 0,11$), ceea ce demonstrează un impact nefast al afectărilor oculare din cadrul artritei reactive urogenitale asupra limitării contactelor sociale la acești pacienți.

Impactul stării emoționale asupra activităților cotidiene (scala RE) nu a creat diferențe statistice semnificative la pacienții din loturile de studiu ($p > 0,05$), dar a fost înregistrată o medie mai mică a valorilor scalei RE la bolnavii lotului 2A ($4,82 \pm 0,17$) comparativ cu lotul 2B ($5,4 \pm 0,4$).

Starea de neliniște și tristețe (scala MH) la pacienții cu ARe urogenitală și afectări oculare a determinat valori medii de $19,2 \pm 0,1$, însă în lotul-martor 2B a fost de $19,5 \pm 0,1$, fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Rezultatele analizei corelaționale au demonstrat interrelațiile ale funcționalității fizice a pacienților cu starea emoțională, dar și cu valorile indicilor de severitate a maladei și diverse tipuri de afectări oculare.

Dacă comparăm rezultatele analizei statistice descriptive a valorilor scalelor calității vieții la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală, observăm că indicii calității vieții la pacienții cu artrită reactivă urogenitală sunt mai sporiți decât la cei cu spondiloartrită anchilozantă, ceea ce califică spondiloartrita anchilozantă și manifestările oculare apărute în cursul acesteia ca o maladie mai agresivă și cu o influență mai negativă asupra calității vieții pacienților. De aici rezultă că acești pacienți au nevoie de ajutor suplimentar în timpul activităților fizice, sociale și de susținere psihologică pe parcursul evoluției maladei.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Spondiloartrita anchilozantă și artrita reactivă urogenitală sunt nosologii din grupa spondiloartropatiilor seronegative, ce îmbină trăsături comune care implică afectarea scheletului axial, articulațiilor periferice mari și medii ale membrilor inferioare, manifestări extraarticulare, în special afectarea oculară, și un teren genetic comun prin prezența antigenului HLA-B27 [8, 151]. Totodată, studiile științifice, pe parcursul anilor, au stabilit diferențe în manifestarea tabloului osteoarticular și celui extraarticular, astfel criteriile de clasificare și de diagnostic permit stabilirea certă a nosologiei din grupul SASN [20, 143].

Particularitățile clinice, paraclinice și imunogenetice ale spondiloartritei anchilozante și artritei reactive urogenitale. Caracterul familial al SASN a fost confirmat de numeroase studii epidemiologice, relevând o incidență mai mare a maladiei la rudele bolnavilor cu SASN [64, 74, 138]. În sursele literaturii de specialitate a fost descrisă prezența Ag HLA-B27 la 90-95% din pacienți, în unele studii aceste valori ating nivele de 100%; prezența cu o rată de 20-30% la rudele de gradul I ale acestor pacienți, în timp ce incidența antigenului HLA-B27 în populația generală atinge rata de aproximativ 8-12% [152].

La pacienții din loturile de studiu dat au fost determinate vârsta medie și a fost stabilită o variație de $44,26 \pm 1,43$; $43,20 \pm 1,85$; $40,44 \pm 1,59$; $41,65 \pm 2,47$ ani respectiv pentru SA cu manifestări oculare, SA fără manifestări oculare, ARe urogenitală asociată cu manifestări oculare și ARe urogenitală fără afectări oculare. De asemenea, a fost stabilită vârsta medie la debutul SA cu afectări oculare de $27,76 \pm 0,94$ ani, de $29,25 \pm 1,39$ ani la pacienții cu SA fără afectări oculare, de $30,8 \pm 1,05$ ani la cei cu ARe urogenitală cu afectări oculare și de $31 \pm 1,63$ ani la bolnavii cu ARe urogenitală fără afectări oculare.

Cercetările imunogenetice efectuate la pacienții din studiu au stabilit prezența antigenului HLA-B27 la 93,3% pacienți cu SA cu afectări oculare și 90% cu SA fără manifestări oculare. Valoarea predictivă a antigenului HLA-B27 a fost de 93%, reiese că importanța Ag HLA-B27 în calitate de predicator al afectării oculare a fost semnificativ de mare.

Stabilirea unor corelații semnificative între Ag HLA-B27 și numărul articulațiilor dureroase ($RR=0,76$; $p<0,05$) demonstrează influența antigenului asupra manifestărilor articulare la pacienții cu SA și afectări oculare.

Conform datelor literaturii de specialitate, predispunerea către artrită reactivă se transmite prin antigenul HLA-B27, care se depistează în 80-90% de cazuri la pacienții cu ARe urogenitală [73].

În studiul dat, la pacienții cu ARe urogenitală și afectări oculare, Ag HLA-B27 a fost determinat în 86,6% și, respectiv, în 60% de cazuri la pacienții din lotul-martor, cu diferență statistic concludentă ($p < 0,05$).

Analiza corelațională Gamma a stabilit un coeficient de corelare semnificativ al prezenței Ag HLA-B27 cu durerile lombosacrate la debutul ARe urogenitale ($RR=0,78$; $p < 0,05$), cu afectarea articulațiilor periferice ($RR=0,78$; $p < 0,05$), ceea ce ne permite să afirmăm că la pacienții cu ARe urogenitală și afectare oculară HLA-B27 pozitivi este prezentă afectarea coloanei vertebrale și expresia sindromului articular, dependente de acest antigen.

Factorii infecțioși și rolul acestora în etiologia și evoluția simptomatologiei spondiloartritei anchilozante și artritei reactive urogenitale se bazează de ipoteza peptidelor artritigene. Mai multe studii au demonstrat aceasta prin depistarea ADN, ARN sau a proteinelor bacteriene la nivelul articulațiilor afectate [154, 164].

Cercetarea infecțiilor-trigger, ca factori care ar putea influența evoluția manifestărilor clinice la pacienții înrolați în studiu, a relevat predominarea anumitor anticorpi antimicrobieni în serul bolnavilor de artrită reactivă urogenitală cu manifestări oculare.

Astfel, *Chlamidia trachomatis* a fost specia mai frecvent responsabilă de artritele reactive urogenitale; conform datelor literaturii de specialitate, acest microorganism se întâlnește în 63% de cazuri [21, 95].

Ureaplasma urealyticum este responsabilă de uretrite nongonococice în 15-20% de cazuri. Un număr mic de autori susțin ipoteza implicării micoplasmelor urogenitale în declanșarea ARe urogenitale. Implicarea micoplasmelor în etiologia artritelor a fost demonstrată prin modele experimentale pe animale, dar nu a fost obținută izolarea antigenelor microorganismelor din sinoviala bolnavilor cu ARe [10, 68, 165, 172].

În studiul dat a fost stabilită o pondere înaltă a anticorpilor anti-*Chlamidia trachomatis* IgG la pacienții cu artrită reactivă urogenitală cu afectări oculare – 80,7%, anti-*Chlamidia trachomatis* IgM – 73%, iar la pacienții cu ARe fără afectări oculare a fost determinat anti-*Chlamidia trachomatis* IgG - 70%, IgM – 65%. La 23% din pacienții cu artrită reactivă urogenitală și afectări oculare a fost diagnosticată infecția cu *Ureaplasma urealyticum* și în 25% cazuri ($p > 0,05$) același microorganism a fost depistat la pacienții din lotul-martor. De asemenea, cu o frecvență mai mică (11,5% 2A vs 15% 2B; $p > 0,05$) a fost diagnosticată infecția cu *Mycoplasma hominis*.

Conform datelor statistice, pacienții cu ARe urogenitală cu afectări oculare, pe parcursul evoluției maladiei, au suportat una dintre infecțiile menționate, care au declanșat debutul maladiei și au influențat evoluția manifestărilor clinice.

Conform datelor literaturii de specialitate, dezvoltarea maladiilor autoimune este cauzată de dereglarea mecanismelor ce controlează toleranța față de T și B limfocitelor autoantigeni. Fiind activate, limfocitele T și B autoreactive induc procesul inflamator și afectarea țesuturilor proprii ale organismului [36, 64, 82, 178].

Instalarea inflamației oculare în cadrul SASN, conform datelor literaturii de specialitate, se produce la indivizii genetic susceptibili, inductorii principali ai procesului inflamator intraocular fiind T-helperii [3, 6, 39]. O semnificație deosebită o are dezechilibrul indicelui imunoreglator Th/Ts. Majorarea acestui indice relevă dominarea componentei autoimune a uveitelor asociate cu SA și ARe. Cercetările genetice populaționale au stabilit că Ag HLA-B27 are un risc genetic de declanșare a procesului patologic de 16% [6, 45]. Cronicizarea procesului inflamator ocular și recidivele pot fi explicate prin persistența îndelungată a limfocitelor T și B în cristalin, corpul ciliar, coroidă și cornee [4]. Implicarea oculară în cadrul SA se manifestă cel mai frecvent printr-o uveită acută anterioară [100]. Unii autori susțin că afectarea oculară poate decurge independent de afectarea scheletică și nu totdeauna corelează cu severitatea sindromului articular [29].

La toți pacienții cu SA asociată cu manifestări oculare a fost înregistrat afectarea tractului uveal. În funcție de localizarea procesului inflamator, uveita la 78,8% de pacienți cu spondiloartrită anchilozantă a fost anterioară, iar posterioară la 11,5%; cu o pondere mai mică de (3,8%) a fost înregistrată panuveita. Uveita acută unilaterală a fost diagnosticată la 50% de pacienți iar uveita acută bilaterală - la 7,6%. Evoluția cronică a uveitei a fost stabilită la 26,9% de pacienți ce au prezentat afectarea unui singur ochi, iar afectarea bilaterală a atins 17,3% din bolnavi. La pacienții cu SA cu afectare oculară au fost diagnosticate complicații precum cataracta – 7,69%, scăderea acuității vizuale – 48% și sinechii – 26,9% de cazuri.

Rezultatele analizei corelaționale prin metoda Pearson au demonstrat unele dependențe între manifestările de debut al SA și uveită. Astfel, uveita acută a avut un indice de corelație pozitiv semnificativ ($r=0,69$; $p<0,05$) cu Ag HLA-B27. Prin metoda nonparametrică Gamma a fost determinat un indice pozitiv mediu de corelare între uveita acută și vârsta de debut ocular ($RR=0,28$; $p<0,05$) și o corelație indirectă cu afectarea oculară la debutul SA ($RR=-0,76$; $p<0,05$). Uveita cronică a avut o corelație medie pozitivă cu sexul masculin ($RR=0,50$; $p<0,05$). Panuveita a corelat semnificativ cu NAD la debutul SA ($RR=0,73$; $p<0,05$). De remarcat este corelația uveitei acute cu valorile PCR ($Rr=0,28$; $p<0,05$) și indicele BASRI ($Rr=0,28$; $p<0,05$), între uveita cronică și valorile VSH ($Rr=0,27$; $p<0,05$), IgG ($Rr=0,40$; $p<0,05$) precum și cu stadiul radiologic al modificărilor la nivelul toracal al coloanei vertebrale ($Rr=0,31$; $p<0,05$).

Manifestarea clasică de afectare oculară în ARE, conform datelor literaturii de specialitate, în 50-80% cazuri este conjunctivita; de asemenea, sunt date despre cazuri nediate diagnosticate de conjunctivită din cauza manifestărilor clinice slab exprimate. A doua, ca frecvență, afectare oculară în cadrul artritei reactive este uveita, frecvența căreia, după părerea autorilor, depinde de evoluția artritei reactive [24, 30, 48].

Cea mai frecventă afectare oculară la pacienții cu ARE urogenitală din studiu a fost conjunctivita, diagnosticată în 50% de cazuri, urmată fiind de uveită – 40,2% și sclerită – 3,84%. De asemenea, au fost diagnosticate cazuri unice de keratită (1,92%) și episclerită (1,92%). După evoluție, conjunctivita a fost acută în 38,3% și cronică în 11,01% cazuri; uveita acută a fost diagnosticată la 26,85% din pacienți, iar uveita cronică - în 13,4% cazuri. Pe lângă manifestările menționate, examenul oftalmologic a relevat manifestări oculare secundare la pacienții cu artrită reactivă urogenitală; astfel, a fost constatată scăderea acuității vizuale la 17,3%, sinechii – la 7,69% și cataracta – la 3,84% din bolnavi.

Analiza corelațională Pearson a stabilit o corelare medie pozitivă a conjunctivitei acute bilaterale cu afectarea oculară la debutul maladiei ($r=0,32$; $p<0,05$) și o corelație negativă medie cu vârsta de debut al manifestărilor oculare ($r=-0,36$; $p<0,05$). Totodată, a fost constatată o corelație medie a uveitei cronice bilaterale cu durata artritei reactive ($r=0,37$; $p<0,05$) și cu vârsta de debut ocular ($r=0,36$; $p<0,05$). Un indice de corelație mediu pozitiv a fost stabilit între scăderea acuității vizuale și vârsta de debut ocular ($r=0,31$; $p<0,05$). De asemenea, a fost determinată corelarea semnificativă a uveitei cronice bilaterale cu scăderea acuității vizuale ($r=0,71$; $p<0,05$); a uveitei posterioare cu prezența sinechiilor ($r=0,69$; $p<0,05$) și a uveitei cronice unilaterale cu cataracta ($r=0,70$; $p<0,05$). Antigenul HLA-B27 a avut o dependență directă semnificativă cu uveita acută anterioară la pacienții cu ARE urogenitală cu manifestări oculare ($r=0,50$; $p<0,05$).

Indicii de severitate a ARE urogenitale de asemenea au corelat cu manifestările oculare. Astfel, o corelație medie pozitivă a fost determinată între sclerita acută unilaterală și valorile indicelui DAREA ($r=0,32$; $p<0,05$), între uveita cronică bilaterală și valorile indicilor BASFI ($r=0,32$; $p<0,05$), MASES ($r=0,32$; $p<0,05$), BASRI ($r=0,47$; $p<0,05$) și indicele articular ($r=0,42$; $p<0,05$).

Conform datelor literaturii de specialitate, SA și ARE urogenitală debutează cel mai adesea în decada a doua sau a treia de viață, cu o medie de vârstă de 28,3 ani [2]. O concluzie comună a studiilor a fost aglomerarea semnificativă a cazurilor de debut în intervalul de vârstă 15-40 de ani [14].

Manifestările clinice la debutul SA și ARe urogenitale cu afectări oculare au conturat particularitățile de debut la această grupă de pacienți. Autorii remarcă un debut de tip central, relevant prin durere lombară în 80% de cazuri [167]. Majoritatea autorilor susțin că sacroileita este o manifestare obligatorie a SA [1, 20, 35, 66].

În studiul dat a fost frecvent determinată redoarea matinală la pacienții cu SA cu afectări oculare - 76,9% de cazuri, iar în lotul-martor 80% de cazuri. Durere lombară au prezentat 85% de pacienți din lotul 1A și 81,2% din lotul 1B, fără diferență statistic semnificativă ($p>0,05$). Dureri la nivelul toracic al coloanei vertebrale au prezentat 17,3% din pacienții cu SA cu afectări oculare și 18,7% din lotul-martor. Dureri în regiunea cervicală a coloanei vertebrale au acuzat doar pacienții cu SA cu afectări oculare – 5,7% [16].

Debutul de tip periferic, conform datelor literaturii de specialitate, se întâlnește în 15%-30% de cazuri [26, 46, 102, 135]. În studiul efectuat artralgiile au acuzat 22,2% de pacienți cu SA în asociere cu manifestări oculare și 10% ($p>0,05$) de bolnavi din lotul-martor.

Afectarea oculară la debutul maladiei, conform datelor literaturii de specialitate, se determină în 2,6% cazuri [29]. În studiul dat, afectarea oculară la debutul spondiloartritei anchilozante a fost stabilită la 5,7% din pacienți [16].

Artrita reactivă urogenitală se caracterizează printr-un debut acut, cu alterarea stării generale, fatigabilitate și febră. Studiile clinice efectuate remarcă atât implicarea articulațiilor periferice, cât și a coloanei vertebrale în procesul evoluției artritei reactive [7, 40, 49].

Pacienții din lotul cu ARe urogenitală în asociere cu afectări oculare, în perioada de debut, au prezentat artralgiile în 96,1% cazuri, entezite - 75%, redoare matinală mai mult de 30 minute - 55,76%, dureri sau disconfort în regiunea lombosacrată - 57,6%, dizurie - 57,6% ($p<0,05$) și, respectiv, aceleași simptome dar cu o pondere mai mică la pacienții din lotul-martor: 90%; 35%; 50%, 30% [18].

Afectarea oculară la debutul maladiei a fost înregistrată la 30,7% de pacienți cu ARe urogenitală [18].

Stadiul manifest al spondiloartritei anchilozante implică schimbări la nivelul scheletului axial, articulațiilor periferice, entezelor și diverse afectări extraarticulare, gravitatea cărora determină deformări ireversibile ale coloanei vertebrale și/sau ale articulațiilor periferice, care au un impact negativ asupra activităților fizice, sociale și psihoemoționale ale pacienților [90, 108, 142].

Cercetările mobilității coloanei vertebrale la pacienții recrutați în studiu au demonstrat rezultate mai severe ale testelor metrologice la bolnavii cu SA cu afectări oculare (testele Schober 1A $12,3\pm 0,1$ vs 1B $13,74\pm 1,16$ ($p>0,05$) degete - sol 1A $21,3\pm 1,81$ vs 1B $16,7\pm 1,9$

($p < 0,05$) limitarea excursiei cutiei toracice: 1A $2,1 \pm 0,13$ vs 1B $2,41 \pm 0,16$; ($p > 0,05$), occiput – perete: 1A $8,9 \pm 2,67$ vs 1B $3,39 \pm 0,41$ ($p < 0,05$), care au corelat cu indicii de severitate a bolii (BASFI, BASRI, BASDAI) în ambele loturi de studiu. Astfel, a fost determinată o corelație pozitivă medie între testul degete - sol și valorile indicilor BASFI ($r = 0,63$ vs 1B $r = 0,69$; $p < 0,05$), BASDAI ($r = 0,59$ vs 1B $r = 0,60$; $p < 0,05$) și indicele articular ($r = 0,57$ vs 1B $r = 0,51$; $p < 0,05$). O corelație indirectă a fost constatată între valorile indicelui Schober cu valorile indicilor BASFI ($r = -0,67$ vs $r = -0,80$; $p < 0,05$), BASDAI ($r = -0,61$ vs 1B $r = -0,66$; $p < 0,05$), BASRI ($r = -0,57$ vs 1B $r = -0,82$; $p < 0,05$) și indicele articular ($r = -0,57$; $p < 0,05$).

Conform studiilor clinice, afectarea coloanei vertebrale are un caracter ascendent al leziunilor în cursul evoluției SA. Unele studii, însă, au demonstrat că la 5% de pacienți se regăsește afectarea coloanei vertebrale de tip descendent [15].

Redoarea matinală a fost prezentă la toți pacienții cu SA din studiul nostru, durata medie fiind mai mare la cei din lotul 1A ($40,19 \pm 3,23$) vs 1B ($26,0 \pm 3,58$). Majoritatea autorilor susțin că sacroileita este o manifestare obligatorie a SA, dar sunt cercetări care au demonstrat evoluția SA fără sacroileită [1, 20, 35].

Potrivit datelor examenului radiologic al articulațiilor coloanei vertebrale și sacroiliace, a fost stabilită predominarea modificărilor radiologice mai severe la pacienții lotului 1A vs 1B. Astfel, sacroileita stadiul radiologic II a fost determinată la 21,1% vs 15% ($p < 0,01$) pacienți, stadiul III - 42,3% vs 60% ($p < 0,05$) și stadiul IV - 36,5% vs 25% ($p < 0,001$) din numărul total de articulații afectate.

Majoritatea pacienților din ambele loturi au prezentat stadiile II și III de modificări radiologice la nivelul segmentului vertebral lombar, iar stadiul IV a fost înregistrat într-un procent mai mare (17,3%) la bolnavii cu SA cu alterări oculare și doar la 5% din cei cu SA fără afectări oculare ($p < 0,001$).

Examenul radiologic al porțiunii vertebrale dorsale a relevat că 13,4% din pacienții lotului 1A de studiu au prezentat stadiul I de modificări radiologice, 42,3% din ei – stadiul II, 30,7% - stadiul III și 1,92% - stadiul IV. Respectiv, la pacienții din lotul 1B de studiu a fost determinat stadiul I de modificări radiologice – 25% ($p > 0,05$), stadiul II - 40% ($p < 0,05$) și 20% stadiul III ($p < 0,01$). Stadiul I de modificări radiologice cervicale a fost diagnosticat la 28,8% vs 20% ($p < 0,05$), stadiul II – 44,2% vs 40% ($p < 0,001$), stadiul radiologic III – 26,9% vs 10% ($p < 0,001$).

Totodată, a fost evaluat indicele BASRI, valoarea medie a căruia a fost mai mare la pacienții cu SA și afectări oculare ($8,96 \pm 0,29$) vs lotul-martor ($7,4 \pm 0,31$) $p < 0,01$. Pentru ambele

loturi de studiu a fost caracteristică dependența directă a stadiilor radiologice mai avansate de indicii metrologici de mobilitate ai coloanei vertebrale.

Afectarea articulațiilor periferice în perioada manifestă a bolii, conform datelor literaturii de specialitate, prezintă oligo- sau monoartită, cu implicarea predilectă a articulațiilor mari și medii [26, 46, 102, 135]. Pe parcursul evoluției spondiloartritei anchilozante, afectarea articulațiilor periferice poate apărea la 50-70% de pacienți.

În studiul dat a fost stabilită o frecvență mai înaltă la pacienții cu SA cu afectări oculare a artralgiilor tibiotarsiene (44,2%), urmate de articulațiile genunchilor (42,3%), scapulohumerale (28,8%) și coxofemorale (25%), MTF (21,1%), fără diferență statistic semnificativă cu pacienții din lotul 1B pentru articulațiile genunchilor (35%), tibiotarsiene (30%) și MTF (25%) ($p > 0,05$).

În ceea ce privește afectarea entezelor, a fost evidențiat un număr mai mare de entezopatii confirmat prin indicele MASES, cu o medie de $7,46 \pm 0,07$, la pacienții cu SA cu afectări oculare, comparativ cu cei din lotul 1B, la care indicele MASES a avut o medie de $6,20 \pm 0,98$ ($p < 0,05$). Topografia entezopatiilor de asemenea a demonstrat diferențe statistic semnificative între pacienți; astfel, mai frecvent a fost afectată enteza apofizei spinoase lombare, lotul 1A – 75% și lotul 1B – 45% de cazuri ($p < 0,05$). Au urmat entezopatiile regiunilor apofizei spinale toracice – 61,5%, tendonului Achile – 61,5%, manubriosternale – 57,6%, crista iliacă – 48% și condrocostale – 48%, respectiv aceleași regiuni la pacienții din lotul-martor: 30%, 40%, 25%, 35% și 20% de cazuri.

Prezintă interes dependențele corelaționale ale valorilor indicelui MASES cu afectarea regiunii toracale a coloanei vertebrale ($RR=0,37$; $p < 0,05$) afectarea regiunii cervicale a coloanei vertebrale ($RR=0,65$; $p < 0,05$), cu intensitatea durerii SVA ($RR=0,52$; $p < 0,05$) și redoarea matinală ($RR=0,55$; $p < 0,05$), dar și cu NAD ($RR=0,45$; $p < 0,05$). O corelație semnificativă a fost determinată între valorile medii ale indicelui MASES și prezența antigenului HLA-B27 ($RR=0,57$; $p < 0,05$) la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă cu afectări oculare.

Autorii optează pentru o evaluare complexă a severității SA bazată pe datele indicilor de activitate BASDAI de funcționalitate BASFI, ale căror scoruri pot exprima integral statusul clinic al pacienților [14, 20, 54].

Rezultatul cercetărilor datelor pacienților înrolați în studiu nu a relevat diferențe statistic semnificative a valorilor dizabilității funcționale evaluate cu ajutorul chestionarului BASFI, dar a fost evidențiat un scor ușor majorat la pacienții cu SA cu afectări oculare ($6,87 \pm 0,31$ vs $6,15 \pm 2,02$) și, respectiv, activitatea spondiloartritei anchilozante (BASDAI) a prezentat un tablou similar ($6,82 \pm 0,26$ vs $5,88 \pm 0,32$). Însă valorile medii ale VSH ($28,07 \pm 1,58$ vs $21,95 \pm 2,04$; $p < 0,05$) și a PCR ($1,69 \pm 0,1$ vs $1,08 \pm 0,1$; $p < 0,05$) au fost majorate la pacienții cu SA cu afectări

oculare. Aceasta, posibil, se explică prin prezența unui proces inflamator sistemic de proporții, care afectează articulațiile și structurile oculare. Unii savanți consideră că afectarea oculară apare din cauza procesului inflamator infecțios prin infecții specifice [24], însă alții atribuie un rol major inflamației sistemice exprimate cu impact asupra structurilor țesutului conjunctiv ocular [4, 6, 45].

Manifestările clinice în perioada manifestă a ARe urogenitale sunt conturate, conform datelor literaturii de specialitate, de implicarea articulațiilor periferice, a coloanei vertebrale, dar și de o diversă simptomatologie extraarticulară [11, 21, 27, 105, 162].

Cercetarea afectărilor articulare în perioada manifestă a ARe urogenitale a evidențiat afectarea predilectă a articulațiilor metatarsofalangiene (2A 53,8% vs 2B 50%, $p>0,05$) și talocrurale (2A 42,3% vs 2B 25%, $p<0,05$). O pondere mai mică a avut-o afectarea genunchilor (2A 13,4% vs 2B 10%, $p>0,05$) și a articulațiilor radiocarpene (2A 9,6% vs 2B 10%, $p>0,05$).

Datele examenului obiectiv au relevat un tablou oligoarticular în ambele loturi de studiu; astfel, valoarea medie a articulațiilor dureroase în lotul 2A a fost de $4,01\pm 0,3$ și a articulațiilor tumefiate - de $1,44\pm 0,09$. Același tablou a fost înregistrat și la bolnavii din lotul 2B - NAD a fost de $3,6\pm 0,43$ ($p>0,05$), însă o diferență statistic semnificativă a fost stabilită pentru NAT - $0,95\pm 0,16$ ($p<0,05$). Astfel, pacienții din ambele loturi de studiu au prezentat un tablou articular similar, indiferent de prezența afectării oculare, cu o predominare, însă, a numărului de articulații tumefiate în lotul pacienților cu ARe urogenitală în asociere cu afectări oculare.

Analiza datelor radiologice privind articulațiile MTF în perioada manifestă a ARe urogenitale a relevat o predominare a stadiului radiologic I în ambele loturi de studiu (50% vs 60%), urmat de stadiul II (39,2% vs 40%), fără diferență statistic semnificativă pentru ambele loturi ($p>0,05$). Modificările radiologice de gradul III au fost înregistrate doar la pacienții cu ARe urogenitală cu afectări oculare în 10,7% cazuri.

Evoluția cronică a artritei reactive urogenitale poate implica și afectarea coloanei vertebrale la o etapă anumită de evoluție a maladiei. Literatura de specialitate prezintă date despre manifestări clinice atât la debutul ARe ale implicării articulațiilor coloanei vertebrale, cât și în timpul evoluției cronice [70, 81, 116].

Afectarea articulațiilor sacroiliace la pacienții înrolați în studiul clinic a fost diagnosticată în ambele loturi de studiu (76,92% 2A vs 75% 2B), dar valori medii mai înalte ale modificărilor radiologice au fost stabilite în lotul 2A ($1,69\pm 0,16$ vs 2B - $1,5\pm 0,2$; $p>0,05$).

Modificări ale articulațiilor intervertebrale lombare ale coloanei vertebrale au fost diagnosticate la 38,46% de pacienți din lotul 2A vs 20% din lotul-martor, cu valori medii ale stadiului radiologic la pacienții din studiu (2A $0,80\pm 0,16$ vs 2B $0,4\pm 0,19$). Este necesar de

remarcat faptul că modificări ale regiunilor toracală și cervicală a coloanei vertebrale au fost stabilite la pacienții cu artrită reactivă urogenitală cu manifestări oculare. Astfel, modificări ale regiunii toracale și celei cervicale au prezentat 3,84% de pacienți, cu o medie al modificărilor radiologice de $0,07 \pm 0,05$.

Afectarea entezelor a fost diagnosticată la 62,5% de pacienții din lotul 2A și la 19,44% pacienți din lotul-martor ($p > 0,05$). Tabloul topografic al entezitelor a fost predominant de tendinita achiliană, diagnosticată în 38,8% cazuri în lotul 2A vs 2B 9,72% ($p > 0,05$), fasciita plantară (2A 36,1% vs 2B 11,1%; $p > 0,05$), dactilita (2A 13,8% vs 2B 2,7%), fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$). O frecvență mai mică au avut-o entezita cristei iliace (19,4% vs 1,39, $p > 0,05$), entezita joncțiunilor condrocostale (5,5%) și tuberozitățile humerale (11,1%) prezente doar la bolnavii din lotul 2A de studiu. În conformitate cu aceste date, a fost calculat scorul MASES, valorile medii ale căruia au fost mai mari la pacienții din lotul 2A ($7,82 \pm 2,71$) comparativ cu lotul-martor ($6,25 \pm 2,53$), cu o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$), fapt explicat prin expresia și răspândirea mai accentuată a procesului inflamator în enteze.

Activitatea artritei reactive a fost evaluată cu ajutorul chestionarului DAREA. Este necesar de remarcat faptul că a fost înregistrată o diferență statistic semnificativă a valorilor scorului DAREA între loturile de studiu: 2A $9,02 \pm 0,4$ vs 2B $7,1 \pm 0,5$; ($p > 0,05$).

Afectarea cutaneo-mucoasă este destul de caracteristică ARe urogenitale. Unii autori susțin că leziunile respective au o evoluție independentă de cea a artritei [105]. Diverse studii remarcă manifestarea keratodermiei blenoragice în 5-30% cazuri, balanitei cercinate – 20-40%, hiperkeratozei unghiilor – 6-12% cazuri. Alți autori descriu diverse grade de prostatită întâlnită la 80% din pacienții cu ARe urogenitală.

În urma analizei datelor anamnestice și obiective ale pacienților cu ARe urogenitală din studiu, a fost diagnosticată într-o pondere mai mare keratodermia (2A 17,3% vs 2B 25%; $p > 0,05$). Este de remarcat faptul că frecvența depistării keratodermiei a corelat cu conjunctivita acută bilaterală în lotul 2A ($r = 0,58$; $p < 0,05$), iar în lotul-martor (2B) a fost stabilită o corelație negativă medie cu prostatita ($r = -0,57$; $p < 0,05$).

Balanita a fost diagnosticată în cele două loturi în 11,5% de cazuri vs 10%, fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$). Însă a fost stabilită dependența balanitei cu eritemul nodos ($r = 0,68$; $p < 0,05$), cu uveita cronică ($r = 0,68$; $p < 0,05$) și cu valorile indicelui de activitate a maladiei DAREA ($r = 0,55$; $p < 0,05$). De asemenea, au fost diagnosticate leziuni unghinale (2A 11,5% vs 2B 20%), ulceratii orale (2A 7,6% vs 2B 10%), eroziuni perimeatice (2A 5,7% vs 2B 10%) și eritemul nodos (2A 3,8% vs 2B 0), fără diferență statistic concludentă ($p > 0,05$).

Cercetarea statusului imun umoral la pacienții cu SA a relevat unele deosebiri între loturile de studiu. Examinarea nivelelor serice de imunoglobuline a evidențiat o creștere a nivelului seric al imunoglobulinei A în ambele loturi, fără diferență statistic semnificativă, media căreia a fost de $5,15 \pm 0,66$ în lotul 1A și de $5,03 \pm 0,58$ lotul 1B. Valoarea medie a IgG a constituit $14,98 \pm 0,7$ la pacienții cu SA cu afectări oculare versus lotul-martor - $17,21 \pm 1,52$. La majoritatea (76,6% vs 70%; $p > 0,05$) pacienților din studiu, nivelul seric al IgG a fost în limetele normei: 5,65–17,65 g/l. Este necesar de menționat faptul că 3,3% de pacienții din lotul 1A au prezentat nivele scăzute de IgG. Însă valorile imonoglobulinei M nu au fost semnificativ schimbate, având o valoare medie de $1,96 \pm 0,15$ la pacienții lotului 1A și de $1,83 \pm 0,18$ în lotul-martor.

Examinarea valorilor medii CIC la bolnavii din loturile de studiu a stabilit o predominare statistic semnificativă ($p < 0,01$) a valorilor CIC la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă cu afectări oculare ($128,15 \pm 4,7$) și valori medii CIC ($79,2 \pm 3,7$) la cei din lotul de control.

Variația valorilor imunoglobulinelor serice în cadrul ARe urogenitale, care se acumulează în urma răspunsului imun la pătrunderea microorganismelor, permite aprecierea stadiului și a evoluției artritei reactive [27].

În studiul dat, valoarea medie a imunoglobulinei A a fost de $3,2 \pm 1,1$ lotul 2A vs $3,1 \pm 0,2$ lotul 2B, fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$); 73,3% de pacienți cu artrită reactivă urogenitală cu afectări oculare și 85% din lotul-martor au avut valorile serice IgA mai mici de 4,5 g/l. Valori mai mari de 4,5 g/l de IgA au fost constatate în 26,6% cazuri în lotul 2A și, respectiv, în 15 % de cazuri în lotul 2B. Valorile medii ale imunoglobulinei G au fost majorate în ambele loturi de studiu; a fost înregistrată o medie de $17,3 \pm 1,4$ în lotul 2A și de $17,9 \pm 2,0$ în lotul 2B, fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$). Astfel, valori mai ridicate, ($> 22,4$ g/l), au fost înregistrate la 40% de pacienți din lotul 2A și la 40% din lotul 2B de studiu. Valorile IgM, în ambele loturi, au fost în limetele normei, media fiind de $1,9 \pm 0,2$ la pacienții cu artrită reactivă urogenitală cu afectări oculare și, respectiv, $1,8 \pm 0,1$ la cei cu artrită reactivă fără manifestări oculare nearătând o diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Particularitatea relevantă a fost majorarea valorilor IgG și, într-o frecvență mai mică, a IgA, ceea ce poate fi explicat prin persistarea microorganismelor sau a compușilor acestora, conducând la menținerea unui răspuns imun activ.

Au importanță deosebită corelațiile ale indicilor statusului imun umoral la pacienții cu SA și ARe urogenitală cu afectări oculare cu valorile indicilor activității maladii, cu prezența Ag HLA-B27, precum și cu unii anticorpi antimicrobieni. Astfel, la pacienții cu SA cu afectări oculare a fost stabilit un indice corelațional pozitiv mediu între valorile imunoglobulinei A și valorile indicilor activității maladii: VSH ($r = 0,61$; $p < 0,05$), proteina C reactivă ($r = 0,54$;

p<0,05). Totodată, a fost stabilită o corelație directă cu CIC (r=0,70; p<0,05) și cu antigenul HLA B27 (r=0,64; p<0,05). De asemenea, a fost determinată o corelație pozitivă între IgA și valorile indicilor de severitate a maladiei: BASDAI (r=0,61; p<0,05), BASFI (r=0,70; p<0,05), BASRI (r=0,62; p<0,05) și indicele articular (r=0,54; p<0,05).

Analiza regresională a evidențiat importanța predictivă a valorilor imunoglobulinei A prin ecuația matematică: $BASFI\ 1A = -4,231 + 2,2481 * IgA\ 1A$ (coeficientul de corelare r=0,66).

La pacienții cu ARe urogenitală cu afectări oculare a fost relevat un coeficient corelațional mediu al valorilor IgG cu VSH (r=0,46; p<0,05) și cu PCR (r=0,47; p<0,05), ceea ce reprezintă o dependență direct proporțională a valorilor majorate de IgG cu valorile înalte ale indicilor activității bolii. Concomitent, valorile imunoglobulinei M au corelat cu conjunctivita acută bilaterală (r=0,49; p<0,05), cu leziunile unghinale (r=0,37; p<0,05) și cu anticorpii anti-*Chlamidia trachomatis* IgM (r=0,51; p<0,05). Acestea din urmă ne permit să conchidem că majorarea nivelelor de IgA, IgG și CIC susțin ipoteza triggerilor infecțioși în etiopatogenia spondiloartritei anchilozante și artritei reactive urogenitale, având un impact negativ asupra evoluției bolii.

Impactul manifestărilor articulare și oculare asupra calității vieții pacienților cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală. Studiile calității vieții pacienților cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală sunt orientate spre evaluarea impactului maladiei asupra activităților fizice, psihice și sociale ale pacienților, precum și a eficacității tratamentului aplicat, cu determinarea ulterioară a necesităților pacientului în ajutor fizic sau psihic [80, 122, 166]. Rezultatele cercetării impactului manifestărilor clinico-paraclinice ale SA și ARe urogenitale asupra calității vieții au evidențiat particularitățile statusului fizic, psihoemoțional și social al pacienților înrolați în studiu [17].

Astfel, funcționalitatea fizică (PF) a pacienților cu SA și afectări oculare a fost mai scăzută decât la cei din lotul-martor, având o medie de 17,05±0,81 vs 21,15±1,03 (p<0,01).

Valorile scalei ce relevă influența stării fizice a pacienților asupra activităților cotidiene (RP) nu au demonstrat o diferență statistic concludentă între datele pacienților din loturile de studiu (1A vs 1B 5,21±0,16 vs 5,90±0,31; p<0,05). Rezultatul analizei statistice a intensității durerii somatice (BP) și a influenței acesteia asupra capacităților de executare a activităților zilnice a relevat o diferență statistic semnificativă (p<0,001) la bolnavii din lotul 1A, cu o medie de 7,67±0,26 vs 5,95±0,41 la cei din lotul-martor. Analiza răspunsurilor privind evaluarea stării generale de sănătate (GH) de asemenea a evidențiat date statistic concludente (p<0,001), înregistrând valori medii de 13,55±0,38 la pacienții din lotul 1A și, respectiv, 16,75±0,26 în lotul

1B de studiu. Valoarea medie a vitalității (VT) la bolnavii cu SA cu afectări oculare a fost de $11,92 \pm 0,33$, cu diferență statistic semnificativă cu valoarea medie a VT la cei din lotul-martor - $14,05 \pm 0,5$ ($p < 0,05$).

Relațiile sociale (scala SF) de asemenea au fost perturbate la pacienții din ambele loturi de studiu, însă nu au fost înregistrate diferențe statistic semnificative, dar a fost remarcat o limitare a contactelor sociale la pacienții cu SA cu manifestări oculare versus cele fără manifestări oculare: $4,34 \pm 0,25$ vs $5,2 \pm 0,25$ ($p > 0,05$).

Funcționalitatea emoțională (RE) reprezintă impactul stării emoționale a pacienților asupra activităților cotidiene. Pacienții cu spondiloartrită anchilozantă în asociere cu afectări oculare au fost limitați în activitățile zilnice din cauza stării emoționale dereglate, înregistrând o medie de $4,25 \pm 0,1$ și $4,60 \pm 0,16$ la cei din lotul martor, fără diferență statistic concludentă ($p > 0,05$). Examinarea datelor scalei sănătății mentale (MH) la pacienții cu SA și afectări oculare a stabilit o valoare medie a MH de $16,82 \pm 0,22$, iar la pacienții cu SA fără afectări oculare - valori medii mai ridicate, dar fără diferență statistic semnificativă - $17,20 \pm 0,4$ ($p > 0,05$).

Datele analizei indicilor calității vieții pacienților cu artrită reactivă urogenitală au relevat o valoare medie în special activități obositoare, a indicelui de activitate fizică (PF), efectuată de către pacienții cu artrită reactivă urogenitală și afectări oculare (lotul 2A), a fost de $21,15 \pm 0,9$ iar la bolnavii din lotul 2B a fost de $22,55 \pm 1,05$, fără diferență statistic concludentă ($p > 0,05$).

Dificultatea efectuării muncii din cauza stării fizice rele a pacienților (scala RP) lotului 2A a avut o medie de $6,25 \pm 0,31$, înregistrând o diferență statistic semnificativă ($p < 0,01$), comparativ cu pacienții lotului 2B - $7,40 \pm 0,23$. Durerea somatică (BP) a avut o valoare medie de $4,96 \pm 0,36$ vs $4,45 \pm 0,24$, fără diferență statistic concludentă ($p > 0,05$). Starea generală de sănătate la momentul examinării și perspectivele tratamentului, apreciate de către pacienții din lotul 2A, evaluate conform scalei GH, a avut o medie de $16,34 \pm 0,22$, versus lotul-martor la care a fost stabilită o medie de $17,3 \pm 0,19$, cu o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$).

Evaluarea senzației de fatigabilitate (scala VT) la pacienții din studiu a demonstrat date comparabile ($p < 0,05$) între loturi. Astfel, în lotul 2A a fost stabilită o medie de $12,1 \pm 0,48$, comparativ cu lotul 2B - $14,05 \pm 0,65$. Diminuarea activităților sociale cauzată de starea fizică cea emoțională dereglate la pacienții din studiu a evidențiat valori comparative statistic concludente ($p < 0,001$) în loturile cercetate (2A $4,5 \pm 0,22$ vs 2B $7,4 \pm 0,11$), ceea ce demonstrează impactul nefast al afectărilor oculare din cadrul artritei reactive urogenitale asupra contactelor sociale la acești pacienți [17].

Impactul stării emoționale perturbate asupra activităților cotidiene (scala RE) nu a dus la diferențe statistic semnificative la pacienții din loturile de studiu ($p > 0,05$), dar a fost înregistrată o

medie mai mică a valorilor scalei RE în lotului 2A ($4,82 \pm 0,17$), comparativ cu lotul 2B ($5,4 \pm 0,11$).

Starea de neliniște și tristețe (scala MH) la pacienții cu ARe urogenitală și afectări oculare a determinat o valoare medie de $19,2 \pm 0,1$, însă în lotul-martor 2B - de $19,5 \pm 0,1$, fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Numeroase studii științifice au demonstrat impactul negativ al manifestărilor clinice - activitatea bolii, intensitatea durerii, funcționalitatea pacienților - asupra calității vieții bolnavilor cu SA și ARe urogenitală [17, 80, 122, 140, 146, 166]. La pacienții din studiu, calitatea vieții a fost afectată atât de simptomatologia articulară, cât și de leziunile primare și secundare oculare prezente, acest fapt demonstrat prin corelațiile stabilite în studiul nostru. Astfel, la pacienții cu SA și afectări oculare, funcționalitatea fizică a avut o corelație indirectă cu durerea somatică ($r = -0,84$; $p < 0,05$), cu valorile indicilor BASFI ($r = -0,67$; $p < 0,05$), BASDAI ($r = -0,066$; $p < 0,05$), cu BASRI ($r = -0,53$; $p < 0,05$).

De asemenea, a fost stabilită o corelație semnificativă între funcționalitatea fizică a pacienților și uveită acută bilaterală ($RR = 0,62$; $p < 0,05$), o corelație medie indirectă a activității fizice cu scăderea acuității vizuale ($RR = -0,29$; $p < 0,05$) și cu prezența sinechiilor ($RR = -0,39$; $p < 0,05$). Reducerea activităților sociale ale pacienților din studiu de asemenea a fost cauzată de prezența manifestărilor oculare, fapt demonstrat de analiza corelațională, care a determinat un indice de corelare semnificativ cu panuveita ($RR = 0,82$; $p < 0,05$), cu uveita posterioară ($RR = 0,50$; $p < 0,05$) și cu uveita anterioară ($RR = 0,37$). Odată cu statusul funcțional al pacienților, a avut de suferit și statusul mental, astfel, prezența neliniștii și tristeții a corelat direct cu valorile indicilor BASFI ($RR' = 0,78$; $p < 0,05$), BASDAI ($RR' = 0,33$; $p < 0,05$) și BASRI ($RR' = 0,49$; $p < 0,05$).

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

Concluzii

1. Conform datelor din studiul dat, spondiloartrita anchilozantă (SA) și artrita reactivă urogenitală (ARe) cu afectări oculare se caracterizează prin debutul maladiei la o vârstă mai tânără, manifestări clinice mai severe implicând afectarea tuturor segmentelor coloanei vertebrale la debutul SA, unui număr mai mare a articulațiilor periferice, a entezelor afectate, o activitate și severitate a maladiei mai accentuată (indicele activității spondiloartritei anchilozante BASDAI $6,8 \pm 0,2/5,8 \pm 0,3$; scorul activității artritei reactive DAREA $9,02 \pm 0,4/7,1 \pm 0,5$) comparativ cu pacienții cu SA și ARe urogenitală fără afectări oculare.
2. Rezultatul studierii manifestărilor oftalmologice a relevat tipul afectărilor în parte pentru fiecare nozologie cercetată: SA s-a manifestat prin uveită anterioară – 78,8%, uveită posterioară – 11,5%, și panuveita – 3,8%, de asemenea au fost stabilite afectări oculare secundare: cataracta – 7,69%, și sinechii – 26,9%: ARe urogenitală s-a manifestat prin conjunctivită – 50%, uveită – 40,2%, sclerită – 3,84%, keratită – 1,92%, episclerită – 1,92%, cataractă – 3,84% și sinechii posterioare – 7,69%.
3. Cercetarea modificărilor radiologice ale articulațiilor afectate a relevat un tablou mai agresiv la pacienții cu SA și ARe cu manifestări oculare, majoritatea pacienților prezentând stadiile III și IV (SA – BASRI – $8,96 \pm 2,1$ vs $7,4 \pm 1,3$, ARe $3,36 \pm 0,32$ vs $2,35 \pm 0,45$). Modificările radiologice au avut o corelație directă cu indicii de activitate a maladiei - BASDAI și DAREA.
4. Studiul dat a confirmat susceptibilitatea genetică prin prezența Ag HLA-B27, care s-a dovedit a fi mai ridicat la pacienții cu SA și ARe cu manifestări oculare: SA – 93,3% vs 90% ($p > 0,05$) și ARe urogenitală - 86,6% vs 60% ($p < 0,05$).
5. Cercetarea statusului imun umoral a relevat o hiperactivitate imună cu creșterea nivelelor imunoglobulinelor serice A și G.
Valorile elevate de imunoglobulină A au o valoare predictivă pentru severitatea SA cu afectare oculară.
6. Datele evaluării parametrilor fizici și mentali ai calității vieții la pacienții cu SA și ARe urogenitală cu manifestări oculare au fost mai mici, comparativ cu lotul-martor, demonstrând că asupra statusurilor fizic, emoțional și social ale pacienților influențează atât manifestările articulare, schimbările umorale, serologice, cât și tipurile și evoluția afectărilor oculare, precum și complicațiile acestora.

7. Analiza corelațională a datelor din studiu a determinat o dependență corelativă medie a uveitei din cadrul SA cu valorile VSH ($r=0,40$) și PCR ($r=0,41$): o corelație medie a panuveitei ($r=0,37$) cu stadiul radiologic ale regiunii lombare și ($r=0,40$) regiunii cervicale al coloanei vertebrale. De asemenea, o corelație semnificativă a fost înregistrată între uveita acută și Ag HLA-B27.

În cadrul ARe urogenitale, uveita acută a corelat ($r=0,40$) cu stadiul radiologic al articulațiilor sacroiliace. Uveita cronică a corelat cu stadiul radiologic al articulațiilor MTF ($r=0,60$). Activitatea maladiei a avut o corelație semnificativă ($r=0,60$) cu uveita acută, iar uveita a corelat ($r=0,60$) cu Ag HLA-B27 și cu anticorpii anti-*Chlamidia trachomatis* Ig M ($r=0,38$).

8. Studiul dat a relevat particularitățile clinice și paraclinice la pacienții cu SA și ARe urogenitală în asocieră cu afectări oculare ceea ce a evidențiat specificul de debut și de manifestare a sindromului articular, extraarticular, imunogenetic și a remarcat scăderea calității vieții la acești bolnavi, fapt care a permis elaborarea recomandărilor practice (evaluarea factorilor de risc care duc la apariția și progresarea manifestărilor oculare, tipizarea antigenului HLA-B27, imunoglobulinelor A, G și CIC, evaluarea activității maladiilor și a calității vieții) care orientează la alegerea metodelor de tratament general și topic la acești pacienți.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru determinarea manifestărilor clinice ale SA și ARe urogenitale, se recomandă evaluarea factorilor de risc care duc la apariția și progresarea afectărilor oculare (anamneza familială agravată a bolilor din grupul SASN, vârsta tânără de debut, debutul maladiei prin afectare oculară și coxita, artrite periferice asociate cu entezite la debutul maladiei, prezența infecțiilor cronice).
2. La determinarea factorilor anamnestici și clinici predictivi pentru afectarea oculară în SA și ARe urogenitală se recomandă tipizarea antigenului HLA-B27, care este un factor predictiv al afectărilor oculare.
3. Se recomandă cercetarea valorilor VSH, PCR și imunoglobulinelor A, G și M în serul sangvin, care reflectă o activitate a maladiei și hiperactivitate imună, care orientează la alegerea metodelor de tratament general și topic în cazul afectărilor oculare în cadrul SA și ARe urogenitale.
4. Pentru evaluarea clinică amplă, prevenirea handicapului și stabilirea necesităților de ajutor suplimentar se recomandă efectuarea chestionarelor BASDAI, BASFI, BASRI, DAREA, MASES, SF-36 pacienților cu SA și ARe urogenitală în asociere cu alterări oculare.
5. Pentru determinarea timpurii a afectărilor oculare, prevenirea recurențelor și cronicizării procesului inflamator ocular, se recomandă acordarea unei atenții deosebite și o cooperare între medicul reumatolog și oftalmolog.

BIBLIOGRAFIE

1. Babiuc C. Reumatologie clinică. Chișinău, 2010, 248 p.
2. Bolușiu H. D. 10 teme alese de reumatologie. Cluj-Napoca, 2003, 105 p.
3. Ciurea P., Roșu A., Mușetescu A. E. Manifestările extraarticulare ale spondilitei anchilozante. În: Revista Română de reumatologie. 2006, vol. XV, nr 1, p. 12-15.
4. Cușnir V., Corduneanu A., Slepova O. Imunopatologia la pacienții cu uveite endogene și tratamentul cu imunomodulatori. Conferința V națională a oftalmologilor din RM, 1999, p. 162.
5. Cseppento C., Cozma S. Corelații ale scorului HAQ de calitate a vieții cu scorul AIMS, la pacienții cu coxită din spondilita anchilozantă. În: AMT, 2010, vol II, nr. 2, p. 86.
6. Dumbrăveanu L., Cușnir V., Groppa L. și coaut. Uveitele HLA-B27 asociate cu spondiloartrita anchilozantă și artrita reactivă. În: Rev. Oftalmologia. 2010, nr. 1, p. 29-35.
7. Groppa L. Actualități în medicina internă. Chișinău, 2006, 539 p.
8. Groppa L. Compendiu de reumatologie. Chișinău, 2009, 65 p.
9. Groppa L., Becheanu N., Russu E., Cheaburu L. Evoluția scorului DAREA la pacienții cu artrită reactivă, în funcție de forma clinică a bolii. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. 2011, nr. 2 (2), p.34.
10. Groppa L., Becheanu N., Russu E., Șoric G. Cercetarea agenților patogeni în funcție de forma clinică a artritei reactive. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. 2011, nr. 2 (2), p.35.
11. Groppa L. ș.a. Protocol clinic national. Artrita reactivă la adult. Chișinău, 2009, 38 p.
12. Ionescu R. Esențialul în reumatologie. București, 2006, 281 p.
13. Mazur M. Curs de reumatologie. Chișinău, 2000, 63 p.
14. Oancea C. Modalități de evaluare funcțională în spondilita anchilozantă. În: Revista de expertiză medicală și recuperare a capacității de muncă. 2007, vol. 13, nr 1, p. 21-29.
15. Roșu A. Spondiloartropatii seronegative. Craiova, 2004, p. 111-150.
16. Șoric G., Groppa L., Negară A., Blaja-Lisnic N., Lupașcu-Volentir F. Particularitățile de debut ale spondilitei anchilozante cu manifestări oculare. În: Curierul Medical. Chișinău, 2010, nr. 3 (315), p. 122-125.
17. Șoric G. Impactul manifestărilor articulare și oculare asupra calității vieții pacienților cu spondiloartrită anchilozantă. În: Conferința științifico-practică: remedii naturale,

- factori fizici performanți în tratamentul și reabilitarea balneo-sanatorială. Politici în conlucrarea medicilor de familie, consultativă, spitalicească și medicii din stațiunile balneare. Stațiunea balneoclimaterică "Codru" la 55 de ani. Călărași. 2014, p. 46-54.
18. Șoric G. Particularități de debut al artritei reactive urogenitale. În: Sănătate publică, economie și management în medicină, Chișinău, 2014, nr. 4(55), p. 28-31.
 19. Vătavu C., Șuța M. Prevalența spondilitei anchilozante la populația caucaziană. În: Revista Română de reumatologie. 2012, vol. XXI, nr 2, p. 93-97.
 20. Агабабова Э. Р. Современные направления исследований при спондилоартропатиях. Актовая речь. 1-й Всероссийский конгресс ревматологов. Саратов, 2008, с. 4-5.
 21. Аснер Т. В., Калягин А. Н. Урогенные реактивные артриты: современные аспекты диагностики и лечения. В: Современная ревматология. 2010, № 4, с. 11-15.
 22. Бадюкин В.В. Спондилоартриты: проблемы диагностики. В: Медицинская газета, 2007, № 59, с. 8-9.
 23. Бадюкин В.В. Поражение тазобедренных суставов у больных спондилоартропатиями. В: Consilium medicum. 2003, № 86 с. 29-35.
 24. Бойко Э. В., Позняк А. Л., Агеев В.С. Офтальмохламидиоз у лиц молодого возраста: этиология, патогенез, клинические формы, диагностика. В: Вестник офтальмологии. 2008, № 1, с. 50-53.
 25. Бочкова А. Г., и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике коксита у больных спондилоартритами. В: Научно-практическая ревматология, 2012, № 5, с. 56-63.
 26. Бочкова А. Г., Румянцева О. А., Северинова М. В., и др. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления. Научно-практическая ревматология., 2005, № 4, с.8-13.
 27. Гапонова Т. В. Клинико-иммунологические взаимосвязи при реактивных артритах различной этиологии: Автореф. диссертации канд. мед. Наук. Санкт-Петербург, 2009, 13 с.
 28. Годзенко А. А., Корсакова Ю. Л., Бадюкин В.В. Методы оценки воспалительной активности и эффективности терапии при спондилоартритах. В: Современная ревматология. 2012, № 2, с. 66-76.
 29. Годзенко А. А., Разумова И. Ю. Увеит и спондилоартропатии. В: Научно-практическая ревматология, 2005, № 6, с. 63-69.

30. Годзенко А. А., Разумова И. Ю., Бочькова А. Г. Клиническая оценка увеита и ее значение в спондилоартритах. В: Научно-практическая ревматология, 2011, № 6, с. 38-42.
31. Дроздова Е. А. Распределение антигенов системы HLA I класса у больных увеитами при ревматических заболеваниях. В: Вестник офтальмологии, 2006, № 2, с. 3-5.
32. Дроздова Е.А., Теплова С.Н. Роль цитокинов в иммунопатогенезе увеита, ассоциированного с ревматическими заболеваниями. В: Журнале Цитокины и воспаление. № 1 2007. <http://www.cytokines.ru>
33. Ермакова Н.А. Общие представления о патогенезе увеитов. В: Клиническая офтальмология, 2003, № 4, с. 141.
34. Кушнир В.Н. и соавт. Роль иммунологических факторов в патогенезе двухсторонних и односторонних увеитов. В: Материаллы 1-го национального конгресса иммунологов и иммунореабилитологов Р. Молдова, 2000, с. 159-161.
35. Левшакова А. В., и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике сакроилеита у больных анкилозирующим спондилитом. В: Медицинская визуализация. Видар, 2008, № 2, с. 97-103.
36. Орел А.М. Концепция патогенеза анкилозирующего спондилита (биомеханические аспекты поражения). В: Международный неврологический журнал. № 7 (53) 2012. <http://www.mif-ua.com>
37. Осипок Н. В., Горяев Ю. А. Распространенность, клиника и социальная значимость анкилозирующего спондилоартрита. В: Сибирский медицинский журнал, 2007, № 7, с. 17-22.
38. Павлюченко А.К., Лукашенко Л.В., Синяченко О.В. Физико-химические свойства крови при реактивном хламидийном артрите с офтальмопатиями. В: Запорожский медицинский журнал, 2013, № 5(80), с. 54-56.
39. Разумова И.Ю., Воробьева О.К., Годзенко А.А. Диагностика и лечение HLA-B27-ассоциированных увеитов. В: Вестн. офтальмологии, 2009, № 3, с. 15-18.
40. Соколов В. Н. Реактивные артриты. В: Конспект врача. 2008, № 39, с. 14-19.
41. Третьяк Е.Б., Сыроедова О.Н., Рябцева А.А., Сучков С.В. Современные представления о патогенезе аутоиммунных увеитов. В: Клиническая офтальмология, 2003, № 4, с. 144.
42. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. ГЭОТАР-Медия, 2012, 384 с.

43. Завягин И. В., Дородных В. Ю., Староверов Д. Б. Ассоциация аллельного варианта гена аминопептидазы ERAP1 с риском развития анкилозирующего спондилита. В: Acta naturae, 2010, № 3, с. 86-92.
44. Зорькина Н. К., Пасечников В. Д. Реактивные артриты. Методические рекомендации. Ставрополь, 2003, 25 с.
45. Мельников В.Я., Жилкова Г.Д., Абдуллин Е.А. Цитокиновый статус пациентов с впервые диагностированными увеитами. В: Pacific Medical Journal, 2011, №. 1, с. 56–58.
46. Эрдес Шандор Ф., Бочкова А. Г., Дубинина Т. В. и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. В: Научно-практическая ревматология, 2013, № 4 (51), с. 365-367.
47. Aboulakkoul I., Ouaarab H., Etaouil N., et al. Spondylarthritis ankylosante HLA-B27 positif versus HLA-B27 négatif. In: 23e Congrès français de rhumatologie. Paris, 2010. <http://sfr.larhumatologie.com>
48. Aguiar R., Oliveira Y, Ambrosio C., et al. Uvéite dans les spondylarthrites: relation avec les types de maladie et d'atteinte articulaire, le sexe et la présence de l'allèle HLA-B27. In: 24e Congrès français de rhumatologie. Paris, 2011.
49. Ahvonen P., Sievers P., Aho K. Arthritis associated with Yersinia enterocolitica infection. In: Acta Rheumatol. Scand., 2011, vol. 15(3), p. 232-253.
50. Almodovar R., Rios V., Ocaña S.M.L., et al. Correlation biomarkers of cartilage and bone turnover with disease activity, ASDAS, function, quality of life, radiology and magnetic resonance imaging in patients with early spondyloarthritis. In: Ann. Rheum. Dis., 2012, nr. 71, suppl. 3, p. 413.
51. Alvarez-Navarro C., López de Castro J. A. ERAP1 structure, function and pathogenetic role in ankylosing spondylitis and other MHC-associated diseases. In: Mol. Immunol., 2014, nr. 57(1), p. 12-21.
52. Amor B., Dougados M., Mijiwava M. Criteria of the classification of spondyloarthropathies. In: Rev. Rhum. Mal. Osteoartic., 1990, nr. 50, p. 85-94.
53. Amor B., Dougados M., Lustrat V., et al. Evaluation of the Amor criteria for spondyloarthropathies and European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG). A cross-sectional analysis of 2,228 patients. In: Annales de Medecine Interne, 1991, nr. 142(2), p. 85-89.

54. Ariza-Ariza R., Hernandez-Cruz B., et al. Physical function and Health-related quality of life of spanish patients with ankylosing spondylitis. In: *Arthritis & Rheumatism*, 2003, vol. 49, nr. 4, p. 483-787.
55. Bakland G., Nossent C., Gran J. T. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. In: *Arthritis Care & Reseach*, 2009, nr. 53(6), p. 850-855.
56. Bas S., Genevay S., Schenkel M-C., et al. Importance of species-specific antigens in the serodiagnosis of Chlamydia trachomatis reactive arthritis. In: *Rheumatology*, 2002, nr. 41(9), p. 1017-1020.
57. Bas S., Kvien T.K., Buchs N., et al. Lower level of synovial fluid interferon- γ in HLA-B27-positive than in HLA-B27-negative patients with Chlamydia trachomatis reactive arthritis. In: *Rheumatology*, 2003, nr. 42 (3), p. 461-467.
58. Benjamin M., McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. In: *J. Anat.*, 2001, nr. 199, p. 503-526.
59. Braun J., Picus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. In: *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002, nr. 20, p. 16-22.
60. Braun J., Sieper J. Building consensus on nomenclature and disease classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on New Treatment Strategies in ankylosing spondylitis, Berlin, Germany, 18-19 january 2002. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, nr. 61, suppl 3, p. 61-67.
61. Braun J., Kingsley G., van der Heijde D., et al. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, 1999. In: *J. Rheumatol.*, 2000, nr. 27(9). [Medline]
62. Brown M. A. Breakthroughs in genetic of ankylosing spondylitis. In: *Rheumatology*, 2008, nr. 47, p. 132-137.
63. Brown M. A. Progress in the genetics of ankylosing spondylitis. In: *Brief Funct. Genomics*, 2011, nr. 10, p. 249-257.
64. Brown M. A., Gail L., Kennedy M. S., et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins the role of genes HLA and the environment. In: *Arthritis & Rheumatism*, 1997, vol. 40, issue 10, p. 1823-1828.

65. Butrimiene I., Jarmalaite S., Ranceva J., et al. Different cytokine profiles in patients with chronic and acute reactive arthritis. In: *Rheumatology*, 2004, nr. 43(10), p. 1300-1304.
66. Calin A., Dijkmans B. A. C., Emery P., et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, vol. 63, p. 1594-1600.
67. Calin A., Nakache J.-P., Gueguen A., et al. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? In: *Oxford Journals Rheumatology*, 1999, vol. 38, issue 9, p. 878-882.
68. Carlin E.M., Ziza J.M., Keat A. 2014 European guideline on the management of sexually acquired reactive arthritis. 2001. www.iusti.org
69. Carter J. D., Gérard H. C., Espinoza L. R., et al. Chlamydiae as etiologic agents in chronic undifferentiated spondylarthritis. In: *Arthritis & Rheumatism*, 2009, Vol. 60, Issue 5, p. 1311–1316.
70. Carter J.D., Hudson A.P. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. In: *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2009, nr. 35(1), p. 21-44.
71. Carter J. D., Inman R. D., Whittum-Hudson J., et al. Chlamydia and chronic arthritis. In: *Annals of Medicine*, 2012, vol. 44, nr. 8, p. 784-792.
72. Chary-Valckenaere I., d'Agostinob MA., Loeuillea D. Role for imaging studies in ankylosing spondylitis. In: *Joint Bone Spine*, 2011, vol. 78, issue 2, p. 138-143.
73. Colmega I., Cuchacovich R., Espinoza L. R. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical consideration. In: *Clin. Microbiol. Rev.*, 2004, vol. 17, nr. 2, p. 348-369.
74. Costantino F., Talpin A., Said-Nahal R., et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2013 [On-Line]. <http://ard.bmj.com>
75. Costello ME., Elewaut D., Kenna TJ., et al. Microbes, the gut and ankylosing spondylitis. In: *Arthritis Research & Therapy*. 2013, nr. 15, p. 10.
76. Crew M. D., Effros R. B., Walford R., et al. Transgenic mice expressing a truncated peromyscus leucopus TNF- α gene manifest an arthritis resembling ankylosing spondylitis. In: *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2009, nr. 18(4), p. 219-225.

77. Cusnir V., Bikovskaya G., Slepova O., et al. The role of Tumor Necrosis Factor- α in the endogenous uveitis. XXVIII International Congress of Ophthalmology, Amsterdam, 1998, p. 152.
78. Gordeev V.S., Maksymowych W.P., Evers S., et al. Role of contextual factors in health-related quality of life in ankylosing spondylitis. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, nr. 69(01), p. 108-112.
79. Dagfinrud H., Kjekken I. Impact of functional impairment in ankylosing spondylitis: impairment, activity limitation, and participation restrictions. In: *J. Rheumatol.*, 2005, nr. 32(3), p. 516-523.
80. Dagfinrud H., Vollestad N. K., Loge J. H., et al. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. In: *Arthritis Care & Research*, 2005, vol. 53, issue 1, p. 5-11.
81. D'Agostino M. A., Olivieri I. Enthesitis. In: *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2006, nr. 20(3), p. 473-86.
82. D'amato M., Fiorillo MT., Carcassi C. Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. In: *European Journal of Immunology*, 1995, vol. 25, issue 11, p. 3199–3201.
83. Dakvar E., Reddy J., Fernando L., et al. A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: *Neurosurgical Focus*, 2008, vol. 24, nr. 1, p. E2.
84. Diss J., Rajan N., Georgiou A., et al. Differences in the uveitis versus non uveitis individuals with HLA-B27 positive spondyloarthritis with regards to clinical characteristics, disease activity and function. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2014, nr. 73, suppl 2, p. 208.
85. Djouadia K., Nedeleca B., Tamouzab R., et al. Interleukin 1 gene cluster polymorphisms in multiplex families with spondylarthropathies. In: *Cytokine*, 2001, vol. 13, issue 2, p. 98–103.
86. Dougados M., Gueguen A., et al. Evaluation of functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. In: *J. Rheumatol.*, 1988, nr. 15, p. 302-307.
87. Dougados M., Van der Linden S., Juhlin R., et al. The European Spondyloarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondyloarthropathy. In: *Arthritis & Rheumatism*, 1991, vol. 34, iss. 10, p. 1218-1227.

88. Duan Z., Faming P., et al. Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis. In: *Rheumatology international*, 2012, vol. 32, issue 5, p. 1209-1214.
89. Eberl G., Studnicka-Benke A., et al. Development of a disease activity index for the assessment of reactive arthritis (DAREA). In: *Rheumatology*, 2000, nr. 39, p. 148-155.
90. Feldtkeller E., Vosse D., Geusens P., et al. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. In: *Rheumatology International*, 2006, nr. 26(3), p. 234-239.
91. Fernandez M., Martin-Mola E. Uveitis. In: *Best. Pract. Res. Clin. Rheum.* 2006, nr. 20(3), p. 487-505.
92. Fernandez M., Munoz-Fernandez S., Hidalgo V., et al. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies. In: *J. Rheumatol.*, 2004, nr. 31(3), p. 524-531.
93. Fernández-Carballido C., Gobbo M., Martínez C., et al. Quality of life in early spondyloarthritis and associated factors. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2013, nr. 71, suppl. 3, p. 560.
94. Franssen M. J., van de Putte L. B., Gribnau F. W. IgA serum levels and disease activity in ankylosing spondylitis: a prospective study. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 1985, nr. 44, p. 766-771.
95. Frey D., Tyndall A. Arthrites reactives – Quoi de neuv? In: *Forum Med. Suisse*, 2002, nr. 24, p. 577-880.
96. Gharsallah I., Laanani A., Metoui L. Particularités de l'uvéite au cours de la spondylarthrite ankylosante (SPA). In: 26e Congrès français de rhumatologie. Paris, 2013. <http://sfr.larhumatologie.com>
97. Geipe U. Pathogenic organisms in hip joint infections. In: *Int. J. Med. Sci.*, 2009, nr. 6(5), p. 234-240.
98. Gritz D. C., Wong I. G. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California epidemiology of uveitis study. In: *Ophthalmology*, 2004, nr. 111(3), p. 491-500.
99. Hamdia W., Chelli-Bouazizb M., Salah Ahmedb M., et al. Correlations among clinical, radiographic, and sonographic scores for enthesitis in ankylosing spondylitis. In: *Joint Bone Spine*, 2011, vol. 78, issue 3, p. 270–274.

100. Haroon N., Maksymowych W. P., Rahman P., et al. Radiographic severity of ankylosing spondylitis is associated with polymorphism of the large multifunctional peptidase 2 gene in the spondyloarthritis research consortium of Canada cohort. In: *Arthritis & Rheumatism*, 2012, vol. 64, nr. 4, p. 1119-1126.
101. Haroon M., O'Rourke M., Ramasamy P., et al. Extended report: A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool). In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2014. <http://ard.bmj.com>
102. Heuft-Dorenbosch L., van Tubergen A., Spoorenberg A., et al. The influence of peripheral on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. In: *Arthritis Care & Research*, 2004, vol. 51, iss. 2, p. 154-159.
103. Heuft-Dorenbosch L., Spoorenberg A., van Tubergen A., et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, nr. 62, p. 127-132.
104. Hoh D. J., Khoeir P., Wang M. Y. Management of cervical deformity in ankylosing spondylitis. In: *Neurosurgical Focus*, 2008, vol. 24, nr. 1, p. E9.
105. Keating R. M. *Skin Manifestations in Rheumatic Disease*. New York: Springer, 2014, p. 139-150.
106. Kihlström E., Grönberg A., Bengtsson A., et al. Immunoblot analysis of antibody response to chlamydia trachomatis in patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. In: *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 1989, nr. 6, p. 377-383.
107. Kiss S., Letko E., Qamruddin S., et al. Long-term progression, prognosis, and treatment of patients with recurrent ocular manifestations of Reiter's syndrome. In: *Ophthalmology*, 2003, nr. 110, p. 1764-1769. PubMed.
108. Kraemer M.H., Sampaio-Barros P.D., Bertolo M.B., et al. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. In: *The Journal of Rheumatology*, 2001, nr. 28(3), p. 560-565.
109. Kuhne M., Erben U., Schulze-Tanzil G., et al. HLA-B27-restricted antigen presentation by human chondrocytes to CD8+ T cells: Potential contribution to local immunopathologic processes in ankylosing spondylitis. In: *Arthritis & Rheumatism*, 2009, vol. 60, issue 6, p. 1635-1646.
110. Kvien T.K., Gaston J.S.H., Bardin T., et al. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, nr. 63(9), p. 1113-1119.

111. Lange U., Teichmann J. Ankylosing spondylitis and genitourinary infection. In: *European Journal of Medical Research*, 1999, nr. 4(1), p. 1-7.
112. Lambert R. G., Sukhvinder S. D., Jhangari G. S., et al. High prevalence of symptomatic enthesopathy of the shoulder in ankylosing spondylitis: Deltoid origin involvement constitutes a hallmark of disease. In: *Arthritis Care & Research*, 2004, vol. 51, issue 5, p. 681-690.
113. Laval S.H., Timms A., Edwards S. Etal., Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci. In: *AJHG*, 2001, vol. 68, issue 4, p. 918-926.
114. Levinson R. D. Immunogenetics of ocular inflammatory disease. In: *Tissue Antigens*. 2007, nr. 69(2), p. 105-112.
115. Liping D. M., Kijlstra A., Peizeng Yang Ph. D. Immune reponse genes in uveitis. In: *Ocular Immunology and inflammation*, 2009, nr. 4, p. 249-256.
116. Lories R. JU., Luyten F. P., de Vlam K., et al. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. In: *Arthritis Research & Therapy*, 2009. <http://arthritis-research.com>
117. Maghraoui E., Bahiri R., Bezza A., et al. Cervical spine involvement in ankylosing spondylitis. In: *Clin. Rheumatol*, 2003, nr. 22, p. 94-98.
118. Martinez-Borra J., González S., López-Larrea C. Genetic factors predisposing to spondylarthropathies. In: *Arthritis & Rheumatism*, 2000, vol. 43, issue 3, p. 485–492.
119. Martindale J., Smith J., Sutton J., et al. Disease and psychological status in ankylosing spondylitis. In: *Rheumatology*, 2006, nr. 45, p. 1288-1293.
120. Mäki-Ikola O., Lehtinen K., Granfors K., et al. Bacterial antibodies in ankylosing spondylitis. In: *Clin. Exp. Immunol.*, 1991, nr. 84(3), p. 472–475.
121. Maksymowych W. P. Disease modification in ankylosing spondylitis. In: *Nature Reviews Rheumatology*, 2010, nr. 6, p. 75-81.
122. Mawani N., Rostom S., Mengat M., et al. Impact de la douleur, de la fonction physique et de la qualité de vie sur l'activité physique au cours de la spondylarthrite ankylosante. In: *24e Congrès français de rhumatologie*. Paris, 2011. [On-Line]. <http://sfr.larhumatologie.com>
123. Melis L., Elewaut D. Immunopathogenesis of spondyloarthritis: which cells drive disease? In: *Arthritis Research & Therapy*, 2009. <http://arthritis-research.com>
124. Méric J-C., Guivier Curien C., Bendahan D., et al. Contraintes mécaniques subies par l'enthèse achilléenne et leur rôle probable dans la survenue des érosions et des

- ossifications observées dans les spondyloarthropathies. In: 24e Congrès français de rhumatologie. Paris, 2011.
125. Miceli C. Uveites et rhumatismes inflammatoires chronique. 2008, p. 10.
 126. Morre S. A., Karimi O., Ouburg S. Chlamidia trachomatis: identification of susceptibility markers for ocular and sexuality infection by immunogenetics. In: FEMS Immunology & Medical Microbiology, 2009, nr. 55(2), p. 140-153.
 127. Munoz-Fernandez S., de Miguel E., Cobo-Ibanez T., et al. Enthesitis inflammation in recurrent acute anterior uveitis without spondyloarthritis. In: Arthritis & Rheumatism, 2009, vol. 60, issue 7, p. 1985-1999.
 128. Olivieri I., D'Angelo S., Palazzi C., et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: differentiation from ankylosing spondylitis. In: Current Rheumatology Reports, 2009, vol. 11, Issue 5, p. 321-328.
 129. Ozgocmena S., Godekmerdanb A., Ozkurt-Zengina F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. In: Joint Bone Spine, 2007, vol. 74, Issue 3, p. 249–253.
 130. Percival D., Sampaio-Barros., Roseneide A., et al. Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. In: Rheumatol. Int., 2006, nr. 26, p. 1143-1146.
 131. Pras E., Neumann R., Zandman-Goddard G., et al. Intraocular inflammation in autoimmune diseases. In: Seminars in Atrthritis & Rheumatism, 2004, nr. 34(3), p. 602-609.
 132. Pertuiset E. Diagnostic précoce des spondylarthropathies. In: La Revue de médecine interne, 2008, nr. 29, p. 596–605.
 133. Rashid T., Ebringer A. Autoimmunity in rheumatic diseases is induced by microbial infections via crossreactivity or molecular mimicry. In: Autoimmune Diseases, 2012, p. 9.
 134. Rashid T., Ebringer A. Detection of Klebsiella antibodies and HLA-B27 allelotypes could be used. In: Current Rheumatology Reviews, 2012, nr. 8, p. 109-119.
 135. Revell P. A., Mayston V. Histopathology of the synovial membrane of peripheral joints in ankylosing spondylitis. In: Ann. Rheum. Dis., 1982, nr. 41, p. 579-586.
 136. Raychaudhuri S. P., Deothar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. In: Journal of Autoimmunity, 2014, p.128-133.

137. Reveille J. D. Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis. In: *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2006, vol. 20, issue 3, p. 601–609.
138. Reveille J. D. Genetics of spondyloarthritis-beyond the MHC. In: *Nature Reviews Rheumatology*, 2012, nr. 8, p. 296-304.
139. Robinson D. T., Keat A. Observations on Chlamidia trachomatis and other microbes in reactive arthritis. In: *International Journal of STD & AIDS*, 2014, p. 25-33.
140. Ruginė R., Kirdaitė G., Grazulevičiūtė E. The quality of life and functional ability in patients with ankylosing spondylitis. In: *Acta Medica Lituanica*. 2008, vol. 15, nr. 2, p. 99-103.
141. Rudwaleit M. Ankylosing spondylitis and bowel disease. In: *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2006, vol. 20, issue 3, p. 451–471.
142. Rudwaleit M., Haibel H., Baraliakos X., et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. In: *Arthritis Rheum.*, 2009, nr. 60(3), p. 717-27.
143. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, vol. 68, issue 6, p. 777-783.
144. Rudwaleit M., Siebert S., Yin Z., et al. Low T cell production of TNF α and IFN γ in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, nr. 60, p. 36-42.
145. Sanjay H.K., Lee S., Bull M.J., et al. Spontaneous inflammatory disease in HLA-B27 transgenic mice does not require transporter of antigenic peptides. In: *Clin. Immunology*, 2001, vol. 98, iss. 3, p. 364-369.
146. Schiffman R. M., Jacobsen G., Whitcup S.M. Visual functioning and general health status in patients with uveitis. In: *Arch. Ophthalmol.*, 2001, nr. 119(6), p. 841-850.
147. Schett G. Bone Formation Versus Bone Resorption in Ankylosing Spondylitis. In: *Molecular Mechanisms of Spondyloarthropathies Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2009, vol. 649, p. 114-121.
148. Schirmer M., Goldberger C., Würzner R., et al. Circulating cytotoxic CD8+ CD28– T cells in ankylosing spondylitis. In: *Arthritis Res.*, 2002, nr. 4, p. 71-76.

149. Selmi C., Gershwin M. E. Diagnosis and classification of reactive arthritis. In: *Autoimmunity Reviews*, 2014, vol. 13, iss. 4-5, p. 546-549.
150. Seo J. S., Lee S.S., Kim S. I. Influence of VEGF gene polymorphisms on the severity of ankylosing spondylitis. In: *Oxford J. Rheumatol.*, 2005, vol. 44, issue 10, p. 1299-1302.
151. Smet M.D., Bitar G., Mainigi S., et al. Human S-antigen determinant recognition in uveitis. In: *investigative ophthalmology & visual science*, 2001, vol. 42 nr. 13, p. 3233-3238.
152. Sieper J., Rudwaleit M. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. In: *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2006, vol. 20, issue 3, p. 401–417.
153. Ware J.J., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. In: *Medical Care*, 1992, vol. 30, issue 6, p. 473.
154. Siala M., Gdoura R., Fourati H., et al. Broad-range PCR, cloning and sequencing of the full 16S rRNA gene for detection of bacterial DNA in synovial fluid samples of Tunisian patients with reactive and undifferentiated arthritis. In: *Arthritis Research & Therapy*, 2009. <http://arthritis-research.com>
155. Sibille F., Abdel Fattah M., Laroque A., et al. Prévalence des dactylites dans les spondylarthropathies : revue systématique de la littérature. In: *23e Congrès français de rhumatologie*, Paris, 2010.
156. Sims A. M., Timms A. E., Bruges-Armas J., et al. Prospective meta-analysis of interleukin 1 gene complex polymorphism confirms associations with ankylosing spondylitis. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, nr. 67, p. 1305-1309.
157. Sing G., Lawrence A., Agarwal V., et al. Higher prevalence of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis with peripheral arthritis. In: *J. Clin. Rheumatol.*, 2008, nr. 14(5), p. 246-270.
158. Smolen J.S., Braun J., Dougados M., et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2014, nr. 73, p. 6-16.
159. Stergiouli I., Tsifetaki N., Paraskevi V., et al. Ankylosing spondylitis and IgA deficiency. In: *Joint Bone Spine*, 2009, vol. 76, nr. 1, p. 110-111.
160. Sturm V., Meier F. Epidemiologie et diagnostic de l’uveite. In: *Forum Med. Suisse*, 2007, p. 1012-1017.

161. Stolwijk C., Essers I., van Tubergen A., et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2014, p. 205-253.
162. Stolwijk C., van Tubergen A., Castillo-Ortiz J., et al. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2013. <http://ard.bmj.com/content>
163. Strand V., Crawford B., Singh J., et al. Use of “spidergrams” to present and interpret SF-36 health-related quality of life data across rheumatic diseases. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, nr. 68(12), p. 1800-1804.
164. Taylor-Robinson D., Gilroy C. B., Horowitz S. *Mycoplasma genitalium* in the joints of two patients with arthritis. In: *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 1994, vol. 13, Issue 12, p. 1066-1069.
165. Taylor-Robinson D., Keat A. Observations on *Chlamydia trachomatis* and other microbes in reactive arthritis. In: *International journal of STD & AIDS*, 2014, nr. 25(8).
166. Turan Y., Duruöz M. T., Cerrahoglu L. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. In: *Rheumatol. Int.*, 2007, nr. 27(10), p. 895-899.
167. Underwood M. R., Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. In: *Oxford Journals Rheumatology*, 1995, vol. 34, issue 11, p. 1074-1077.
168. van Praet L., Van den Bosch F.E., Jacques P., et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2013, nr. 72(3), p. 414-417.
169. van Tubergen A., Ramiro S., van der Heijde D., et al. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2012, nr. 71, p. 518-523.
170. van der Linden S., Valkenburg H. A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. In: *Arthritis Rheum.*, 1984, nr. 27(4), p. 361-369.
171. van der Paardt M., van Denderen J. C., van den Brule A. J. C., et al. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* in urine of male patients with ankylosing spondylitis is not increased. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, nr. 59, p. 300-302.
172. Vbtrimiene I., Ranceva J., Griskevicius A. Potential triggering infections of reactive arthritis. In: *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2006, vol. 35, nr. 6, p. 459-462.

173. Vergara M.E., O'Shea F.D., Inman R.D., et al. Postural control is altered in patients with ankylosing spondylitis. In: *Clinical Biomechanics*, 2012, nr. 27(4), p. 334.
174. Ward M. M., Weisman M. H., Davis J. C. Jr., et al. Risk factors for functional limitation in patients with long-standing ankylosing spondylitis. In: *Arthritis Care & Research*, 2005, vol. 53, issue 5, p. 710-717.
175. Ward M. M., Hendrey M. R., Malley J. D., et al. Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. In: *Arthritis Care & Research*, 2009, vol. 61, issue 7, p. 859–866.
176. Watik A. Spondylarthrite et uvéite: l'expérience de notre service - à propos de 169 patients. In: *25e Congrès français de rhumatologie*. Paris, 2012. [On-Line]. <http://sfr.larhumatologie.com>
177. Weber U., Zubler V., Zhao Z., et al. Does spinal MRI and incremental diagnostic value to MRI of the sacroiliac joints alone in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis? In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2013. <http://ard.bmj.com>
178. Weisman M. H., Reveill J. D., van der Heijde D. Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies. Mosby Elsevier, 2006, p. 229.
179. Wildner G., Diedrichs-Mohring M. Autoimmune uveitis and antigenic mimicry of environmental antigens. In: *Autoimmun Rev.*, 2004, nr. 3(5), p. 383-390.
180. Whitcup S.M., DeBarge L.R., Caspi R.R., et al. Monoclonal antibodies against ICAM-1 (CD54) and LFA-1 (CD11a/CD18) inhibit experimental autoimmune uveitis. In: *Clin. Immunology and Immunopathology*, 1993, vol. 67, nr. 2, p. 143-150.
181. Wright V. A Unifying Concept for the Spondyloarthropathies. In: *Clinical Orthopaedics & Related Research*, 1979, vol. 143, p. 8-14.
182. Zeboulon N. Dougados M., Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, nr. 25, p. 995-999.
183. Wonuk L., Reveille J.D., Davis J.C.Jr. et al. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, nr. 66, p. 633-638.
184. Zochling J., Smith E.U Seronegative spondyloarthritis. In: *Best. Pract. Clin. Rheumatol.*, 2010, nr. 24(6), p. 747-756.
185. Yeoh N., Burton J. P., Suppiah P., et al. The role of the microbiome in rheumatic diseases. In: *Current Rheumatology Reports*, 2013, nr. 15, p. 314.

186. International Uveitis Study Group. Online: www.iusg.net/index.html

ANEXE

Anexa 1

**Criteriile generale ale spondiloartritelor seronegative, adaptate de Amor B.,
Dougados M., Mijiyava M. (1993)**

Criterii	Rezultate	Puncte
Durere lombară sau dorsală nocturnă, redoare matinală	Prezentă	1
	Absentă	0
Oligoartrită asimetrică	Prezentă	1
	Absentă	0
Durere în proiecția feselor	Absentă	0
	Prezentă	1
	Alternantă din partea dreaptă și stângă	2
Degete în formă de cârnați	Prezent	1
	Absent	0
Durere în calcaneu sau durere entezopatică de altă origine	Prezentă	1
	Absentă	0
Irită	Prezentă	1
	Absentă	0
Uretrită sau cervicită de etiologie negonococică ce a evoluat cu o lună înainte de debutul artritei	Prezentă	1
	Absentă	0
Anamneza de diaree acută ce a evoluat cu o lună înainte de debutul artritei	Prezentă	1
	Absentă	0
Psoriazis, balanită sau afecțiune inflamatorie a intestinului (colită ulceroasă nespecifică sau boala Crohn)	Prezentă	1
	Absentă	0
Sacroileită	Bilaterală ≥ 2	2
	Unilaterală ≥ 3	2
	Altele	0
Predispoziție genetică	HLA-B27	2
	Anamneză familială de spondiloartrită anchilozantă, artrită reactivă, uveită, psoriazis sau boli inflamatorii intestinale	2
	Absentă	0
Răspuns la tratament cu preparate AINS	Ameliorare până la 48 ore	2
	Recisivă rapidă după întreruperea tratamentului	2
	Absent	0

Interpretarea: scorul minimal – 0; scorul maximal – 21; scorul ≥ 6 confirmă prezența spondiloartropatiei.

Anexa 2**Criteriile de diagnostic al spondiloartritei anchilozante (criteriile de la New York modificate în 1984)**

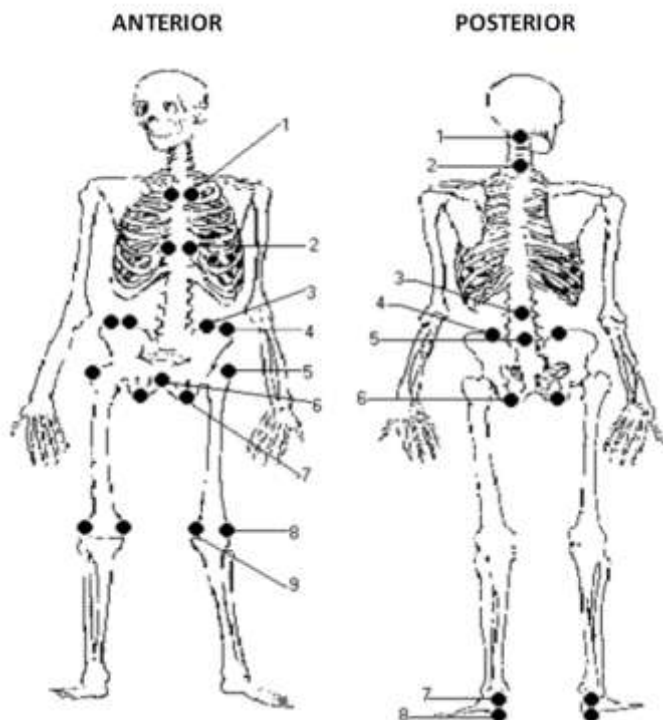
Criteriile clinice
1. Durere lombară joasă și redoare matinală mai mult de trei luni, ce nu se micșorează după odihnă
2. Durere și redoare matinală în cutia toracică
3. Limitarea mobilității coloanei vertebrale în porțiunea lombară
4. Limitarea excursiei cutiei toracice
5. Anamneza sau depistarea iritei sau a complicațiilor iritei
Examinarea radiologică a articulațiilor sacroiliace
Depistarea sacroileitei
Excluderea osteoartritei bilaterale
Diagnosticul de spondiloartrită anchilozantă se stabilește dacă: Sunt prezente sacroileita bilaterală sau 1 și >criterii clinice Sunt prezente ≥4 criterii clinice <i>Notă:</i> Prezența sacroileitei bilaterale se consideră criteriul cel mai important pentru stabilirea diagnosticului de spondiloartrită anchilozantă.

Anexa 3**Criteriile de diagnostic al artritelor reactive după Sieper și Braun (1999)**

1. Artrită asimetrică
2. Afectarea preponderent a membrilor inferioare
3. Manifestarea clinică a infecției suportate – 1 >criterii 3a. Diaree ce a evoluat cu 4 săptămâni înainte de debutul bolii 3b. Uretrită ce a evoluat cu 4 săptămâni înainte de debutul bolii 3c. Analiza bacteriologică pozitivă pentru <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i> 3d. Izolarea <i>Chlamidiei trachomatis</i> 3e. Detectarea serologică a infecției provocate de <i>Salmonella</i> sau <i>Shigella</i> (anticorpi la lipopolizaharide sau antigen specific) 3f. Anticorpi la <i>Chlamidia trachomatis</i> 3g. Anticorpi ADN la <i>Chlamidia</i> prin PCR
4. Excluderea altor boli reumatice

Anexa 4

Determinarea gradului de exprimare a entezitelor prin scorul MASES



1	Prima articulație costochondrală dreaptă
2	Prima articulație costochondrală stânga
3	A 7-a articulație condrocostală dreapta
4	A 7-a articulație condrocostală stângă
5	Spina iliacă anterosuperioară dreapta
6	Spina iliacă anterosuperioară stanga
7	Spina iliacă posterosuperioară dreapta
8	Spina iliacă posterosuperioară stânga
9	Cristele iliace dreapta
10	Cristele iliace stânga
11	Al 5-lea proces spinos lombar
12	Insertia proximală a tendonului lui Ahile dreapta
13	Insertia proximală a tendonului lui Ahile stânga
Scor total 13 puncte	

Anexa 5

Determinarea stadiului radiologic de afectare articulară periferică

Stadiul I (timpuriu)

1. Niciun semn radiologic de distrugere a țesutului cartilaginos sau osos
2. Aspectul de osteoporoză poate fi prezent

Stadiul II (moderat)

1. Osteoporoză cu sau fără leziuni ușoare cartilaginoase sau osoase
2. Absența deformărilor (limitarea mobilității poate fi prezentă)
3. Atrofie musculară de vecinătate
4. Leziuni periarticulare, prezența posibilă a entezitelor sau a tenosinovitei

Stadiul III (sever)

1. Distrucții cartilaginoase sau osoase
2. Deformări axiale, fără sau cu un grad minim de anchiloză fibroasă sau osoasă
3. Atrofie musculară extinsă
4. Leziuni periarticulare, prezența posibilă a entezitelor sau a tenosinovitei

Stadiul IV (terminal)

1. Distrucție articulară totală, osteoliză, anchiloză fibroasă sau osoasă
2. Criteriile stadiului III

Determinarea stadiului radiologic de afectare a coloanei vertebrale

Porțiunea cervicală a coloanei vertebrale a fost examinată în limitele vertebrelor C1-C7, iar porțiunea lombară – în limitele vertebrelor Th12-S1. Au fost examinați parametrii:

Scorul afectării articulațiilor sacroiliace (după schema gradării de la New York)

Modificări în ambele articulații sacroiliace	Punctaj
Fără modificări	0
Suspecte	1
Modificări minimale	2
Modificări moderate	3
Modificări severe	4

Scorul BASRI

Chisturi, eroziuni, scleroză	Sindesmofite	Fuziune anchiloză	Punctaj pentru porțiunea cervicală	Punctaj pentru porțiunea lombară
Lipsește	Lipsește	Lipsește	0	0
Suspecție	Lipsește	Lipsește	1	1
Prezente	0-2 vertebre	Lipsește	2	2
Prezente	≥3 vertebre	0-2	3	3
Prezente	≥3 vertebre	≥3	4	4

Scorul total = puncte pentru articulațiile SI + puncte regiunea cervicală + puncte pentru regiunea lombară. Interpretarea: scorul minim – 0; scorul maxim – 12

Aprecierea indicelui funcțional BASFI

Întrebările: "Puteți dumneavoastră..." se apreciază după SVApentru ultima săptămână

- Să îmbrăcați ciorapii fără ajutorul altora?
Fără nicio dificultate. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Nu sunt în stare să efectuez.
- Să vă aplecați înainte, pentru a ridica stiloul de pe podea fără alte mijloace de ajutor?
Fără nicio dificultate. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Nu sunt în stare să efectuez.
- Să vă întindeți în sus, pentru a lua o carte de pe raft fără ajutorul altora?
Fără nicio dificultate. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Nu sunt în stare să efectuez.
- Să vă ridicați de pe scaun fără ajutorul mâinilor sau fără ajutorul altora?
Fără nicio dificultate. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Nu sunt în stare să efectuez.
- Să vă ridicați de pe podea din poziția culcată fără ajutorul altora?
Fără nicio dificultate. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Nu sunt în stare să efectuez.
- Să stați în picioare de sinestător fără ajutorul suportului sau al altora în decurs de 10 minute fără a simți disconfort?
Fără nicio dificultate. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Nu sunt în stare să efectuez.
- Să urcați 12-15 trepte fără sprijin în baston sau alt suport (cu un picior pe fiecare treaptă)?
Fără nicio dificultate. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Nu sunt în stare să efectuez.
- Să întoarceți capul și să priviți în spate fără a întoarce trunchiul?
Fără nicio dificultate. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Nu sunt în stare să efectuez.
- Să practicați o activitate fizică (de ex. Exerciții fizice, sport, lucru în grădină)?
Fără nicio dificultate. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Nu sunt în stare să efectuez.
- Să vă mențineți activitatea pentru întreaga zi (acasă sau la serviciu)?
Fără nicio dificultate. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Nu sunt în stare să efectuez.

Determinarea scorului de activitate a artritei reactive (DAREA)

Indicii incluși în calcularea scorului

1. Numărul de articulații tumefiate
2. Numărul de articulații dureroase
3. Aprecierea gradului durerii de către pacient
4. Aprecierea stării globale de către pacient
5. Valoare proteinei C reactive (mg/dl)

Parametrul	Manifestarea	Punctajul
Aprecierea durerii de către pacient	Lipsește	0
Moderat		1
Sever		2
Aprecierea stării generale	Bine	0
Mediu sever		1
Sever		2

Scorul DAREA = suma valorilor la toți 5 indici.

Interpretarea: scorul minim – 0; cu cât scorul este mai mare, cu atât gradul de activitate a bolii este mai exprimat.

Determinarea scorului de activitate a spondilitei anchilozante BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Semnele indicate mai jos se evaluează pentru ultima săptămână după SVA:

1. Slăbiciune generală (oboseală)
Nu a fost. 0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10 Foarte exprimată.
2. Dureri în coloana vertebrală cervicală, în spate și sau în articulațiile coxofemorale
Nu au fost. 0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10 Foarte exprimate.
3. Dureri sau tumefiere în articulații (în afară de coloana vertebrală, spate și sau art. coxofemorale)
Nu au fost. 0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10 Foarte exprimate.
4. Durere locală – entezopatie
Nu a fost. 0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10 Foarte exprimată.
5. Exprimarea și durata redorii matinale în ore de la 0 la 2
Nu a fost. 0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10 Foarte exprimată.

Scorul BASDAI variază de la 0 la 10. Pacienții la care valoarea BASDAI este ≥ 4 sunt considerați cu un grad suboptim de control al bolii, iar cei cu valoarea peste 6 necesită tratament biologic activ.

Criteriile Grupului de Studiu European al Spondiloartropatiilor (ESSG, 1991)

Criterii majore:

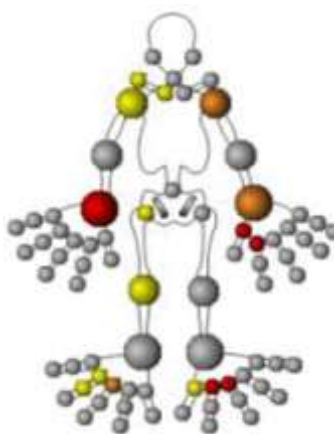
- Durere inflamatorie spinală sau sinovită asimetrică, preponderent a membrilor inferioare

Unul sau mai multe din următoarele criterii minore:

- Istoric familial (rude de gradul I sau II) pentru: spondilită anchilozantă, artrită psoriazică, artrită reactivă, uveită acută, colita ulcerativă, boală Crohn.
- Diagnostic de colită ulcerativă, boală Crohn
- Uretrită sau cervicită nongonococică sau
- diaree acută- precedând artrita cu o lună
- durere fesieră „în basculă”
- entezopatie – de ex., talalgie
- sacroileită- bilaterală (gradele II-IV)* sau unilaterală (gradele III-IV)*

Notă: *pe scala radiologică: 0=normal, 1=probabil, 2=minimal, 3=moderat, 4=anchiloză.

Evaluarea numărului articulațiilor tumefiate/dureroase



Chestionarul SF-36 pentru evaluarea stării de sănătate

Instrucțiuni:

Această anchetă se referă la părerea pe care o aveți asupra stării Dvs. de sănătate. Informațiile obținute ne vor permite să cunoaștem cum vă simțiți și cât de bine puteți să vă efectuați activitățile zilnice.

Răspundeți la fiecare întrebare prin încercuirea numărului corespunzător.

Dacă nu sunteți sigur cum să răspundeți la o întrebare, vă rugăm să dați cel mai bun răspuns posibil.

- (Încercuiți o cifră)*
1. În general, ați putea spune că sănătatea Dvs. este:
- | | |
|-------------|---|
| Excelentă | 1 |
| Foarte bună | 2 |
| Bună | 3 |
| Mediocră | 4 |
| Proastă | 5 |
2. Comparativ cu un an în urmă, cum v-ați califica în general sănătatea din clipa de față?
- | | |
|--------------------------|---|
| Mult mai bună în prezent | 1 |
| Ceva mai bună în prezent | 2 |
| Aproximativ la fel | 3 |
| Ceva mai rea în prezent | 4 |
| Mult mai rea în prezent | 5 |
3. Următoarele întrebări se referă la activități pe care le-ați putea desfășura în timpul unei zile obișnuite. Sănătatea Dvs. de acum vă limitează în aceste activități? Dacă da, cât de mult?
- | | Mă
limitează
mult | Mă
limitează
puțin | Nu
mă
limitează |
|--|-------------------------|--------------------------|-----------------------|
| <i>(Încercuiți o cifră pe fiecare rând)</i> | | | |
| a) Activități obositoare (alergat, ridicat obiecte grele, participare la activități sportive care cer efort mare). | 1 | 2 | 3 |
| b) Activități moderate (mutarea unei mese, împingerea unui aspirator, practicarea unui sport mai puțin solicitant – popice). | 1 | 2 | 3 |
| c) Ridicarea sau transportul mărfurilor | 1 | 2 | 3 |
| d) Urcatul mai multor etaje pe scări | 1 | 2 | 3 |
| e) Urcatul unui etaj pe scări | 1 | 2 | 3 |
| f) Aplecatul, înlinatul, îngenuncheatul | 1 | 2 | 3 |
| g) Parcurgerea pe jos a mai mult de 1 km | 1 | 2 | 3 |
| h) Parcurgerea pe jos a câtorva sute de metri | 1 | 2 | 3 |
| i) Parcurgerea pe jos a 100 metri | 1 | 2 | 3 |
| j) Propria îmbăiere sau îmbrăcare | 1 | 2 | 3 |

4. În ultimele patru săptămâni, ați avut vreo una din următoarele probleme în muncă sau activitățile Dvs. zilnice ca urmare a stării Dvs. de sănătate fizică?

(Încercuiți o cifră pe fiecare rând).

- | | Da | Nu |
|---|----|----|
| a) Ați redus perioada de timp petrecută muncind | | |

sau cu alte activități?	1	2				
b) Ați împlinit mai puține activități decât ați dorit?	1	2				
c) Ați fost limitat în ceea ce privește natura muncii sau a altor activități?	1	2				
d) Ați avut dificultăți în efectuarea muncii sau a altor activități (aceasta vă solicita un efort în plus)?	1	2				
5. În ultimele patru săptămâni ați avut vreo una din următoarele probleme în muncă sau activitățile Dvs. zilnice ca urmare a unor probleme emoționale (cum ar fi deprimare sau neliniște)? (<i>Încercuiți o cifră pe fiecare rând</i>).						
			Da		Nu	
a) Ați redus perioada de timp petrecută muncind sau cu alte activități?	1	2				
b) Ați îndeplinit mai puține activități decât ați dorit	1	2				
c) Ați fost limitat în ceea ce privește natura muncii sau a altor activități	1	2				
e) Ați avut dificultăți în a realiza cu aceeași atenție și grijă ca de obicei ceea ce ar trebui să faceți la lucru sau în alte activități.	1	2				
6. În ultimele patru săptămâni în ce măsură starea Dvs. de sănătate fizică sau probleme emoționale au afectat activitățile Dvs. sociale obișnuite legate de familie, prieteni, vecini sau alte grupuri de persoane? (<i>Încercuiți o cifră</i>)						
			Deloc		1	
			Puțin		2	
			Moderat		3	
			Mult		4	
			Foarte mult		5	
7. Cât de mult ați simțit dureri corporale în ultimele patru săptămâni? (<i>Încercuiți o cifră</i>)						
			Deloc		1	
			Foarte slab		2	
			Slab		3	
			Moderat		4	
			Intens		5	
			Foarte intens		6	
8. În ultimele patru săptămâni cât de mult durerea resimțită a afectat munca Dvs. obișnuită (inclusiv munca în afara casei și în casă)? (<i>Încercuiți o cifră</i>).						
			Deloc		1	
			Puțin		2	
			Moderat		3	
			Mult		4	
			Foarte mult		5	
9. Aceste întrebări se referă la felul care v-ați simțit ultimele patru săptămâni. Pentru fiecare întrebare vă rugăm să alegeți răspunsul care se apropie cel mai mult de felul în care v-ați simțit. Cât timp în cursul ultimelor patru săptămâni ? (<i>Încercuiți o cifră pe fiecare rând</i>).						
	Tot timpul	Majoritatea timpului	O bună parte din timp	Uneori	Rareori	Niciodată
a) V-ați simțit plin de viață?	1	2	3	4	5	6
b) Ați fost foarte nervos?	1	2	3	4	5	6
c) V-ați simțit atât de deprimat încât nimic să nu vă poată înveseli?	1	2	3	4	5	6
d) Ați fost calm și liniștit?	1	2	3	4	5	6
e) Ați avut multă energie?	1	2	3	4	5	6

f) V-ați simțit descurajat și întristat?	1	2	3	4	5	6
g) V-ați simțit extenuat?	1	2	3	4	5	6
h) Ați fost o persoană fericită	1	2	3	4	5	6
i) V-ați simțit obosit?	1	2	3	4	5	6

10. În ultimele patru săptămâni au existat momente în care starea Dvs. de sănătate fizică sau emoțională v-a afectat activitățile Dvs. sociale (de exemplu vizitele la prieteni, rude, etc.)? (<i>Încercuiți o cifră</i>)	Tot timpul	1
	În cea mai mare parte a timpului	2
	Uneori	3
	Rareori	4
	Deloc	5

11. Vă rugăm să alegeți răspunsul care descrie cel mai bine cât de adevărată sau falsă este pentru Dvs. fiecare din următoarele afirmații (*Încercuiți o cifră pe fiecare rând*).

	Absolut adevărat	În mare parte adevărat	În mare parte nu știu	Absolut fals	Fals
a) Mi se pare că mă îmbolnăvesc mai ușor decât alți oameni	1	2	3	4	5
b) Sunt la fel de sănătos ca orice cunoscut al meu	1	2	3	4	5
c) Mă aștept ca starea sănătății mele să se înrăutățească	1	2	3	4	5
d) Sănătatea mea este excelentă	1	2	3	4	5

Acte de implementare în practică



„APROB”
Medic-șef adjunct
IMSP Spitalul Clinic Municipal
„Sfânta Treime”
Galina Zavatin

Act de implementare în practică

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Stabilirea gradului dereglărilor imunopatologice la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală asociate cu manifestări oculare.
2. **De cine și când a fost propusă:** Șoric Gabriela, Groppa Liliana; 14 decembrie 2007
3. **Unde a fost implementată:** Secția Reumatologie, Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”.
4. **Data implementării:** 21 decembrie 2007.
5. **Numărul investigațiilor:** 100 pacienți.
6. **Rezultatele folosirii metodei în perioada 21 decembrie 2007 – 15 decembrie 2009:**
7. **Eficacitatea implementării:** Determinarea valorilor serice majorate de imunoglobuline și complexșilor imuni circulanți au stabilit un prognostic negativ a maladiilor reumatice asociate cu afecări oculare, ceea ce a impus o supraveghere minuțioasă a pacienților și a tacticii de tratament. De asemenea, a fost stabilită valoarea predictivă a IgA pentru o severitate a bolii mai înaltă la pacienții cu afecări oculare în cadrul maladiilor reumatice.
8. **Este recomandată** determinarea statusului imun la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală pentru stabilirea prognosticului bolii și a tacticii de tratament. Totodată, este recomandată pentru determinarea valorii predictive în aprecierea severității maladii.

Responsabili pentru implementarea în practică:
 Șef secție Reumatologie a IMSP SCM „Sfânta Treime”



Valeriu Corotaș



Act de implementare în practică

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Aprecierea impactului manifestărilor articulare și oculare asupra calității vieții pacienților cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală.
2. **De cine și când a fost propusă:** Șoric Gabriela, Groppa Liliana; 14 decembrie 2007
3. **Unde a fost implementată:** Secția Reumatologie, Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”.
4. **Data implementării:** 21 decembrie 2007.
5. **Numărul investigațiilor:** 144 pacienți.
6. **Rezultatele folosirii metodei în perioada 21 decembrie 2007 – 03 noiembrie 2009:** Toți pacienții au completat chestionarul SF-36, de evaluare a calității vieții. A fost stabilit un impact negativ atât al manifestărilor articulare precum și oculare asupra statusului funcțional și mental a pacienților cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală. Totodată, a fost determinat că la pacienții cu afectări oculare calitatea vieții a fost mai scăzută.
7. **Eficacitatea implementării:** Evaluarea calității vieții pacienților cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală cu afectări oculare prin chestionarul SF-36 a permis determinarea gradului de dificultate funcțională, de activitate cotidiană, de activitate socială și a statusului emoțional a pacienților conturând gradul de dependență care a stabilit tactica tratamentului de recuperare.
8. **Este recomandată** evaluarea calității vieții pacienților pentru stabilirea gradului de afectare a diferitor domenii ale vieții pacienților și pentru stabilirea tratamentului de recuperare în vederea prevenirii handicapul pacienților.

Responsabili pentru implementarea în practică:
Șef secție Reumatologie a IMSP SCM „Sfânta Treime”

Valeriu Corotaș

„APROB”
Medic-șef adjuncț
IMSP Spitalul Clinic Municipal
„Sfânta Treime”
Galina Zavatın



Act de implementare în practică

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Facilitatea stabilirii diagnosticului de spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală prin tipizarea antigenului HLA-B27 și aprecierea valorii predictive pentru afectările oculare în cadrul acestor nozologii.
2. **De cine și când a fost propusă:** Șoric Gabriela, Groppa Liliana; 14 decembrie 2007
3. **Unde a fost implementată:** Secția Reumatologie, Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”.
4. **Data implementării:** 21 decembrie 2007.
5. **Numărul investigațiilor:** 100 pacienți.
6. **Rezultatele folosirii metodei în perioada 21 decembrie 2007 – 03 noiembrie 2009:** La pacienții cu spondiloartrită anchilozantă cu manifestări oculare, antigenul HLA-B27 a fost pozitiv în 93% cazuri; pacienții cu artrită reactivă urogenitală cu alterări oculare au fost pozitivi la același antigen – 86,6% cazuri, însă valoarea predictivă în cadrul afectării oculare a fost de $\beta=9,3 (93\%) \pm 0,092; p < 0,05$.
7. **Eficacitatea implementării:** Confirmarea diagnosticului de spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală a permis diferențierea certă a patologiilor din grupul spondiloartritelor seronegative. Prezența antigenului HLA-B27 determină un prognostic negativ prin severitatea manifestărilor axiale, articulare periferice, cât și celor oculare.
8. **Este recomandată** tipizarea antigenului HLA-B27 la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală pentru determinarea diagnosticului bolii. Totodată, este recomandată pentru determinarea valorii predictive a afectărilor oculare și pronosticului evoluției bolilor.

Responsabili pentru implementarea în practică:
Șef secție Reumatologie a IMSP SCM „Sfânta Treime”



Valeriu Corotaș

„APROB”
Medic-șef adjunct
IMSP Spitalul Clinic Municipal

„Sfânta Treime”
Galina Zavatîn



Act de implementare în practică

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Facilitatea stabilirii diagnosticului de spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală prin tipizarea antigenului HLA-B27 și aprecierea valorii predictive pentru afectările oculare în cadrul acestor nozologii.
2. **De cine și când a fost propusă:** Șoric Gabriela, Groppa Liliana; 14 decembrie 2007
3. **Unde a fost implementată:** Secția Oftalmologie, Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”.
4. **Data implementării:** 21 decembrie 2007.
5. **Numărul investigațiilor:** 100 pacienți.
6. **Rezultatele folosirii metodei în perioada 21 decembrie 2007 – 03 noiembrie 2009:** Pacienții cu spondiloartrită anchilozantă asociată cu manifestări oculare au fost pozitivi la antigenul HLA-B27 93% cazuri; pacienții cu artrită reactivă urogenitală cu alterări oculare au fost pozitivi la același antigen – 86,6% cazuri. Valoarea predictivă a antigenului HLA-B27 în cadrul afectărilor oculare a fost de $\beta=9,3 (93\%) \pm 0,092$; $p < 0,05$.
7. **Eficacitatea implementării:** Confirmarea diagnosticului de spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală a permis diferențierea certă a patologiilor din grupul artritelor seronegative. Prezența antigenului HLA-B27 determină un prognostic negativ prin severitatea manifestărilor axiale, articulare periferice, cât și celor oculare.
8. **Este recomandată** tipizarea antigenului HLA-B27 la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală pentru determinarea diagnosticului bolii. Totodată, este recomandată pentru determinarea valorii predictive a afectărilor oculare și pronosticului evoluției bolii.

Responsabili pentru implementarea în practică:

Șef secție Oftalmologie a IMSP SCM „Sfânta Treime”



Valentina Lupan



Act de implementare în practică

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Stabilirea statusului clinic articular, a coloanei vertebrale și a entezelor la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală asociate cu afectări oculare.
2. **De cine și când a fost propusă:** Șoric Gabriela, Groppa Liliana; 23 decembrie 2011
3. **Unde a fost implementată:** Secția Artrologie, Spitalul Clinic Republican.
4. **Data implementării:** 28 decembrie 2011.
5. **Numărul investigațiilor:** 144 pacienți.
6. **Rezultatele folosirii metodei în perioada 28 decembrie 2011 – 3 decembrie 2012:** La toți pacienții cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală au fost stabilite diferite grade de afectare a coloanei vertebrale prin indicii clinici (BASDAI, DAREA și BASFI) și radiologici (BASRI). Totodată, au fost stabilite diferențe comparative a afectării articulațiilor periferice și entezelor apreciate prin indicele (MASES). Cele mai severe afectări au fost determinate la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală cu manifestări oculare.
7. **Eficacitatea implementării:** Depistarea afectării coloanei vertebrale, articulațiilor periferice și entezelor va permite stabilirea evoluției bolii și monitorizarea răspunsului la tratament, ceea ce va induce minimalizarea gradului invalidității pacienților. Aceasta are importanță în particular în determinarea evoluției și activității bolii și evaluarea răspunsului la tratament.
8. **Este recomandată** determinarea statusului clinic de afectare a coloanei vertebrale, articulațiilor periferice și entezelor la toți pacienții cu spondiloartrită anchilozantă și artrită reactivă urogenitală pentru evaluarea clinică amplă a pacienților, pentru prognosticul evoluției bolii și aprecierea tacticii de tratament.

Responsabili pentru implementarea în practică:

Șef secție Artrologie
a IMSP Spitalul Clinic Republican

Oxana Bujor

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RESPONSABILITĂȚII

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

Gabriela Șoric

Semnătura

CURICULUM VITAE



DATE PERSONALE

Nume, prenume

Șoric Gabriela

Data, locul nașterii

8 octombrie 1976, or. Chișinău, Republica Moldova

Studii

2006-2009 – studii prin doctorat la specialitatea Reumatologie în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”

2004-2006 – învățământ postuniversitar prin secundariat clinic la specialitatea Reumatologie în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”.

2000-2004 – învățământ postuniversitar prin rezidențiat, specialitatea Medicină Internă în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”.

1994-2000 – studii USMF „Nicolae Testemițanu”, Facultatea „Medicină Generală”.

1991-1994 – Colegiul de Medicină or. Chișinău

1982-1991 – Școala medie s. Răciula, r. Călărași.

Domeniul de activitate științifică Reumatologie

Participări la foruri

științifice internaționale

Congresul II de Medicină Internă cu participare internațională (Chișinău, 2008)

Primul Congres al Medicinii de urgență din Republica Moldova (Chisinău, 2008)

Conferința științifico-practică consacrată celor 30 ani de activitate a IMSP SCM al Ministerului Sănătății, Chișinău 2010

Lucrări științifice publicate

Rezultatele obținute sunt publicate în 17 lucrări științifice (inclusiv 2 articole fără coautori).

Premii și mențiuni

Bursa de excelență a Guvernului pentru anul 2008

Adresa

str. Hristo Botev 11/1, ap. 48, Chișinău, 2043,
Republica Moldova,

Date de contact

GSM: 079753616

e-mail: gsoric@yahoo.fr