

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE “NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
CZU: 72616.322 - 002.2:616.72

Andronachi Cezara

**Amigdalita cronică cu sindrom articular (aspecte
evolutive, imunogenetice și de tratament)**

321.16 – Otorinolaringologie

Autoreferatul
tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2016

Teză a fost elaborată la Catedra de otorinolaringologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și la Preventoriul UTM.

Conducător științific: **Sandul Alexandru,**
dr. hab. șt. med., profesor universitar.

Consultant științific **Groppa Liliana,**
dr. hab. șt. med., profesor universitar.

Referenți oficiali: **Cobzeanu Dan,**
dr. șt. med., profesor universitar, România.

Danilov Lucian,
dr. hab. șt. med., conferențiar universitar.

Membri ai consiliului științific specializat:

Președinte:

Maniuc Mihail dr. hab. șt. med., profesor universitar, Catedra de otorinolaringologie a IP USMF "Nicolae Testemițanu" (321.16)

Secretar:

Diacova Svetlana dr. șt. med., conferențiar universitar, Catedra de otorinolaringologie a IP USMF "Nicolae Testemițanu" (321.16)

Membri:

1. **Popa Vladimir** dr. hab. șt. med., profesor universitar, Catedra de otorinolaringologie a IP USMF "Nicolae Testemițanu" (321.16)
2. **Revenco Ninel** dr. hab. șt. med., profesor universitar, Institutul Mamei și Copilului, Vicedirector cercetare și inovare (322.01)
3. **Buracovschi Nicolae** dr. șt. med., IMSP, Spitalul Clinic Republican (321.16)
4. **Osman Victor** dr. șt. med., IMSP Spitalul Clinic Republican (321.16)

Susținerea va avea loc la 16 Noiembrie 2016, ora 14.00 în ședința Consiliului Științific Specializat D 50, 321.21-16 – otorinolaringologie din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD-2004, Chișinău, Republica Moldova, tel.: +373 22-24-34-08, fax: +373 22- 24-23-44, email: contact@usmf.md.

Teza de doctor în științe medicale, lucrările științifice, în baza cărora se susține teza și autoreferatul științific pot fi consultate la biblioteca IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și la pagina web a C.N.A.A. (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 07 octombrie 2016

Secretar științific

al Consiliului Științific Specializat:

Dr. șt. med., conferențiar universitar _____ **Diacova Svetlana**

Conducător științific:

Dr. hab. șt. med., profesor universitar _____ **Sandul Alexandru**

Consultant științific:

Dr. hab. șt. med., profesor universitar _____ **Groppa Liliana**

Autor :

_____ **Andronachi Cezara**

© Cezara Andronachi, 2016

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei și importanța problemei abordate. Una din problemele fundamentale ale medicinei, în general, și a sferei ORL, în special, sunt afecțiunile orofaringiene, mai ales amigdalitele cronice.

AC este o patologie a întregului organism uman, condiționată de inflamația cronică a amigdalelor palatine, care se manifestă prin recidive de angină, caracterizate prin hiperplazia tuturor elementelor constitutive ale amigdalelor și prin prezența în interiorul criptelor a unor mase cazeoase ce conțin diverși agenți microbieni (bacterii, virusuri, fungi) [1, 2, 4, 23].

Inflamația cronică a amigdalelor palatine constituie una dintre cele mai frecvente afecțiuni ORL. Circa 10-50% din populație acuză AC [2, 4]. Printre pacienții adulți (≥ 18 ani), frecvența AC și/sau adenoiditei este de 2 ori mai mare la femei, comparativ cu bărbații. Prevalența AR reprezintă 11,7% și se deosebește semnificativ între persoanele de sex feminin (14,1%) și masculin (8,8%).

Un studiu, efectuat la nivelul populației din Republica Moldova în perioada 2008-2009 (1500 de persoane examinate din 16 raioane și 38 de localități rurale), a constatat cele mai frecvente afecțiuni ale faringelui: AC și faringita cronică. Autorii au introdus în uzul cotidian al medicilor termenul tonzilofaringită cronică, fapt ce duce la selectarea mai corectă a bolnavilor pentru tratamentele respective.

Morbiditatea prin AC a fost stabilită prin examinarea unui lot din 1371 de copii (967 de copii din mediul urban și 404 copii din mediul rural al Republicii Moldova). Prevalența AC la copii constituie 7,7%, nu depinde de sex, este mai frecventă la vârsta de 12-13 ani și în mediul urban [1].

Afecțiunea menționată determină numeroase complicații locoregionale și/sau la distanță (cardiovasculare, articulare, renale etc.), care duc la pierderea capacității de muncă de lungă durată, invaliditate și costuri semnificative de asistență medicală [2, 4, 23]. Complicațiile infecției cu SβHA sunt clasificate în non-supurative și supurative. FRA, ARPS și glomerulonefrita acută sunt complicațiile non-supurative majore care apar, în general, după 1-3 săptămâni de la debutul infecției cu SβHA. Complicațiile supurative includ abcese periamigdaline, abcese retrofaringiene, adenite/abcese cervicale, mastoidite, pneumonii, artrite, osteomielite, erizipel, sepsis puerperal, septicemie, meningită [3, 11, 15, 18].

Studiul multidisciplinar al AC a depășit limitele ORL, afecțiunea menționată fiind tot mai frecvent în vizorul reprezentanților medicinei teoretice și clinice de diferite specialități (imunologie, alergologie, pediatrie, reumatologie, nefrologie). Anual sunt elaborate preparate și metode noi de tratament și de investigații ale AC. Cu toate acestea, afectarea amigdalelor palatine este în continuare o maladie de mare incidență la copii și la maturi. Procesele autoimune, prezente în țesutul limfatic al amigdalelor, favorizează dezvoltarea afecțiunilor sistemice în organism. Conform datelor OMS, amigdalita este cauza a peste 120 de afecțiuni ale organismului uman. Așadar, AC, prin consecințele sale asupra sănătății populației, nu prezintă numai o problemă medico-biologică, dar și una socială [2, 4].

Actualmente, în pofida numeroaselor examinări pentru diagnosticarea AC, rămân nerezolvate un șir de probleme privind patogeneza, diagnosticul și tratamentul AC cât și a complicațiilor sale.

Patogenia AC este complexă și diversă. Legăturile etiopatogenice dintre AC și alte boli intercurrente nu sunt stabilite. Studiarea nivelului de corelare între dereglările imunologice locale și procesele imune sistemice, fenomenele ce stau la baza reacției imune în zona dezvoltării unui proces inflamator izolat este importantă, cel puțin, din două puncte de vedere. Pe de o parte,

aceste rezultate vor completa viziunea patogeniei AC, iar pe de altă parte, ar da impuls nou tratamentului patogenic, servind, totodată, drept bază la formarea unui prognostic just [13].

În Republica Moldova, profesorul Ion Ababii, profesorul Vladimir Popa și conferențiarul Lucian Danilov au studiat detaliat problemele principale legate de AC - patogenia, clasificarea, diagnosticul, tabloul clinic, criteriile și recomandările privind tratamentul acestei afecțiuni.

Diagnosticul AC este dificil, deoarece atât debutul, cât și evoluția bolii nu prezintă semne clinice specifice. Manifestările clinice ale AC sunt HA obstructivă și/sau AR [13, 20, 40]. În general, diagnosticul se formulează pe baza a 3 criterii: anamneza (angine în antecedente), aspectul clinic al amigdalelor (modificări macroscopice inflamatorii sau procese sclerotice în amigdalele palatine și țesutul adiacent la examinare orofaringiană) și testele paraclinice [23].

Sunt propuse numeroase metode de tratament ale AC, dar, în majoritatea cazurilor, nu se atinge efectul dorit. Trebuie de menționat că tratamentul AC, asociate cu alte entități nozologice, pentru mulți medici rămâne „terra incognita” în ORL contemporană. Mulți medici otorinolaringologi, pentru a înlătura focarul infecțios, recurg la amigdalectomie și poate din acest motiv nu se atinge rezultatul scontat, din contra, apare acutizarea patologiei asociate.

Eficiența redusă a multiplelor metode de tratament este condiționată, într-o anumită măsură, de subaprecierea rolului imunogenetic al aspectului etiopatogenic al AC. În ultimele decenii au fost obținute rezultate evidente în studierea corelației dintre AC și antigenii CMH – HLA [31, 34, 38].

Funcția primară a CMH este de a permite sistemului imunitar identificarea și eliminarea agenților patogeni infecțioși [34]. Moleculele CMH reprezintă cel mai polimorf sistem genetic al omului. Moleculele CMH I sunt adevărate ”certificate de identitate” biochimică și genetică pentru fiecare organism, datorită polimorfismului lor biochimic foarte accentuat, în cazul în care fiecare antigen HLA are mai multe alele în cadrul unei populații. Antigenele HLA contribuie la păstrarea homeostaziei biochimice a organismului și devin ținta sistemului imunitar în următoarele situații: după greșirea țesuturilor și organelor care poartă molecule incompatibile; după asocierea cu antigenele virale, tumorale sau induse de agenți chimici; după modificarea biochimică printr-un proces mutațional [28, 31, 34, 46].

Antigenele HLA sunt antigene situate la suprafața celulelor umane: antigenii HLA de clasa I pe celulele nucleate și antigenii HLA de clasa II pe celulele activate T, B și macrofage [31, 34].

Antigenele HLA-A, HLA-B și HLA-C sunt antigene majore, recunoscute de sistemul imunitar al gazdei în reacția de respingere a greșii, regăsite în toate celulele nucleate [28, 31, 34, 38, 195]. Cantitativ, moleculele HLA-C sunt inferioare față de HLA-A și HLA-B. Toate sunt capabile să prezinte antigenul. Moleculele CMH I neclasice (HLA-E, HLA-F, HLA-G) nu prezintă antigenul [110, 46].

Diversitatea biochimică la nivel individual, actualizarea și creșterea anuală a numărului de alele HLA nou identificate stau la baza caracteristicii biochimice unice a fiecărui individ uman și este determinată de polimorfismul genetic. Din aceste considerente, genotiparea HLA a unei persoane este complicată și rămâne un obiectiv îndepărtat [38].

În prezent, sunt numeroase lucrări științifice consacrate studierii rolului sistemului HLA în apariția și evoluția diferitor patologii. Aceste date sunt necesare pentru perfecționarea principiilor de tratament ale pacienților cu diferite forme de AC asociată cu alte afecțiuni, elaborarea noilor criterii de diagnostic pentru aprecierea grupelor de persoane predispușe la diferite boli [10, 32, 36, 45, 46].

Așadar, în abordarea curativă, prezența genelor complexului HLA indică necesitatea unui tratament eficient cât mai precoce. Sistemul HLA se implică major în patogenia bolii, codificând evoluția, pronosticul și efectele tratamentului.

Am considerat foarte actual studiul acestui aspect al problemei și am formulat scopul și obiectivele următoare.

Scopul lucrării constă în aprecierea impactului determinantelor antigenice HLA clasa I (A și B) asupra tabloului clinic, evoluției și tacticii de tratament la pacienții cu amigdalită cronică decompensată și sindrom articular.

Pentru realizarea scopului au fost stipulate următoarele **obiective de explorare**:

1. Evaluarea cercetărilor clinico-paraclinice ale pacienților cu amigdalită cronică decompensată și sindrom articular.
2. Determinarea particularităților imunogenetice (antigenii HLA clasa IA, IB) și impactului lor asupra evoluției amigdalitei cronice decompensate și sindromului articular cu aprecierea indicilor de corelație cu statusul clinico-paraclinic.
3. Valorificarea indicațiilor tratamentului conservativ și chirurgical în baza indicilor clinico-paraclinici și statusului imunogenetic (antigenii HLA clasa IA, IB) la pacienții cu amigdalită cronică decompensată și sindrom articular.
4. Evoluția manifestărilor sindromului articular după tratamentul conservativ și chirurgical al amigdalitei cronice decompensate.
5. Aprecierea evoluției în dinamică (1 an) a sindromului articular la pacienții cu amigdalită cronică decompensată supuși tratamentului conservativ și chirurgical cu elaborarea indicilor de prognostic favorabil.

Metodologia cercetării științifice.

Studiul clinic efectuat este unul de tip randomizat și simplu-orb.

Cercetarea a fost efectuată în baza unui protocol standardizat de examinare și tratament, care a satisfăcut criteriile de includere în lot.

Lotul de cercetare a constat din 101 pacienți cu vârste cuprinse între 18-50 ani cu diagnosticul de AC forma decompensată și sindrom articular. Pacienții s-au aflat la tratament în secțiile ORL și Reumatologie ale IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime” din Chișinău și Preventoriul UTM.

Noutatea și originalitatea științifică: Studiul corelației între dereglările imunologice locale și procesele imune sistemice, între dereglările imunologice locale și manifestările reacției imunitare în zona unui proces inflamator izolat este actual și necesar. Aceste rezultate completează viziunea patogeniei AC, argumentează necesitatea și definitivează tratamentul patogenic, formînd un pronostic just. În studiul actual au fost stabilite criteriile de tratament ale ACD în dependență de analiza imunogenetică, s-a efectuat analiza comparativă a evoluției și pronosticului pacienților după tratamentul conservativ și chirurgical al ACD.

Problemă științifică importantă, soluționată în domeniul respectiv. În rezultatul acestui studiu am constatat că pacienții cu amigdalită cronică și sindrom articular necesită o abordare complexă clinico-imunologică și imunogenetică înainte de tratament. Pentru concretizarea diagnosticului clinic și prognosticului amigdalitei cronice cu sindrom articular se recomandă aprecierea variantei clinice a bolii (confirmată prin investigații radiologice, tomografice, ecocardiografice și scintigrafice). Cercetarea antigenelor HLA la pacienții cu amigdalită cronică și sindrom articular permite selectarea tratamentului cu cea mai mică rată de dezvoltare a complicațiilor, astfel, la depistarea factorilor imunogenetici HLA din clasa A (HLA-A10, HLA-A17, HLA-A18, HLA-A21, HLA-A27, HLA-A33, HLA-A36) și HLA din clasa B

(HLA-B12, HLA-B13, HLA-B16, HLA-B21, HLA-B22, HLA-B41, HLA-B49, HLA-B50, HLA-B54, HLA-B58, HLA-B61, HLA-B62), pacienților cu amigdalită cronică decompensată cu sindrom articular se recomandă tratament conservator, în schimb, la depistarea factorilor imunogenetici HLA din clasa A (HLA-A2, HLA-A11, HLA-A24, HLA-A28) și HLA din clasa B (HLA-B18, HLA-B35, HLA-B44, HLA-BY), pentru a preîntâmpina evoluția clinică nefavorabilă a amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular, se recomandă de a recurge la tratament chirurgical.

Semnificația teoretică. Rezultatele acestui studiu au extins cunoștințele existente în domeniul și au fost valorificate indicațiile tratamentului conservativ și chirurgical în baza statusului clinico-paraclinic și imunogenetic (antigenii HLA clasa IA, IB) la pacienții cu AC decompensată și sindrom articular.

Valoarea aplicativă a lucrării: Au fost estimate rezultatele cercetărilor clinico-paraclinice ale pacienților cu AC și sindrom articular. S-au determinat particularitățile imunogenetice (antigenii HLA clasa IA, IB) și impactului lor asupra evoluției AC decompensate și sindromului articular cu aprecierea dependenței cu statusul clinico-paraclinic. A fost apreciată în dinamică evoluția manifestărilor sindromului articular la pacienții cu AC decompensată supuși tratamentului conservativ și chirurgical cu elaborarea indicatorilor de pronostic favorabil.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Au fost stabilite criteriile de tratament ale amigdalitei cronice în dependență de analiza imunogenetică.
2. S-a efectuat analiza comparativă a evoluției și pronosticului pacienților cu amigdalită cronică după tratamentul conservativ și chirurgical.

Implementarea rezultatelor științifice.

Principalele rezultate ale studiului vor fi aplicate în procesul didactic al Catedrei Otorinolaringologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, în activitatea curativă a secției Otorinolaringologie și Reumatologie a Spitalului Clinic Republican din Chișinău.

Aprobarea rezultatelor științifice:

Rezultatele lucrării, în formă de rapoarte, au fost prezentate și discutate la: Ședințele Societății Catedrei de Otorinolaringologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Conferințele științifice universitare anuale, Chișinău.

Teza a fost discutată și aprobată la Ședința catedrei de Otorinolaringologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” din 10 februarie 2016 (proces verbal Nr. 3) și la Ședința Seminarului Științific de profil Otorinolaringologie din 06.04.2016 (proces verbal nr. 8).

Publicații la tema tezei. Ideile de suport ale studiului au fost relatate în 8 lucrări științifice, inclusiv 3 fără coautori și 6 în ediții recenzate.

Volumul și structura lucrării. Teza constă din: adnotare, lista abrevierilor, cuprins, introducere, sinteza bibliografică, obiecte și metode, rezultatele cercetărilor, sinteza rezultatelor obținute, concluzii, recomandări practice, bibliografie, anexe. Teza este expusă pe 126 pagini, fiind compusă din introducere, 3 capitole, concluzii, recomandări practice și bibliografie din 217 titluri. Materialul ilustrativ include 8 tabele, 29 figuri, 5 formule și 1 anexă.

Cuvinte cheie: amigdalită cronică decompensată, sindrom articular, artrită reactivă poststreptococică, febra reumatică acută, antigenii leucocitari de histocompatibilitate.

CONȚINUTUL TEZEI

1. AMIGDALITA CRONICĂ CU SINDROM ARTICULAR: ASPECTE EVOLUTIVE, IMUNOGENETICE ȘI DE TRATAMENT

1.1. Considerații anatomico-fiziologice ale amigdalelor

Importanța amigdalelor palatine constă în faptul că ele participă la mecanismul imunitar al organismului - în combaterea și prevenirea infecției, în prevenirea dezvoltării anumitor tipuri de tumori maligne și au efect considerabil asupra rezistenței generale a organismului) [7].

1.2. Amigdalita cronică - aspecte contemporane de epidemiologie, etiopatogenie și diagnostic

AC este o patologie a întregului organism uman condiționată de inflamația cronică a amigdalelor palatine care se manifestă prin recidive de angină, caracterizate prin hiperplazia tuturor elementelor constitutive ale amigdalelor și prin prezența în interiorul criptelor a unor mase cazeoase ce conțin diverși agenți microbieni (bacterii, virusuri, fungi). Această afecțiune determină numeroase complicații locale și/sau la distanță [1, 2, 4].

Patogenia AC este complexă și diversă. Legăturile etiopatogenice dintre AC și alte boli intercurrente nu sunt stabilite. Studiarea nivelului de corelare între dereglările imunologice locale și procesele imune sistemice, fenomenele ce stau la baza reacției imunității în zona dezvoltării unui proces inflamator izolat este importantă, cel puțin, din două puncte de vedere. Pe de o parte, aceste rezultate vor completa viziunea patogeniei AC, iar pe de altă parte, ar da impuls nou tratamentului patogenic, servind, totodată, drept bază la formarea unui prognostic just [13].

Profesorul V. Popa în 1984 a propus următoarea clasificare a AC nespecifice în funcție de mai multe criterii [5]: a) AC nespecifică, forma compensată. Indicii imuni sunt în limitele normei. Tratament conservator; b) AC nespecifică, forma tranzitorie (subcompensată). Are loc o disimunoglobulinemie care, după un tratament bine pus la punct, poate dispărea, AC tranzitorie trecând în AC compensată. În caz contrar, AC poate progresa în AC forma decompensată; c) AC nespecifică, forma decompensată. Tratament chirurgical.

Diagnosticul AC este dificil, deoarece atât debutul, cât și evoluția bolii nu prezintă semne clinice specifice [13, 20, 40].

Sunt propuse numeroase metode de tratament ale AC: tratament conservator (local, general, profilactic) și tratament chirurgical (amigdalectomia). Însă, în majoritatea cazurilor nu se atinge efectul dorit. În plus, la etapa actuală medicii demonstrează o prudență explicabilă vis-a-vis de amigdalectomie, mai ales la copii, când funcția fiziologică a acestor organe limfoide este maximală [3].

Complicațiile AC sunt locale sau perifaringiene (abcese periamigdalene, rinosinuzite, faringite, laringite) și generale (la distanță): respiratorii (traheobronșite, pneumonii), cardiovasculare (cardite), renale (nefrite), artrite, reumatismale, neurologice etc. [3, 11, 15].

1.3. Sindromul articular în amigdalita cronică - artrita reactivă poststreptococică și febra reumatică acută

FRA și ARPS sunt complicații recunoscute ale infecției streptococice faringiene.

ARPS. Artrita reactivă este o leziune sistemică inflamatorie, caracterizată prin artrită aseptică (monoartrită sau oligoartrită asimetrică, predominant localizată la nivelul articulațiilor membrelor inferioare), declanșată de o infecție primară situată la distanță (gastro-intestinală sau genito-urinară), care apare, de obicei, la persoane genetic sensibile [9].

ARPS este un sindrom clinic fără criterii de diagnostic și recomandări de tratament clare [42]. ARPS a fost definită ca o artrită inflamatorie non-supurativă la 2 sau mai multe articulații, care se dezvoltă în timpul sau la scurt timp după o infecție streptococică, localizată la distanță, la un pacient fără criterii Jones pentru diagnosticul FRA [12, 33, 42].

Studiile realizate atât printre copii, cât și printre adulți au postulat relația dintre amigdalitele streptococice și ARPS [6, 25]. Conform datelor unor studii, ARPS apare mai frecvent la adulții tineri.

Distribuția de vârstă a ARPS este bimodală, cu un vârf la vârsta de 8-14 ani și altul la vârsta de 21-37 de ani. În schimb, FRA are un singur vârf de incidență în copilărie, aproximativ la 12 ani, iar artrita reactivă are un singur vârf de incidență - la 27-34 de ani. Ambele sexe, atât la adulți cât și la copii, sunt egal afectate în toate grupele de vârstă [33, 47].

În 1993, Deighton C. a propus următoarele caracteristici distinctive ale ARPS: 1) debut în termen de 10 zile de la infecția cu SGA, spre deosebire de 2-3 săptămâni pentru FRA; 2) artrită persistentă sau recurentă (durata medie 2 luni) cu implicarea articulațiilor mari ale membrelor inferioare, spre deosebire de FRA, în care artrita este migratoare, implică, de obicei, articulațiile mari, articulațiilor mici sau scheletului axial și durează de la câteva zile până la 3 săptămâni; 3) absența răspunsului sau răspuns parțial la tratamentul cu aspirină, în timp ce în FRA răspunsul la aspirină este impresionant (de obicei, simptomatologia se ameliorează complet) [25, 44].

Următoarele criterii clinice și serologice de diagnostic pentru ARPS au fost propuse în 1997 de Ayoub E. și Ahmed S. [9, 43, 44]: (A) artrită sterilă cu debut acut, simetrică sau asimetrică, de obicei non-migratoare, care s-a dezvoltat după sau în timpul unui episod de infecție streptococică în altă parte a organismului, (B) artrită persistentă sau recurentă, (C) răspuns slab la tratamentul cu salicilați/non-steroidiene, (D) dovezi serologice de infecție streptococică în antecedente, (E) absența oricăror criterii Jones, necesare pentru stabilirea diagnosticului FRA. Deși criteriile enumerate anterior au fost destinate doar pentru clasificare, acestea pot fi aplicate inițial de clinicieni și pentru diagnostic [6, 12, 47].

Tratamentul ARPS constă în ameliorarea simptomelor de artrită și eradicarea infecției streptococice prin administrarea antiinflamatoarelor non-steroidiene și antibioticelor [203]. Conform AHA, pacienților cu ARPS se recomandă evidență timp de mai multe luni și monitorizare ecocardiografică în scopul depistării unei posibile dezvoltări ulterioare a carditei, care poate fi atipică (" silențioasă"). Una din recomandări este administrarea profilactică secundară a antibioticelor pacienților cu ARPS o perioadă de până la 1 an și, dacă cardita nu se determină, profilaxia poate fi întreruptă. Dacă cardita este diagnosticată, se consideră că pacientul a avut FRA și trebuie să continue tratamentul profilactic secundar de durată cu antibiotice [9, 33, 43].

FRA este o afecțiune autoimună cauzată de bacteria gram-pozitivă SβHA după o infecție orofaringiană netratată la copiii sensibili genetic. Această afecțiune multisistemică este caracterizată de implicarea inimii, articulațiilor, sistemului nervos central, țesutul subcutanat și pielii, însă, cu excepția cordului, celelalte organe sunt afectate tranzitoriu [48].

FRA se declanșează frecvent la 1-5 săptămâni după o infecție orofaringiană în prezența unor factori favorizanți: vârsta (copilărie, adolescență), nivelul social-economic (denutriție, aglomerări urbane, condiții de viață precare), factori climatici (frig, umezeală). FRA poate apărea la orice vârstă, însă efectele cele mai devastatoare sunt printre copii și adulții tineri în anii

cei mai productivi. Afecțiunea este depistată în peste 90% din cazuri la copiii și adolescenții de vârstă 5-15 ani, mai puțin frecvent la sfârșitul celui de-al doilea deceniu de viață și foarte rar la copiii mai mici de 3 ani și la adulții tineri mai mari de 35 de ani [8, 24].

FRA este o afecțiune omniprezentă, dar incidența și prevalența acestei leziuni variază în funcție de regiunea geografică, climă (temperaturi scăzute și umiditate), factorii de mediu, calitatea îngrijirilor de sănătate, mediul de trai (rural sau urban) și o varietate de factori ai gazdei, inclusiv statutul social-economic scăzut, malnutriție și grupul de vârstă [48]. Incidența globală a FRA la copiii cu vârstă de 5-14 ani este de aproximativ 300-350 mii pe an [20] cu o tendință stabilă de reducere în ultimele decenii [20]. Incidența anuală totală la nivel mondial a primului atac de FRA reprezintă în medie 19 cazuri la 100.000 populație și variază în diferite populații de la 0,7 cazuri până la 508 cazuri la 100.000 copii în vârstă de 5-14 ani [22].

Deși există controverse, FRA este mai frecventă printre populația din mediul rural. Cele mai multe studii au arătat că bărbații și femeile sunt la fel de afectați, cu toate acestea, un studiu epidemiologic recent, realizat la nivel mondial, a constatat o ușoară predominanță printre bărbați [20, 21, 48].

În timp ce FRA apare la doar 2-3% persoane după primul episod netratat de infecție streptococică acută [19, 20, 22], incidența FRA la pacienții după recurențele faringitei este în medie de 50% (de la 30% până la 80%) [19]. În pofida acestui fapt, doar 3-6% din persoanele infectate cu SβHA dezvoltă FRA [16, 21] și factorii de susceptibilitate genetică joacă un rol-cheie în dezvoltarea afecțiunii. Diferențele în prevalența FRA în diferite regiuni geografice, riscul crescut de ACR în anumite populații și tendința de dezvoltare a FRA în cadrul familiei, independent de factorii de mediu, confirmă rolul important al susceptibilității genetice [22, 48].

Nu există un ”standard de aur” și nici un test specific pentru diagnosticarea FRA, prin urmare, diagnosticul este arbitrar și empiric, îndeosebi la persoanele adulte cu vârstă de peste 25 de ani [20]. Criteriile pentru diagnosticul FRA au fost elaborate și publicate de Jones T.D. în anul 1944 [20, 37], și până în prezent sunt extrem de importante în diagnosticul, studiul și gestionarea acestei leziuni [20, 26].

FRA debutează frecvent la 1-5 săptămâni de la infecția faringiană cu febră 39-40°C, astenie și fatigabilitate, paloare, transpirații, epistaxis. Sindroamele clinice majore în FRA sunt: poliartrita migratoare și non-deformantă (apare la 60-80% pacienți [26, 35, 37]), cardita (apare la 30-60% pacienți [26, 35, 37]), coreea minor (Sydenham) (apare la 5-28% pacienți [35, 37, 48]), eritemul marginat (apare la 2-11% pacienți [203]) și nodulii subcutanați (apar la 1-10% pacienți [33, 35, 48]).

Tratamentul FRA se realizează pe mai multe direcții, cele mai frecvent utilizate sunt [48]:

1. Tratamentul infecției streptococice cu Penicilina G 1,2-2 milioane U.I. pe zi (în 4 prize, intravenos) timp de 10 zile sau benzatin penicilină (moldamin) 1,2 milioane U.I. în doză unică pentru adulți și 600 000 U.I. în doză unică pentru copii (alternativele în caz de alergie la Penicilină sunt Eritromicina sau Azitromicina). În mod ideal, două culturi faringiene sunt necesar de efectuat înaintea inițierii tratamentului cu antibiotice. Cu toate acestea, terapia cu antibiotice este justificată chiar dacă culturile faringiene sunt negative.

2. Tratamentul antiinflamator de primă linie se face cu acid acetyl salicilic (Aspirina) în cazuri necomplicate și cu corticosteroizi în cazuri mai severe. Dozele de administrare variază în funcție de prezența sau absența carditei și a celorlalte complicații.

Tratamentul eficient al amigdalitei cu SβHA reduce riscul de FRA cu aproximativ 80-90%, însă SβHA rămâne prezent în faringe, chiar și după un tratament adecvat, în circa 10% din cazuri [22,39].

Așadar, FRA și ARPS sunt două entități distincte, deși ambele sunt consecințe ale infecției cu SGA și implică articulațiile. FRA are o prezentare mai acută, cu febră, reacție de fază acută, implicarea unui număr mai mare de articulații, implicare mai frecventă cardiacă, răspunsul la tratament este mult mai rapid, iar evoluția artritei este mai scurtă decât în ARPS. Dacă ARPS ar fi fost o formă mai ușoară a spectrului de FRA, nu ne-am aștepta la un răspuns mai lent la tratament sau o evoluție mai lungă de artrită. Diferite abordări pentru o profilaxie cu antibiotice în aceste două entități pot fi justificate [22].

Funcția primară a CMH este de a permite sistemului imunitar identificarea și eliminarea agenților patogeni infecțioși. Moleculele CMH I sunt adevărate "certificate de identitate" biochimică și genetică pentru fiecare organism, datorită polimorfismului lor biochimic foarte accentuat, în cazul în care fiecare antigen HLA are mai multe alele în cadrul unei populații. Antigenele HLA contribuie la păstrarea homeostaziei biochimice a organismului și devin ținta sistemului imunitar în următoarele situații: după grefarea țesuturilor și organelor care poartă molecule incompatibile; după asocierea cu antigenele virale, tumorale sau induse de agenți chimici; după modificarea biochimică printr-un proces mutațional [28, 31].

Moleculele CMH I sunt codificate de trei gene: HLA-A, HLA-B, HLA-C cu o diversitate genetică semnificativă în diferite populații [28, 31].

Antigenele HLA-A, HLA-B și HLA-C sunt antigene majore, recunoscute de sistemul imunitar al gazdei în reacția de respingere a grefei, regăsite în toate celulele nucleate (Figura 1.) [28, 31].

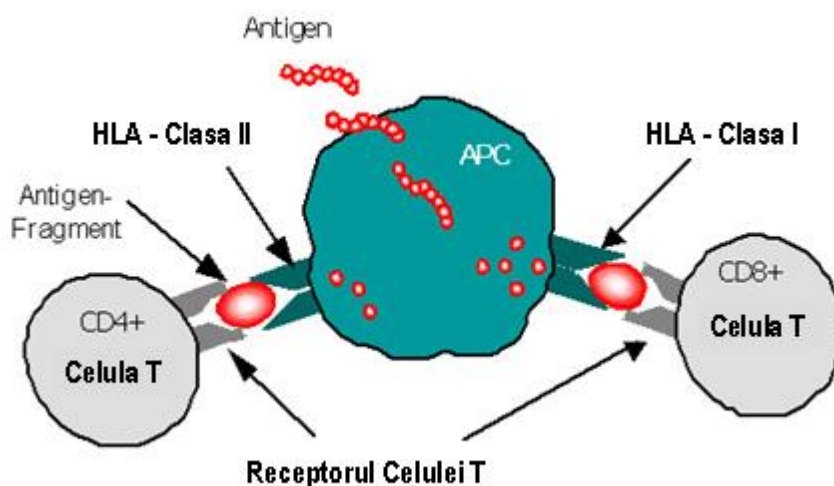


Figura 1. Prezentarea fragmentelor de peptide celulelor T de către moleculele HLA de clasa I și HLA de clasa II

Genele HLA de clasa I sau II sunt gene foarte puternice care predispun pentru cele mai multe boli autoimune [46]. Deși există o asociere familială puternică și multe întrebări

nerezolvate, modul de moștenire a FRA și ACR este neclar [10, 45]. Rezultatele mai multor studii au constatat o predispoziție genetică considerabilă pentru faringite și amigdalite [32].

Un marker important de rezistență și susceptibilitate la infecții este CMH. Studiile genetice sugerează că diferite clase HLA (I sau II) a genelor CMH pot contribui atât la creșterea susceptibilității, cât și la protecția sporită de leziuni [16, 33].

2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

În scopul aprecierii impactului determinantelor antigenice HLA clasa I (A și B) asupra tabloului clinic, evoluției și tacticii de tratament la pacienții cu amigdalită cronică decompensată cu sindromul articular (ARPS sau FRA), am examinat 101 pacienți cu vârsta de 18-50 de ani, diagnosticați clinic și instrumental cu AC decompensată: 50 de pacienți au administrat tratament conservativ și 51 de pacienți au fost tratați chirurgical.

Pacienții din loturile de studiu au fost supuși unei evaluări detaliate, efectuate conform unui program de examinare clinică complexă, pentru a determina gradul de avansare clinică și paraclinică a manifestărilor leziunilor ORL și articulare (figura 2.).

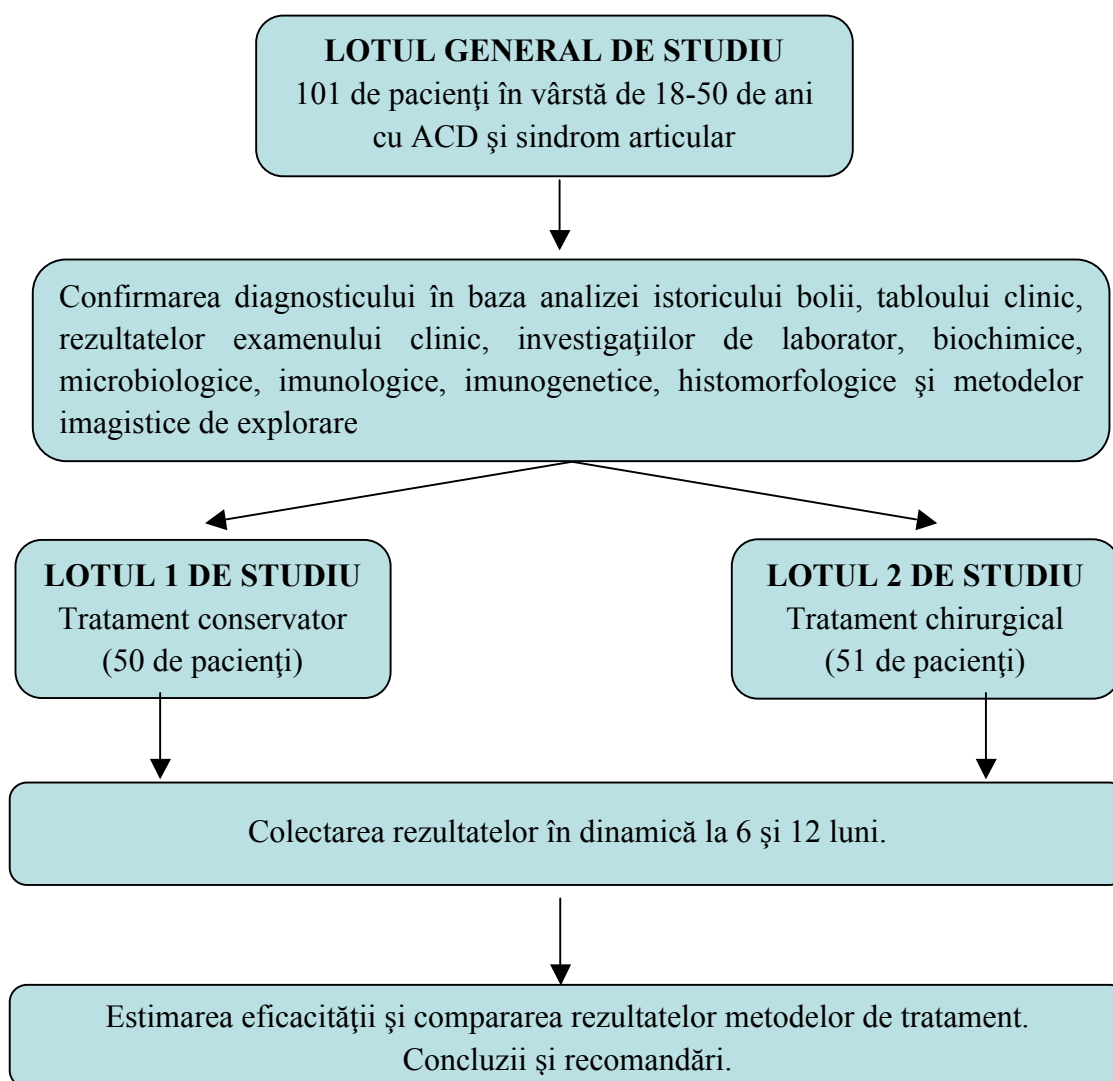


Figura 2. Caracteristica loturilor de studiu

Pentru a realiza scopul și obiectivele studiului, pacienții au fost supuși unui program complex de examinare clinică și paraclinică conform unui design de studiu stabilit prealabil (la debutul studiului și în dinamică la 6 și 12 luni după tratament). Caracteristicile clinice generale ale subiecților din loturile de studiu au fost determinate conform următorilor indicatori:

- particularități clinico-anatomice (accentul se pune pe caracteristicile ACD cu sindrom articular, precum și pe aprecierea gradelor de dereglare a funcției articulare);
- explorări paraclinice: examenul general al sângelui și urinei, dozarea ureei, creatininei și, la necesitate, a probelor funcționale renale;
- explorări imunologice: PCR, ASLO, CIC;
- analiza bacteriologică a frotiului superficial din faringe/amigdale pentru determinarea florei și sensibilității la antibiotice;
- tipizarea antigenilor HLA de clasa I (HLA-A și HLA-B) cu utilizarea antiserurilor standarde;
- investigații instrumentale: ECG, EcoCG-Doppler, scintigrafia scheletică, USG renală.

Loturile de studiu nu se deosebeau semnificativ în funcție de sex: în lotul de pacienți tratați conservativ au fost incluși 8 (16,0%) bărbați și 42 (84,0%) de femei, iar în lotul de pacienți tratați chirurgical - 17 (33,3%) bărbați și 34 (66,7%) de femei (tabelul 1.).

Tabelul 1. Repartizarea pacienților în funcție de lotul de studiu și sex

Lotul de studiu	Bărbați		Femei		Total	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Tratament conservativ	8	16,0	42	84,0	50	49,5
Tratament chirurgical	17	33,3	34	66,7	51	50,5
Total	25	24,8	76	75,2	101	100,0

Loturile de studiu erau similare și în funcție de vârstă. Valoarea medie a vârstei a constituit $33,78 \pm 1,8$ ani în lotul de tratament conservativ și $32,08 \pm 1,6$ ani în lotul de tratament chirurgical ($p > 0,05$).

Cauzele care favorizează dezvoltarea AC sunt multiple și diverse [3, 5, 6]:

- Devieri în perioadele de dezvoltare antenatală, intranatală și postnatală.
- Alimentația irațională și artificială, avitaminoza, bolile infecțioase.
- Infecțiile structurilor adiacente - rinite, faringite, sinuzite, vegetații adenoide.
- Infecțiile acute frecvente ale căilor respiratorii.
- Anginele și periamigdalitele repetate.
- Influența nefavorabilă a unor factori ambientali - agenți chimici și radiația.
- Alergia.
- Factorii anatomo-topografici: structura criptică a amigdalelor (aspectul „ciuruit”), plasarea amigdalelor palatine la intersecția a două tracturi (respirator și digestiv) și traumatizarea țesutului amigdalian de factorii mecanici (bolul alimentar, deglutiție, corpi străini, vorbire etc.).

- Diverși agenți infecțioși: microbieni (streptococi, stafilococi, pneumococi, anaerobi), viruși, hlamidii, ciuperci etc., care favorizează dezvoltarea AC.
- Imaturitatea imunității.
- Predispoziția ereditară.
- Bolile infectocontagioase și hematologice.

Debutul afecțiunii în lotul nostru de studiu a fost declanșat de suprarăcire în 55 (54,5%) de cazuri, de efort fizic major în 34 (33,7%) de cazuri, de mers îndelungat în 8 (7,9%) cazuri, de microtraumatisme cronice ocupaționale în 9 (8,9%) cazuri, de microtraumatisme cronice sportive în 7 (6,9%) cazuri, de angină recentă în 39 (38,6%) de cazuri și cauza nu era cunoscută în 15 (14,9%) cazuri. De menționat că diferite combinații ale acestor cauze au fost constatate la 54 (53,5%) de pacienți.

Diagnosticul AC este dificil, deoarece atât debutul, cât și evoluția bolii nu prezintă semne clinice specifice. Simptomele AC (senzații dureroase și discrete în gât, odinofagia nepronunțată, disfagia, tuse uscată, halena, disconfort faringian, senzație de corp străin și jenă în gât, arsură și uscăciune în gât, subfebrilitate, dureri ale nodulilor limfatici submandibulari, dureri în articulații) se întâlnesc și în alte afecțiuni (faringite, laringite, esofagite, gastrite, sinuzite etc.) [3, 13, 20].

Prin urmare, diagnosticul AC se bazează pe o combinație a datelor clinice, de laborator și a examenelor instrumentale.

3. PARTICULARITĂȚILE EVOLUTIVE, IMUNOGENETICE ȘI DE TRATAMENT ÎN AMIGDALITA CRONICĂ DECOMPENSATĂ CU SINDROM ARTICULAR

Evaluarea comparativă în dinamică a frecvenței acuzelor în studiul nostru a constatat o reducere statistic semnificativă a frecvenței disconfortului/durerilor în gât la a doua vizită cu o creștere statistic semnificativă ulterioară la a treia vizită la pacienții din lotul de tratament conservativ contemporan al AC cu sindrom articular. În lotul pacienților cu tratament chirurgical al AC cu sindrom articular acest simptom a prezentat o reducere statistic semnificativă la vizita a doua și la vizita a treia, comparativ cu vizita primară, la vizita a treia, comparativ cu vizita a doua. Astfel, la vizita a treia rata acestui simptom era statistic semnificativ mai mică în lotul pacienților cu tratament chirurgical (88,0% pacienți cu tratament conservativ și 35,3% pacienți cu tratament chirurgical, $p < 0,001$).

Frecvențele durerilor articulare și recidivelor de angină, valorilor medii ale scorului scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare, conform aprecierii globale de către pacient și de către medic, s-au redus statistic semnificativ la vizita a doua și la vizita a treia, comparativ cu vizita primară, în ambele loturi de studiu. Totuși, rata durerilor articulare la vizita a treia a fost statistic semnificativ mai mică în lotul pacienților cu tratament chirurgical (88,0% și 70,6%, respectiv; $p < 0,05$), iar valoarea medie a scorului scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare, conform aprecierii globale de către pacient ($62,55 \pm 3,0$ și $53,52 \pm 2,2$, respectiv; $p < 0,05$) și de către medic ($61,96 \pm 2,9$ și $53,2 \pm 2,1$, respectiv; $p < 0,05$) la vizita primară a fost statistic semnificativ mai mare în lotul pacienților cu tratament chirurgical.

Evaluarea istoricului bolii a constatat o vârstă medie similară de debut a afecțiunii în ambele loturi de studiu: $30,96 \pm 1,8$ ani în lotul de tratament conservativ și $28,18 \pm 1,5$ ani în lotul de tratament chirurgical ($p > 0,05$).

Afectare monoarticulară la debutul bolii a fost relevată statistic semnificativ mai frecvent la pacienții din lotul de tratament conservativ, comparativ cu pacienții din lotul de tratament chirurgical: 27 (54,0%) de pacienți și 16 (31,4%) pacienți, respectiv ($p<0,05$). Afectarea oligoarticulară, dimpotrivă, a fost menționată statistic semnificativ mai frecvent la pacienții din lotul de tratament chirurgical, comparativ cu pacienții din lotul de tratament conservativ: 30 (58,8%) de pacienți și 17 (34,0%) pacienți, respectiv ($p<0,05$). Afectarea poliarticulară la debutul bolii era similară în ambele loturi de studiu.

Așadar, deși, în ambele loturi de studiu după tratament a fost relevată o reducere semnificativă a frecvenței acuzelor, la vizita a treia rata disconfortului/durerilor în gât și rata durerilor articulare erau statistic semnificativ mai mici în lotul pacienților cu tratament chirurgical. Afectarea monoarticulară la debutul bolii a fost relevată statistic semnificativ mai frecvent la pacienții din lotul de tratament conservativ, iar afectarea oligoarticulară - statistic semnificativ mai frecvent la pacienții din lotul de tratament chirurgical.

Tabelul 2. Caracterizarea loturilor de studiu la vizita inițială, peste 6 luni și peste 12 luni după tratament

Parametru	Lot „tratament conservativ” (n=50)	Lot „tratament chirurgical”(n=51)	p
Acuze (durere/disconfort în gât) la evaluarea inițială	38	47	>0.05
Acuze (durere/disconfort în gât) la evaluarea peste 6 luni	27	31	>0.05
Acuze (durere/disconfort în gât) peste 12 luni	44	18	>0.05
Dureri articulare la evaluarea inițială	50	51	>0.05
Dureri articulare peste 6 luni	41	45	>0.05
Dureri articulare peste 12 luni	44	36	>0.05
Notă: Test statistic efectuat: testul exact Fisher; t-Student			

Concomitent cu rata similară a antecedentelor de recidive anuale de angină: 33 (66,0%) de pacienți din lotul de tratament conservativ și 37 (72,5%) de pacienți din lotul de tratament chirurgical ($p>0,05$), acestea au fost mai frecvente la pacienții din lotul de tratament chirurgical ($2,67\pm 0,3$ și $1,54\pm 0,2$ recidive pe an, $p<0,01$).

Frecvența afectărilor renale (26,0% la pacienții din lotul de tratament conservativ și 27,5% la pacienții din lotul de tratament chirurgical; $p>0,05$) și cardiace (8,0% la pacienții din lotul de tratament conservativ și 13,7% la pacienții din lotul de tratament chirurgical; $p>0,05$) în antecedente erau similare în ambele loturi de studiu.

Valoarea medie a diametrului telesistolic al ventriculului stâng la vizita primară ($31,88\pm 0,6$ mm la pacienții din lotul de tratament conservativ și $34,02\pm 0,8$ mm la pacienții din lotul de tratament chirurgical, $p<0,05$) și la vizita a treia ($31,24\pm 0,5$ mm la pacienții din lotul de tratament conservativ și $33,16\pm 0,8$ mm la pacienții din lotul de tratament chirurgical, $p<0,05$) erau statistic semnificativ mai mari în lotul de tratament chirurgical, iar frecvența insuficienței

valvei mitrale la vizita inițială - statistic semnificativ mai mică în lotul de tratament chirurgical (100,0% de cazuri și 90,2% de cazuri, $p<0,05$). În pofida acestui fapt, valorile medii ale parametrilor ecocardiografici nu s-au modificat semnificativ ($p>0,05$) în dinamică (la vizita primară și la vizita finală) în ambele loturi de studiu.

Analiza bacteriologică a frotiului faringian a constatat o tendință similară în ambele loturi de studiu: reducerea depistării *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* și *Streptococcus viridans*, și creșterea depistării *Staphylococcus aureus* la vizita a doua și la vizita a treia, comparativ cu vizita primară. Însă aceste tendințe nu au atins certitudine statistică.

La pacienții din lotul de tratament conservativ, ratele de constatare a SβHA și a diferitor combinații ale agenților patogeni au avut o tendință de reducere la vizita a doua și s-au redus statistic semnificativ la vizita a treia, comparativ cu vizita primară. În lotul pacienților tratați chirurgical frecvența de constatare a SβHA în frotiurile faringiene s-a redus statistic semnificativ la vizita a doua și la vizita a treia, comparativ cu vizita primară, iar frecvența diferitor combinații ale agenților patogeni era similară la toate etapele de studiu.

Tabelul 3. Rezultatele examenului bacteriologic la pacienții studiați

Parametru	Lot „tratament conservativ” (n=50)	Lot „tratament chirurgical”(n=51)	p
Constatarea SβHA la evaluarea inițială	7	10	>0.05
Constatarea SβHA peste 6 luni	2	3	>0.05
Constatarea SβHA peste 12 luni	0	2	>0.05
Notă: Test statistic efectuat: testul exact Fisher; t-Student			

Conform datelor literaturii de specialitate, apariția bacteriemiei după intervenția de amigdalectomie este un fenomen bine cunoscut, cu incidente raportate de 20-40% la copii și adulți. Unii autori au constatat bacteriemia după amigdalectomie la 44% de pacienți. Analiza de regresie logistică a arătat că bacteriemia post-amigdalectomie este puternic asociată cu amigdalele ”de tip sclerotic” ($p<0,0015$) și cu un număr mic de neutrofile în țesutul amigdalian ($p<0,047$), fapt care indică alterarea funcției defensive ale amigdalelor palatine.

Concomitent cu tendința de reducere în dinamică a valorilor medii ale ASLO și PCR, valoarea medie a CIC s-a redus statistic semnificativ la pacienții din lotul de tratament conservativ. În lotul pacienților cu tratament chirurgical, valorile medii ale indicilor imunologici (ASLO, PCR și CIC) au relevat o reducere statistic semnificativă la vizita a treia, comparativ cu vizita primară și cu vizita a doua.

În plus, au fost constatate și unele diferențe între loturile de studiu. Valoarea medie a ASLO era statistic semnificativ mai mare în lotul de tratament chirurgical la vizita primară ($275,15\pm 27,8$ IU/ml la pacienții din lotul de tratament conservativ și $346,6\pm 22,7$ la pacienții din lotul de tratament chirurgical, $p<0,05$). Valoarea medie a PCR era statistic semnificativ mai mare în lotul de tratament chirurgical la vizita inițială ($6,95\pm 3,3$ mg/dl la pacienții din lotul de tratament conservativ și $16,5\pm 2,5$ mg/dl la pacienții din lotul de tratament chirurgical, $p<0,05$) și la vizita a doua ($2,8\pm 0,0$ mg/dl la pacienții din lotul de tratament conservativ și $12,93\pm 3,8$ mg/dl la pacienții din lotul de tratament chirurgical, $p<0,01$).

După tratament, nivelele de ASLO ($213,9 \pm 15,3$ IU/ml la pacienții din lotul de tratament conservativ și $212,6 \pm 16,1$ IU/ml la pacienții din lotul de tratament chirurgical, $p > 0,05$) și PCR ($3,6 \pm 0,0$ mg/dl la pacienții din lotul de tratament conservativ și $4,4 \pm 1,1$ mg/dl la pacienții din lotul de tratament chirurgical, $p > 0,05$) erau similare în ambele loturi de studiu.

Valoarea medie a CIC era statistic semnificativ mai mare în lotul de tratament chirurgical la vizita a doua ($3,3 \pm 0,0$ IU/ml la pacienții din lotul de tratament conservativ și $10,7 \pm 2,2$ IU/ml la pacienții din lotul de tratament chirurgical, $p < 0,01$).

Similar cu rezultatele altor studii [14], studiul nostru a constatat un model serologic specific pentru pacienții cu AC cu modificări specifice – reducere statistic semnificativă – după amigdalectomie. Aceste modificări sunt semnificativ diferite de lotul de pacienți cu tratament conservativ. Însă, nu este nici un rol stabilit pentru nivelul preoperator de biomarkeri, utilizați în prezent în practica clinică, pentru a prezice în mod clar rezultatele amigdalectomiei în AC [14].

Așadar, estimarea comparativă în dinamică a loturilor de studiu, concomitent cu vârsta medie similară la debutul maladiei ($30,96 \pm 1,8$ ani la pacienții din lotul de tratament conservativ și $28,18 \pm 1,5$ ani la pacienții din lotul de tratament chirurgical, $p > 0,05$), a constatat un grad de severitate mai mare a AC cu sindrom articular și o dinamică pozitivă mai accentuată la pacienții din grupul de tratament chirurgical.

SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

În studiul nostru, la vizita primară, toți 101 (100,0%) pacienți din lotul general de studiu acuzau dureri articulare, 93 (92,1%) de pacienți prezentau disconfort/durere în gât, 84 (83,2%) de pacienți - halenă fetidă, 83 (82,2%) de pacienți - dopuri de puroi, 48 (47,5%) de pacienți - slăbiciune generală, 39 (38,6%) de pacienți - palpitații, 37 (36,6%) de pacienți - cardialgii, 35 (34,7%) de pacienți - subfebrilitate, 15 (14,9%) pacienți - dureri lombare.

Articulația genunchiului era afectată prin durere în 77 (76,3%) de cazuri și prin tumefiere în 15 (14,9%) cazuri, respectiv, articulația cotului - în 38 (37,6%) de cazuri și în 9 (8,9%) cazuri, articulațiile interfalangiene ale mâinilor - în 34 (33,7%) de cazuri și în 16 (15,9%) cazuri, articulațiile intervertebrale - în 34 (33,7%) de cazuri și în 0% cazuri, articulația talocrurală - în 16 (31,4%) cazuri și în 7 (6,9%) cazuri, articulația umărului - în 28 (27,8%) de cazuri și în 2 (2,0%) cazuri, articulațiile interfalangiene ale picioarelor - în 18 (17,9%) cazuri și în 11 (10,9%) cazuri.

Afectare monoarticulară la debutul bolii prezentau 43 (42,6%) de pacienți, oligoarticulară - 47 (46,5%) de pacienți și poliarticulară - 11 (10,9%) pacienți.

Conform datelor literaturii de specialitate, pacienții cu artrită după infecția cu SβHA prezentau afectare monoarticulară în 23% din cazuri, afectare oligoarticulară în 35-37% din cazuri și afectare poliarticulară în 37-43% din cazuri. Artrita era non-migratoare la 82-96% de pacienți și asimetrică la 83% de pacienți. Cel mai frecvent erau implicate articulațiile genunchilor, gleznei, mâinii și șoldului. Articulația genunchiului a fost afectată în 61% din cazuri, urmată de articulația gleznei - 57%, articulațiile mâinii - 39%, articulația cotului - 35%, articulațiile metacarpofalangiene - 22%, articulațiile interfalangiene proximale - 13% și articulațiile metatarsofalangiene - 9% [34, 47].

Printre pacienții cu FRA, artrita este cea mai frecventă și puțin specifică manifestare, observată în 60-80% din cazuri. Artrita este frecvent migratoare, tranzitorie și auto-limitată, implică, de obicei, articulațiile mari, inclusiv genunchii, gleznelor, coatele și încheieturile

mâinilor. Cu toate acestea, manifestări atipice pot apărea, inclusiv monoartrite sau oligoartrite, artrite simetrice etc. [30].

Măsurarea intensității durerii articulare am realizat-o prin intermediul scalei vizuale analogice cu scorul maximal de 100 de puncte (0 puncte – absența totală a durerii, 100 puncte – cea mai puternică durere pe care pacientul și-o poate închipui). În studiul nostru, acest parametru a constituit $53,52 \pm 2,2$ conform aprecierii globale de către pacient și $53,2 \pm 2,1$ conform aprecierii globale de către medic.

Algoritmul general de conduită în procesul diagnosticării AC include: 1) colectarea anamnezei (acuzele pacientului, durata bolii, anginele suportate în trecut, bolile asociate), 2) examinarea clinică-obiectivă (semnele locale de AC, schimbări în articulații, schimbări ale sistemelor cardiovascular, renal), 3) testele paraclinice de laborator: analiza generală de sânge, sumarul urinei, electrocardiograma, examenul biochimic al sângelui (bilirubina, alaninaminotransferaza, aspartataminotransferaza, testul cu timol), probele inflamatorii (VSH, fibrinogen, PCR), testele serologice (ASLO), examenul exsudatului faringian superficial, obținut cu tampoane sau aspirație cu ac fin (fiind semnificativă prezența SβHA) și antibioticograma, consultul medicilor ORL, pediatru, reumatolog, nefrolog și/sau urolog, stomatolog [2, 15, 24].

Estimarea istoricului bolii la pacienții din studiul nostru a constatat următoarele. Vârsta medie a pacientului la debutul maladiei a constituit $29,55 \pm 1,2$ ani. Debutul bolii a fost acut la 21 (20,8%) de pacienți, subacut la 62 (61,4%) de pacienți și lent la 18 (17,8%) pacienți.

Recidive anuale de angină au menționat 70 (69,3%) de pacienți, în medie câte $2,11 \pm 0,2$ recidive pe an, tratament administrat anterior - 48 (47,5%) de pacienți, recidive de angină eredo-colaterală - 31 (30,7%) de pacienți și afectare articulară eredo-colaterală - 51 (50,5%) de pacienți.

Așadar, pacienții din lotul general de studiu acuzau cel mai frecvent dureri articulare (100,0%), disconfort/durere în gât (92,1%), halenă fetidă (83,2%), dopuri de puroi (82,2%) și recidive de angină (69,3%). Articulațiile genunchiului (76,3%) au fost cel mai frecvent afectate de durere, iar articulațiile interfalangiene ale mâinilor (15,9%) - cel mai frecvent afectate prin tumefiere.

Examenul obiectiv a bolnavilor cu AC atestă mai multe simptome: simptomul Gize, simptomul Zac, simptomul Preobrajenski, puroi și/sau mase cazeoase în criptele amigdaline, semne sclerotice (scleroză amigdaliană, obstrucția criptelor amigdaline, țesut cicatricial pe amigdale), suprafața brăzdată a amigdalelor palatine, abcese, chisturi, micropolipi, adenopatie regională, edem, infiltrația și hiperemia țesutului adiacent criptelor (acest simptom obiectiv în literatura de specialitate nu este descris, însă anume el are o valoare deosebită, mai ales la selectarea metodelor de tratament a AC) și a marginilor arcadei palatine, compartimentarea amigdalelor palatine de către cicatricele și aderențele amigdaline [23].

În studiul nostru, Simptomul Gize a fost constatat la 99 (98,0%) de pacienți, simptomul Zak la 56 (55,4%) de pacienți și simptomul Preobrajenski la 56 (55,4%) de pacienți.

Faringoscopia anterioară a evidențiat pilieri amigdalieni hiperemiați în 99 (98,0%) de cazuri, pilieri amigdalieni edemați - în 56 (55,4%) de cazuri și pilieri amigdalieni cu aderențe - în 70 (69,3%) de cazuri. Amigdalele palatine erau hipertrofiate în 32 (31,7%) de cazuri, edemațiate - în 33 (32,7%) de cazuri, hiperemiate - în 75 (74,3%) de cazuri, se prezentau cu dopuri și puroi - în 96 (95,0%) de cazuri.

Examenul histologic al mostrelor de amigdale rezecate au constatat în toate probele hiperplazia și hipertrofia foliculului limfoid, proporțional cu gradul de hipertrofie amigdaliană, cu dezvoltarea excesivă a centrului germinal ca o reacție normală la prezența antigenului. Studiul imunohistochimic a demonstrat infiltrare limfocitară, preponderent cu limfocite B, în regiunea corticală a foliculului epiteliului superficial [41].

Conform rezultatelor unui studiu, resturi în criptele amigdalene (61,7%), eritem (59,3%) și hipertrofia laringiană (56,8%) au fost simptomele faringiene predominante în grupul de pacienți cu AC. Trei simptome (resturi alimentare, celule moarte și bacterii în criptele amigdalene, ganglionii limfatici regionali măriți și AR) confirmă diagnosticul de AC la 85,2% adulți [41].

Noi am determinat ganglioni limfatici submandibulari măriți la 59 (58,4%) de pacienți, ganglioni limfatici submandibulari dureroși la palpare – la 25 (24,8%) de pacienți și ganglioni limfatici submandibulari nedureroși la palpare – la 76 (75,2%) de pacienți.

Așadar, pacienții cu AC și sindrom articular cel mai frecvent prezentau obiectiv simptomul Gize (98,0%), pilieri amigdalieni hiperemiați (98,0%), pilieri amigdalieni cu aderențe (69,3%), amigdale palatine cu dopuri și puroi (95,0%) și amigdale palatine hiperemiate (74,3%). Semnele subiective și obiective ale AC sunt multiple, diverse și nespecifice, ceea ce necesită de la medicul curant o deosebită atenție în analiza fiecăruia pentru stabilirea corectă a diagnosticului. Diagnosticul AC poate fi stabilit când sunt prezente două sau mai multe semne ale maladiei.

Testele de laborator separat nu pot confirma diagnosticul de AC cu sindrom articular (ARPS sau FRA). Cu toate acestea, unele teste ajută la caracterizarea procesului inflamator și furnizează dovezi pentru o infecție streptococică precedentă. Pot fi depistate leucocitoză cu neutrofilie și anemie ușoară-moderată [30]. Neutrofilele joacă rolul central în răspunsul gazdei la infecții și în dezvoltarea inflamației acute și cronice [11]. Recent, a fost constatat că raportul neutrofile-limfocite poate fi utilizat ca un marker de laborator simplu, ieftin și ușor pentru evaluarea inflamației sistemice în amigdalitele bacteriene acute și cronice [11].

Reacții fazei acute sunt întotdeauna majorate la pacienții cu AC (VSH, PCR, uneori leucocitoză, anemie). VSH este mărit în primele săptămâni ale bolii, PCR crește la debutul fazei acute și tinde să dispară la sfârșitul săptămânii a doua sau a treia [30].

Noi am obținut următorii indici de laborator: leucocite – $7,17 \pm 0,2 \cdot 10^9/l$, limfocite – $33,26 \pm 0,7\% \cdot 10^9/l$, VSH – $11,82 \pm 0,7$ mm/oră, leucocituria – $4,3 \pm 0,3$ în câmpul de vedere. Bacteriuria a fost prezentă la 9 (8,9%) pacienți.

Detectarea precoce a ACR "subclinice" sau asimptomatice este vitală, deoarece prezintă o oportunitate pentru detectarea cazului la momentul, când administrarea profilactică a penicilinei pentru prevenirea episoadelor recurente pot preveni dezvoltarea VR. Prevenirea supradiagnosticului clinic, identificarea și confirmarea ACR "subclinice" sau asimptomatice se efectuează prin examenul ecocardiografic, investigație mai sensibilă și mai specifică decât auscultația.

În lotul nostru de pacienți cu AC și sindrom articular, ecocardiografia a relevat o valoare medie a FE de $63,13 \pm 0,4\%$, a DTSSV de $32,96 \pm 0,5$ mm și a DTDVS de $46,53 \pm 0,4$ mm. Insuficiența valvei aortice a fost determinată în 7 (7,9%) cazuri, insuficiența valvei mitrale - în 101 (100,0%) de cazuri, insuficiența valvei tricuspide - în 101 (100,0%) de cazuri și insuficiența valvei pulmonare - în 50 (49,5%) de cazuri.

Unii autori nu recomandă titrul ASLO ca indicator de încredere în diagnosticarea AC [25, 47]. Mai mult, titrul ASLO nu are nici o valoare de diagnostic la pacienții cu ARPS precoce sau în actualizarea indicațiilor pentru amigdalectomie, deoarece valoarea limitei superioare a acestui parametru variază concomitent cu vârsta, zona geografică și anotimpul [30, 47]. În plus, aproximativ 60-80% din populația sănătoasă din țările în curs de dezvoltare pot prezenta titre ASLO ridicate (>300 UI/ml la copii). Doar fundamentarea infecției streptococice recente trebuie să se bazeze pe schimbarea titrului ASLO peste 2-4 săptămâni [47].

Titrele crescute de ASLO confirmă infecția cu streptococ, dar aproximativ 20% dintre pacienții cu FRA nu pot avea acest anticorp [30]. Testele ASLO și anti-DNB nu au capacitatea de a distinge între formele de artrite limitate și persistente la pacienți cu debut recent al artritei. Cu un rezultat serologic pozitiv al acestor indicatori, probabilitatea de a avea ARPS crește doar de la 2% până la 9%, în timp ce probabilitatea de a avea artrită reumatoidă sau artrită nediferențiată continuă să fie ridicată – de la 23% până la 29%. Pentru rezultatele serologice negative probabilitatea de a avea ARPS este de 0%.

Noi am obținut o valoare medie de ASLO de $275,15 \pm 27,8$ IU/ml. Un studiu similar, realizat pe 81 de pacienți în vârstă de 18-61 de ani cu AC confirmată histologic, a constatat o valoare medie practic identică a titrelor ASLO - $279,8 \pm 211,6$ (SD) UL. Rata pacienților cu titre ASLO patologice (>200 UL) a constituit în acest studiu 33,3% din cazuri [41].

Deși riscul de infectare depinde de condițiile de mediu (expunere, sezon, zona geografică) și variabilele individuale (vârsta, rezistența, imunitate), identificarea agentului specific are o importanță semnificativă pentru selectarea tratamentului, care asigură recuperarea rapidă și prevenirea complicațiilor [15]. AC cel mai adesea (42% din cazuri) este provocată de o infecție cu virus respirator (adenovirus, virus gripal, virus para-gripal, rinovirus sau virus sincițial respirator), iar în 30-40% din cazuri cauza este o infecție bacteriană [3, 15]. Dintre toate microorganismele, principalii agenți etiopatogenici în AC sunt SβHA (15-55,5% cazuri), urmat de *Staphylococcus aureus* [11, 24].

În ultimii ani, *Staphylococcus aureus* este considerat principalul agent patogen responsabil pentru AC [29]. Conform rezultatelor unor studii, cel mai frecvent agent patogen a fost *Staphylococcus aureus* (33%), urmat de SβHA (30%), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia Coli*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Streptococcus viridans* [29]. Conform datelor altui studiu, *Staphylococcus aureus* (30,3%), *Haemophilus influenzae* (15,5%) și *Streptococcus pyogenes* (14,4%) au fost cel mai frecvent izolate de la pacienții cu AC.

Deși culturile din nucleul amigdalelor, comparativ cu culturile izolate din frotiurile superficiale faringiene, oferă o imagine reprezentativă a conținutului bacterian la pacienții cu AC și AR, în studiul nostru, analiza bacteriologică din faringe a depistat *Streptococcus viridans* în 56 (55,4%) de cazuri, *Staphylococcus aureus* în 51 (50,5%) de cazuri, *Streptococcus pyogenes* în 45 (44,6%) de cazuri, SβHA în 17 (16,8%) cazuri, *Streptococcus pneumoniae* în 8 (7,9%) cazuri și altă floră în 22 (21,8%) de cazuri. De menționat că diferite combinații ale agenților patogeni determinați au fost constatate în majoritatea cazurilor – la 87 (86,1%) de pacienți.

Examenul ecocardiografic a diagnosticat frecvent insuficiența valvulară: insuficiența valvei mitrale în 100,0% cazuri, insuficiența valvei tricuspide în 100,0% cazuri, insuficiența valvei pulmonare în 49,5% cazuri și insuficiența valvei aortice în 7,9% cazuri. *Streptococcus viridans* (55,4%), *Staphylococcus aureus* (50,5%) și *Streptococcus pyogenes* (44,6%) au fost

agenții patogeni cel mai frecvent depistați în frotiul faringian. SβHA a fost determinat în 16,8% din cazuri.

Mai mulți cercetători au încercat să stabilească predispoziția genetică și răspunsurile imunitare de protecție pentru ARPS și FRA [39, 41, 42]. Validarea asociațiilor HLA, observate în diferite populații ale lumii, poate contribui la dezvoltarea unei strategii rentabile de prevenire primară a acestor leziuni [41]. A fost constatată o eterogenitate în ceea ce privește alelele HLA de clasa I și II de susceptibilitate și/sau de protecție în diverse studii din diferite regiuni geografice și diferite grupuri etnice, deși asociații cu anumite antigene au fost raportate [41, 42].

Studiul antigenelor majore nu au constatat o asociere a HLA de clasa I (A, B și C) cu FRA și ACR [27]. În alte studii, la pacienții cu AC, inclusiv cu AC decompensată, statistic semnificativ mai frecvent s-au constatat antigenii HLA-A2 și HLA-B12. Printre copiii cu VR, comparativ cu copiii din lotul martor, s-a constatat o creștere semnificativă a HLA-B5, iar HLA-B49, HLA-B51 și HLA-B52 s-au depistat doar în lotul martor și au un rol protector pentru aceste afecțiuni.

Printre persoanele mature cu FRA, de asemenea, s-a constatat o creștere mare, dar nesemnificativă statistic, a HLA-B5, comparativ cu lotul martor, o creștere semnificativă statistic a HLA-A10 și HLA-B35 [39].

În diferite populații, frecvența antigenelor HLA-A10, HLA-Aw33 și HLA-B35 este semnificativ mai mare la pacienții adulți cu FRA și/sau ACR ($p < 0,05$ și $P < 0,01$, respectiv). Frecvența antigenelor HLA-A10 și HLA-DRw11 la pacienții cu ACR este semnificativ mai mare decât la cei fără implicare cardiacă ($p < 0,05$ și $p < 0,01$, respectiv). Pe de altă parte, frecvența antigenului HLA-Cw2 este semnificativ mai mare la pacienții fără ACR, comparativ cu cei cu ACR ($p < 0,05$) [39].

Absența unui marker ereditar HLA de clasa I la pacienții cu ACR subliniază complexitatea factorială multiplă și importantă în patogeniza FRA, dar nu exclude rolul factorilor genetici. Cu toate acestea, susceptibilitatea pentru ACR este mediată de HLA clasa II.

La pacienții cu amigdalită cronică și sindrom articular din studiul nostru, cel mai frecvent au fost diagnosticați următorii antigeni HLA din clasa A (HLA-A2 – 44,6%, HLA-A28 – 41,6%, HLA-A24 – 23,8%, HLA-AX – 20,0%) și HLA din clasa B (HLA-B35 – 31,7%, HLA-B44 – 17,8%, HLA-BY – 14,9%, HLA-B18 – 12,9%) (Figura 3.).

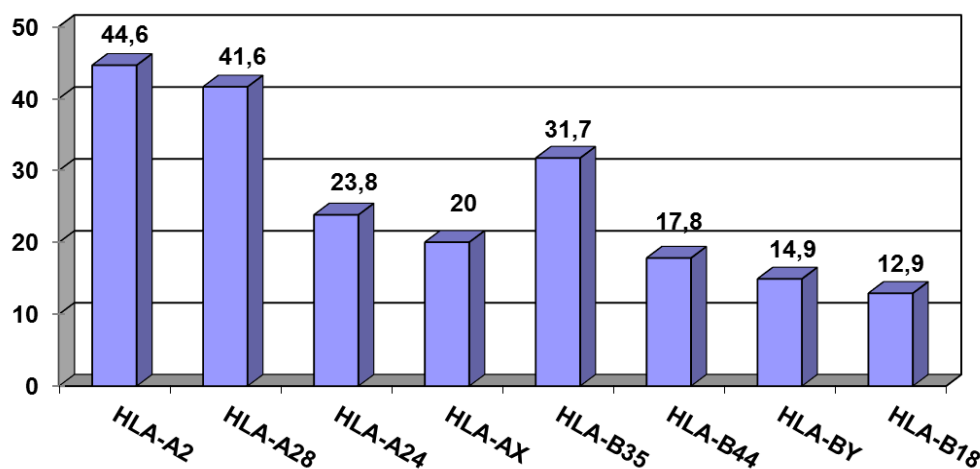


Figura 3. Frecvența HLA (A, B) la pacienții cu amigdalită cronică și sindrom articular.

Într-un studiu recent, realizat printre 100 de pacienți din Egipt cu leziuni valvulare reumatismale moderat-severe în vârstă de 10-25 de ani, cel mai frecvent au fost diagnosticați următorii antigeni HLA din clasa A (HLA-A1 - 34,3%, HLA-A2 - 33,3%, HLA-A3 - 22,9%, HLA-A30 - 10,5%) și HLA din clasa B (HLA-B5 - 35,2%, HLA-B12 - 27,6%, HLA-B35 - 20,0%, HLA-17 - 16,2%, HLA-B27 - 11,4%) [27].

Un studiu similar, realizat în Turcia printre 85 de pacienți cu criterii clinice și ecocardiografice ale afecțiunilor valvulare reumatismale în vârstă de 25-70 de ani, a constatat cel mai frecvent HLA-A1 - 22,4%, HLA-A2 - 43,5%, HLA-A3 - 18,8%, HLA-A11 - 11,8%, HLA-A24 - 34,1% și HLA-A29 - 10,6% din clasa A, HLA-B8 - 14,1%, HLA-B35 - 28,2%, HLA-B38 - 10,6%, HLA-44 - 11,8%, HLA-B50 - 11,8%, HLA-B51 - 16,5% și HLA-B52 - 11,8% din clasa B.

În lotul nostru de pacienți cu tratament conservativ contemporan al AC cu sindrom articular, cel mai frecvent am diagnosticat următorii antigeni HLA din clasa A (HLA-A2 - 48,0%, HLA-A28 - 44,0%, HLA-A1 - 20,0%, HLA-AX - 20,0%) și HLA din clasa B (HLA-B44 - 24,0%, HLA-B35 - 22,0%, HLA-B31 - 20,0%, HLA-B18 - 16,0%, HLA-BY - 16,0%).

La pacienții din lotul de tratament chirurgical al AC cu sindrom articular, cel mai frecvent au fost diagnosticați următorii antigeni HLA din clasa A (HLA-A2 - 41,2%, HLA-A28 - 39,3%, HLA-A24 - 29,4%, HLA-A11 - 25,5%, HLA-A23 - 21,6%,) și HLA din clasa B (HLA-B35 - 41,2%, HLA-B51 - 13,7%, HLA-BY - 13,7%).

Diferențe semnificativ statistice între loturile de studiu s-au constatat pentru HLA-B31 (20,0% în lotul de tratament conservativ și 0% în lotul de tratament chirurgical, $p < 0,01$) și HLA-B45 (12,0% în lotul de tratament conservativ și 0% în lotul de tratament chirurgical, $p < 0,05$).

Aceste discrepanțe privind frecvența antigenelor HLA de clasa I și HLA de clasa II la pacienții cu FRA și ACR în diferite studii sunt, probabil, legate de diferențele geografice sau rasiale în populații, paternele variate de reactivitate la aloantiser, diversele tulpini de SGA implicate în dezvoltarea FRA/ACR în diferite țări.

Așadar, relația dintre FRA și ARPS cu HLA este contradictorie și eterogenă, iar sensibilitatea la FRA (și ARPS) este poligenică. Unele maladii cu asociații inițial slabe cu antigenii HLA-A și HLA-B s-au dovedit a avea asociații puternice cu antigenii HLA-DR. Cele mai puternice și frecvente asociații a FRA s-au dovedit a fi cu fenotipurile HLA-DR2, HLA-DR4 și HLA-DR7, iar a ARPS - cu HLA-DRB1*01 [6, 9, 10]. Numărul relativ mic de pacienți testați și diferențele de fond genetic pot explica parțial rezultatele diverse și dificultatea studierii alelelor HLA în identificarea aceleiași susceptibilitate genetice în populații diferite. În scopul înțelegerii complete a mecanismului de ansamblu a susceptibilității genetice, astfel de studii necesită a fi duplicate și validate în diferite populații etnice, utilizând o serie mai largă de metode adecvate de analiză.

Actualmente, există foarte puține studii care estimează rolul sistemului genetic în dezvoltarea AC. Rezultatele mai multor studii, realizate în concordanță cu ipoteza că susceptibilitatea la ACR este determinată genetic, au constatat o posibilă asociere cu antigenii HLA de clasa II (HLA-DR) și slab cu antigenii HLA de clasa I (HLA-A, HLA-B și HLA-C). Estimarea antigenelor HLA din clasa I a constatat o creștere semnificativă statistic a alelei HLA-B5 la pacienții cu ACR ($p = 0,03$), comparativ cu lotul de control, în timp ce alelele HLA-B49 ($p = 0,004$) și HLA-B52 ($p = 0,02$) au fost depistate doar în lotul de control [27]. Un studiu recent caz-control a comparat frecvența CHM clasa II, alelele HLA-DR între pacienții cu și fără ACR. Autorii au constatat o susceptibilitate genetică scăzută a HLA-DR1 cu ACR, în timp ce HLA-DR11 a fost asociat cu un risc crescut pentru ACR.

Conform datelor literaturii de specialitate, impactul amigdalectomiei, comparativ cu tratamentul non-chirurgical, este modest [17]. Totuși, amigdalectomia reduce simptomele AC sau AR la adulți cu eficacitate remarcabilă, conduce la o reducere a numărului de episoade de dureri în gât și zile cu dureri în gât la copii în primul an după operație [17].

CONCLUZII GENERALE

1. Conform datelor cercetării efectuate, estimarea comparativă în dinamică a loturilor de studiu, concomitent cu vârsta medie similară la debutul maladiei ($30,96 \pm 1,8$ ani la pacienții din lotul de tratament conservativ și $28,18 \pm 1,5$ ani la pacienții din lotul de tratament chirurgical, $p > 0,05$), a constatat un grad de severitate mai mare al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular și o dinamică pozitivă mai accentuată la pacienții din lotul de tratament chirurgical.
2. Studiul a constatat că investigațiile imunologice la vizita primară au evidențiat nivele statistic semnificativ mai mari de ASLO ($275,15 \pm 27,8$ IU/ml și $346,6 \pm 22,7$ IU/ml, $p < 0,05$) și PCR ($6,95 \pm 3,3$ mg/dl și $16,5 \pm 2,5$ mg/dl, $p < 0,05$) la pacienții din lotul de tratament chirurgical, comparativ cu pacienții din lotul de tratament conservativ.
3. Cercetarea actuală a relevat o reducere semnificativă a frecvenței acuzelor (57-73%) în ambele loturi de studiu după tratament, paralel, la vizita a treia rata disconfortului/durerilor în gât (88,0% și 35,3%, $p < 0,001$) și durerilor articulare (88,0% și 70,6%, $p < 0,05$) erau statistic semnificativ mai mici în lotul pacienților cu tratament chirurgical.
4. Studiul a stabilit o reducere statistic semnificativă a valorii medii a CIC la pacienții din lotul de tratament conservativ, concomitent cu reducerea neînsemnată în dinamică a valorilor medii ale ASLO și PCR. În lotul pacienților cu tratament chirurgical, toate valorile medii ale indicilor imunologici (ASLO, PCR și CIC) au relevat o reducere statistic semnificativă.
5. În rezultatul investigației realizate, la depistarea factorilor imunogenetici HLA din clasa A (HLA-A10, HLA-A17, HLA-A18, HLA-A21, HLA-A27, HLA-A33, HLA-A36) și HLA din clasa B (HLA-B12, HLA-B13, HLA-B16, HLA-B21, HLA-B22, HLA-B41, HLA-B49, HLA-B50, HLA-B54, HLA-B58, HLA-B61, HLA-B62), pacienților cu amigdalită cronică decompensată cu sindrom articular se recomandă tratament conservator.
6. În urma cercetării, la depistarea factorilor imunogenetici HLA din clasa A (HLA-A2, HLA-A11, HLA-A24, HLA-A28) și HLA din clasa B (HLA-B18, HLA-B35, HLA-B44, HLA-BY), pentru a preîntâmpina evoluția clinică nefavorabilă a amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular, se recomandă de a recurge la tratament chirurgical.
7. Rezultatele obținute în studiul nostru (tabloul clinic și paraclinic, identificarea configurației antigenice a HLA și eficiența tratamentului pacienților cu amigdalită cronică decompensată și sindrom articular) sunt, în general, similare cu datele studiilor clinice și fundamentale publicate în literatura de specialitate.
8. Problema științifică soluționată în teză constă în aprecierea impactului determinantelor antigenice HLA clasa I (A și B) asupra tabloului clinic, evoluției și tacticii de tratament la pacienții cu amigdalită cronică decompensată și sindrom articular, argumentată de datele cercetărilor multiple prezentate în literatura internațională de specialitate și confirmate de rezultatele studiului nostru. Aportul acestei probleme pentru știință și practică constă în optimizarea diagnosticului precoce și prevenirea evoluției clinice nefavorabile a amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular prin recomandarea tratamentului conservator sau chirurgical eficient.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pacienții cu amigdalită cronică decompensată și sindrom articular necesită o abordare complexă clinico-imunologică și imunogenetică înainte de tratament.
2. Pentru concretizarea diagnosticului clinic și prognosticului amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular se recomandă aprecierea variantei clinice a bolii (confirmată prin investigații radiologice, tomografice, ecocardiografice și scintigrafice).
3. În scopul selectării metodei de tratament și prevenirii invalidizării, toți pacienții cu artrită reactivă poststreptococică necesită efectuarea tipizării HLA.

BIBLIOGRAFIA

1. Ababii I., Popa V. Otorinolaringologie (pentru medici de familie). Chișinău: Centrul editorial-poligrafic Medicina al USMF, 2002. 236 p.
2. Ababii I., Danilov L., Maniuc M. Amigdalita cronică la copii. Aspecte epidemiologice, etiopatogenetice și argumentarea tratamentului conservator complex. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2012, no. 1, p. 261-266.
3. Popescu V. Indicațiile amigdalectomiei în infecțiile cavității bucale la copil. Revista Română de Pediatrie. 2007, vol. LVI, nr. 4, p. 341-349.
4. Ababii I., Danilov L., Maniuc. Tonsilita cronică la copil. Protocol clinic național. Chișinău 2008. 24 p.
5. Попа В.А. Хронический тонзиллит. Кишинев: Штиинца, 1984. 254 с.
6. Ahmed S., Ayoub E., Scornik J. et al. Poststreptococcal reactive arthritis: clinical characteristics and association with HLA-DR alleles. Arthritis. Rheum. 1998, vol. 41, no. 6, p. 1096-1102.
8. Australian Institute of Health and Welfare. Rheumatic heart disease and acute rheumatic fever in Australia: 1996–2012. Cardiovascular disease series. Cat. no. CVD 60. Canberra: AIHW, 2013, 53 p.
9. Ayoub E.M., Majeed H.A. Poststreptococcal reactive arthritis. Curr. Opin. Rheumatol. 2000, vol. 12, no. 4, p. 306-310.
10. Ayoub E.M., Barrett D.J., Maclaren N.K. et al. Association of class II human histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. J. Clin. Invest. 1986, vol. 77, no. 6, p. 2019-2026.
11. Baglam T., Binnetoglu A., Yumusakhuyly A. et al. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with deep neck space infection secondary to acute bacterial tonsillitis. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2015, vol. 79, no. 9, p. 1421-1424.
12. Barash J., Mashiach E., Navon-Elkan P. et al. Differentiation of post-streptococcal reactive arthritis from acute rheumatic fever. J. Pediatr. 2008, vol. 153, no. 5, p. 696-699.
13. Bathala S., Eccles R. A review on the mechanism of sore throat in tonsillitis. J. Laryngol. Otol. 2013, vol. 127, no. 3, p. 227-232.
14. Bohne S., Siggel R., Sachse S. et al. Clinical significance and diagnostic usefulness of serologic markers for improvement of outcome of tonsillectomy in adults with chronic tonsillitis. J. Negat. Results. Biomed. 2013, vol. 12, no. 1, article 11.

15. Brook I. Diagnosis and Management of Pharyngotonsillitis. *Israel. J. Emer. Med.* 2008, vol. 8, no. 2, p. 26-34.
16. Bryant P., Robins-Browne R., Carapetis J. et al. Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever. *Circulation.* 2009, vol. 119, no. 5, p. 742-753.
17. Burton M.J., Glasziou P.P., Chong L.Y. et al. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014, no. 11, article CD001802.
18. Campisi P., Tewfik T. Tonsillitis and its complications. *Can. J. Diagn.* 2003, no. 2, p. 99-105.
19. Chakravarty S., Zabriskie J., Gibofsky A. Acute rheumatic fever and streptococci: the quintessential pathogenic trigger of autoimmunity. *Clin. Rheumatol.* 2014, vol. 33, no. 7, p. 893-901.
20. Chang C. Cutting edge issues in rheumatic fever. *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* 2012, vol. 42, no. 2, p. 213-237.
21. Chissonde M.E. Rheumatic fever, facing this challenge in Brazil and worldwide. *Cardiovasc. Sci. Forum.* 2010, vol. 5, no. 1, p. 8-12.
22. Cilliers A.M. Rheumatic fever and its management. *BMJ.* 2006, vol. 333, no. 7579, p. 1153-1156.
23. College Français d'ORL et de Chirurgie Cervico-faciale. Item 77: Angina and pharyngitis in children and adults. *UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone*, 2013, 22 p.
24. Cunningham M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000, vol. 13, no. 3, p. 470-511.
25. Deighton C. Beta haemolytic streptococci and reactive arthritis in adults. *Ann. Rheum. Dis.* 1993, vol. 52, no. 6, p. 475-482.
26. Denny F.W. T. Duckett Jones and rheumatic fever in 1986. *T. Duckett Jones Memorial Lecture. Circulation.* 1987, vol. 76, no. 5, p. 963-970.
27. El-Hagrassy N., El-Chennawi F., Zaki Mel S. et al. HLA class I and class II HLA DRB profiles in Egyptian children with rheumatic valvular disease. *Pediatr. Cardiol.* 2010, vol. 31, no. 5, p. 650-656.
28. Foster L., Tate D., Poulton K. A group-specific sequencing approach to investigate the presence of atypical human leucocyte antigen alleles. *Int. J. Immunogenet.* 2013, vol. 40, no. 6, p. 453-459.
29. Hammouda M., Abdel-Khalek Z., Awad S. et al. Chronic Tonsillitis Bacteriology in Egyptian Children Including Antimicrobial Susceptibility. *Austr. J. Basic. Appl. Sci.* 2009, vol. 3, no. 3, p. 1948-1953.
30. Hilario M.O., Terreri M.T. Rheumatic fever and post-streptococcal arthritis. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2002, vol. 16, no. 3, p. 481-494.
31. Histocompatibility Molecules. 2011. <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/Biology/Pages/H/HLA.html> (citat 18.08.2014).
32. Hoe N., Fullerton K., Liu M. et al. Molecular genetic analysis of 675 group A streptococcus isolates collected in a carrier study at Lackland Air Force Base, San Antonio, Texas. *J. Infect. Dis.* 2003, vol. 188, no. 6, p. 818-827.
33. Jaggi P. Rheumatic Fever and postgroup-a streptococcal arthritis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011, vol. 30, no. 5, p. 424-425.

- 34.Jansen T., Janssen M., de Jong A. et al. Post-streptococcal reactive arthritis: a clinical and serological description, revealing its distinction from acute rheumatic fever. *J. Intern. Med.* 1999, vol. 245, no. 3, p. 261-267.
- 35.Kadri S.M. Diagnosis of Rheumatic Fever. *Indian J. Pract. Doctor.* 2005, vol. 2, no. 1, p. 19-21.
- 36.Kvestad E., Kvaerner K., Røysamb E. et al. Heritability of recurrent tonsillitis. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2005, vol. 131, no. 5, p. 383-387.
- 37.Lee J.L., Naguwa S.M., Cheema G.S. et al. Acute rheumatic fever and its consequences: a persistent threat to developing nations in the 21st century. *Autoimmun. Rev.* 2009, vol. 9, no. 2, p. 117-123.
- 136.Little P. Recurrent pharyngo-tonsillitis. *BMJ.* 2007, vol. 334, no. 7600, p. 909.
- 38.Mehra N.K. Histocompatibility Antigens. *Encyclop. Life. Sci.* 2001, vol. 5, p. 1-5.
- 39.Olmez U., Turgay M., Ozenirler S. et al. Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. *Scand. J. Rheumatol.* 1993, vol. 22, no. 2, p. 49-52.
- 40.Olofsson K., Hellström S., Hammarström M. The surface epithelium of recurrent infected palatine tonsils is rich in gammadelta T cells. *Clin. Exp. Immunol.* 1998, vol. 111, no. 1, p. 36-47.
- 41.Pribuisienė R., Kuzminienė A., Sarauskas V. et al. The most important throat-related symptoms suggestive of chronic tonsillitis as the main indication for adult tonsillectomy. *Medicina (Kaunas).* 2013, vol. 49, no. 5, p. 219-222.
42. Sandul A., Groppa L., Andronachi C. Amigdalita cronică și sindromul articular de etiologie streptococică. *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu". Ed. X-a, vol.4. Probleme clinico-chirurgicale.* 2009, p. 304-308.
43. Sandul A., Groppa L., Andronachi C. Amigdalita cronică asociată cu artrita reactivă. *Materialele conferinței a VIII-a naționale ORL cu participarea internațională "Actualități în Otologie și Rinologie". Arta Medica.* 2008, p. 47-48.
- 44.Susic G. Differential diagnosis of the streptococcal arthritides. *Acta. Rheum. Belgrad.* 2004, vol. 34, no. 1-2, p. 55-59.
- 45.Taneja V., Mehra N., Reddy K. et al. HLA-DR/DQ antigens and reactivity to B cell alloantigen D8/17 in Indian patients with rheumatic heart disease. *Circulation.* 1989, vol. 80, no. 2, p. 335-340.
- 46.Thorsby E. On the future of HLA. *Tissue. Antigens.* 2011, vol. 78, no. 4, p. 229-240.
- 47.Uziel Y., Perl L., Barash J. et al. Post-streptococcal reactive arthritis in children: a distinct entity from acute rheumatic fever. *Pediatr. Rheumatol. Online. J.* 2011, vol. 9, no. 1, article 32.
- 48.Vogel T., Kitcharoensakkul M., Fotis L. et al. The heart and pediatric rheumatology. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2014, vol. 40, no. 1, p. 61-85.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

• Articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:

Categoria B.

1. Andronachi Cezara. Immunogenic aspect of the chronic tonsillitis associated with articular syndrome. În: Curierul Medical. Chișinău, 2015, vol. 58, nr. 6, p. 33-36.

Categoria C.

2. Sandul Alexandru, Groppa Liliana, Andronachi Cezara. Amigdalita cronică asociată cu artrita reactivă. Arta Medica. Materialele conferinței a VIII-a naționale ORL cu participarea internațională "Actualități în Otologie și Rinologie". În: Arta Medica. Chișinău, 2008, p. 47-48.

3. Sandul Alexandru, Groppa Liliana, Andronachi Cezara. Amigdalita și febra reumatică acută - aspecte de etiopatogenie. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu". Ed. IX-a, vol.4. Probleme clinico-chirurgicale, Chișinău, 2008, p. 205-208.

4. Sandul Alexandru, Groppa Liliana, Andronachi Cezara. Amigdalita cronică și sindromul articular de etiologie streptococică. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu". Ed. X-a, vol.4. Probleme clinico-chirurgicale, Chișinău, 2009, p. 304-308.

5. Andronachi Cezara. Impactul imunogenetic asupra evoluției și tacticii de tratament la pacienții cu amigdalită cronică decompensată asociată sindromului articular. În: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. Chișinău, 2016, vol. 1, p. 57-66.

• Teze la forurile științifice internaționale (peste hotare):

6. Сандул А., Гроппа Л., Андронаки Ч., Тануркова М. Этиопатогенетические аспекты хронического тонзиллита и ревматизма. В: Материалы XI з'їзда оториноларингологів України. Судак, Украина, 2010, с. 178-179.

7. Андронаки Ч., Сандул А., Павлик Д., Енаки В. Иммуногенетические аспекты хронического тонзиллита с суставным синдромом. В: Журнал вушних носових і горлових хвороб. Одесса, Украина, 2016, № 3-с, с. 159-160.

• Teze la forurile științifice internaționale în republică:

8. Andronachi Cezara. The treatment of chronic amygdalitis associated with articular syndrome. In: Archives of the Balkan Medical Union. Chișinău, 2008, vol. 43, no. 3, suppl., p. 11.

ADNOTARE

Andronachi Cezara

„Amigdalita cronică cu sindrom articular (aspecte evolutive, imunogenetice și de tratament)”

Teză de doctor în medicină, Chișinău, 2016

Structura tezei: lucrarea este expusă pe 126 pagini de text imprimat, constă din introducere, 3 capitole, concluzii generale, recomandări practice, rezumat în limbile română, rusă, engleză și indice bibliografic cu 217 referințe, include 29 de figuri, 8 tabele, 5 formule și 1 anexă. Rezultatele obținute sunt publicate în 8 lucrări științifice, inclusiv 3 fără coautori și 5 în ediții recenzate.

Cuvinte cheie: amigdalită cronică decompensată, sindrom articular, artrită reactivă poststreptococică, reumatism, antigenii leucocitari de histocompatibilitate.

Domeniul de studiu și obiectivele lucrării. Actualmente, în pofida numeroaselor examinări pentru diagnosticarea formelor amigdalitei cronice (AC), rămân nerezolvate un șir de probleme privind patogeniza, tratamentul și complicațiile acestei afecțiuni. Eficiența redusă a multiplelor metode de tratament ale AC este condiționată, într-o anumită măsură, de subaprecierea impactului imunogenetic al aspectului etiopatogenic. În ultimele decenii au fost obținute rezultate evidente în studierea corelației dintre AC și antigenii leucocitari de histocompatibilitate (HLA). Mai mult, caracteristica biochimică unică a fiecărui individ uman este determinată de polimorfismul genetic, diversitatea biochimică la nivel individual, actualizarea și identificarea noilor alele HLA. Din aceste considerente, genotiparea HLA a unei persoane este complicată și rămâne un obiectiv îndepărtat. Lucrările științifice consacrate studierii rolului sistemului HLA în apariția și evoluția AC sunt necesare pentru perfecționarea principiilor de tratament, elaborarea noilor criterii de diagnostic în scopul aprecierii grupelor de persoane predispușe la această afecțiune.

Noutatea științifică. Studiul corelației între dereglările imunologice locale și procesele imune sistemice, între dereglările imunologice locale și manifestările reacției imunitare în zona unui proces inflamator izolat este actual și necesar. Aceste rezultate completează viziunea patogeniei AC, argumentează necesitatea și definitivează tratamentul patogen, formînd un pronostic just. În studiul actual au fost stabilite criteriile de tratament ale ACD în dependență de analiza imunogenetică, s-a efectuat analiza comparativă a evoluției și pronosticului pacienților după tratamentul conservativ și chirurgical al ACD.

Problema științifică soluționată în teză constă în aprecierea impactului determinantelor antigenice HLA clasa I (A și B) asupra tabloului clinic, evoluției și tacticii de tratament la pacienții cu ACD cu sindrom articular.

Semnificația teoretică a studiului. Au fost determinate particularitățile imunogenetice (antigenii HLA clasa IA, IB) și impactul lor asupra evoluției ACD și sindromului articular cu aprecierea corelației cu statusul clinico-paraclinic. A fost studiată evoluția în dinamică a manifestărilor sindromului articular după tratamentul conservativ și chirurgical al ACD cu elaborarea indicatorilor de pronostic favorabil.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în valorificarea indicațiilor tratamentului conservativ și chirurgical în baza estimării indicilor clinico-paraclinici și statusului imunogenetic (antigenii HLA clasa IA, IB) la pacienții cu ACD și sindrom articular.

Implementarea rezultatelor științifice. Principalele rezultate ale studiului sunt aplicate în procesul didactic al Catedrei Otorinolaringologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” și în activitatea curativă a secției Otorinolaringologie a Spitalului Clinic Republican din Chișinău.

РЕЗЮМЕ

Андронаки Чезара

„Хронический тонзиллит с суставным синдромом (эволюционные, иммуногенетические и терапевтические аспекты)“

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинёв, 2016

Структура диссертации: работа представлена на 126 страницах печатного текста, состоит из введения, 3 глав, выводов, рекомендаций, резюме на румынском, русском и английском языках. Библиографический указатель содержит 217 источника литературы. Диссертация иллюстрирована 29 рисунками и 8 таблицами, содержит 5 формул и 1 приложение. По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 работы без соавторов и 5 публикаций в рецензированных изданиях.

Ключевые слова: декомпенсированный хронический тонзиллит, суставной синдром, постстрептококковый реактивный артрит, ревматизм, человеческие лейкоцитарные антигены.

Область и цели исследования. В настоящее время, несмотря на многочисленные обследования для диагностики форм хронического тонзиллита (ХТ), ряд вопросов в отношении патогенеза, лечения и осложнений этого заболевания остаются нерешенными. Низкая эффективность многих методов лечения ХТ обусловлена, в определенной степени, недооценкой влияния иммуногенетического фактора этиопатогенеза. В последние десятилетия были получены очевидные результаты в изучении корреляции между ХТ и человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA). Более того, уникальная биохимическая характеристика каждого человеческого индивида обусловлена генетическим полиморфизмом, индивидуальным биохимическим разнообразием, обновлением и выявлением новых аллелей HLA. Поэтому, HLA генотипирование конкретного человека является сложным и остается отдаленной целью. Научные работы, посвященные изучению роли системы HLA в возникновении и эволюции ХТ, необходимы для улучшения принципов лечения, разработки новых диагностических критериев с целью выявления групп лиц, склонных к этому заболеванию.

Научная новизна. Изучение корреляции между местными иммунологическими нарушениями и системными иммунными процессами, между местными иммунологическими нарушениями и проявлениями реакции иммунитета в области изолированного воспалительного процесса актуально и необходимо. Эти результаты дополняют патогенез ХТ, аргументируют необходимость и совершенствуют патогенетическое лечение, формируют достоверный прогноз. В данном исследовании были определены критерии лечения хронического декомпенсированного тонзиллита (ХДТ) в зависимости от иммуногенетического анализа, был проведен сравнительный анализ эволюции и прогноза пациентов после консервативного и хирургического лечения ХДТ.

Научная проблема, решенная в рамках исследования, состоит в оценке влияния антигенных детерминант HLA класса I (A и B) на клинические особенности, эволюцию и тактику лечения пациентов с ХДТ и суставным синдромом.

Теоретическая значимость. Были выявлены иммуногенетические особенности (антигены HLA класса IA, IB) и их влияние на эволюцию ХДТ с суставным синдромом и определена корреляционная зависимость с клинико-лабораторным статусом. Была изучена эволюция проявлений суставного синдрома после консервативного и хирургического лечения ХДТ с разработкой показателей благоприятного прогноза.

Прикладное значение работы заключается в оценке показаний к консервативному и хирургическому лечению на основании клинических и лабораторных показателей и иммуногенетического статуса (антигены HLA класса IA, IB) у пациентов с ХДТ и суставным синдромом.

Внедрение научных результатов. Основные результаты исследования применяются в учебном процессе на кафедре оториноларингологии ПУ ГУМФ «Николае Тестемицану» и в лечебном процессе отделения Оториноларингологии Республиканской Клинической Больницы города Кишинева.

SUMMARY

Andronachi Cezara

“Chronic amygdalitis with joint syndrome (evolutionary, immune-genetic and therapeutic aspects)”

The thesis for the degree of Doctor of Philosophy in Medicine, Chisinau, 2016

The structure of the thesis: The work is presented on 126 pages of printed text and consists of introduction, 3 chapters, conclusions, recommendations, summary in Romanian, Russian, English and bibliography with 217 references. It includes 29 figures and 8 tables, 5 formulas and 1 annexe. The results are published in 8 scientific papers, including 3 single author papers and 5 works published in reviewed editions.

Keywords: chronic amygdalitis, joint syndrome, poststreptococcal reactive arthritis, rheumatism, human leukocyte antigens.

Research area and objectives. Currently, despite of numerous examinations to diagnose forms of chronic amigdalitis (CA), a number of issues remain unresolved regarding pathogenesis, treatment and complications of the disease. The low efficiency of multiple methods of treatment of CA, to a certain extent, is due to the underestimation of the immunogenetic impact on etiopathogenetic appearance. Recently obvious results in the area of correlation between CA and human leukocyte antigens (HLA) have been received. Biochemical diversity at the individual level, updating and annual growth in the number of newly identified HLA make a background for an unique biochemical characteristics of each human individual and that is determined by genetic polymorphism. Therefore, personal HLA genotyping is complicated and it remains a distant goal. Scientific papers aimed to study the role of HLA system in the onset and evolution of CA are welcome in order to improve treatment principles and to develop the new diagnostic criteria for assessment of groups of people prone to this disease.

The scientific novelty. The assessment of correlation degree between local immune disorders and systemic immune processes, the phenomena underlying the reaction of immunity in a region of the development of an isolated inflammatory process is important, at least from two points of view: these results complete the opinion on pathogenesis of CA, give a new impulse to pathogenic treatment and to formation of a fair prognosis. Treatment criteria of CA as a function of immune-genetic analysis have been established, a comparative analysis of the evolution and prognosis of patients after conservative and surgical treatment of CA has been performed.

The scientific problem is solved in the research represents the assessment of the influence of antigenic determinants of HLA Class I (A and B) on the clinical features, evolution and treatment strategy in patients with decompensated chronic amygdalitis associated joint syndrome.

Theoretical value. Immune-genic particularities (antigens HLA class IA, IB) and their influence on the evolution of CA and joint syndrome with appreciation of their correlation with clinical and laboratory status were determined. A dynamic evolution of joint manifestations after conservative and surgical treatment of CA with the development of indicators of favorable prognosis was performed.

Applied value of the work consists of the estimation of significance of the indications for conservative and surgical treatment based on clinical, laboratory and imune-genetic status (antigens HLA class IA , IB) in patients with CA and joint syndrome .

Implementation of scientific results. The main results of the research have been applied in the teaching process at the Department of Otorhinolaryngology of PI SMPU "Nicolae Testemitanu" and in treatment process of Otorhinolaryngology Department of the Republican Clinical Hospital in Chisinau.

Teză a fost elaborată

ANDRONACHI CEZARA

**”AMIGDALITA CRONICĂ CU SINDROM ARTICULAR (ASPECTE EVOLUTIVE,
IMUNOGENETICE ȘI DE TRATAMENT)”**

321.16 – OTORINOLARINGOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 19 septembrie 2016

Formatul hîrtiei 60x84 1/16

Hîrtie offset. Tipar RISO.

Tirajul: 50 ex.

Coli de tipar: 2,0

Comanda Nr. 81

U.T.M., 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 168.

Editura „Tehnica - UTM”

2068, Chișinău, str. Studenților, 9/9