

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

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.322-002.2:616.72

ANDRONACHI Cezara

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

321.16. Otorinolaringologie

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:	_____	SANDUL Alexandru , doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Consultant științific:	_____	GROPPA Liliana , doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Autorul:	_____	ANDRONACHI Cezara

CHIȘINĂU 2016

© ANDRONACHI Cezara, 2016

CUPRINS

ADNOTARE (în limba română, rusă și engleză)	4
LISTA ABREVIERILOR	7
INTRODUCERE	8
1. AMIGDALITA CRONICĂ CU SINDROM ARTICULAR: ASPECTE EVOLUTIVE, IMUNOGENETICE ȘI DE TRATAMENT	16
1.1. Considerații anatomo-fiziologice ale amigdalelor	16
1.2. Amigdalita cronică - aspecte contemporane de epidemiologie, etiopatogenie și diagnostic	17
1.3. Sindromul articular în amigdalita cronică - artrita reactivă poststreptococică și febra reumatică acută	26
1.4. Tratamentul amigdalitei cronice	42
1.5. Concluzii la capitolul 1	45
2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU	47
2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare	47
2.2. Caracteristica generală a loturilor de studiu	51
2.3. Metode de cercetare, diagnostic și tratament ale amigdalitei cronice	52
2.4. Metode de procesare statistică a rezultatelor	58
2.5. Concluzii la capitolul 2	60
3. PARTICULARITĂȚILE EVOLUTIVE, IMUNOGENETICE ȘI DE TRATAMENT ÎN AMIGDALITA CRONICĂ DECOMPENSATĂ CU SINDROM ARTICULAR	61
3.1. Tabloul clinic și eficiența tratamentului conservativ ale amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular	61
3.2. Tabloul clinic și eficiența tratamentului chirurgical ale amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular	80
3.3. Estimarea comparativă a metodelor de tratament ale amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular	96
3.4. Particularitățile imunogenetice în evoluția și eficiența tratamentului amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular	99
3.5. Avantajele și impactul diferitor metode de tratament în funcție de particularitățile imunogenetice ale pacienților cu amigdalită cronică decompensată și sindrom articular	102
3.6. Concluzii la capitolul 3	125
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	126
BIBLIOGRAFIE	129
ANEXE	144
Anexa 1. Fișa de evaluare a pacientului	144
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	151
CV-ul AUTORULUI	152

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 6 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 patogeneza, 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 patogenic, formează 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 источников 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 6 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, Chişinău, 2016

The structure of the thesis: The work is presented on 126 pages of printed text and consists of the introduction, 3 chapters, general conclusions, practical 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 6 works published in reviewed editions.

Keywords: chronic decompensated 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 the obvious results in the area of correlation between CA and human leukocyte antigens (HLA) have been received. More than that, unique biochemical characteristics of each human individual are determined by genetic polymorphism, biochemical diversity at the individual level, updating and identification of the new HLA alleles. Therefore, personal HLA genotyping is complicated and 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 the correlation between local immune disorders and systemic immune processes, as well as local immune disorders and the immune reaction in a zone of an isolated inflammatory process is up to date and important. These results complete the opinion about pathogenesis of CA, give arguments for the necessity and define pathogenic treatment, contribute to a fair prognosis. During the study 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 that 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 of the study. Immune-genetic peculiarities (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 study of 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 the treatment process of Otorhinolaryngology Department of the Republican Clinical Hospital in Chisinau.

LISTA ABREVIERILOR

AC	-	amigdalită cronică
ACD	-	amigdalită cronică decompensată
ACR	-	afecțiuni cardiace reumatismale
AHA	-	American Heart Association
anti-DNB	-	anti-deoxiribonucleaza B
AR	-	amigdalită recurentă
ARPS	-	artrită reactivă poststreptococică
ASLO	-	antistreptolizina O
CIC	-	complexe imune circulante
CMH	-	complex major de histocompatibilitate
ECG	-	electrocardiograma
EcoCG	-	ecocardiografia
FRA	-	febră reumatică acută
HA	-	hipertrofie amigdaliană
HLA	-	human leucocyte antigen (antigen leucocitar uman)
IP USMF	-	Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
OMS	-	Organizația Mondială a Sănătății
ORL	-	otorinolaringologie
PCR	-	proteina C reactivă
SGA	-	streptococ din grupul A
SVA	-	scala vizuală analogică
SβHA	-	streptococ β-hemolitic din grupul A
USG	-	ultrasonografia
VR	-	valvulopatii reumatismale
VSH	-	viteza de sedimentare a hematiilor
WHO	-	World Health Organization (Organizația Mondială a Sănătății)

INTRODUCERE

Actualitatea 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, 3, 12, 62].

Inflamația cronică a amigdalelor palatine constituie una dintre cele mai frecvente afecțiuni ORL. Circa 10-50% din populație acuză AC [3, 12]. Printre pacienții adulți (≥ 18 ani), frecvența AC și/sau adenoiditei este de 2 ori mai mare la femei, comparativ cu bărbații [57]. Prevalența AR reprezintă 11,7% și se deosebește semnificativ între persoanele de sex feminin (14,1%) și masculin (8,8%) [135].

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 [6, 7].

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, 2].

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 [3, 12, 62, 71]. Complicațiile infecției cu S β HA 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 S β HA. Complicațiile supurative includ abcese periamigdalene, abcese retrofaringiene, adenite/abcese cervicale, mastoidite, pneumonii, artrite, osteomielite, erizipel, sepsis puerperal, septicemie, meningită [8, 29, 41, 47, 101].

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 [3, 12].

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 [33].

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 [33, 56, 165]. 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 [62, 126].

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 [105, 116, 153].

Funcția primară a CMH este de a permite sistemului imunitar identificarea și eliminarea agenților patogeni infecțioși [116]. 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 agenții chimici; după modificarea biochimică printr-un proces mutațional [79, 105, 116, 187, 204].

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 [105, 116, 153].

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 [79, 105, 116, 153, 204]. 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 [116, 153].

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 [72, 73, 82, 103, 144, 154].

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 predispuse la diferite boli [26, 106, 135, 202, 204].

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.

Inovația științifică a rezultatelor obținute.

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

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

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a studiului.

1. Au fost estimate rezultatele cercetărilor clinico-paraclinice ale pacienților cu ACD cu sindrom articular.
2. S-au determinat particularitățile imunogenetice (antigenii HLA clasa IA, IB) și impactului lor asupra evoluției ACD și sindrom articular cu aprecierea indicilor de corelație cu statusul clinico-paraclinic.
3. S-au valorificat indicațiile tratamentului conservativ și chirurgical în baza indicilor clinico-paraclinici și statusului imunogenetic (antigenii HLA clasa IA, IB) la pacienții cu ACD și sindrom articular.
4. S-au apreciat în dinamică evoluția manifestărilor sindromului articular la pacienții cu ACD supuși tratamentului conservativ și chirurgical cu elaborarea indicatorilor de prognostic favorabil.

Aprobarea rezultatelor tezei. Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor foruri științifice naționale și internaționale:

- Conferința a VIII-a națională ORL cu participarea internațională ”Actualități în Otologie și Rinologie”, 18-20 septembrie 2008, Chișinău, Republica Moldova.
- The XXX-th Balkan medical week. The first congress of emergency medicine of the Republic of Moldova „Modern Approaches in medico-surgical emergencies”, september 2008, Chișinău, Republica Moldova.
- XI з'їзд оториноларингологів України, 17-19 май 2010, г. Судак, Украина.

Teza a fost discutată și aprobată la Ședința Catedrei Otorinolaringologie a USMF „Nicolae Testemițanu” din 10.02.2016 (proces verbal nr. 3) și la Ședința Seminarului Științific de profil Otorinolaringologie din 06.04.2016 (proces verbal nr. 8).

Sumarul compartimentelor tezei. Lucrarea este expusă pe 126 pagini de text imprimat, include 29 de figuri, 8 tabele, 5 formule și 1 anexă, constă din introducere, 3 capitole, concluzii generale, recomandări practice, rezumat în limbile română, rusă, engleză și indice bibliografic cu 217 de referințe. La subiectul tezei au fost publicate 8 lucrări științifice, inclusiv 3 publicații fără coautori și 6 publicații în ediții recenzate.

În *introducere* este argumentată actualitatea temei de cercetare, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, inovația științifică a rezultatelor obținute, semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.

Mai mulți cercetători au încercat să stabilească predispoziția genetică și răspunsurile imunitare de protecție pentru ARPS și FRA. 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.

Problema științifică soluționată în teză constă în faptul că determinantele antigenice HLA clasa I (A și B) au impact asupra tabloului clinic, evoluției și tacticii de tratament la pacienții cu ACD cu sindrom articular.

În *capitolul 1* sunt relatate informații din literatura de specialitate cu referire la etiopatogenie, metodele de diagnostic și tratament a AC.

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). Leziunea determină numeroase complicații locale și/sau la distanță. Semnele 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 maladei.

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.

În *capitolul 2* sunt descrise metodologia de cercetare, metodele de cercetare, de examinare și de tratament a loturilor de studiu și metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute.

Studiul a inclus 101 pacienți adulți consecutivi în vârstă de 18-50 de ani, diagnosticați clinic și instrumental cu ACD: 50 de pacienți au administrat tratament conservativ și 51 de pacienți au fost tratați chirurgical.

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. 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 ($p > 0,05$).

În funcție de sindromul articular, pacienții din loturile de studiu au fost repartizați în modul următor. În lotul de tratament conservativ pacienții prezentau statistic semnificativ mai frecvent ARPS: 44 (88,0%) de cazuri în lotul de tratament conservativ și 32 (62,7%) de cazuri în lotul de tratament chirurgical ($p < 0,01$), iar în lotul de tratament chirurgical - statistic semnificativ mai frecvent FRA: 6 (12,0%) cazuri în lotul de tratament conservativ și 19 (37,3%) cazuri în lotul de tratament chirurgical ($p < 0,01$).

Prelucrarea statistică a datelor primare a fost efectuată cu ajutorul programului SPSS versiunea 21.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, 2012) la calculatorul personal prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Am utilizat proceduri statistice descriptive (tabele de frecvențe, grafice, indicatori numerici - valoarea cea mai mică, valoarea cea mai mare, media etc.) și inferențiale (estimarea caracteristicilor unei populații și testarea ipotezelor statistice). Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat criteriul t-Student. Dinamica parametrilor de grup s-a evaluat prin criteriul t de selecții coerente. Datele tabelor de contingență au fost analizate prin metoda statisticii variaționale (χ^2). Statistic semnificative am considerat diferențele, când valoarea bilaterală $P < 0,05$.

În *capitolul 3* este analizat detaliat tabloul clinic și eficiența tratamentului conservativ și tratamentului chirurgical al ACD cu sindrom articular, sunt estimate comparativ aceste metode

de tratament, sunt evaluate particularitățile imunogenetice în evoluția și eficiența tratamentului ACD cu sindrom articular.

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 ACD cu sindrom articular și o dinamică pozitivă mai accentuată la pacienții din grupul de tratament chirurgical.

La vizita primară, valorile medii ale scorului scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare, conform aprecierii globale de către pacient și de către medic, frecvența antecedentelor de recidive anuale, valorile medii ale diametrului telesistolic al ventriculului stâng ASLO și PCR au fost statistic semnificativ mai mari 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, comparativ cu pacienții din lotul de tratament chirurgical (54,0% și 31,4%, respectiv; $p < 0,05$), iar afectarea oligoarticulară - statistic semnificativ mai frecvent la pacienții din lotul de tratament chirurgical (58,8% și 34,0%, respectiv; $p < 0,05$).

În ambele loturi de studiu după tratament a fost relevată o reducere semnificativă a frecvenței acuzelor, totuși la vizita a treia rata disconfortului/durerilor în gât și rata durerilor articulare erau statistic semnificativ mai mici în lotul pacienților cu tratament chirurgical.

Concomitent cu tendința de reducere în dinamică a valorilor medii ale ASLO și PCR, doar 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.

La pacienții cu ACD cu sindrom articular 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-A11 – 18,8%) și HLA din clasa B (HLA-B35 – 31,7%, HLA-B44 – 17,8%, HLA-BY – 14,9%, HLA-B18 – 12,9%). Diferențe semnificativ statistice între loturile de studiu s-au constatat doar 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, $p < 0,05$).

În studiu au fost analizate sinteza rezultatelor obținute, avantajele și impactul diferitor metode de tratament.

Valoarea medie a diametrului telesistolic al ventriculului stâng la vizita primară și la vizita a treia erau statistic semnificativ mai mari în lotul de tratament chirurgical, iar frecvența

insuficienței valvei mitrale la vizita primară - statistic semnificativ mai mică în lotul de tratament chirurgical. În pofida acestui fapt, valorile medii ale parametrilor ecocardiografici nu s-au modificat semnificativ în dinamică în ambele loturi de studiu.

Analiza bacteriologică a frotiului amigdalian 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.

Realizarea cercetărilor și analiza rezultatelor obținute în cadrul tezei sunt formulate în 8 concluzii generale și 3 recomandări practice.

Compartimentul final al tezei include bibliografia cu 217 referințe, o anexă, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul autorului.

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

1.1. Considerații anatomo-fiziologice ale amigdalelor

Amigdalele palatine sunt structuri pereche, localizate pe peretele lateral al orofaringelui, în interiorul unei cavități (fose), între mușchiul palato-glos (anterior) și mușchiul palato-faringian (posterior) - pilierii amigdalieni, care pot fi vizualizați la examenul obiectiv (figura 1.1). În cursul amigdalectomiei, mușchiul constrictor superior este expus și se consideră a fi responsabil de majoritatea durerilor postoperatorii, asociate cu această procedură chirurgicală. Senzația dureroasă a amigdalelor este realizată predominant de nervul glosofaringian și este suplimentată de otalgie [8, 47, 159].



Figura 1.1. Localizarea anatomică a amigdalelor palatine

Amigdalele nu au limfatice aferente și, în consecință, nu funcționează ca ganglionii limfatici. Histologic, amigdalele au 10-30 de lacune sau cripte, care sunt prevăzute cu un epiteliu scuamos specializat în crearea și dezvoltarea mecanismului de apărare imun. Antigenele, care sunt inhalate sau ingerate, trec prin apropiere și sunt preluate de amigdale. În acest mod, amigdalele acționează ca un „radar imunologic“ și ca un „loc“ de prezentare a antigenelor. Lanțurile ganglionare limfatice jugulare și cervicale profunde sunt o sursă predominantă a drenajului limfatic al amigdalelor, situație care determină ca infecția amigdalelor să se asocieze cu prezența adenopatiilor cervicale [8, 16, 159].

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. În celulele amigdalelor se dezvoltă atât limfocitele de tip T - timus dependente, cât și de tip B - producătoare de anticorpi. Tot aici se produc toate imunoglobulinele studiate până în prezent (A, M, G, E și D) și extrem de importante în asigurarea imunității organismului; interferonul și lizozimul (mai activ decât lizozimul produs în alte regiuni și țesuturi ale organismului), precum și multe alte substanțe și lichide biologice active, care deocamdată rămân neidentificate [16, 20, 159, 182, 215].

Amigdalele palatine formează prima barieră împotriva infecțiilor de la nivelul cailor respiratorii superioare. Dacă numărul agenților patogeni nu este mare, macrofagii îi pot nimici și aceștia nu pătrund mai adânc în organism. În cazul unui număr mare de germeni cu proprietăți patologice pronunțate, în procesul imunitar se includ T-limfocitele (T-helperii, T-chilerii și T-supresorii - răspuns imun celular) și, în cele din urmă, limfocitele B, care încep să producă anticorpi contra acestor microbi (răspuns imun umoral) [20, 159, 182].

Factorii imunitari nespecifici au un rol important în răspunsul imun în AC la copii, iar la adulți rolul principal este deținut de răspunsul imun specific [66]. AR pot semnificativ schimba competența imunologică a amigdalelor palatine. Cu toate acestea, activitate imunologică considerabilă persistă în amigdalele bolnave, astfel încât doar schimbările funcționale nu pot justifica îndepărtarea chirurgicală a acestor organe [182].

Așadar, pentru realizarea unui răspuns imunologic deplin sunt necesari macrofagi, limfocite T și limfocite B. Uneori acest mecanism este dereglat, fie din cauza unei infecții virotice ori banale, fie din cauza radiației ori terapiei cu hormoni, care induc imunodeficiență secundară [20, 182].

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

Definiție. 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). Afecțiunea determină numeroase complicații locale și/sau la distanță [1, 3, 12, 62].

AC este definită ca o inflamație cronică a amigdalelor cu dureri în gât de cel puțin 3 luni, în pofida tratamentului medical adecvat, inclusiv cu antibiotice. AR este definită ca trei sau mai multe episoade anuale de amigdalită acută în pofida tratamentului medical adecvat [35].

Epidemiologie. AC este cea mai frecventă afecțiune a capului și gâtului, cu o varietate de bacterii și virusuri ca factori etiologici, care apare predominant în copilărie, dar poate fi întâlnită la adolescenți și la adulții tineri [118].

Hiperplazia amigdaliană este cea mai frecventă în rândul copiilor mai mici de 10 ani, abcesele periamigdalene - în rândul copiilor de 10-19 ani și AC - în rândul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 20 și 29 de ani. Prin urmare, concomitent cu vârsta se reduce frecvența hiperplaziei amigdalene și crește rata de pacienți cu AC [152].

Incidența anuală a amigdalitei cronice printre copii reprezintă $1,1 \pm 0,1\%$. Dintre acestea, $64,6 \pm 2,0\%$ au fost diagnosticați cu amigdalită acută și $35,4 \pm 2,0\%$ cu amigdalită cronică [71]. Prevalența AR reprezintă $11,7\%$ și se deosebește semnificativ între persoanele de sex feminin ($14,1\%$) și masculin ($8,8\%$) [135]. Printre pacienții adulți (≥ 18 ani), frecvența AC și/sau adenoiditei este de 2 ori mai mare la femei, comparativ cu bărbații [57].

Etiologie. Cauzele care favorizează dezvoltarea AC sunt multiple și diverse [1, 3, 12, 33]:

- 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 anatomico-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.) [33].
- Diverși agenți infecțioși: microbieni (streptococi, stafilococi, pneumococi, anaerobi), viruși, hlamidii, ciuperci etc., care favorizează dezvoltarea AC.
- Imaturitatea imunității.
- Predispoziția ereditară [135].
- Bolile infectocontagioase și hematologice.

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 [8, 41, 118]. SβHA (Streptococcus pyogenes) sunt bacterii gram-pozitive, cel mai intens studiate, care apar în lanțuri și perechi, demonstrează beta hemoliză pe agar de sânge și sunt principalii agenți etiopatogenici în AC [41, 63, 110, 179]. În ultimele 2-3 decenii, la nivel global a crescut semnificativ și frecvența altor infecții severe, determinate de Streptococcus pyogenes (bacteriemie, celulită, sepsis puerperal, meningită, pneumonie, fasciită necrozantă, sindromul de soc toxic streptococic), cu un exces clar printre persoanele tinere de sex masculin [143, 179]. Sunt cazuri de afectare concomitentă cu SβHA și virusuri [42]. Rata de izolare a patogenicilor non-SβHA este mai mare la adulți [41].

SβHA este cel mai frecvent agent patogen dintre SGA și poate determina infecții la nivelul căilor respiratorii superioare și la nivelul pielii. SβHA sunt înarmați cu mai mulți factori de virulență - elemente bacteriene care ajută microorganismele să invadeze celulele gazdă: structurile superficiale includ o familie (peste 100 de serotipuri distincte) de proteine M (adesea divizate în serotipuri reumatogene și non-reumatogene sau nefritogene) pentru a inhiba fagocitoza, capsula de acid hialuronic pentru a se eluda sistemului imun și a evita fagocitoza, streptokinaza, streptodornaza, hialuronidaza și streptolizina pentru a invada celulele, exotoxinele (A, B, C, pirogenice) care determină eritemul și șocul toxic sistemic. Serotipurile reumatogene sunt, de obicei, puternic încapsulate și formează colonii mari, mucoide, care sunt bogate în M-proteină. Aceste caracteristici sporesc capacitatea bacteriilor de a adera la țesut și a rezista la fagocitoză [58, 61, 89, 102, 140, 216]. Peste 95% din infecțiile streptococice la om sunt cauzate de SGA [56, 81].

SGA sunt extrem de transmisibili și se răspândesc rapid în familii și comunități [213]. Multe persoane sunt purtătoare de SGA, fără semne de boală, și au fost izolați din frotiurile superficiale faringiene la 5,0-15,4% copii sănătoși în vârstă de 5-15 ani [86, 110, 149, 161]. Însă, acești agenți patogeni sunt, de obicei, prezenți în număr mic și pot fi dificil de izolat printr-o singură cultură faringiană. Din aceste motive, culturile faringiene sunt mai puțin satisfăcătoare, decât testele la anticorpi care confirmă infecția streptococică recentă [119].

Dintre toate microorganismele, cea mai mare importanță se atribuie SβHA (15-55,5% cazuri), urmat de Staphylococcus aureus [8, 29, 134, 200]. Mai rar amigdalita este provocată de streptococii grupei C și G, Arcanobacterium haemolyticum, Neisseria gonorrhoeae, Corynebacterium diphtheriae, anaerobi și spirochete (angina Simanovschi-Plaut-Vincent), și foarte rar de micoplasme și hlamidii [8, 200].

În ultimii ani, Staphylococcus aureus este principalul agent patogen responsabil pentru AC [95]. În AC 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 [95, 133, 166]. Conform datelor altui studiu,

Staphylococcus aureus (30,3%), *Haemophilus influenzae* (15,5%) și *Streptococcus pyogenes* (14,4%) au fost cel mai frecvent izolate din AC [118].

Cele mai frecvente bacterii în AR sunt *Haemophilus influenzae*, urmată de *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pyogenes* [141], α -*Streptococcus*, urmat de *Staphylococcus aureus*, S β HA și *Haemophilus influenzae*. În alte studii, cel mai frecvent agent patogen în AR și HA obstructivă a fost *Haemophilus influenzae*. *Staphylococcus aureus* este mai frecvent depistat în AR, iar *Streptococcus pyogenes* - în HA obstructivă [129].

Prin urmare, rolul *Streptococcus pyogenes*, necontestat în amigdalită, trebuie, probabil, reevaluat în AC, AR și/sau HA [141].

O singură cultură faringiană are o sensibilitate de 90-95% pentru detectarea S β HA din faringe [41, 101]. Savanții consideră că frotiul faringian superficial de rutină are un grad ridicat de fiabilitate, este un adjuvant util pentru suplimentarea diagnosticului clinic și poate fi util pentru luarea deciziilor [174]. Unele studii au constatat că cultura frotiului faringian superficial de rutină, obținut cu un tampon, pentru diagnosticarea exactă a florei bacteriene la pacienții cu AC nu este nici sigur și nici valabil [95, 134]. Doar 11-25% dintre pacienți au culturi faringiene pozitive la momentul diagnosticului FRA [44, 101, 196]. Implicațiile clinice ale acestei investigații, care este încă foarte populară și rămâne ”standardul de aur” pentru diagnosticul SGA, este discutată în continuare [44, 56, 101, 134, 174, 196].

Afecțiunea amigdaliană este cauzată mai mult de bacteriile din nucleul amigdalian, decât de bacteriile identificate pe suprafața acestora [129, 133, 148]. Există o discrepanță marcată în flora patogenă superficială și flora patogenă intratisulară în AC, însă nu este diferență semnificativă între profilul bacteriilor (aerobe și anaerobe) în speciimenele intratisulare de la pacienții cu AR acută și amigdale normale [134].

Prin urmare, determinarea florei de la suprafața amigdaliană nu prezice fiabil și nu este utilă în estimarea agenților patogeni de bază [129, 133, 148]. Spre deosebire de frotiul amigdalian superficial, culturile amigdalienne intratisulare (din nucleul amigdalian) oferă o imagine reprezentativă a conținutului bacterian la pacienții cu AR. Din nucleul amigdalian au fost izolate 59-74% din bacteriile patogene, comparativ cu 41-48% din frotiul superficial. *Streptococcus pyogenes* a fost izolat doar din nucleul amigdalian [115].

În baza unei analize retrospective, pe un lot din 824 de pacienți care au suferit o amigdalectomie pentru tratamentul AR sau HA au fost obținute următoarele rezultate. În nucleul amigdalian la pacienții cu AR, *Staphylococcus aureus* era cel mai frecvent agent patogen (30,3%), urmat de *Haemophilus influenzae* (15,5%) și S β HA (14,4%). În HA, *Haemophilus influenzae* era cel mai frecvent agent patogen (31,4%), urmat de *Streptococcus pyogenes* (24,2%), *Streptococcus aureus* (22,9%) și *Streptococcus pneumoniae* (12,6%) [117].

Determinarea bacteriologică intratisulară este importantă din câteva motive: imposibilitatea eradicării agenților patogeni plasați intratisular, fie că este vorba de selectarea inadecvată a antibioticelor sau de penetrarea insuficientă a antibioticelor în țesut, contribuția la persistența infecției intratisular sau reinfectarea superficială, sterilizată inițial. În plus, multe tulpini de bacterii pot produce β -lactamază și sunt, prin urmare, capabile de a inactiva enzimatic penicilina [95, 134].

Patogenie. Patogenia AC este complexă și diversă. 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 [33].

Clasificarea AC. Astăzi nu există o clasificare a AC unanim acceptată de specialiștii în domeniu. Au fost propuse mai multe clasificări ale AC, însă acestea nu puteau fi utilizate de ORL din motivul că explicau diferit atât mecanismul de dezvoltare, cât și simptomatologia afecțiunii, ceea ce făcea dificil prescrierea tratamentului. Pentru a exclude aceste inconveniente, la congresul al VII-lea al ORL din fosta URSS [15] a fost unanim acceptată clasificarea AC propusă de academicianul Солдатов И.Б. Această clasificare include AC specifică (tuberculoasă, sifilitică și scleromatoasă) și AC nespecifică cu cele două forme: compensată și decompensată. La baza acestor două forme de AC nespecifică stau starea mecanismelor de apărare ale organismului (locale și generale). La persoanele cu imunitate normală, procesul inflamator cronic din amigdalele palatine nu se răspândește în vecinătate (nu se dezvoltă periamigdalită, angină recurentă etc.) și la distanță (lipsesc FRA, nefrita, tireotxicoza etc.). Reieșind din clasificarea propusă de Солдатов И.Б., bolnavii, care suferă de AC nespecifică forma compensată, se tratează conservator, iar pacienții cu forma decompensată sunt supuși intervenției chirurgicale. Experiența clinică demonstrează unele dificultăți și în utilizarea acestei clasificări. Astfel, bolnavii cu AC nespecifică forma decompensată nu doresc intervenție chirurgicală din cauze obiective și subiective sau prezintă contraindicații (relative și/sau absolute) pentru operație și deci, trebuie tratați conservator. În cazul bolnavilor cu AC nespecifică forma compensată, stâlpii amigdalieni pot acoperi orificiile lacunelor cu puroi, făcând imposibilă spălarea lor. Uneori după amigdalotomie se constată închiderea lacunelor. Practica demonstrează că amigdalele ascunse după arcurile palato-glos și palato-faringian, amigdalele cu microchisturi și abcese reci, de asemenea, necesită un tratament chirurgical, contrar prevederii clasificării după Солдатов И.Б.

Așadar, clasificarea propusă de Солдатов И.Б. a necesitat o îmbunătățire, fapt condiționat de mai mulți factori (anatomici, imunobiologici, social-medicali etc.). Profesorul V. Popa în 1984 a propus următoarea clasificare a AC nespecifice în funcție de mai multe criterii [14]:

I. Imunobiologic:

- 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 ACD.
- c) AC nespecifică, forma decompensată. Tratament chirurgical.

II. Anatomic:

- a) AC compensată. Poate fi efectuat lavajul cu evacuarea conținutului lacunelor amigdaliene. Tratament conservator.
- b) AC compensată. Lacunele sunt cicatrizate sau lipsesc. Tratament chirurgical.

III. În funcție de caracterul complicațiilor generate de AC forma decompensată.

IV. Etiopatogenic și clinic [3, 12]:

- a) AC compensată decurge fără dereglarea funcțiilor de apărare ale organismului (locale și generale), procesul inflamator se limitează numai la nivelul amigdalei afectate și nu sunt prezente complicații sau angine în anamneză.
- b) ACD - AR cu ≥ 3 acutizări infecțioase pe an în ultimii 3 ani sau ≥ 5 episoade infecțioase fiecare din ultimii 2 ani sau 7 acutizări în ultimul an, fără efectul tratamentului conservator; absces periamigdalian acut sau recurent; complicații la distanță (FRA, glomerulonefrită, septicemie) [3, 8, 12, 215].

V. După volumul amigdalelor palatine:

- a) Atrofiate.
- b) Normotrofice.
- c) Hipertrofice.

VI. După conținutul lacunelor:

- a) Purulent.
- b) Cazeos.

Folosind aceste criterii de clasificare a AC, medicul ORL mai ușor și mai corect va stabili diagnosticul și va selecta tactica de tratament.

Diagnostic (tablou clinic, investigații paraclinice). 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 [33, 56, 165].

Conform rezultatelor unui studiu, resturi în criptele amigdalene (61,7%), eritem (59,3%) și hipertrofia faringiană (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 [172].

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. Obiectiv la bolnavii cu AC se atestă mai multe simptome: simptomul Gize (hiperemie a marginilor libere ale stâlpilor amigdaleni, mai ales ai celor anteriori); simptomul Zac (edem al stâlpilor anteriori, cu o predilecție în partea lor superioară); simptomul Preobrajenski (hiperemie, infiltrație și edem al stâlpilor amigdalelor palatine); puroi și/sau mase cazeoase în criptele amigdalene; semne sclerotice (scleroză amigdaliană, obstrucția criptelor amigdalene, țesut cicatricial pe amigdale); suprafața brăzdată a amigdalelor palatine; abcese; chisturi; micropolipi; adenopatie regională; edem, infiltrație 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 ale AC) și a marginilor arcadelor palatine; compartimentarea amigdalelor palatine de către cicatrice și aderențele amigdalene [62, 126].

Deși AC este în continuare cel mai frecvent motiv pentru amigdalectomie, criteriile histopatologice pentru aceasta afecțiune nu au fost bine studiate. Sunt constatate hiperplazie și hipertrofie ale foliculului limfoid cu dezvoltare excesivă a centrului germinal ca o reacție normală la prezența antigenului. În unele cazuri, sunt remarcate microhemoragii și extravazare hematică în interiorul foliculilor, probabil datorită virulenței excesive a agenților patogeni care provoacă leziuni endoteliale. Stroma conjunctivă este bogată în fibre de colagen, în unele cazuri, organizate în fascicule puternice, cu o tendință evidentă de divizare a amigdalelor în lobuli. Studiul imunohistochimic a determinat prezența B limfocitelor în centrul foliculilor limfoizi și T limfocitelor în regiunea corticală a foliculilor, perifolicular și în epiteliul superficial [156, 165].

Sunt descrise trei criterii histopatologice principale, caracteristice și sigure pentru diagnosticarea AC (care lipsesc în amigdalele normale): infiltrație limfocitară ușor-moderată a epiteliului superficial, abcese Ugras și/sau infiltrație limfocitară difuză, ceea ce duce la defecte ale epiteliului superficial [165, 208].

Histologic se constată obstrucționarea lumenului criptei cu resturi celulare și material hialin, îngustarea neregulată și distensia lumenului criptei umplute cu material hialin care conține bacterii [126].

Nu există nici o diferență semnificativă în numărul mediu de foliculi pe câmpul de vizualizare între AR și HA. Cu toate acestea, zona medie a foliculului în HA este semnificativ mai mare decât în AR. HA se caracterizează histologic printr-o extindere de foliculi, comparativ cu AR, indicând hiperplazia celulelor limfoide (celule B, celulele T-helper și celulele T-supresoare) în centrele germinale, fapt care poate explica, de asemenea, diferența în etiologie și/sau mecanismul imun de apărare care stau la baza acestor două stări [165, 217].

Având în vedere incidența scăzută de tumori maligne oculte în lipsa factorilor de risc recunoscuți, examenul histologic de rutină a probelor amigdalectomiate nu este recomandat. Examenul histologic este justificat numai în cazul când pacienții prezintă simptome asociate cu malignitate: asimetrie amigdaliană, antecedente de cancer, masă în gât, consistență sau leziune amigdaliană, pierdere în greutate [175].

The American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery consideră AC:

- o entitate lipsită de răspuns la terapia medicală;
- care se asociază cu halitoză (halenă);
- cu tablou clinic de AR la persoanele purtătoare de SβHA;
- cu absența răspunsului la terapia antimicrobiană adecvată;
- cu indicație de intervenție chirurgicală (amigdalectomie) [8].

Așadar, semnele 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 maladei.

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: analiza generală de sânge, sumarul urinei, electrocardiograma, examenul biochimic al sângelui (bilirubina, alaninaminotransferaza, aspartataminotransferaza, testul cu timol), probele inflamatorii (fibrinogen, PCR, 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 [3, 12, 41, 63, 109, 200].

Investigațiile de laborator determină valori crescute ale reactanților de fază acută (VSH, PCR, uneori leucocitoză, anemie) [44, 196, 191, 203, 213]. Fundamentarea infecției

streptococice recente trebuie să se bazeze pe schimbarea titrului ASLO peste 2-4 săptămâni. ASLO este produsă de SGA, dar și de streptococii din grupele C și G [67, 81, 131, 209].

Există mai mulți anticorpi antistreptococici care pot fi analizați și care pot ajuta în diferențierea AC cauzate de SβHA de cele de origine virală. Cei mai frecvent disponibili sunt titrele ASLO, anti-DNB și antihiialuronidazei [13, 39 63, 111, 140, 203]. Titrul ASLO începe să crească aproximativ peste 1 săptămână cu vârful la 3-6 săptămâni după infecția inițială cu SGA. Titrul anti-DNB începe să crească de la 1-2 săptămâni cu maximumul la 6-8 săptămâni de la infecție. Titrele crescute pentru ambele teste pot persista mai multe luni sau chiar ani după infecția cu SGA. Valorile patologice ale ASLO au variat în limitele 300-800 UI/ml și pentru anti-DNB - 200-800 UI/ml [209]. Titrele crescute sau în creștere de ASLO (>200 unități Todd) [114, 196, 203, 207]. Aproximativ 60-80% din populația sănătoasă din țările în curs de dezvoltare pot prezenta titre ASLO ridicate (>300 UI/ml la copii) [196].

Datele literaturii de specialitate au sugerat că individual, anti-DNB sau ASLO au o sensibilitate de 70% și specificitate de 86-93%. Evaluarea combinată (ASLO și anti-DNB) a relevat o sensibilitate de 95% și o specificitate de 98% [110, 131].

Testul Rapid de Detectare a Antigenului, introdus în 1980, identifică SβHA prin metode imunologice. În pofida costului mare, acesta oferă un rezultat în câteva ore, chiar și când se face direct pe culturi faringiene [39, 44, 56, 101, 196, 213].

Evoluție și complicații. Consecințele AC sunt multiple și foarte variate ca urmare a mecanismelor complicate de dezvoltare a acestora. Infecția de focar amigdaliană migrează sau poate fi transmisă diverselor organe și sisteme pe cale sangvină, limfatică sau mixtă (septice sau septicopiemie), ceea ce determină răspunsul îndepărtat, precum și modificările la distanță în diverse organe și sisteme prin: acțiunea directă a microbilor cu toată complexitatea lor antigenică și fermentativă, acțiunea directă a diverselor toxine, multitudinea de reflexe nervoase.

Complicațiile AC sunt locale sau perifarngiene (abcese periamigdalene, rinosinuzite, faringite, laringite) și generale (la distanță): respiratorii (traheobronșite, pneumonii), cardiovasculare (cardite), renale (nefrite), artrite, reumatismale, neurologice etc. [3, 8, 12, 62].

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 periamigdalene, abcese retrofaringiene, adenite/abcese cervicale, mastoidite, pneumonii, artrite, osteomielite, erizipel, sepsis puerperal, septicemie, meningită [8, 41, 47, 101].

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 [25].

Pacienții cu FRA și artrită atipică sunt diagnosticați frecvent. Printre 109 pacienți cu FRA, artrita atipică a fost constatată în 47% din cazuri, în 60% din cazurile cu artrită atipică simptomele FRA au persistat peste 4 săptămâni, în 10,9% din cazuri nu a răspuns la terapia cu salicilați, iar în 3,3% din cazuri artrita a fost monoarticulară. În 91% din aceste episoade de artrită atipică, pacienții au îndeplinit mai mult de un criteriu major ale FRA (cardită și/sau coree) [171].

ARPS este o afecțiune eterogenă, cu prezentare diferită, comparativ cu FRA și artrita reactivă cu asocierea antigenului HLA-B27, o sursă de multiple dezbateri în reumatologie și cardiologie [83, 145, 157]. Cele mai multe informații despre ARPS se bazează pe rapoarte de caz sau serii mici de pacienți, astfel frecvența leziunii și a complicațiilor sale potențiale cardiace poate să fie subestimată sau supraestimată [83, 157]. Nu există un consens în ceea ce privește definiția ARPS, relația acesteia cu FRA, diagnosticul, prognosticul și tratamentul adecvat al ARPS [83, 111, 157, 199, 207].

ARPS este un sindrom clinic fără criterii de diagnostic și recomandări de tratament clare [181]. 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 [32, 110, 181, 209, 213]. Deși au fost propuse și alte definiții, pentru persoanele adulte această definiție este cea mai acceptată și utilizată [32].

Studiile realizate atât printre copii, cât și printre adulți au postulat relația dintre amigdalitele streptococice și ARPS [19, 67, 132]. Conform datelor unor studii, ARPS apare mai frecvent la adulții tineri [31]. Artrita recurentă, severă și prelungită sunt caracteristicile importante ale ARPS la adult [67, 199].

Există doar câteva prezentări de cazuri izolate care descriu ARPS la adulți și una dintre cele mai mari serii a raportat 23 de pacienți. Această leziune la adulți diferă de cea pediatrică prin mai multe aspecte: (1) nici unul dintre pacienți nu a avut anterior FRA, (2) cei mai mulți

pacienți au răspuns bun la antiinflamatoarele non-steroidiene cu recuperare completă după 1-20 de săptămâni și (3) incidența carditei este zero [140].

ARPS nu apare rar și reprezintă 3,7%, iar FRA - 1,8% din copiii cu probleme reumatologice, examinați pe parcursul a doi ani. Posibil, identificarea acestor pacienți a fost îmbunătățită prin performanța de rutină a testelor de laborator la anticorpi streptococici la pacienții cu tablou clinic corespunzător artritei reactive [19].

Estimarea ratei anuale de incidență a ARPS la adulții din Olanda a fost de 1,26-2,0 cazuri la 100.000 de populație, inclusiv 0,70 cazuri la 100.000 de populație au fost determinate de SGA [102, 112].

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 [102, 111, 145, 209, 212].

Clasic, artrita secundară faringitei cu SGA este atribuită FRA. Deosebiri între FRA și ARPS pot exista genetic, la nivel de hiperreactivitate umorală, și la nivelul caracteristicilor clinice [19, 67, 113].

Unii savanți consideră ARPS ca parte a FRA [53, 207, 209]. Alți savanți, de asemenea, sugerează că ARPS poate fi o formă limitată de FRA, deși nu se îndeplinesc criteriile Jones, iar utilizarea profilactică a antibioticelor pentru prevenirea dezvoltării ulterioare a FRA și carditei trebuie revizuită [32].

În mai multe studii, doar până la 6-10% din pacienții cu ARPS au dezvoltat VR mitrală și/sau cardită [25, 108, 188]. În mare parte acești pacienți sunt copii și incidența VR mitrale și/sau carditei scade cu vârsta [145]. Având în vedere incidența redusă a carditei la pacienții cu ARPS, unii savanți recomandă profilaxie antistreptococică de la 1 la 5 ani sau până la vârsta de 21 de ani [25].

Mai multe studii [19, 32, 34, 102, 114, 191], având în vedere absența sau riscul redus de dezvoltare a carditei la adulți, au subliniat caracterul distinct, diferențele în evoluția și manifestările ARPS, comparativ cu artrita din FRA. ARPS este o entitate separată de FRA, în care implicarea cardiacă nu are loc [32, 102, 108], cu toate că pacienții trebuie să fie atent monitorizați mai mulți ani după diagnosticul inițial [108].

În cazul în care ARPS se consideră o entitate distinctă, cu prevalență scăzută a carditei, profilaxia secundară cu antibiotice rămâne controversată și discutabilă. Recomandările pentru profilaxia cu antibiotice în FRA sunt incontestabile, dar nu este clar dacă tratamentul profilactic cu penicilină este necesar în ARPS. Unii savanți nu au constatat dovezi care să susțină utilizarea îndelungată de rutină a antibioticelor în scop profilactic, consideră că nu este justificată și nu este

recomandată la pacienții adulți cu ARPS [34, 102, 108, 209]. Alți savanți sugerează că VR în asociere cu ARPS reprezintă FRA. Adică o parte din pacienții cu ARPS fac parte din spectrul FRA, au risc de dezvoltare a carditei reumatismale și li se recomandă administrarea tratamentului cu penicilină în scop profilactic [19, 25, 53].

Unii savanți recomandă profilaxie cu antibiotice pe termen lung doar următorilor pacienților adulți cu ARPS: cu incompetența valvei mitrale sau aortice, cu un singur simptom sever extra-articular, cu 2 sau mai multe atacuri ale artritei reactive sau cu o rudă de gradul întâi cu antecedente de FRA [67, 140]. Alți autori au sugerat o perioadă de 2 ani (în loc de 5 ani) de profilaxie lunară cu penicilină (benzilpenicilină 1,2 milioane de unități), sigură pentru a preveni complicațiile cardiace la pacienții adulți cu ARPS [114, 122, 140].

Deși diferite criterii au fost propuse pentru delimitarea ARPS de FRA, nici unul nu a fost validat [28, 48, 139]. În 1987, Denny F.W. a emis ipoteza că ”un pacient, a cărui artrită nu răspunde la acidul acetilsalicilic în termen de 3 zile, probabil, nu are FRA” [69]. Absența carditei în ARPS rămâne principalul punct distinctiv între FRA și ARPS [108].

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) [67, 84, 111, 188, 199, 212].

Următoarele criterii clinice și serologice de diagnostic pentru ARPS au fost propuse în 1997 de Ayoub E. și Ahmed S. [25, 188, 199, 203, 212, 213]: (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 [19, 32, 54, 209].

În baza similitudinii și diferențelor de prezentare clinică și evoluție a bolii, FRA și ARPS sunt entități distincte. Ambele leziuni se dezvoltă după o faringită cu SGA, prezintă febră și nivele ridicate de PCR și VSH [102, 183]. Pacienții cu ARPS sunt în general mai în vârstă, au un interval mai mic între infecția cu SGA și debutul simptomelor (10 zile, comparativ cu 2-3 săptămâni în FRA), au un răspuns mai puțin eficient la salicilați, decât pacienții cu FRA.

Evoluția FRA se poate complica cu cardită și VR. Studiile ecocardiografice la adulții caucazieni cu ARPS nu au constatat creșterea frecvenței VR. ARPS, comparativ cu FRA, este caracterizată de artrită aditivă, non-migratoare și, frecvent, cronică. Factorii de gazdă, streptococul și răspunsul imun, implicate în dezvoltarea ARPS, sunt explorate mai puțin, comparativ cu dificultățile în FRA [102, 180, 183].

În baza variabilelor clinice și de laborator este posibilă diferențierea FRA de ARPS în peste 80% din cazuri [32].

Persoanele cu rata mai mare a VSH și PCR, durata mai scurtă a simptomelor articulare după tratamentul cu salicilați și fără recidivă după contramandarea salicilaților prezintă mai degrabă FRA, decât ARPS [85].

Cu toate acestea, unii autori au constatat că 25% dintre pacienții cu FRA au avut, de asemenea, o perioadă de latență scurtă (sub 10 zile). Deși artrita simetrică și non-migratoare a fost mai frecventă la pacienții cu ARPS, nu a existat nici o diferență semnificativă pentru distribuția afectării monoarticulare, oligoarticulare și poliarticulare între pacienții cu ARPS și FRA. Frecvența afectării articulațiilor mici și articulației coxofemorale a fost similară între grupurile de pacienți. Absența efectului tratamentului cu salicilați în termen de 72 de ore a fost mai frecventă la pacienții cu ARPS. Cu toate acestea, o parte substanțială a pacienților cu FRA (45%), de asemenea, nu au avut nici un răspuns la tratamentul cu salicilați. Din momentul ce există o suprapunere considerabilă a simptomelor, semnelor și caracteristicilor de laborator în ARPS și FRA, este dificil de a trasa o linie între aceste două entități [207].

Mai mult, incidența mare în antecedente a FRA (32%) în familiile pacienților cu ARPS, de asemenea, confirmă originea patogenică comună pentru aceste două leziuni [207]. Cu toate acestea, studiul a fost efectuat pe un număr mic de cazuri, care nu permite deducerea unor concluzii concludente [128].

Artrita migratoare, fără alte criterii majore Jones, în cazul prezenței a 2 manifestări minore, ar trebui să fie considerată FRA, mai ales la copii. Deși relația între ARPS și FRA rămâne nerezolvată, pacienții care prezintă criteriile Jones au FRA. Pentru pacienții care nu îndeplinesc criteriile Jones, diagnosticul ARPS trebuie constatat numai după excluderea altor diateze reumatice, cum ar fi boala Lyme și artrita reumatoidă [54].

Pe lângă lipsa carditei în ARPS, pot fi și alte caracteristici clinice, care diferă de cele din FRA. În ARPS, artrita apare predominant la femei, în timp ce în FRA - predomină la bărbați. FRA predomină la copiii cu o medie de vârstă de 12 ani (de la 5 la 20 de ani), iar pacienții cu ARPS sunt, în general, de vârstă mijlocie. Artrita în FRA este de tip migrator la majoritatea (50-100%) pacienților, în timp ce în ARPS este, în principal, de tip non-migrator cu recuperare completă în medie în circa 6 săptămâni [114].

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 [32].

FRA și ARPS sunt diferențiate și clasificate corect, aplicând variabile simple clinice și de laborator [32]. Monitorizarea serologică în ARPS constă din titrarea simultană a anti-DNB și ASLO, clinic importantă pentru a urmări cazurile induse de SGA, în special când culturile faringiene sunt negative [145, 212].

Tratamentul ARPS constă în ameliorarea simptomelor de artrită și eradicarea infecției streptococice prin administrarea antiinflamatoarelor non-steroidiene și antibioticelor [212]. Amigdalectomia precoce este un tratament viabil pentru pacienții cu ARPS după amigdalita streptococică [31]. 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 [25, 83, 111, 188, 191, 203].

Așadar, ARPS se prezintă cu simptome intense și non-proporționale constatărilor obiective la examenul fizic și trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții cu artrită reactivă. Infecția streptococică recentă este confirmată printr-o serie de titrări a ASLO sau printr-o singură măsurare a titrelor anti-DNB. La un procent mic de copii și adolescenți cu ARPS se poate dezvolta FRA, însă astfel de rezultate nu au fost relevate la pacienții adulți cu ARPS. Prin urmare, pentru pacienții adulți cu ARPS nu există dovezi care să susțină utilizarea penicilinei în scop profilactic. AHA recomandă administrarea antibioticelor în scop profilactic secundar o perioadă de până la 1 an de la diagnosticul inițial de ARPS, cu întreruperea ulterioară în absența carditei sau administrarea îndelungată conform recomandărilor pentru FRA în cazul dezvoltării carditei [145, 212].

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 [90, 96, 138, 194, 212].

Actualmente, termenul ”febră reumatismală acută”, dar nu reumatism, este considerat un termen medical mai corect [163].

Există dovezi considerabile pentru o renaștere larg răspândită în incidența FRA în SUA și Europa [44, 56, 63, 67, 84, 170]. În țările Europei de Vest și Americii de Nord, scăderea considerabilă a incidenței și prevalenței FRA pe parcursul secolului al XX-lea [83, 111, 138, 150, 163, 213] este corelată cu substituirea tipurilor reumatogene cu tipuri non-reumatogene în faringoamigdalitele streptococice acute la copii (modificarea tipurilor proteinei M) [56, 160, 189, 203, 213]. Însă, renașterea FRA din anii 1980` a întrerupt temporar scăderea incidenței și prevalenței FRA și sunt constatate cazuri de afectare cardiacă reumatică. Prin urmare, FRA rămâne o problemă de sănătate publică chiar și în țările dezvoltate, îndeosebi printre comunitățile indigene și emigranți [8, 44, 83, 150, 170, 193].

FRA este o afecțiune inflamatorie non-supurativă și multifocală a țesutului conjunctiv, determinată de infecția cu SβHA, cu evoluție acută și numeroase recidive. Maladia poate afecta inima (cardită), articulațiile (artrită), sistemul nervos central (coreea), pielea și zonele subcutanate. Actualmente, este unanim acceptat faptul că FRA apare ca urmare a unui răspuns imun hiperactiv (umoral și/sau celular) a unei persoane sensibile genetic la infecții orofaringiene cu SβHA (la antigenele streptococice) [176]. Teoria mimetismului molecular (mimetismul antigenic) în asociere cu un răspuns anormal imun reprezintă esența relației dintre SβHA și FRA, bazată pe următoarea triadă: SβHA reumatogenic, sensibilitatea genetică și răspunsul imun aberant, anormal al gazdei [24, 26, 74, 87, 123, 168]. Rezultatele unor studii sugerează posibilitatea bacteriei *Streptococcus pyogenes* reumatogene de a se lega de colagen prin intermediul fibronectinei cu formarea complexelor colagen-autoanticorpi reactivi în serul sangvin al pacientului cu FRA, fapt care poate contribui la procesele imunopatologice observate în organismul uman sensibil și constitui baza leziunilor reumatice poststreptococice [70, 96].

Procesul de mimetism molecular începe în timpul infecției cu SGA (diferite serotipuri reumatogene M) și implică prezentarea antigenului și superantigenului SβHA în contextul CMH de celulele prezentatoare de antigen prin intermediul receptorilor celulelor T. Celulele T-helper activează celulele B pentru a stimula producerea anticorpilor împotriva peretelui celular streptococic. Cu toate acestea, anticorpii streptococici recunosc automoleculele din articulații (țesutul sinovial, cartilajul), cord (endocardul, miocardul) și alte țesuturi, ceea ce duce la inflamație, producerea citochinelor inflamatorii, recrutarea neutrofilelor și macrofagelor, care au ca rezultat manifestările clinice ale FRA [27, 64, 68, 75, 90, 91].

Așadar, FRA este o sechelă a SβHA și este principala cauză a ACR în copilărie la nivel mondial. Actualmente, după 50 de ani de investigații intensive, încă nu avem o imagine clară a mecanismelor patogenice implicate în FRA, care rămân multifactoriale. Este clară necesitatea

infecției streptococice faringiene și sensibilitatea genetică, de asemenea, are un rol remarcabil. FRA și ACR sunt un labirint complex de evenimente imunologic complicate, patologice semnificative și clinic devastatoare pentru de pacienți [51, 54, 216]. O explicație cuprinzătoare de ce FRA este asociată doar cu faringita streptococică rămâne evazivă [54].

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 [24, 39, 63, 83, 128, 185].

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 [160, 193, 212]. Incidența globală a FRA la copiii cu vârsta de 5-14 ani este de aproximativ 300-350 mii pe an [56, 150] cu o tendință stabilă de reducere în ultimele decenii [56, 185]. Incidența anuală a primului atac a FRA variază substanțial de la 5-51 de cazuri la 100.000 populație în comunitățile indigene din Noua Zeelandă până la 80-380 de cazuri la 100.000 populație în comunitățile indigene din Australia [51, 61, 136, 155, 168, 203]. Dimpotrivă, incidența anuală a FRA în țările industrializate este mult mai mică - de 2-14 cazuri la 100.000 populație [40, 44, 54, 56, 210]. 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 [44, 50, 54, 56, 58].

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 [56, 60, 150, 212].

În timp ce FRA apare la doar 2-3% persoane după primul episod netratat de infecție streptococică acută [54, 56, 61, 124], incidența FRA la pacienții după recurențele faringitei este în medie de 50% (de la 30% până la 80%) [54, 124]. În pofida acestui fapt, doar 3-6% din persoanele infectate cu SβHA dezvoltă FRA [43, 60, 76, 203] 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 [61, 76, 184, 203, 212, 216].

Așadar, doar o mică parte din persoanele infectate cu SGA reumatogenic dezvoltă o reacție imună anormală cu dezvoltarea FRA. Înțelegerea mecanismelor care stau la baza sensibilității gazdei poate oferi perspective importante în patogeneză, cu elaborarea noilor metode de tratament și profilaxie. Factorii de susceptibilitate, implicați în interacțiunea dintre bacteriile reumatogenice și sistemul imunitar al gazdei, care conduc la un răspuns autoimun aberant controlat genetic și stau la baza imunopatogeniei FRA [43, 88].

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 vârsta de peste 25 de ani [56, 78, 80, 203]. Criteriile pentru diagnosticul FRA au fost elaborate și publicate de Jones T.D. în anul 1944 [44, 54, 56, 138, 194, 213], și până în prezent sunt extrem de importante în diagnosticul, studiul și gestionarea acestei leziuni [56, 69]. Modificările și actualizările ulterioare ale criteriilor FRA, publicate în 1965, 1984, 1992 și 2002, au concretizat și completat manifestările majore, au simplificat manifestările minore, au eliminat ambiguitatea și au detaliat toate criteriile, au subliniat importanța unei infecții streptococice precedente în scopul diagnosticului oportun al atacului inițial, atacului recurent și minimizării supradiagnosticării acestei afecțiuni, îndeosebi în țările cu reducerea incidenței FRA [44, 56, 78, 119, 203, 213].

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 [69, 121, 138, 140, 150, 212]), cardita (apare la 30-60% pacienți [69, 111, 121, 138, 150, 212]), coreea minor (Sydenham) (apare la 5-28% pacienți [111, 121, 138, 150, 212]), eritemul marginat (apare la 2-11% pacienți [111, 121, 212]) și nodulii subcutanați (apar la 1-10% pacienți [111, 121, 212]).

După primul atac de FRA, cardita, cea mai gravă sechelă, a fost raportată la 10-35% pacienți adulți [19, 25, 67] și la 51% copii, iar în unele populații până la 79% din cazuri [212]. Conform rezultatelor unei meta-analize prevalența carditei subclinice în FRA variază de la 0% până la 53%. Prevalența globală a carditei subclinice în FRA a fost de 16,8% [206]. În lipsa tratamentului, pacienții cu cardită dezvoltă VR [59, 60, 212].

Manifestațiile minore sunt clinice (artralgia în 80% cazuri, febra >38°C în 30-40% cazuri), de laborator (creșterea VSH >30 mm/oră sau a PCR >30 mg/l în 70-80% cazuri) și instrumentale (creșterea intervalului PR >0,2 s pe traseul electrocardiografic în 30-40% cazuri, semne de regurgitare mitrală și/sau aortică la ecocardiografia Doppler) plus criterii documentate de infecție streptococică precedentă (creșterea titrelor ASLO sau altor anticorpi streptococici,

cultură faringiană sau test rapid la antigenul pentru SGA pozitive, scarlatină recent) [69, 111, 121, 140, 177, 209].

Episodul inițial al FRA este diagnosticat în prezența a 2 criterii majore sau a 1 criteriu major și 2 criterii minore plus dovada infecției recente cu SGA. Episodul recurent al FRA la pacienții fără ACR este diagnosticat în prezența a 2 criterii majore sau a 1 criteriu major și 2 criterii minore plus dovada infecției recente cu SGA. Episodul recurent al FRA la pacienții cu ACR este diagnosticat în prezența a 2 criterii minore plus dovada infecției recente cu SGA. Absența ultimei face diagnosticul dubios, cu excepția situațiilor în care FRA este descoperită prima după o perioadă lungă latentă de la infecția anterioară (de exemplu, coreea Sydenham sau cardită ușoară) [25, 69, 121, 194, 196, 209]. Un indice ridicat de suspiciune de FRA este important, mai ales la copiii sau tinerii adulți care prezintă semne de artrită și/sau cardită, chiar și în absența unui episod documentat de faringită [54].

Există trei situații în care diagnosticul FRA poate fi constatat fără respectarea strictă a criteriilor Jones: (1) coreea ca manifestare unică, (2) cardita indolentă ca manifestare unică la pacienții aflați la evidență după o infecție acută cu SGA și (3) FRA recurentă la pacienții cu antecedente de FRA sau ACR [44, 54].

FRA la adulți (vârsta ≥ 25 de ani) este un diagnostic foarte probabil în prezența a cel puțin 2 din 5 criterii majore. Coreea, nodulii subcutanați și eritemul marginat, care formează 3 cele mai distinctive criterii specifice majore, sunt observate relativ frecvent la copiii cu FRA, dar foarte rar la adulți. Astfel, la adulți diagnosticul trebuie să se bazeze pe al patrulea criteriu important, artrita - o manifestare nespecifică cu etiologie variată, și al cincilea criteriu, cardita - apariția căreia este dificil de demonstrat în acest grup de pacienți. Prin urmare, în majoritatea cazurilor diagnosticul de FRA la adulți se bazează doar pe sindromul clinic de artrită. Etiologia reumatică a artritei este constatată în cazul excluderii altor cauze de artrită, efectului terapeutic al salicilaților, istoricului de dureri orofaringiene precedente și prezenței titrului seric ridicat de ASLO [80, 83]. Aceste considerații provoacă incertitudini privind frecvența raportată de FRA la adulți. Dar, chiar și dacă incidența raportată este corectă, apare întrebarea dacă FRA la adult prezintă aceleași consecințe grave ca și în copilărie și necesită măsuri similare de profilaxie și tratament [80].

Artrita este cea mai frecventă și mai puțin specifică manifestare majoră a FRA, care apare în medie la 75% dintre pacienți și devine evidentă, de obicei, după o perioadă de latență de 2-3 săptămâni după o faringită cu SβHA [203, 207, 213]. Artrita este, de multe ori, singura manifestare majoră la adolescenți și la adulți, cardita și coreea fiind mai puțin frecvente în aceste grupe de vârstă. Ca regulă, manifestările articulare din FRA se manifestă ca o poliartrită migratoare și non-deformantă, cel mai frecvent la nivelul articulațiilor mari (genunchi și glezne).

Articulațiile coadelor, umerilor și coxofemorale sunt mai rar implicate, iar articulațiile mici ale mâinilor, picioarelor și gâtului sunt foarte rar afectate. În 3,5-17% dintre pacienți se prezintă cu monoartrită, de obicei, la genunchi. Sensibilitatea în artrita reumatică poate fi disproporționată în raport cu constatările obiective și suficient de severe pentru a provoca dureri semnificative chiar la atingeri [99, 110, 138, 203, 213].

Diagnosticul FRA presupune un examen clinic menit să evidențieze simptomele specifice acestei afecțiuni, precum și o serie de investigații [138, 150, 151, 185, 203, 213]:

1. Pentru evidențierea infecției streptococice: izolarea din exsudatul faringian a SβHA; testul rapid la antigenul streptococic pozitiv; determinarea titrului anticorpilor antispreptococici (titrul ASLO, anti-DNB, antihialuronidazei, antistreptokinazei) [44, 54, 84, 196]. Aproximativ 80% dintre pacienții cu FRA demonstrează o creștere a titrului ASLO (>200 unități Todd) la 2 luni de la debut, deși acesta nu este utilizat ca o măsură a activității reumatice [54, 63]. În general, titrele unice ≥ 250 unități Todd la adulți și ≥ 333 unități Todd la copiii cu vârsta de peste 5 ani sunt considerate crescute [119]. Aproximativ 90% de pacienți cu FRA au rezultate pozitive dacă sunt determinați 2 antigeni și aproximativ 95% au rezultate pozitive dacă sunt determinați 3 antigeni [54, 63].

2. Pentru a confirma un proces inflamator se testează: VSH, fibrinogenul seric, $\alpha 2$ -globulinele, PCR, leucocitele și neutrofilele.

3. Pentru confirmarea afectării sistemice se efectuează electrocardiograma, ecocardiografia, radiografia toracică.

Există trei direcții majore de tratament a FRA: ameliorarea simptomelor în boala acută, eradicarea agentului patogen (SGA) și profilaxia infecției ulterioare cu SGA pentru a preveni recurența leziunii cardiace [54, 212].

Tratamentul FRA se realizează pe mai multe direcții, cele mai frecvent utilizate sunt [51, 111, 128, 140, 163, 212]:

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.

Profilaxia FRA cuprinde mai multe aspecte: eliminarea factorilor de risc asociați cu SβHA (inclusiv ameliorarea caracteristicilor social-economice), depistarea și tratamentul corect a infecțiilor faringiene cu SβHA cu Penicilina G (profilaxia primară), depistarea purtătorilor sănătoși de streptococ care sunt tratați ca pacienții simptomatici (profilaxia primară), prevenirea complicațiilor și, în special a carditei, la pacienții cu FRA (profilaxia secundară). Profilaxia secundară este singura strategie eficientă confirmată. Pentru prevenirea atacurilor repetate a FRA se utilizează aceleași preparate de penicilină, administrate la fiecare 4 săptămâni [56, 83, 120, 168, 195, 203].

Cel mai frecvent, recidivele FRA apar în primii 3-5 ani de la primul episod [138, 163]. Astfel, profilaxia secundară este foarte importantă, întrucât orice pacient cu un atac precedent de FRA are un risc înalt de recurență. Pacienții care au avut cardită la primul atac au un risc foarte înalt de cardită în caz de recurență. De aceea toți pacienții cu FRA, cu sau fără cardită, trebuie să facă profilaxia secundară. O perioadă îndelungată, pe parcursul unui șir de ani, de 2 ori pe an (primăvara și toamna) pacienților cu reumatism se administrează tratament profilactic cu aspirină și penicilină injectabilă cu efect îndelungat - bicilină. Astfel sunt prevenite recurențele infecțiilor streptococice și acutizarea FRA. Recurențe a FRA apar la aproximativ 8% din pacienți [212], la 3,3% pacienți cu profilaxie secundară doar cu aspirină și la 0,75% pacienți sau de 4,4 ori mai puțin cu profilaxie secundară cu aspirină și bicilină [54, 83, 128].

În general, nu există un consens general privind momentul de întrerupere în siguranță a măsurilor profilactice [195]. Pacienților fără cardită se recomandă continuarea profilaxiei atacurilor recurente de FRA până la vârsta de 21 de ani sau cel puțin 5 ani de la ultimul atac de FRA, oricare dintre aceste perioade este mai mare. Pacienților cu cardită inițială se recomandă continuarea profilaxiei atacurilor recurente de FRA până la vârsta de 21 de ani sau cel puțin 10 ani de la ultimul atac de FRA, oricare dintre aceste perioade este mai mare [54, 83, 138, 140, 168, 212]. Pacienților cu FRA, cardită și VR persistentă se recomandă continuarea profilaxiei atacurilor recurente de FRA timp de 10 ani de la diagnosticare sau până la 40 ani sau, uneori, pentru toată viața [138, 212]. Totodată, unii autori consideră că profilaxia FRA poate fi întreruptă în siguranță la adulții tineri cu risc scăzut pentru recurență și care sunt sub supraveghere [36].

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 [61, 163].

Elaborarea vaccinurilor pentru prevenirea infecției cu SGA oferă cea mai bună șansă de eradicare a FRA în secolul al XXI-lea [56].

Imunogenetica AC și a complicațiilor ei articulare (ARPS și FRA). Funcția primară a CMH este de a permite sistemului imunitar identificarea și eliminarea agenților patogeni infecțioși [116]. Moleculile 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 agenții chimici; după modificarea biochimică printr-un proces mutațional [79, 105, 116, 187, 204].

La om, moleculele CMH I sunt codificate de genele HLA, iar moleculele CMH II - de regiunea cromozomială D, localizate pe cromozomul 6 [87, 153]. Moleculile CMH I sunt codificate de trei gene: HLA-A, HLA-B, HLA-C cu o diversitate genetică semnificativă în diferite populații [49, 116, 130, 187]. S-au descris genele HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H și HLA-J, dar acestea sunt considerate gene neclasice pentru că produsele lor de sinteză se deosebesc structural și funcțional de produsele genelor HLA-A, HLA-B și HLA-C [116, 153, 187]. Moleculile CMH II sunt, codificate de regiunea cromozomală HLA-D ce aparține genelor de clasa II, și se găsesc pe celulele activate T, B și macrofage [105, 116, 153, 187].

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 [79, 105, 116, 153, 204]. Cantitativ, moleculele HLA-C sunt inferioare față de HLA-A și HLA-B. Toate sunt capabile să prezinte antigenul. Moleculile CMH I neclasice (HLA-E, HLA-F, HLA-G) nu prezintă antigenul [116, 153].

HLA sunt glicoproteine ale suprafeței celulare, a căror funcție majoră este legarea peptidelor în interiorul celulei și prezentarea acestora pentru control la suprafața celulelor T ale sistemului imunitar [105, 116, 153].

Moleculile CMH I, exprimate pe celulele nucleate, și CMH II, exprimate pe celulele activate T, B și macrofage, au rolul de a prezenta antigenul celulelor T CD8+ și T CD4+, respectiv. O variantă moleculară poate să lege un număr limitat de peptide antigenice (de ordinul milioane), dar probabilitatea unei potriviri spațiale crește mult prin existența a 6 variante de molecule CMH I și a 8 variante de molecule CMH II (figura 1.2) [105, 116, 153].

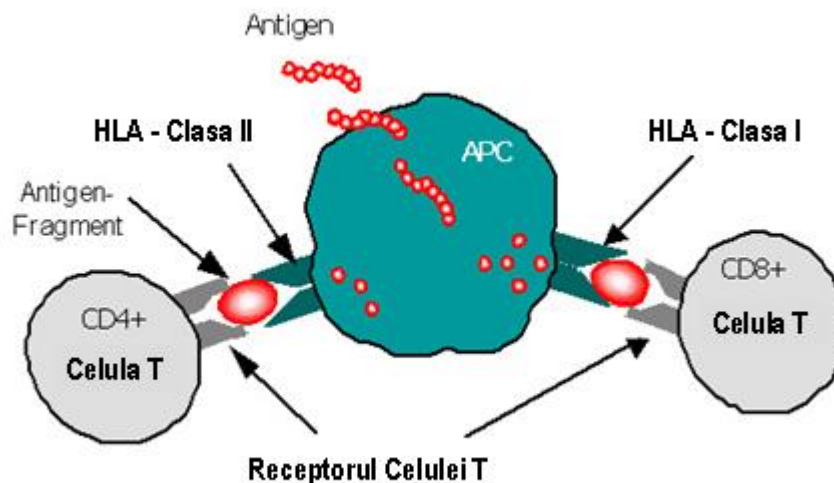


Figura 1.2. Prezentarea fragmentelor de peptide celulelor T de către moleculele HLA de clasa I și HLA de clasa II

Antigenele de clasa I (HLA-A, HLA-B și HLA-C) sunt deosebit de importante pentru interacțiunea cu receptorii de pe limfocitele T citotoxice și de pe celulele killer naturale, formând, astfel, o punte de legătură între imunitatea înăscută ("imunitate naturală") și adaptivă ("imunitate dobândită") împotriva virusilor și paraziților localizați intracelular [107, 130, 178].

În condiții normale, o formă solubilă de molecule HLA se găsește în plasmă și nivelul acestuia crește semnificativ în timpul infecției virale, probabil datorită sporirii sintezei moleculelor HLA, stimulată de interferon și de alte citochine.

Genele HLA de clasa I sau II sunt gene foarte puternice care predispun pentru cele mai multe boli autoimune [23, 204]. Deși există o asociere familială puternică și multe întrebări nerezolvate, modul de moștenire a FRA și ACR este neclar [26, 202]. Rezultatele mai multor studii au constatat o predispoziție genetică considerabilă pentru faringite și amigdalite [17, 106, 135].

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 [43, 54, 88, 100, 111, 124].

Studiul antigenelor majore nu au constatat o asociere a HLA de clasa I (A, B și C) cu FRA și ACR [26, 92, 146, 147, 150, 158]. În alte studii, la pacienții cu AC, inclusiv cu ACD, statistic semnificativ mai frecvent s-au constatat antigenii HLA-A2 și HLA-B12 [16, 17]. 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 [74, 93].

Printre persoanele mature cu FRA, de asemenea, s-a constatat o creștere mare, dar nesemnificativă statistic, a HLA-B5, comparativ cu lotul martor [94].

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 ($p < 0,05$) [164].

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 [158]. Cu toate acestea, susceptibilitatea pentru ACR este mediată de HLA clasa II [88].

Inconsistența asocierii HLA de clasa I cu FRA și ACR a contribuit la realizarea studiilor suplimentare concentrate pe studiul HLA de clasa II [205]. În general, moleculele HLA de clasa II (care participă la prezentarea antigenului pe receptorii T celulari) par a fi mai strâns asociate cu un risc crescut de FRA și ACR, decât moleculele HLA de clasa I, deși alelele specifice asociate cu sensibilitate sau protecție diferă între populații [51, 88]. Mecanismul molecular exact prin care moleculele HLA de clasa II conferă susceptibilitate la leziunile autoimune nu este cunoscut. Rolul reacțiilor autoimune în patogeniza FRA este motivată când anticorpii la SGA reacționează cu țesutul cardiac uman. După legarea la peptida antigenică, complexe HLA inițiază activarea inadecvată a celulelor T. Mimetismul molecular are loc între proteinele M streptococice și mai multe proteine cardiace. Lectina este o proteină inflamatorie a fazei acute care leagă manoza, funcționează ca un receptor solubil de recunoaștere a patogenului și are un rol important în imunitatea înăscută. Celulele T sunt implicate în răspunsul imun celular și produc citochine (IL-1, IL-2, IL-6 și factorul de necroză tumorală α), care au rolul său în inițierea și dezvoltarea afectării cardiace în FRA [27, 65, 88, 89, 91, 213].

Dezvoltarea FRA și ACR include o rețea complexă de reacții autoimune: (1) mimetismul molecular între antigenele și superantigenele streptococice și țesuturile umane, în special țesutul cardiac, conduce la ACR, (2) limfocitele T CD4+ sunt principalii efectori ai leziunilor cardiace și prezintă un model degenerat de recunoaștere a antigenului, (3) mai multe peptide imunodominante streptococice (proteinele M) generează recunoaștere încrucișată de către anticorpi a miozinei, tropomiozinei, lamininei, vimentinei și altor proteine valvulare prin intermediul mecanismului de mimetism molecular, (4) mai multe molecule HLA de clasa II sunt asociate cu FRA și ACR și combinația HLA-DR7/DR53 cu unele molecule HLA-DQ sunt asociate cu dezvoltarea multiplelor leziuni valvulare, (5) predominanța citochinelor inflamatorii

(IL-1, IL-2, IL-6, factorul de necroză tumorală α , interferonul- γ) și producția insuficientă de citochine de reglementare (IL-4 și IL-10) în țesutul valvular [60, 65, 68, 88, 91, 212].

Mai mulți cercetători au încercat să stabilească predispoziția genetică și răspunsurile imunitare de protecție pentru ARPS și FRA. 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 [26, 74, 87, 92, 173, 185]. Alelele CMH II, inclusiv HLA-DR, HLA-DQ și HLA-DB, au fost implicate în acest proces [30, 146, 197, 202, 205, 213], iar cele mai puternice și frecvente asociații s-au dovedit a fi cu fenotipurile HLA-DR2, HLA-DR4 și HLA-DR7

Au fost evidențiate asocieri între HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*14 și HLA-DRB1*16 cu FRA și diferențe în asociația acestor antigene cu FRA și ARPS [19, 111, 205, 209].

Există mai multe studii referitoare la asocierea FRA și ARPS cu antigenele HLA-DR. Doar o diferență genetică slabă dintre pacienții cu FRA și ARPS a fost demonstrată: FRA fiind posibil asociată cu HLA-DRB1*16 și ARPS cu HLA-DRB1*01 [19, 25, 67]. Alte studii nu au constatat o astfel de asociere [190].

Asociere pozitivă cu alela HLA-DRB1*07 a fost constatată pentru ACR, comparativ cu persoane sănătoase (29,4% și 13,1%; $P < 0,01$), și pentru faringita streptococică recurentă (26,8% și 13,1%, $P < 0,05$). Frecvența alelei HLA-DRB1*11 era redusă la pacienții cu ACR (23,5% și 42,3%; $P < 0,01$). Prin urmare, aceste date sugerează că alela HLA-DRB1*07 poate fi un factor genetic în creșterea susceptibilității pentru dezvoltarea ACR și faringitei streptococice recurente, iar alela HLA-DRB1*11 pare a fi un factor de protecție împotriva ACR [100].

Studiile realizate au constatat că comparativ cu controalele normale, frecvența alelei HLA-DRB1*01, dar nu alela HLA-B27, a fost mai mare la pacienții cu ARPS, în timp ce HLA-DRB1*16 a fost crescută la pacienții cu FRA [19, 111, 145, 188, 209]. HLA-DR11 este mai frecventă în rândul pacienților cu ACR, iar HLA-DR1 - mai frecventă în lotul martor (persoane sănătoase) [162]. Aceste diferențe sugerează că ARPS este o entitate clinică distinctă și nu o parte componentă a spectrului de FRA. Cu toate acestea, asocierea sugerează că patogeniza ARPS și FRA poate fi genetică [19, 209].

ARPS este în contrast cu cele mai multe artrite reactive - nici o asociere puternică cu HLA-B27, o incidență crescută a HLA-DRB1*01, comparativ cu FRA. Unele studii au raportat o asociere între ARPS și HLA-B27 [19, 128].

Antigenul HLA-B27 este depistat și are un rol important în patogeniza artritei reactive din infecțiile intestinale sau infecțiile urogenitale [201]. Doar un singur studiu a arătat pentru prima dată că HLA-B27 a fost pozitivă în circa 43% de pacienți cu FRA, deoarece nici unul din rapoartele anterioare nu au constatat asocierea HLA-B27 cu FRA și/sau ACR [205].

Persoanele pozitive pentru antigenul HLA-B27 din CMH I au un risc crescut de a dezvolta artrită reactivă după infecții cu patogeni intestinali. Dimpotrivă, ARPS și FRA sunt asociate cu antigene HLA-DR din CMH II. Asociația ARPS cu CMH II, dar nu cu CMH I a sugerează că patogeneza acesteia este similară cu cea a FRA, și nu cu cea a formei de artrită reactivă cu patogeni enterici [188].

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, paterne diferite de reactivitate la aloantiser, diferite tulpini de SGA implicate în dezvoltarea FRA/ACR în diferite țări [27, 164].

În infecția streptococică (FRA și ARPS) a fost identificat un marker non-HLA pe suprafața limfocitelor B, cunoscut sub numele de antigen D8/17 [63, 209]. Un nivel ridicat al aloantigenului specific D8/17 a fost propus ca un marker de sensibilitate pentru FRA [43, 51, 124]. Aceste studii au constatat că aloantigenul specific D8/17 este prezent pe suprafața limfocitelor B în 100% dintre pacienții cu FRA, comparativ cu 10-30% printre persoanele sănătoase din lotul martor [54]. Astfel, acest marker sugerează o predispoziție genetică a leziunii și ar putea identifica o populație de indivizi susceptibili la FRA [54, 213]. Rezultate similare au fost obținute și în alte studii [98, 124].

Studiile imunogenetice, efectuate în FRA, au furnizat date că FRA și ARPS sunt o afecțiune cu diferite manifestări clinice. Într-adevăr, antigenul D8/17, cunoscut ca un factor de susceptibilitate pentru FRA, a fost depistat la 88% din pacienții cu ARPS și 80% din pacienții cu FRA [207]. Expresia D8/17 a fost semnificativ mai mare la pacienții cu ARPS, comparativ cu lotul martor [43, 97]. Acest fapt sugerează că FRA și ARPS ar putea avea aceeași susceptibilitate genetică [43, 97] și oferă o dovadă imunogenetică pentru ipoteza că ARPS reprezintă o variantă a FRA [207].

Conform rezultatelor altor studii, doar 29% dintre pacienții cu ARPS au prezentat un nivel crescut de limfocite B D8/17- pozitive, care este în contrast cu 63-100% în FRA potrivit datelor literaturii [113]. Totuși, în acest studiu a fost inclus un grup mai mic de pacienți (8 persoane) și în pofida utilizării criteriilor de includere, ARPS este o leziune heterogenă care, spre deosebire de FRA, nu are criterii măsurabile și bine definite de diagnostic [97]. Prezența antigenului D8/17 pare a identifica o populație cu risc sporit de afectare cu FRA și poate servi la confirmarea diagnosticului în cazurile echivoce, la pacienții cu coree, la care diagnosticul poate fi constatat numai după excluderea altor cauze, sau la pacienții cu ARPS [98].

Așadar, relația dintre FRA și HLA este contradictorie, iar sensibilitatea la FRA (și ARPS) este poligenică. Antigenul D8/17 ar putea fi asociat cu doar una dintre genele care conferă sensibilitatea, în timp ce un alt gen ar putea fi CMH codificat pentru antigenele DR [54].

Numărul relativ mic de pacienți testați și diferențele de fond genetic pot explica parțial rezultatele diferite și dificultatea studierii alelelor HLA în identificarea aceleiași susceptibilitate genetica 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 [74, 190].

În concluzie, FRA este o maladie inflamatorie care afectează copiii și adolescenții sensibili (cu vârsta cuprinsă între 3 și 19 ani). Afecțiunea este mediată de răspunsuri autoimune umorale și celulare care apar ca sechele întârziate a infecției cu *Streptococcus pyogenes*. Factorul bacterian este o determinantă importantă de achiziție a bolii, însă doar 0,3-3% din persoanele infectate cu *Streptococcus reumatogen* va dezvolta boala. Calitatea redusă a vieții și accesul limitat la serviciile medicale sunt factori care explică parțial susceptibilitatea, dar factorii individuali au un rol important. Un procent mic de pacienți dezvoltă un tablou clinic complet și numai de la 1/2 până la 2/3 pacienți vor prezenta cardită. Agregarea familiară, similitudinea tabloului clinic al bolii între frați și gemeni monoziagoți și studiile de corelație cu HLA sunt dovezi pentru o influență genetică asupra sensibilității pentru FRA. Mimetismul molecular explică declanșarea FRA, dar este necesar de o inflamație intensă și susținută de a provoca sechele [27].

1.4. Tratamentul amigdalitei cronice

Tratamentul pacienților cu AC include [3, 12, 16, 41]:

1. Tratament conservator pentru pacienții cu AC compensată; pacienții cu AC forma tranzitorie; pacienții cu ACD care au contraindicații absolute și relative pentru intervenție chirurgicală; pacienți cu ACD care refuză intervenția chirurgicală.

Tratament local:

- Înlăturarea focarului de infecție din amigdalele palatine prin spălarea criptelor cu soluții antiseptice (sol. NaCl 0,9%, sol. Dioxidină 1%, Sol. Miramistină 0,01%, sol. Nucină 0,2%, Clorhexidină).
- Badijonarea mucoasei amigdalelor palatine cu soluții antiseptice (Lugol, Iodinol).
- Aplicarea aerosolilor (Cameton, Ingalipt, Benzidamină).
- Fizioproceduri (ultrasunet pe proiecția amigdalelor palatine - 10-15 ședințe, expunerea la raze ultraviolete - 10-15 ședințe).
- Laserterapia (10 ședințe de 15-20 de minute).

Tratament general:

- Antibiotice conform rezultatelor antibioticogramei.

- Ratele de eșec ale tratamentului cu penicilină pentru AR și AC pot fi mai mari decât pentru afecțiunea acută. Pentru AR și AC lincomicina, clindamicina și amoxicilina sunt considerate alternative bune pentru penicilină.
- Preparate antihistaminice: Difenhidramină, Prometazină, Clemastină, Cloropinamină, Mebhidrolină.
- Preparate imunostimulatoare: Imupret, Timolin, Timogen, Tactivin, Ribomunil, Bronhomunal, Prodigiozan, IRS-19, Levamizol, Imudon. Tratamentul imunostimulator trebuie să fie fondalul principal în tratamentul AC atât în acutizare, cât și în remisie.
- Vitaminoterapie.
- Călirea organismului.

O mare importanță în tratamentul AC îl are tratamentul profilactic și măsurile sanitaro-igienice: restabilirea respirației nazale; asanarea focarelor de infecție; supravegherea prin dispensarizare a bolnavilor cu faringite acute și angine; asigurarea alimentației normale; călirea organismului și ridicarea nivelului de cultură medicală a populației.

2. Tratamentul chirurgical (amigdalectomia) include numeroase tehnici (electrocauterizarea, laserul, microdebridarea, bisturiul cu ultrasunete, coblația, coagularea cu plasmă cu argon, ablația la rece, disecția cu cuțitul rece), o mare atenție acordându-se unei hemostaze meticuloase [8, 18, 35, 192].

Deși tehnicile pentru extirparea amigdalelor s-au schimbat în timp, indicațiile pentru o chirurgie de performanță nu s-au modificat semnificativ, cu unele excepții. În prezent, cele mai multe amigdalectomii se referă la hiperplazia amigdaliană ce determină obstrucția căilor aeriene superioare [8, 18, 52]: pacienții cu ACD; pacienții cu AC forma tranzitorie, dacă indicii imuni nu se normalizează după 1-3 cure de tratament conservator; pacienții cu AC forma compensată, în absența condițiilor anatomice pentru efectuarea tratamentului conservator (lipsesc lacunele, arcurile tonzilare acoperă amigdalele palatine etc.), iar lacunele amigdaliene conțin puroi, dopuri cazeoase ori lacunele sunt închise, cicatrizate etc.; AC cu simptome de obstrucție a căilor aeriene [8].

Indicațiile contemporane pentru amigdalectomie [18, 47]:

A. Infecția

1. AR (mai mult de 7 pusee de angină pe an sau 5 pusee de angină pe an timp de doi ani sau 3 pusee de angină pe an timp de trei ani).
2. Amigdalită cronică persistentă.
3. Otită medie recurentă care nu răspunde la tratament conservator.

4. Rinofaringită cronică/recurentă.

5. Sinuzită cronică/recurentă.

B. Obstrucția

1. Hipertrofia cu obstrucție care nu răspunde la antibiotice, cu sau fără apnee obstructivă, disfagie severă și incapacitate de prosperare.

2. Obstrucție nazală cu dificultăți de vorbire și anomalii orodentare.

C. Diverse

1. Abces periamigdalian recurent sau abces periamigdalian cu antecedente de AR sau persistente.

2. HA unilaterală.

3. Amigdalită hemoragică.

4. Amigdalolitiază cronică [18, 47].

Un scor al indexului amigdalitei (înmulțirea numărului anual de episoade de amigdalită cu durata perioadei anuale de morbiditate) prezice procesul sclerotic în AR. Prin urmare, valorile mari ale indexului amigdalitei ar putea servi ca un indicator pentru amigdalectomie la adulți. Corelația dintre perioada mai lungă de morbiditate și prezența *Streptococcus pyogenes* sugerează că infecția persistentă poate avea un rol în menținerea inflamației recurente în amigdale [28, 127].

Amigdalectomia este contraindicată în următoarele cazuri: (1) fără investigații imunologice; (2) rudele pacientului au un deficit de imunoglobuline; (3) există o incidență mare a bolii autoimune în familie sau (4) numărul de leucocite sangvine este scăzut. Contraindicațiile temporare sunt: (1) inflamația acută a amigdalelor, cu excepția cazurilor cu abces periamigdalian; (2) infecțiile virale, din cauza unei stări imunosupresoare tranzitorii, determinate de infecție sau în timpul unei epidemii virale [215].

Amigdalectomia la adulții cu AR și AC este o procedură sigură, ameliorează pe o perioadă de scurtă și lungă durată calitatea generală a vieții prin îmbunătățirea semnificativă a sănătății fizice și generale a pacienților, reducerea frecvenței microorganismelor potențial patogene cu reducerea numărului de infecții recurente [21, 142, 186, 192, 214] (cu aproximativ 43% incidența faringitei recurente [37]), vizite la medic, consumului de analgezice și antibiotice [22, 186, 192, 214], are rate scăzute de mortalitate și morbiditate [57]. Mortalitatea în primele 30 de zile după amigdalectomie este de 0,03%, rata de complicații - de 1,2%, rata de complicații printre pacienții internați - 2,5% și rata de reoperații - de 3,2% [57]. Efectul tratamentului chirurgical este mai marcat la pacienții cu AC și AR acută mai severe [46].

Cele mai frecvente complicații postoperatorii au fost cauzate de infecții (58%) și complicații ale locului chirurgical (27%). Cele mai frecvente complicații infecțioase au fost pneumonia (27% din toate complicațiile), infecțiile tractului urinar (27%) și infecțiile localizate superficial (16%). Sexul masculin, pacienții spitalizați și prezența unei complicații postoperatorii au fost factori de risc independent pentru reoperații. S-a constatat o rată scăzută de hemoragie semnificativă, care a necesitat transfuzie mai mult de 4 unități de sânge ambalate, reprezentând 7% din toate complicațiile și 0,08% din toți pacienții [57].

Reieșind din cele expuse, la etapa actuală medicinei demonstrează o prudență explicabilă vis-a-vis de amigdalectomie, mai ales la copii, când funcția lor fiziologică este maximă. Utilizarea metodelor noi de apreciere a reacțiilor imunitare locale și sistemice și a corelației acestor procese cu evoluția clinică a maladiei ne va permite să elucidăm mai detaliat unele aspecte de etiopatogenie a AC și să perfecționăm metode noi de tratament conservator complex, pentru stimularea proceselor de asanare și de vindecare a focarelor de inflamație locală [2].

Amigdalectomia contribuie la reducerea florei respiratorii potențial patogene în orofaringe [137], deși în unele studii această tendință s-a constatat doar pentru flora bacteriană anaerobă [125]. Totodată, amigdalectomia nu influențează susceptibilitatea la SGA, nu modifică semnificativ evoluția clinică a infecției acute cu SGA, nu modifică frecvența recurențelor faringo-amigdalitelor, nu modifică semnificativ rata FRA cu SGA, nu reduce semnificativ dezvoltarea VR la pacienții cu FRA [55, 137].

1.5. Concluzii la capitolul 1

1. Diagnosticul AC se formulează pe baza a 3 criterii: anamneza (angine recurente), aspectul clinic al amigdalelor (modificări macroscopice inflamatorii sau procese sclerotice în amigdalele palatine și țesutul adiacent la examinare orofaringiană) și testele paraclinice.
2. Complicațiile infecției cu SβHA sunt clasificate în non-supurative și supurative. FRA, ARPS și glomerulonefrita acută sunt complicațiile non-supurative majore. Complicațiile supurative includ abcese periamigdaliene, abcese retrofaringiene, adenite/abcese cervicale, mastoidite, pneumonii, artrite, osteomielite, erizipel, sepsis puerperal, septicemie, meningită.
3. 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 a cordului, răspuns la tratament este mult mai rapid, iar evoluția artritei este mai scurtă decât în ARPS.

4. Relația dintre FRA și ARPS cu HLA este contradictorie și eterogenă, iar sensibilitatea la FRA și ARPS este poligenică. 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.
5. Studiul antigenelor majore nu au constatat o asociere a HLA de clasa I (A, B și C) cu FRA și ACR. În alte studii, la pacienții cu AC, inclusiv cu ACD, statistic semnificativ mai frecvent s-au constatat antigenii HLA-A2 și HLA-B12. Absența unui marker ereditar HLA de clasa I la pacienții cu ACR subliniază complexitatea factorială multiplă și importantă în patogeneza FRA, dar nu exclude rolul factorilor genetici. Cu toate acestea, susceptibilitatea pentru ACR este mediată de HLA clasa II.
6. Tratamentul pacienților cu AC include: tratament conservator (local, general, profilactic) și tratament chirurgical (amigdalectomia). 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.

2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare

Am efectuat un studiu prospectiv de tip randomizat și simplu-orb. Calcularea volumului eșantionului reprezentativ a fost efectuată în baza următoarei formule:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad (2.1)$$

unde:

n - volumul eșantionului reprezentativ de cercetare pentru fiecare lot,

f - numărul de persoane care abandonează studiul, aproximativ până la 10% sau f=0,1.

P₀ - proporția persoanelor cu afectare cardiacă la vârstele incluse în studiu (18-50 de ani) în Republica Moldova constituie 69% sau P₀=0,69.

P₁ - proporția persoanelor cu cardiopatie ischemică în lotul de cercetare este de 3 ori mai mare sau P₁=2,07.

P=(P₀+P₁):2=(0,69+2,07):2=1,38.

1-P=1-1,38=-0,38.

Z_α - valoare tabelară, când „α” - pragul de semnificație este de 5%, coeficientul Z_α=1,96

Z_β - valoare tabelară, când „β” - puterea statistică a comparației este de 10,0%, coeficientul Z_β=1,28

f - proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiului din diferite motive q=1/(1-f), f=10,0% (0,1).

Introducând datele în formulă am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0,1)} \times \frac{2 \times (1,96 + 1,28)^2 \times 1,38 \times (-0,38)}{(0,69 - 2,07)^2} = 45$$

Astfel, numărul necesar de pacienți este de 45, însă pentru menținerea veridicității am admis câte 50 de pacienți pentru fiecare subgrup cercetat.

Pentru realizarea scopului și obiectivelor studiului, am selectat un lot din 101 de pacienți cu diagnosticul de ACD cu 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 pe parcursul anilor 2008-2011.

Având drept scop aprecierea impactului determinantelor antigenice HLA de clasa I (HLA-A și HLA-B) asupra tabloului clinic, evoluției și tacticii de tratament la pacienții cu ACD cu sindrom articular, toți pacienții au fost divizați prin metoda de randomizare ”oarbă” în 2 grupuri: primul grup (50 de pacienți) a constituit lotul de tratament conservativ și al doilea grup (51 de pacienți) - lotul de tratament chirurgical.

Lotul 1 de studiu a fost alcătuit din pacienții care au îndeplinit criteriile chirurgicale pentru amigdalectomie, dar nu a fost supuși unei intervenții chirurgicale din diferite motive (contraindicații absolute pentru amigdalectomie, refuzul intervenției chirurgicale etc.).

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 2.1).

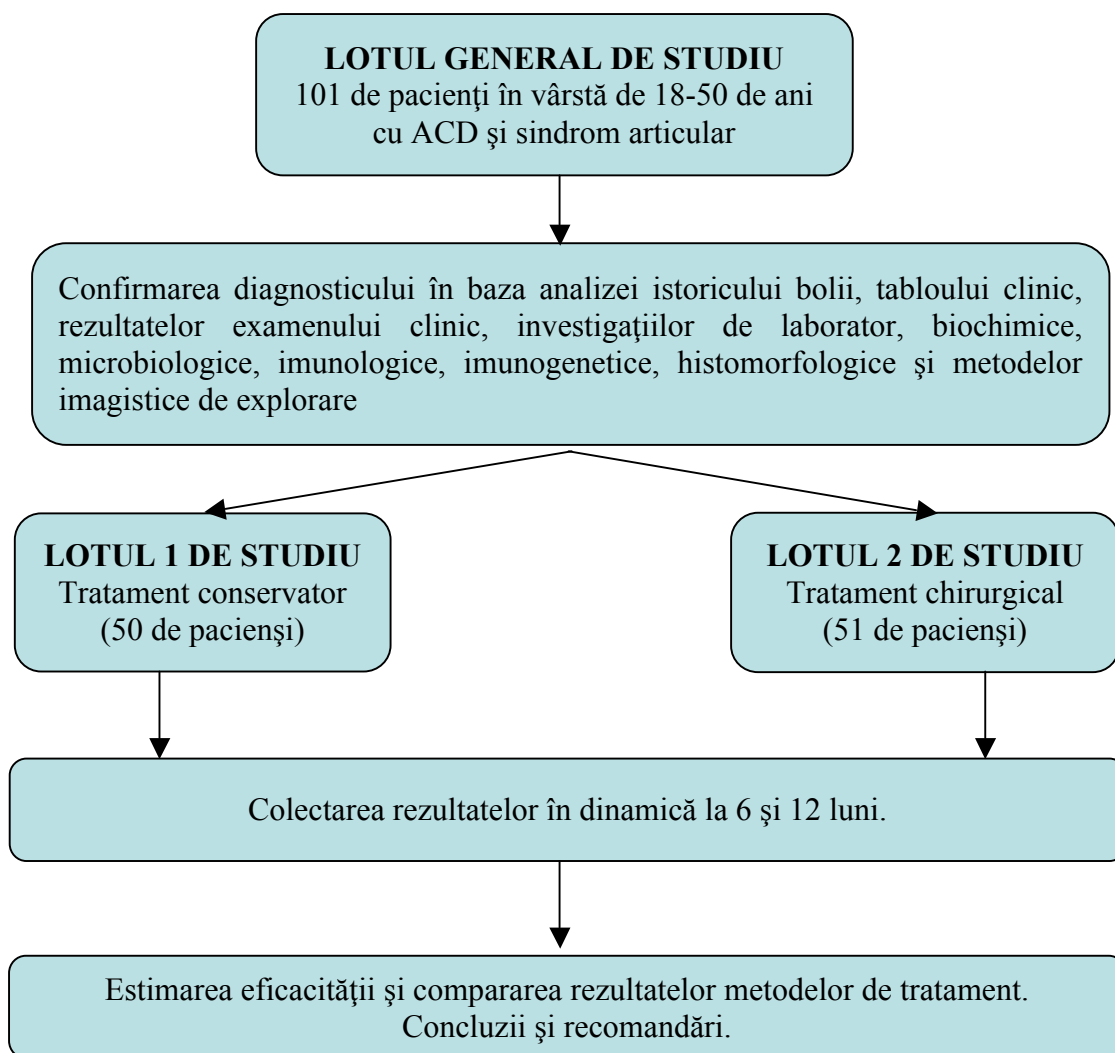


Figura 2.1. Caracteristica loturilor de studiu

Criteriile de includere în studiu au fost următoarele:

1. Diagnostic cert de ACD cu sindrom articular poststreptococic.
2. Dovezi ale genezei streptococice în afecțiunea cardiacă (valvulopatii) sau renale (glomerulopatii).
3. Vârsta 18-50 de ani (vârsta maximală a fost selectată în baza Ghidului Internațional de conduită al pacienților cu infecție streptococică cronică. WHO, 2011, revizia 5).
4. Acordul confirmat în scris al pacienților pentru participare în studiu.

Am utilizat următoarele criterii de excludere din studiu:

1. Pacienții cu amigdalectomie în antecedente.
2. Diagnostic alternativ de artrită: spondiloartrită seronegativă, artrită septică, artrită reumatoidă, artrită reactivă secundară bolii inflamatorii intestinale sau maladii difuze ale țesutului conjunctiv.
3. Lipsa datelor microbiologice care ar confirma infecția streptococică.
4. Administrarea tratamentului antibacterian pe parcursul ultimelor 6 luni.
5. Asocierea maladiilor cronice decompensate: diabet zaharat, hepatite virale, ciroză hepatică, maladii hematologice, nefrologice (altele decât cele cauzate de infecția streptococică), oncologice sau cardiace (altele decât cele cauzate de infecția streptococică) și alte boli severe.
6. Pacienții care nu au semnat consimțământul informat.

Diagnosticul de ACD a fost stabilit în baza:

1. Acuzelor: recidive de angină (1 și mai multe anual) cu acuze de dureri în gât, tuse, uscăciune în gât, senzație de corp străin în gât, senzație de arsură în gât, senzație de înțepătură în gât, halenă fetidă din cavitatea bucală, dopuri de puroi, subfebrilitate, astenie generală, apatie, insomnie, inapetență, palpitații, dureri articulare.
2. Examenului faringoscopic: aderența dintre amigdalele palatine și pilierii amigdalieni, simptomul Gize (hiperemia pilierilor anteriori), simptomul Zak (edem al mucoasei pilierilor amigdalieni), simptomul Preobrajenski (hiperemia, infiltrația și edemul pilierilor amigdalieni), dopuri de puroi în criptele amigdalieni, amigdalele palatine flasce.
3. Limfadenitei regionale - ganglionii submandibulari măriți și nedureroși la palpare.
4. Examenului bacteriologic din faringe/amigdale la floră și sensibilitate.
5. Analizei generale a sângelui (leucocitoză, VSH mărit, anemie de diferite grade).

Diagnosticul sindromului articular poststreptococic a fost stabilit prin:

1. Creșterea semnificativă a titrului ASLO (≥ 400 IU/ml) de la a doua la a patra săptămână.
2. Corelarea dintre prezența sechelelor poststreptococice (ASLO) și intensitatea sindromului inflamator și algic articular.
3. Prezența datelor microbiologice de habitare a infecției streptococice prin prelevarea frotiurilor superficiale faringiene/amigdalene pentru determinarea culturii bacteriologice.
4. Determinarea valorilor sugestive ale altor marcheri ai streptococului: antihialuronidaza și/sau antistreptokinaza.
5. Număr insuficient al criteriilor Jones pentru stabilirea diagnosticului de FRA.

ARPS a fost constatată conform criteriilor Ayoub and Ahmed [19]: (A) artrită sterilă cu debut acut, simetrică sau asimetrică, de obicei non-migratoare, (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. Astfel, pacienții cu ARPS nu au prezentat manifestări majore ale FRA, altele decât artrita, și creșterea reactanților de fază acută a fost singurul criteriu minor posibil asociat.

FRA a fost constatată conform criteriilor Jones actualizate, care includeau criteriile majore, criteriile minore, creșterea reactanților de fază acută și intervalul PR prelungit pe electrocardiogramă. Episodul inițial al FRA a fost diagnosticat în prezența a 2 criterii majore sau a 1 criteriu major și 2 criterii minore plus dovada infecției recente cu SGA. Episodul recurent al FRA la pacienții fără ACR a fost diagnosticat în prezența a 2 criterii majore sau a 1 criteriu major și 2 criterii minore plus dovada infecției recente cu SGA. Episodul recurent al FRA la pacienții cu ACR a fost diagnosticat în prezența a 2 criterii minore plus dovada infecției recente cu SGA. Absența ultimei face diagnosticul dubios, cu excepția situațiilor în care FRA este descoperită prima după o perioadă lungă latentă de la infecția anterioară (de exemplu, coreea Sydenham sau cardită ușoară) [44, 203].

Pentru definirea ACR am aplicat constatările examinării clinice, criteriile electrocardiografice și criteriile propuse în ghidul OMS [213] și ghidul World Heart Federation pentru diagnosticul ecocardiografic al ACR (2012) [177].

Diagnosticul afecțiunilor valvulare subclinice s-a bazat pe caracteristicile Doppler ale regurgitării valvulare. Am considerat doar regurgitarea mitrală sau aortică, regurgitarea ușoară pulmonară sau tricuspidiană au fost excluse, deoarece acestea sunt frecvente la subiecții sănătoși [170].

2.2. Caracteristica generală a loturilor de studiu

Studiul a inclus 101 pacienți adulți consecutivi în vârstă de 18-50 de ani, diagnosticați clinic și instrumental cu ACD cu sindrom articular: 50 de pacienți au fost tratați conservativ și 51 de pacienți au fost tratați chirurgical. 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. Totuși, exista o tendință ne semnificativă de prevalență a bărbaților în lotul cu tratament chirurgical și a femeilor în lotul cu tratament conservativ (tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. 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 ($p > 0,05$).

În funcție de sindromul articular, pacienții din loturile de studiu au fost repartizați în modul următor. În lotul de tratament conservativ pacienții prezentau statistic semnificativ mai frecvent ARPS: 44 (88,0%) de cazuri în lotul de tratament conservativ și 32 (62,7%) de cazuri în lotul de tratament chirurgical ($p < 0,01$), iar în lotul de tratament chirurgical - statistic semnificativ mai frecvent FRA: 6 (12,0%) cazuri în lotul de tratament conservativ și 19 (37,3%) cazuri în lotul de tratament chirurgical ($p < 0,01$) (tabelul 2.2).

Tabelul 2.2. Repartizarea pacienților în funcție de lotul de studiu și sindromul articular

Lotul de studiu	ARPS		FRA		Total	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Tratament conservativ	44	88,0	6	12,0	50	49,5
Tratament chirurgical	32	62,7	19	37,3	51	50,5
Total	76	75,2	25	24,8	101	100,0

2.3. Metode de cercetare, diagnostic și tratament ale amigdalitei cronice

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).

Examenul medical, investigațiile, evaluările clinice și toate tratamentele persoanelor din loturile de studiu, estimate inițial și după tratament, s-au efectuat în aceeași perioadă de timp, de un medic otorinolaringolog cu utilizarea metodelor unificate. Pacienții cu simptome și modificări clinico-instrumentale cardiace și renale au fost consultați, respectiv, de medicul cardiolog și nefrolog. Standardizarea metodelor de evaluare clinică și paraclinică, de tratament conservator și chirurgical al pacienților cu AC decompensată a asigurat obținerea unor rezultate autentice.

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 standard;
- investigații instrumentale: ECG, EcoCG-Doppler, scintigrafia scheletică, USG renală.

Evaluarea sindromului articular și activității bolii. Artrita a fost definită prin prezența unuia dintre următoarele trei semne: (1) inflamarea unei articulații, (2) limitarea mobilității unei articulații cu creșterea temperaturii locale și/sau sensibilitate și/sau durere și (3) artrită demonstrată prin scintigrafia scheletică. [179].

Boala articulară activă a fost definită ca prezența (1) artritei persistente, (2) utilizarea medicamentelor antireumatice sau corticosteroizilor pentru artrită în ultimele 6 săptămâni precedente sau (3) PCR >20 mg/l și/sau VSH >20 mm/h, fără antecedente de infecție timp de 2 săptămâni [179].

Alterarea capacității funcționale a articulațiilor la pacienții cu artrită reactivă s-a stabilit conform clasei funcționale propuse de Steinbrocker O. (1949) [198]:

- Clasa funcțională I: funcție articulară completă care nu afectează abilitățile profesionale și obișnuite.
- Clasa funcțională II: funcție articulară adecvată pentru desfășurarea activităților normale, cu excepția disconfortului sau mobilității limitate (durere și redoare matinală) tranzitorii la nivelul unei sau a mai multor articulații.
- Clasa funcțională III: mobilitate articulară compromisă, care încadrează doar o mică parte dintre ocupațiile casnice și autoservirea.
- Clasa funcțională IV: infirmitate importantă - imobilizare la pat sau în fotoliu, autoservire dificilă sau imposibilă [198].

Sindromul articular este una din principalele componente ale infecției streptococice cronice, a cărui evaluare la pacienții cu ACD este de o importanță majoră pentru determinarea gradului de impregnare infecțioasă și expresie a conflictului imun, stadializarea funcțională și scintigrafică, evaluarea calității vieții și monitorizarea eficacității tratamentului aplicat. Estimarea sindromului articular a inclus efectuarea testului indicelui articular (indicele articular 28) și examinarea scintigrafică în regim corp integru la toți pacienții din studiul nostru.

Aprecierea sindromului algic conform scalei vizuale analogice a durerii. Pentru aprecierea sindromului algic s-au luat în calcul rezultatele metodei care evaluează obiectiv intensitatea fenomenului dureros prin SVA a durerii - gradarea durerii în baza scalei de 10 cm (sau 100 mm). Pe o coală de hârtie se trasează o linie dreaptă cu divizare centimetrică (milimetrică) de la 0 la 10 cm (100 mm). Pacientului se propune să-și amintească cea mai puternică durere articulară, pe care pe parcursul vieții a experimentat-o, și să adopte intensitatea acestei dureri cu mențiunea de 10 cm (100 mm). Scala este confortabilă pentru evaluarea dinamică a durerii din articulație [77].

În studiu am utilizat următoarele metode:

1. Clinice: istoricul bolii, istoricul medical și tabloul clinic.
2. Paraclinice: de laborator și instrumentale.
3. Microbiologice.
4. Imunogenetice.
5. Imunologice.

Metodele de investigare generală. Hemoleucograma, aprecierea VSH, analiza generală a urinei, creatinina, PCR și fibrinogenul au fost apreciate prin procedee de rutină.

Hemoleucograma și VSH au fost determinate cu analizatorul hematologic PCE 210. Analiza generală a urinei a fost efectuată conform metodei standard.

PCR și CIC au fost apreciate prin metoda de aglutinare calitativă și semicantitativă de detectare a PCR în serul uman. ASLO a fost determinată prin metoda standard de diluție consecutivă.

Desfășurarea reacției pentru determinarea CIC. Pentru analiză s-a luat ser preparat din sângele periferic în volum de 25 μ l la care s-au adăugat 50 μ l soluție de tampon borat 0,1M (pH= 8,4). În două godeuri ale plășetei imunologice cu fundul plat s-au turnat câte 25 μ l ser diluat. În godeul experimental s-au picurat 200 μ l soluție de polietilenglicol-6000 de 25%, iar în cel martor 200 μ l soluție de tampon borat 0,1M (pH=8,4). Probele s-au incubat la temperatura camerei timp de o oră pentru formarea precipitatului din complexe imune circulante, după care s-au citit la spectrofotometrul „Multiscan” al firmei DIYNAETEC, la lungimea de undă 450 nm. Indicele de extincție s-a înmulțit la 1000, din extincția probei experimentale s-a scăzut valoarea probei martor și s-a obținut rezultatul în unități convenționale.

Culturile amigdalienne superficiale au fost luate cu tampoane sterile de pe ambele amigdale, fără a atinge alte suprafețe faringiene, și plasate în tuburi sterile cu 3 ml de mediu de transport [109, 115].

Amigdalele îndepărtate chirurgical au fost plasate în soluție de iodată de povidonă timp de 3 min, spălate cu soluție salină sterilă și, în condiții sterile, disecate în două părți cu ajutorul unui bisturiu steril. Culturile au fost luate de la miezul amigdalelor cu tampoane sterile, fără a atinge suprafața exterioară amigdaliană, și plasate în eprubete sterile cu mediu de transport. Probele au fost transportate la laboratorul microbiologic maxim în 3 ore [109, 115].

Specimenele după amigdalectomie au fost transmise pentru investigație histopatologică de rutină.

Însămânțările s-au efectuat în ceașca Petri cu mediul de cultură de 5% gel de agar. Peste 1 săptămână de incubare la 37°C, creșterile bacteriene au fost clasificate în funcție de scala semicantitativă a culturii (+ - creștere într-un singur sfert, ++++ - creștere în toate cele patru sferturi) și dezvoltarea bacteriilor de +++ - ++++ a fost considerată a fi un microorganism patogen. Identificarea organismelor era realizată prin utilizarea metodelor standard. Rezistența la antibiotice a fost testată folosind discuri de difuzie standard [109, 115].

Diagnosticul microbiologic al frotiurilor prelevate de pe suprafața amigdalelor palatine s-a efectuat în Laboratorul medical „Synevo”, departamentul Microbiologie.

Studiul de bază a inclus 101 pacienți cu diagnosticul de ACD cu sindrom articular. Diagnosticul microbiologic al frotiurilor s-a efectuat prin metoda clasică conform etapelor:

- colectarea și transportarea probelor;
- izolarea microorganismelor patogene;
- identificarea agenților patogeni;
- testarea sensibilității la antibiotice în vederea inițierii și monitorizării terapiei antimicrobiene;
- eliberarea rezultatelor.

Determinarea sensibilității la antibiotice s-a efectuat cu ajutorul metodei difuzimetrice Kirby-Bauer conform etapelor:

- prepararea plăcilor nutritive Mueller-Hinton;
- prepararea suspensiei microbiene și inocularea;
- aplicarea discurilor și termostatarea;
- interpretarea rezultatelor.

Interpretarea antibiogramei s-a efectuat conform standartului CLSI 2013 (NCCLS) - „Clinical and Laboratory Standards Institute”.

Mediile de însămânțare folosite în lucru și discurile pentru antibiograme au fost procurate de la firma OXOID, Marea Britanie.

Etape explorative:

Cultura s-a realizat prin însămânțarea exudatului faringian pe mediile de cultură agar Columbia cu 5% sânge de berbec, chiocolate agar, manitol salt agar cu incubare în aerobioză și atmosfera de 5% CO₂, obținându-se colonii bacteriene cu anumite caractere morfologice care permit identificarea primară a germenilor considerați patogeni pentru sfera orofaringelui.

Prima zi - însămânțarea probelor.

În ziua a doua s-au citit culturile în funcție de aspectul microscopic și macroscopic al acestora, s-au efectuat testele necesare de identificare a fiecărei specii în parte și efectuată antibioticograma.

Pentru identificarea definitivă a SβHA s-a folosit trusa de aglutinare OXOID-test cu particule de latex, legate cu anticorpi specifici de grup A, B, C, D, E, F, G. Toate culturile din grupul A pozitiv s-au testat cu trusa O.B.I.S PYR pentru confirmarea Streptococcus pyogenes.

Pentru identificarea *Staphylococcus aureus* a fost folosită trusa OXOID Staphytest plus latex aglutinare.

A treia zi s-au citit identificările biochimice și antibioticogramele.

A patra zi s-a eliberat rezultatul.

Dacă în culturi s-au dezvoltat numai germeni aparținând florei saprofite, rezultatul s-a eliberat în 24-48 de ore cu conținutul: SβHA absent. Prezentă flora microbiană fără semnificație patogenă. La citirea probelor s-a făcut o cuantificare a germenilor (+++, +++++, ++++++, ++++++).

Ecografia renală scoate în evidență detalii morfologice ale rinichilor, tumorile renale, vasele hilului renal și ureterele, arată prezența de calcificări la nivelul parenchimului renal sau formațiuni hiperecogene în sistemul pielocaliceal.

Examenul scintigrafic scheletic s-a realizat în regim corp integru cu preparatul radiofarmaceutic Technetiu (Tc) 99m (doza uzuală 600,0 MBq, doza de iradiere 60,0 mSv) în gamma-camera „Diacam-Siemens”.

Identificarea configurației antigenice a HLA. La etapa actuală medicii demonstrează o prudență explicabilă vis-a-vis de efectuarea amigdalectomiei în cazul unei AC. Utilizarea noilor metode de apreciere a reacțiilor imunitare locale și sistemice, cât și prezența determinantelor imunogenetice de risc (clasele HLA) și a corelațiilor acestor procese cu evoluția clinică a maladiei ne va permite pe viitor să elucidăm mai detaliat unele aspecte de etiopatogenie a AC și să perfectăm criteriile de triaj corect pentru tratamentul conservator sau chirurgical în stimularea proceselor de asanare și de vindecare a focarelor de inflamație locală.

Identificarea configurației antigenice a HLA de clasa I (HLA-A și HLA-B) a fost efectuată prin tehnica standard în două etape de microlimfocitotoxicitate, propusă în 1973 și modificată în 1988 de către Terasaki. Au fost folosite plăci de microtitrare de godeuri ce conțineau 180 antiseruri standard pentru HLA clasa I (HLA-A și HLA-B). Principiul testului este bazat pe faptul că serurile anti-HLA reacționează cu antigenii limfocitari corespunzători. Adăugarea complementului modifică membrana celulară a limfocitelor astfel încât eozina poate pătrunde în celule, modificându-le culoarea (reacție pozitivă). Limfocitele care nu reacționează nu se colorează (reacție negativă). Izolarea limfocitelor T și B se realizează prin amestecarea a circa 5 ml sânge heparinizat proaspăt recoltat cu același volum de soluție Hank. Amestecul se pune într-un tub Limfoflot și se adaugă aceeași cantitate de probă diluată, în așa fel încât să nu se amestece cele două soluții, după care se centrifughează la 2800 rpm (1000 g) timp de 20 min. Limfocitele se sedimentează sub forma unui inel alb, la limita dintre plasmă și Limfoflot. Se

extrage inelul celular, se pune într-o eprubetă ce conține soluție Hank, se spală limfocitele de două ori, se centrifughează la 1000 rpm (150 g) și se aduc limfocitele la 2000-3000 celule/ml cu limfostabil.

Toate studiile au fost efectuate în termen de 24 de ore de la prelevarea limfocitelor din sângele venos.

Metodele de tratament.

1. Tratament conservator.

Tratament local:

- Înlăturarea focarului de infecție din amigdalele palatine prin spălarea lacunelor și buzunarelor cu soluții antiseptice (sol. NaCl 0,9%, sol. Dioxidină 1%).
- Badijonarea mucoasei amigdalelor palatine cu soluție antiseptică Lugol.
- Aplicarea aerosolului Cameton.
- Fizioproceduri (ultrasunet pe proiecția amigdalelor palatine - 10-15 ședințe, expunerea la raze ultraviolete - 10-15 ședințe).

Tratament general:

- Antibiotice conform rezultatelor antibioticogramei.
- Preparat antihistaminic – Cetirizină, 5 ml 1 dată pe zi, timp de 10 zile.
- Preparat imunostimulator – Imupret, de 3 ori pe zi timp de o lună.
- Vitaminoterapie.

Tratament profilactic și măsuri sanitaro-igienice: restabilirea respirației nazale; asanarea focarelor de infecție; asigurarea alimentației normale; călirea organismului și ridicarea nivelului de cultură medicală.

2. Tratamentul chirurgical. Ambele amigdale palatine au fost îndepărtate prin metoda ansei la rece prin decolarea totală, capsulară a amigdalei și secționarea pediculului amigdalian inferior cu ajutorul ansei. Metoda constă din 4 timpi operatori: tracțiunea amigdalei spre linia mediană, deschiderea lojii amigdaliene prin incizia mucoasei stâlpului anterior, introducerea ansei și secționarea hilului amigdalian, verificarea lojii amigdaliene și hemostaza mecanică.

2.4. Metode de procesare statistică a rezultatelor

În scopul procesării statistice a materialului au fost elaborate fișe speciale unde erau codificate datele anamnezei, rezultatele examenului clinic, explorărilor paraclinice (de laborator, biochimice, microbiologice, imunogenetice, imunologice și histomorfologice) și instrumentale (ECG, EcoCG-Doppler, scintigrafia scheletică, USG renală) și rezultatele examenului în dinamică.

Materialele primare ale studiului au fost procesate computerizat cu ajutorul programului „Statistical Package for the Social Science” versiunea 21.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, 2012) prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă.

Pentru analizarea comparativă a valorilor indicatorilor am aplicat tehnici matematico-statistice (indicatori ai seriilor dinamice, indicatori de proporție, valori medii etc.).

Pentru prelucrarea statistică am aplicat un set de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice:

- sistematizarea materialului prin procedee de centralizare și de grupare statistică, după parametri și niveluri, obținând valorile indicatorilor primari și seriile de date statistice;
- calcularea valorilor indicatorilor derivați în dependență de forma repartizării - indicatorii relativi, ai tendinței centrale, dispersiei, formei de repartiție, variației în timp și spațiu, coeficientul t-Student:

$$\bullet \text{ Rata: } P = \frac{X \times 10^n}{Y} \quad (2.2)$$

P - rata

X - eveniment

Y - mediu care a produs acest eveniment

10^n - multiplicator

$$\bullet \text{ Media aritmetică simplă: } \bar{X}_a = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n} \quad (2.3)$$

\bar{X}_a - media aritmetică a valorilor

Σ - simbolul sumării

x_i - valorile unei variabile

n - numărul total de investigații

• Eroarea valorii medii: $ES = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ (2.4)

ES - devierea valorii medii aritmetice

σ - devierea standard

$\sqrt{\quad}$ - simbolul rădăcina pătrată

n - numărul total de cazuri (investigații)

• t - criteriul Student: $t = \frac{X_1 - X_2}{\sqrt{ES_1^2 + ES_2^2}}$ (2.5)

t - criteriul Student

\bar{X}_1 și \bar{X}_2 - valorile medii aritmetice ale totalităților comparate

$\sqrt{\quad}$ - simbolul rădăcina pătrată

ES₁ și ES₂ - erorile mediilor aritmetice ale totalităților comparate.

- calcularea frecvențelor absolute (numere) și/sau relative (procente) pentru variabilele nominale sau categoriale, valorii medii și erorii standard a mediei pentru variabilele continue;
- compararea variabilelor discrete aplicând testul χ^2 după Pearson pentru tabelele de contingență pe eșantioane mari; testul χ^2 după Pearson cu corecția lui Yates pentru tabelele de contingență 2x2 cu un număr mic de observații (40-50) sau cu un număr de observații 20-50 dacă toate frecvențele așteptate (teoretice) sunt >5; metoda exactă după Fisher pentru tabelele de contingență 2x2 care nu satisfac criteriilor descrise anterior;
- diferența valorilor medii dintre grupuri utilizând testului „t” pentru eșantioane independente (în cazul variabilelor cu scală de interval și cu distribuție normală a valorilor) sau a testelor statisticii neparametrice (pentru variabile cu scală ordinară sau cu scală de interval și cu distribuție anormală a valorilor);
- analiza de varianță cu aplicarea testelor de analiză post-hoc pentru testarea diferenței dintre valorile medii în loturile de studiu;
- aprecierea gradului de intensitate a legăturilor statistice și a influenței factorilor asupra variației fenomenelor studiate utilizând procedeul corelației, riscului relativ, coeficienții Student, Fisher și Spearman;
- analiza parametrilor statisticii descriptive (tabele de frecvențe, grafice, indicatori numerici - valoarea cea mai mică, valoarea cea mai mare, media etc.) și inferențiale (estimarea caracteristicilor populației și testarea ipotezelor statistice);

- prezentarea datelor statistice prin procedee tabelare și grafice;
- statistic semnificative am considerat diferențele, când valoarea bilaterală $p < 0,05$.

2.5. Concluzii la capitolul 2

1. În scopul evaluării impactului determinantelor antigenice HLA clasa I (A și B) asupra tabloului clinic, evoluției și tacticii de tratament, am examinat 101 pacienți cu ACD și sindrom articular în vârstă de 18-50 de ani, inclusiv 76 femei și 25 de bărbați.
2. Pentru evaluarea comparativă au fost formate 2 loturi de studiu care nu se deosebeau semnificativ în funcție de sex și vârstă: 50 de pacienți tratați conservativ și 51 de pacienți tratați chirurgical.
3. Prelucrarea statistică a datelor primare a fost efectuată cu ajutorul programului SPSS versiunea 21.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, 2012) la calculatorul personal prin proceduri statistice descriptive și inferențiale. Statistic semnificative am considerat diferențele, când valoarea bilaterală $p < 0,05$.

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

3.1. Tabloul clinic și eficiența tratamentului conservativ ale amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular

Amigdalita cronică este o stare de infecție continuă în amigdale provocată de bacterii. Astfel de infecție amigdaliană recurentă poate să determine mărirea lor, ceea ce este cronic din punct de vedere natural. Dacă a-ți suportat o amigdalită acută și deja a-ți tratat-o o dată, este posibil să treceți printr-o inflamare cronică în amigdale din cauza infecției repetate. Aceste atacuri recurente duc la formarea de cripte în țesutul infectat al amigdalei, facilitând o cameră pentru bacterii pentru a se înmulți și a se proteja de antibiotice. O astfel de formă de infecție amigdaliană niciodată nu părăsește victima. Astfel, amigdalită recurentă se definește prin 7 episoade de angină în 1 an, 5 infecții în 2 ani consecutivi, sau 3 infecții în fiecare an pe parcursul a 3 ani.

Prezentarea „clasică” a amigdalitei cronice este o durere cronică în gât, asociată sau nu cu halenă fetidă, subfebrilitate, tuse, eritem tonsilofaringeal, exudat la expunere amigdaliană, adenopatie cervicală sensibilă, și un număr crescut de leucocite și VSH. Cu toate acestea, chiar și atunci când această constelație de simptome clinice este prezentă, riscul de infecție cu streptococi din grupul A nu depășește 60-70% la copii și 20-30 % la adulți. Din multe studii, s-ar părea că prezența sau absența unei faringite cu streptococi din grupul A nu poate fi corect diagnosticată doar prin examinarea clinică la majoritatea pacienților.

VIZITA PRIMARĂ

Acuze. La vizita primară, 46 (92,0%) de pacienți din lotul de tratament conservativ acuzau disconfort/durere în gât, 38 (76,0%) de pacienți - dopuri de puroi, 12 (24,0%) pacienți - subfebrilitate, 26 (52,0%) de pacienți - slăbiciune generală, 19 (38,0%) pacienți - cardialgii, 18 (36,0%) pacienți - palpitații, 50 (100,0%) de pacienți - dureri articulare, 6 (12,0%) pacienți - dureri lombare, 33 (66,0%) de pacienți - recidive de angină, 39 (78,0%) de pacienți - halenă fetidă (figura 3.1).

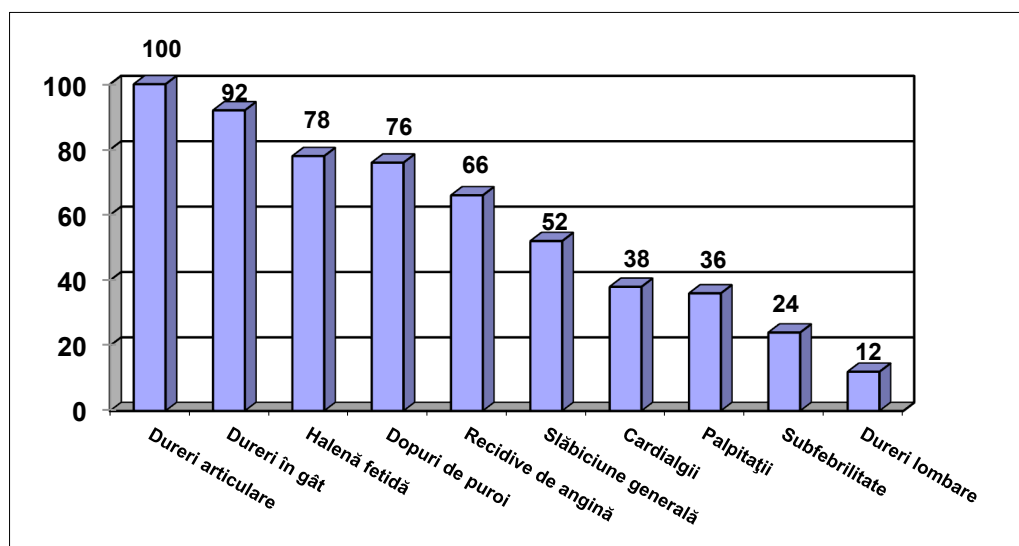


Figura 3.1. Frecvența acuzelor (%) la pacienții din lotul de tratament conservativ (vizita primară)

Artrita reactivă este o afecțiune sistemică indusă de anumite infecții specifice, caracterizată prin apariția unui proces inflamator localizat la nivel articular. Maladia apare la indivizii predispuși genetic care vin în contact cu un agent infecțios bacterian. Predispoziția genetică este legată de prezența HLA-B27 la aproape 80% dintre pacienți. Pacientul tipic este un tânăr de 20-40 de ani care la aproximativ 1-6 săptămâni de la un episod infecțios (uneori asimptomatic) dezvoltă o simptomatologie articulară cu inflamarea articulațiilor, în special ale membrului inferior - glezna, genunchi, articulațiile mici ale piciorului, cu semnele clinice caracteristice - tumefiere, durere, caldură locală.

În studiul nostru, articulația genunchiului era afectată de artralgie unilateral în 10 (20,0%) cazuri, bilateral în 34 (68,0%) de cazuri și nu era afectată în 6 (12,0%) cazuri, respectiv, articulația talocrurală - în 2 (4,0%) cazuri, în 15 (30,0%) cazuri și în 33 (66,0%) de cazuri, articulația umărului - în 0 (0%) cazuri, în 16 (32,0%) cazuri și în 34 (68,0%) de cazuri, articulația cotului - în 0 (0%) cazuri, în 18 (36,0%) cazuri și în 32 (64,0%) de cazuri (figura 3.2).

Articulațiile interfalangiene ale mâinilor (proximale și distale) erau afectate prin durere în 15 (30,0%) cazuri și nu erau afectate în 35 (70,0%) de cazuri. Articulațiile distale interfalangiene ale picioarelor erau afectate de artralgie în 2 (4,0%) cazuri, articulațiile proximale și distale interfalangiene ale picioarelor - în 4 (8,0%) cazuri și nu erau afectate în 44 (88,0%) de cazuri.

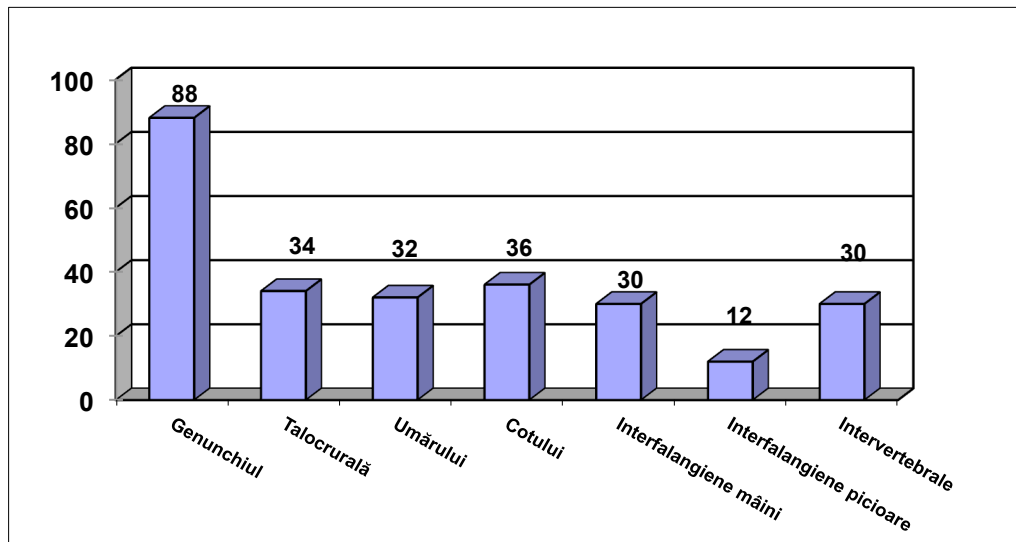


Figura 3.2. Frecvența afectării prin durere (%) a articulațiilor la pacienții din lotul de tratament conservativ (vizita primară)

Articulațiile intervertebrale toracice erau afectate prin durere în 6 (12,0%) cazuri, cele lombare - în 13 (26,0%) cazuri, cele cervicale și toracice - în 2 (4,0%) cazuri și nu erau afectate în 35 (70,0%) de cazuri.

Articulația genunchiului era afectată prin tumefiere bilateral în 4 (8,0%) cazuri și nu era afectată în 46 (92,0%) de cazuri și, respectiv, articulația talocrurală - în 4 (8,0%) cazuri și în 46 (92,0%) de cazuri, articulația umărului - în 0 (0%) cazuri și în 50 (100,0%) de cazuri, articulația cotului - în 2 (4,0%) cazuri și în 48 (96,0%) de cazuri (figura 3.3).

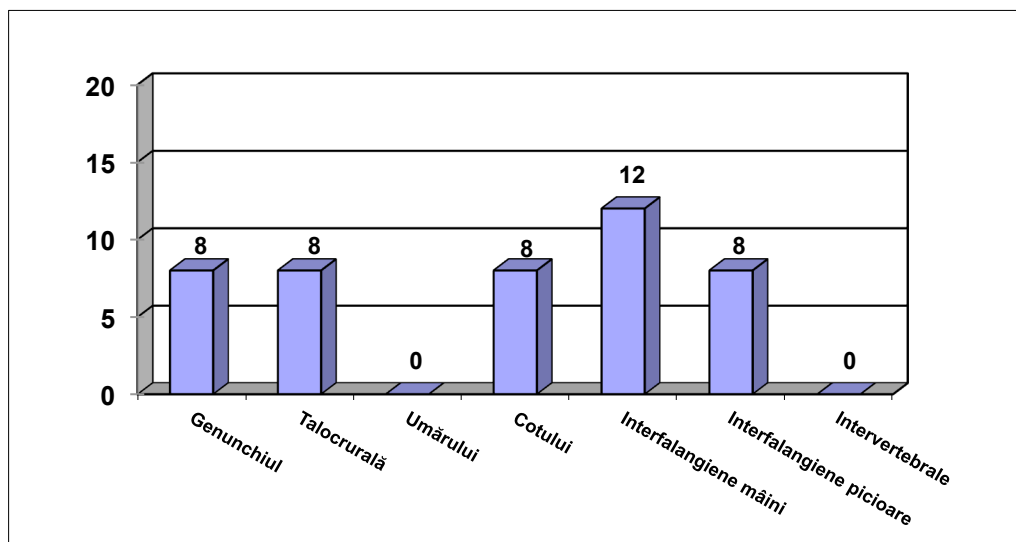


Figura 3.3. Frecvența afectării prin tumefiere (%) a articulațiilor la pacienții din lotul de tratament conservativ (vizita primară)

Articulațiile interfalangiene distale ale mâinilor erau afectate prin tumefiere în 2 (4,0%) cazuri, articulațiile proximale și distale - în 4 (8,0%) cazuri și nu erau afectate în 44 (88,0%) de

cazuri, iar articulațiile interfalangiene ale picioarelor, respectiv, în 2 (4,0%) cazuri, în 2 (4,0%) cazuri și în 46 (92,0%) de cazuri.

Articulațiile intervertebrale nu au fost afectate prin tumefiere.

Așadar, pacienții din lotul de tratament conservativ al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular la vizita primară acuzau cel mai frecvent dureri articulare (100,0%), disconfort/durere în gât (92,0%), halenă fetidă (78,0%), dopuri de puroi (76,0%), recidive de angină (66,0%) și slăbiciune generală (52,0%). Articulațiile genunchiului (88,0%) au fost cele mai frecvent afectate prin artralgie, iar articulațiile interfalangiene ale mâinilor (12,0%) - cel mai frecvent afectate prin tumefiere.

Istoricul bolii. Estimarea istoricului bolii a constatat următoarele. Vârsta medie a pacientului la debutul maladiei a constituit $30,96 \pm 1,8$ ani. Debutul bolii a fost acut la 8 (16,0%) pacienți, subacut la 31 (62,0%) de pacienți și lent la 11 (22,0%) pacienți. Debutul afecțiunii a fost declanșat de suprarăcire în 30 (60,0%) de cazuri, de efort fizic major în 18 (36,0%) cazuri, de mers îndelungat în 4 (8,0%) cazuri, de microtraumatisme cronice ocupaționale în 4 (8,0%) cazuri, de microtraumatisme cronice sportive în 6 (12,0%) cazuri, de angină recentă în 10 (20,0%) cazuri și cauza nu era cunoscută în 12 (24,0%) cazuri. De menționat că diferite combinații ale acestor cauze au fost constatate la 26 (52,0%) de pacienți.

Afectarea articulațiilor la debutul bolii era monoarticulară la 27 (54,0%) de pacienți, oligoarticulară la 17 (34,0%) pacienți și poliarticulară la 6 (12,0%) pacienți.

Recidive de angină anual au menționat 33 (66,0%) de pacienți, în medie câte $1,54 \pm 0,2$ recidive pe an, afectare renală au semnalat 13 (26,0%) pacienți, afectare cardiacă - 4 (8,0%) pacienți, tratament administrat anterior - 23 (46,0%) de pacienți, recidive de angină eredo-colaterală - 15 (30,0%) pacienți, afectare articulară eredo-colaterală - 28 (56,0%) de pacienți.

Scala vizuală analogică. Toți pacienții celor două loturi au urmat trei evaluări succesive, respectiv la începutul studiului, după 6 luni și la finalul studiului, după 12 luni. Ei au fost evaluați prin intermediul scalei analogice vizuale pentru durere. Scala analogică vizuală, una dintre scalele de evaluare pe baza comunicării verbale, este un instrument de măsurare unidimensională a intensității durerii, fiind apreciată cu valori cuprinse între 1 și 10. Scorul scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare în lotul de tratament conservativ a amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular 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.

Examenul clinic. Faringoscopia anterioară a evidențiat pilieri amigdalieni hiperemiați în 48 (96,0%) de cazuri, edemațiați - în 21 (42,0%) de cazuri și cu aderențe - în 34 (68,0%) de cazuri. Diferite combinații ale afectării pilierilor amigdalieni prezentau 42 (84,0%) de pacienți (tabelul 3.1).

Amigdalele palatine erau hipertrofiate în 10 (20,0%) cazuri, normotrofe - în 8 (16,0%) cazuri, hipotrofiate - în 32 (64,0%) de cazuri, edemațiate - în 14 (28,0%) cazuri, hiperemiate - în 32 (64,0%) de cazuri, prezentau dopuri și puroi - în 48 (96,0%) de cazuri. Diferite combinații ale afectării amigdalelor palatine au fost constatate la 48 (96,0%) de pacienți.

Simptomul Gize a fost constatat la 48 (96,0%) de pacienți, simptomul Zak la 21 (42,0%) de pacienți și simptomul Preobrajenski la 21 (42,0%) de pacienți.

Ganglionii limfatici submandibulari se prezentau măriți în 23 (46,0%) de cazuri, dureroși la palpare - în 4 (8,0%) cazuri, nedureroși la palpare - în 27 (54,0%) de cazuri, măriți și dureroși la palpare - în 4 (8,0%) cazuri, măriți și nedureroși la palpare - în 19 (38,0%) cazuri.

Tabelul 3.1. Tabloul clinic la pacienții din lotul de tratament conservativ (vizita primară)

Simptome și semne	abs.	%
Pilieri amigdalieni hiperemიაți	48	96,0
Pilieri amigdalieni edemațიაți	21	42,0
Pilieri amigdalieni cu aderențe	34	68,0
Amigdale palatine hipertrofiate	10	20,0
Amigdale palatine normotrofe	8	16,0
Amigdale palatine hipotrofiate	32	64,0
Amigdale palatine edemațiate	14	28,0
Amigdale palatine hiperemiate	32	64,0
Amigdale palatine cu dopuri și puroi	48	96,0
Simptomul Gize	48	96,0
Simptomul Zak	21	42,0
Simptomul Preobrajenski	21	42,0
Ganglioni limfatici submandibulari măriți	23	46,0
Ganglioni limfatici submandibulari dureroși la palpare	4	8,0
Ganglioni limfatici submandibulari nedureroși la palpare	27	54,0
Ganglioni limfatici submandibulari măriți și dureroși la palpare	4	8,0
Ganglioni limfatici submandibulari măriți și nedureroși la palpare	19	38,0

Indicii de laborator și instrumentali. Au fost determinați următorii indici de laborator: leucocite - $6,63 \pm 0,3 * 10^9/l$, limfocite - $33,48 \pm 0,8\% * 10^9/l$, VSH - $11,76 \pm 0,8$ mm/oră, leucocituria - $3,5 \pm 0,2$ în câmpul de vedere. Bacteriuria a fost prezentă la 2 (4,0%) pacienți.

Conform rezultatelor USG renale, prezentau semne bilaterale de pielonefrită 15 (30,0%) pacienți și nu au fost constatate astfel de semne la 35 (70,0%) de pacienți.

Pe traseul electrocardiografic în 8 (16,0%) cazuri au fost constatate dereglări de conducere.

Ecocardiografia a relevat o valoare medie a FE de $62,88 \pm 0,5\%$, a DTSVS de $31,88 \pm 0,6$ mm și a DTDVS de $46,74 \pm 0,6$ mm. Insuficiența valvei aortice a fost determinată în 4 (8,0%) cazuri, insuficiența valvei mitrale - în 50 (100,0%) de cazuri, insuficiența valvei tricuspide - în 39 (78,0%) de cazuri și insuficiența valvei pulmonare - în 22 (44,0%) de cazuri.

Conform rezultatelor scintigrafiei articulare, hiperfixarea radioizotopului a fost constatată în articulația genunchiului la 29 (58,0%) de pacienți, în articulația talocrurală la 15 (30,0%) pacienți, în articulația umărului la 19 (38,0%) pacienți, în articulația cotului la 19 (38,0%) pacienți, în articulațiile interfalangiene ale mâinilor la 15 (30,0%) pacienți, în articulațiile interfalangiene ale picioarelor la 8 (16,0%) pacienți, în articulațiile intervertebrale la 17 (34,0%) pacienți și în alte articulații la 17 (34,0%) pacienți.

Cunoașterea florei microbiene a orofaringelui și sensibilității ei la antibiotice are o importanță nu doar științifică, ci și practică, având drept scop asigurarea unui tratament cât mai eficient și mai rapid al proceselor inflamatoare faringiene acute (IRVA, faringita și rinofaringita acută, angina). De exemplu, cunoscând flora microbiană de pe suprafața amigdalelor palatine la pacienți în stare de remisiune a procesului inflamator cronic, în caz de angină, putem indica un tratament antibacterian mai eficient, în funcție de gradul de activitate și sensibilitatea florei microbiene la antibiotice. Aceasta se poate efectua în cazurile când inflamația acută a mucoasei faringiene este provocată de activizarea florei patogene proprii, ce persistă în faringe. De regulă, aceasta se întâmplă în caz de infecții virale acute și scăderea imunității organismului. Infecțiile faringiene acute apar și în urma infectării organismului de la alte persoane și obiecte. Întrucât în prezent nu avem posibilitatea de a depista momentan microorganismele patogene care au provocat inflamația dată, antibioterapia se indică conform standardelor internaționale și analiza anamnezei în fiecare caz în parte [1, 2, 3].

Conform datelor literaturii de specialitate, factorul etiologic principal în dezvoltarea AC și a complicațiilor acesteia rămâne SβHA, prezența acestuia fiind determinată prin analiza imunoenzimatică cu aprecierea anticorpilor antistreptococici. În scopul prevenirii complicațiilor locale și la distanță, acestor pacienți se prescrie antibioterapie [3].

Flora microbiană faringiană se studiază, de obicei, în starea de remisiune a proceselor inflamatoare cronice. Adesea, aceste examinări se efectuează cu scopul de a depista SβHA. Însă nu trebuie trecut cu vederea nici rolul altor microorganismе, precum stafilococul, pneumococul,

haemophilus influenzae, adenovirusurile etc., în etiologia proceselor inflamatoare faringiene acute și cronice [1, 2, 3].

Microbiologia AC și amigdalitei recurente prevede o floră polimicrobiană constând din bacterii aerobe și anaerobe. Astfel, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus și Haemophilus influenzae sunt cele mai comune bacterii izolate de AC. Bacteroides fragilis este cea mai comună bacterie anaerobă izolată de amigdalita recurentă. O populație bacteriană polimicrobială este observată în majoritatea cazurilor de AC, cu specia hemolitică streptococcal alpha- și beta-, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae și specii Bacteroides identificate. Se presupune că există o relație dintre dimensiunea amigdalelor și AC bacteriană. Această relație se bazează atât pe infecția bacteriană aerobă cât și pe numărul absolut de limfocite B și T. Haemophilus influenzae este bacteria cel mai frecvent izolată la amigdalele hipertofe. În ceea ce privește rezistența la penicilină sau producția de beta-lactamază, microbiologia amigdalelor înlăturate de la pacienții cu amigdalită cronică nu este semnificativ diferită de microbiologia amigdalelor înlăturate de la pacienți cu hipertrofie amigdaliană.

În studiul nostru, analiza bacteriologică din faringe la vizita inițială a depistat Streptococcus pyogenes în 20 (40,0%) de cazuri, Streptococcus pneumoniae în 4 (8,0%) cazuri, Streptococcus viridans în 31 (62,0%) de cazuri, Staphylococcus aureus în 22 (44,0%) de cazuri, SβHA în 7 (14,0%) cazuri și altă floră în 17 (34,0%) cazuri. De menționat că diferite combinații ale agenților patogeni determinați au fost constatate în majoritatea cazurilor – la 46 (92,0%) de pacienți (figura 3.4).

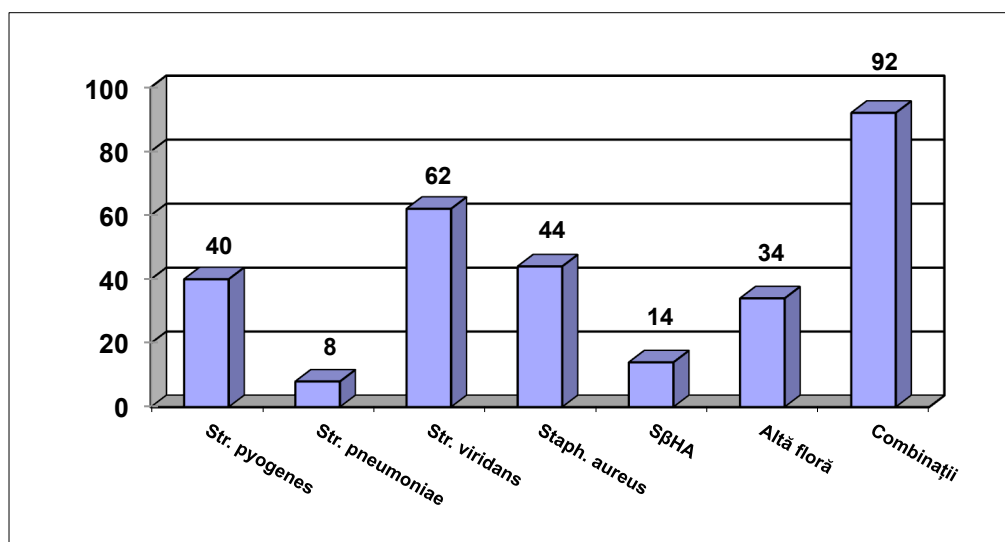


Figura 3.4. Analiza bacteriologică din faringe (%) la pacienții din lotul de tratament conservativ (vizita primară)

Circa 30,0% pacienți din lotul de tratament conservativ prezentau semne bilaterale de pielonefrită la USG renală.

Indicii imunologici. În caz de amigdalită cronică, pentru identificarea infecției streptococice este necesar de a cerceta nivelul de ASLO în sânge și sensibilizarea organismului la antigenul SβHA. Creșterea nivelului de ASLO și a sensibilizării organismului la antigenul SβHA confirmă prezența unei infecții streptococice cronice, iar lipsa streptococului hemolitic în froțiurile de pe suprafața amigdalelor palatine indică o posibilă persistare intracelulară a acestor antigeni. ASLO are proprietatea de a dereglă funcționarea sistemului imunitar, ceea ce duce la agravarea patologiei sistemice [118].

În lotul nostru de pacienți au fost dozați următorii indici imunologici: ASLO – 275,15±27,8 IU/ml, PCR – 6,95±3,3 mg/dl, CIC – 11,58±3,5 IU/ml și crioglobulinele – 43,15±3,2 IU/ml.

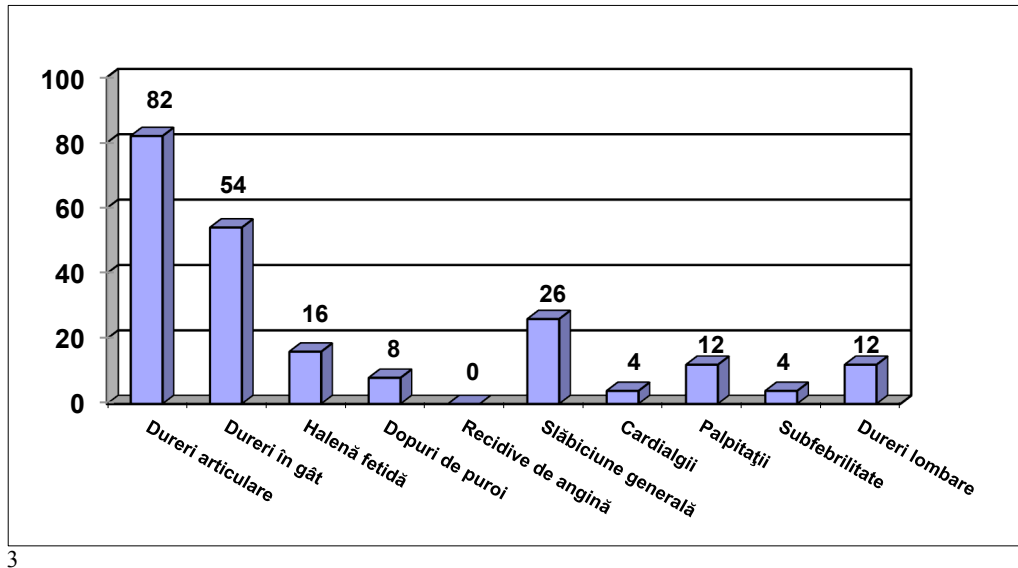
Așadar, la debutul maladiei vârsta medie a pacienților a constituit 30,96±1,8 ani, predomina afectarea monoarticulară (54,0%), urmată de afectarea oligoarticulară (34,0%) și poliarticulară (12,0%). Recidive anuale de angină au relevat 66,0% de pacienți sau în medie 1,54±0,2 recidive pe an. Aplicarea scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare a determinat un scor de 53,52±2,2 conform aprecierii globale de către pacient și de 53,2±2,1 conform aprecierii globale de către medic.

În tabloul clinic la pacienții din lotul de tratament conservativ al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular prevalau pilierii amigdalieni hiperemiați (96,0%), pilierii amigdalieni cu aderențe (68,0%), amigdalele palatine cu dopuri și puroi (96,0%), amigdalele palatine hipotrofiate (64,0%), amigdalele palatine hiperemiate (64,0%) și simptomul Gize (96,0%).

Frecvent a fost diagnosticată insuficiența valvulară: insuficiența valvei mitrale în 100,0% cazuri, insuficiența valvei tricuspide în 78,0% cazuri, insuficiența valvei pulmonare în 44,0% cazuri și insuficiența valvei aortice în 8,0% cazuri. Streptococcus viridans (62,0%), Staphylococcus aureus (44,0%) și Streptococcus pyogenes (40,0%) au fost agenții patogeni cel mai frecvent depistați în froțiul faringian. SβHA a fost determinat în 14,0% din cazuri.

VIZITA A DOUA (după 6 luni de tratament)

Acuze. La vizita a doua, 27 (54,0%) de pacienți din lotul de tratament conservativ acuzau disconfort/durere în gât, 4 (8,0%) pacienți - dopuri de puroi, 2 (4,0%) pacienți - subfebrilitate, 13 (26,0%) pacienți - slăbiciune generală, 2 (4,0%) pacienți - cardialgii, 6 (12,0%) pacienți - palpitații, 41 (82,0%) de pacienți - artralгии, 8 (16,0%) pacienți - halenă fetidă. Dureri lombare și recidive de angină după 6 luni de tratament nu au fost constatate (figura 3.5).



3

Figura 3.5. Frecvența acuzelor (%) la pacienții din lotul de tratament conservativ (vizita a doua)

Articulația genunchiului era afectată prin durere unilateral în 4 (8,0%) cazuri, bilateral în 19 (38,0%) cazuri și nu era afectată în 27 (54,0%) de cazuri, respectiv, articulația talocrurală - în 2 (4,0%) cazuri, în 6 (12,0%) cazuri și în 42 (84,0%) de cazuri, articulația umărului - în 3 (6,0%) cazuri, în 6 (12,0%) cazuri și în 41 (82,0%) de cazuri, articulația cotului - în 3 (6,0%) cazuri, în 11 (22,0%) cazuri și în 36 (72,0%) de cazuri (figura 3.6).

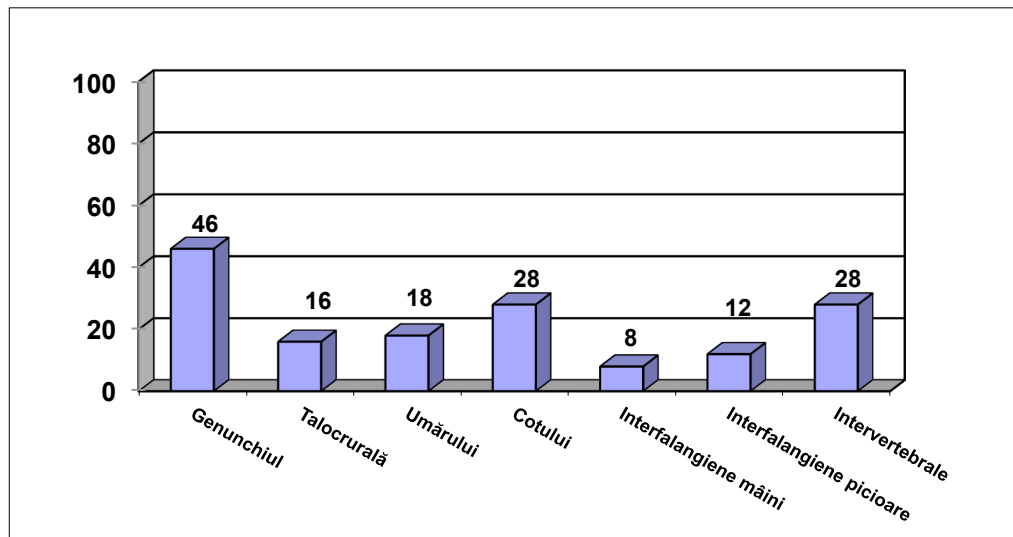


Figura 3.6. Frecvența afectării prin durere (%) a articulațiilor la pacienții din lotul de tratament conservativ (vizita a doua)

Articulațiile interfalangiene proximale și distale ale mâinilor erau afectate prin durere în 4 (8,0%) cazuri și nu erau afectate în 46 (92,0%) de cazuri. Articulațiile interfalangiene distale

ale picioarelor erau afectate prin durere în 2 (4,0%) cazuri, articulațiile interfalangiene proximale și distale - în 4 (8,0%) cazuri și nu erau afectate în 44 (88,0%) de cazuri.

Articulațiile intervertebrale toracice erau afectate prin durere în 4 (8,0%) cazuri, articulațiile intervertebrale lombare - în 12 (24,0%) cazuri și nu erau afectate în 36 (72,0%) de cazuri.

Articulația genunchiului, articulația talocrurală, articulația umărului, articulația cotului și articulațiile intervertebrale nu erau afectate prin tumefiere.

Articulațiile interfalangiene ale mâinilor (proximale și distale) erau afectate prin tumefiere în 2 (4,0%) cazuri și nu erau afectate în 48 (96,0%) de cazuri. Articulațiile interfalangiene proximale ale picioarelor erau afectate prin tumefiere în 2 (4,0%) cazuri și nu erau afectate în 48 (96,0%) de cazuri (figura 3.7).

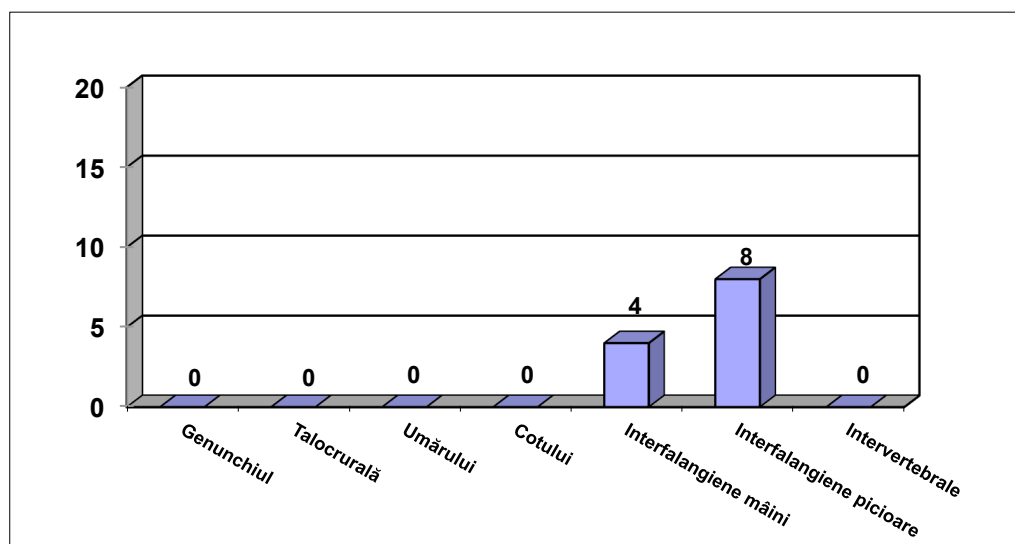


Figura 3.7. Frecvența afectării prin tumefiere (%) a articulațiilor la pacienții din lotul de tratament conservativ (vizita a doua)

Așadar, pacienții din lotul de tratament conservativ al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular la vizita a doua acuzau cel mai frecvent dureri articulare (82,0%), disconfort/durere în gât (54,0%), slăbiciune generală (26,0%) și halenă fetidă (16,0%).

Articulațiile genunchiului (46,0%) au fost cel mai frecvent afectate de durere, iar articulațiile interfalangiene ale mâinilor și picioarelor (4,0%) - cel mai frecvent afectate prin tumefiere.

Scala vizuală analogică. Scorul scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare a constituit $25,0 \pm 2,4$ conform aprecierii globale de către pacient și $25,0 \pm 2,4$ conform aprecierii globale de către medic.

Examenul clinic. Faringoscopia anterioară a evidențiat pilieri amigdalieni hiperemiați în 22 (44,0%) de cazuri, pilieri amigdalieni cu aderențe în 7 (14,0%) cazuri și pilieri amigdalieni hiperemiați cu aderențe în 21 (42,0%) de cazuri. Pilieri amigdalieni edemațiați nu au fost relevați (tabelul 3.2).

Amigdalele palatine erau hipertrofiate în 6 (12,0%) cazuri, normotrofe în 12 (24,0%) cazuri, hipotrofiate în 32 (64,0%) de cazuri, edemațiate în 2 (4,0%) cazuri, hiperemiate în 18 (36,0%) cazuri, prezentau dopuri și puroi în 6 (12,0%) cazuri. Diferite combinații ale afectării amigdalelor palatine au fost constatate la 22 (44,0%) de pacienți.

Simptomul Gize a fost determinat la 43 (86,0%) de pacienți, simptomul Zak și simptomul Preobrajenski nu au fost depistați.

Ganglionii limfatici submandibulari se prezentau nedureroși la palpare în 46 (92,0%) de cazuri, măriți și nedureroși la palpare în 4 (8,0%) cazuri.

Tabelul 3.2. Tabloul clinic la pacienții din lotul de tratament conservativ (vizita a doua)

Simptome și semne	abs.	%
Pilieri amigdalieni hiperemiați	22	44,0
Pilieri amigdalieni edemațiați	-	-
Pilieri amigdalieni cu aderențe	7	14,0
Amigdale palatine hipertrofiate	6	12,0
Amigdale palatine normotrofe	12	24,0
Amigdale palatine hipotrofiate	32	64,0
Amigdale palatine edemațiate	2	4,0
Amigdale palatine hiperemiate	18	36,0
Amigdale palatine cu dopuri și puroi	6	12,0
Simptomul Gize	43	86,0
Simptomul Zak	-	-
Simptomul Preobrajenski	-	-
Ganglioni limfatici submandibulari nedureroși la palpare	46	92,0
Ganglioni limfatici submandibulari măriți și nedureroși la palpare	4	8,0
Ganglioni limfatici submandibulari măriți	-	-
Ganglioni limfatici submandibulari dureroși la palpare	-	-
Ganglioni limfatici submandibulari măriți și dureroși la palpare	-	-

Indicii de laborator. Au fost determinați următorii indici de laborator: leucocite – $6,48 \pm 0,2 * 10^9/l$, limfocite – $31,88 \pm 0,9\% * 10^9/l$, VSH – $8,1 \pm 0,4$ mm/oră, leucocituria – $2,7 \pm 0,2$ în câmpul de vedere. Bacteriuria a fost prezentă la 2 (4,0%) pacienți.

Analiza bacteriologică din faringe a depistat *Streptococcus pyogenes* în 13 (26,0%) cazuri, *Streptococcus pneumoniae* în 2 (4,0%) cazuri, *Streptococcus viridans* în 22 (44,0%) de cazuri, *Staphylococcus aureus* în 27 (54,0%) de cazuri, SβHA în 2 (4,0%) cazuri și altă floră în 26 (52,0%) cazuri. De menționat că diferite combinații ale agenților patogeni au fost constatate în 40 (80,0%) de cazuri (figura 3.8).

Indicii imunologici. Au fost determinați următorii indici imunologici: ASLO – $220,0 \pm 16,5$ IU/ml, PCR – $2,8 \pm 0,0$ mg/dl, CIC – $3,3 \pm 0,0$ IU/ml și crioglobulinele – $34,7 \pm 3,0$ IU/ml.

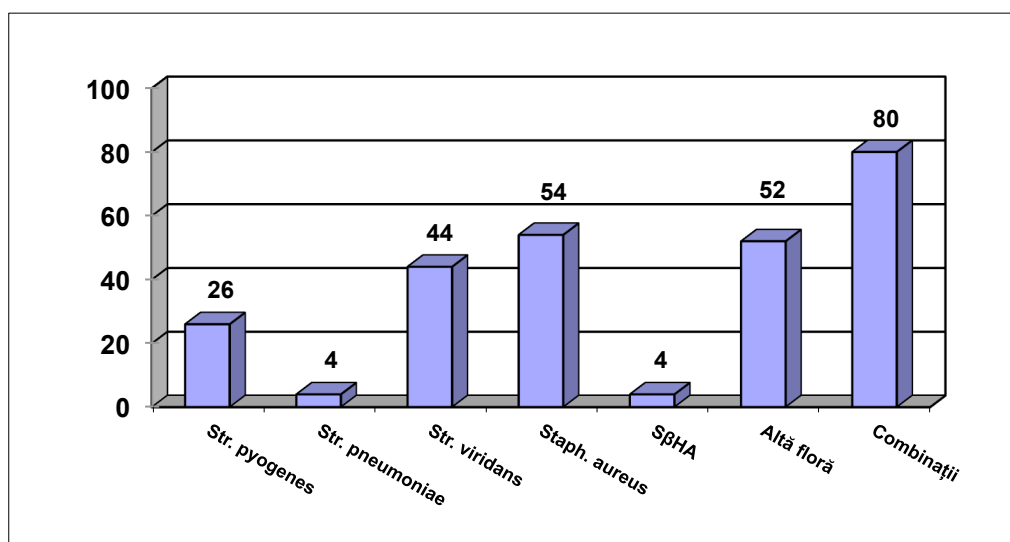


Figura 3.8. Analiza bacteriologică din faringe (%) la pacienții din lotul de tratament conservativ (vizita a doua)

Așadar, aplicarea scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare a determinat un scor similar ($25,0 \pm 2,4$) atât conform aprecierii globale de către pacient, cât și conform aprecierii globale de către medic. În tabloul clinic prevalau pilierii amigdalieni hiperemiați (44,0%), pilierii amigdalieni hiperemiați cu aderențe (42,0%), amigdalele palatine hipotrofiate (64,0%), amigdalele palatine hiperemiate (36,0%) și simptomul Gize (86,0%). Analiza bacteriologică a frotiului faringian a depistat mai frecvent *Staphylococcus aureus* (54,0%), *Streptococcus viridans* (44,0%) și *Streptococcus pyogenes* (26,0%). SβHA a fost determinat în 4,0% din cazuri.

VIZITA A TREIA (după 12 luni de tratament)

Acuze. La vizita a treia, 44 (88,0%) de pacienți din lotul de tratament conservativ acuzau disconfort/durere în gât, 22 (44,0%) de pacienți dopuri de puroi, 6 (12,0%) pacienți slăbiciune generală, 6 (12,0%) pacienți cardialgii, 2 (4,0%) pacienți palpitații, 44 (88,0%) de pacienți dureri articulare și 8 (16,0%) pacienți halenă fetidă. Subfebrilitate, dureri lombare și recidive de angină nu au menționat nici un pacient (figura 3.9).

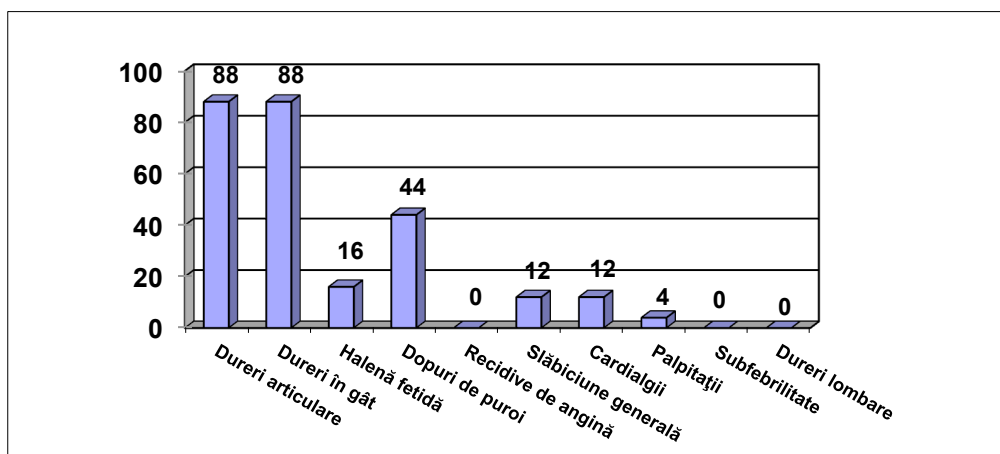


Figura 3.9. Frecvența acuzelor (%) la pacienții din lotul de tratament conservativ (vizita a treia)

În articulațiile genunchilor artralgiile nu erau prezente la 32 (64,0%) de pacienți, erau unilaterale în 6 (12,0%) cazuri și bilaterale în 12 (24,0%) cazuri, respectiv, în articulația talocrurală - la 46 (92,0%) de pacienți, în 2 (4,0%) cazuri și în 2 (4,0%) cazuri, în articulația umărului - la 42 (84,0%) de pacienți, în 0 (0%) cazuri și în 8 (16,0%) cazuri, în articulația cotului - la 38 (76,0%) de pacienți, în 5 (10,0%) cazuri și în 7 (14,0%) cazuri (figura 3.10).

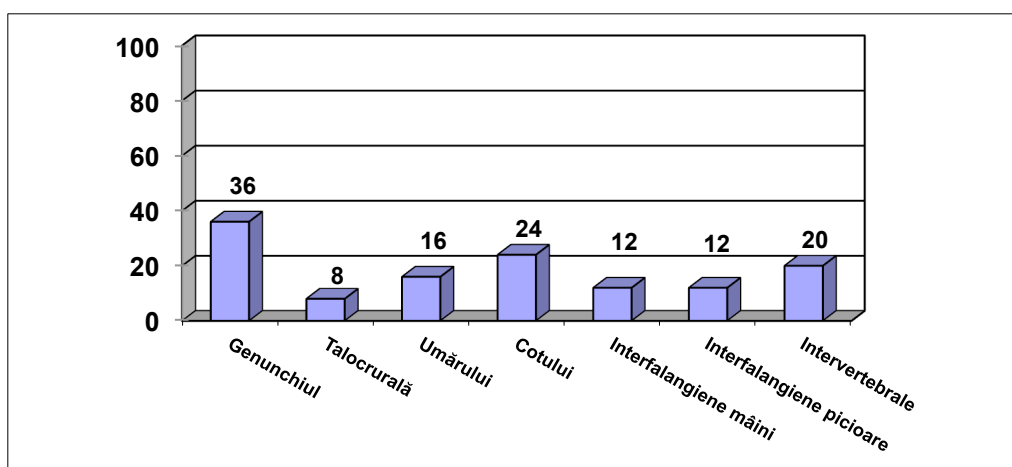


Figura 3.10. Frecvența afectării prin durere (%) a articulațiilor la pacienții din lotul de tratament conservativ (vizita a treia)

Artralgiile în articulațiile interfalangiene ale mâinilor nu prezentau 44 (88,0%) de pacienți, erau afectate articulațiile proximale și distale în 6 (12,0%) cazuri. Artralgiile în articulațiile interfalangiene ale picioarelor nu prezentau 44 (88,0%) de pacienți, erau afectate articulațiile proximale și distale în 6 (12,0%) cazuri.

Artralgiile în articulațiile intervertebrale nu prezentau 40 (80,0%) de pacienți, erau afectate prin durere articulațiile intervertebrale toracice în 2 (4,0%) cazuri și articulațiile intervertebrale lombare în 8 (16,0%) cazuri.

Articulația genunchiului, articulația talocrurală, articulația umărului, articulația cotului și articulațiile intervertebrale nu erau afectate prin tumefiere.

Articulațiile interfalangiene ale mâinilor nu erau afectate prin tumefiere la 48 (96,0%) de pacienți, erau afectate articulațiile proximale și distale în 2 (4,0%) cazuri, iar articulațiile interfalangiene ale picioarelor, respectiv, în 46 (92,0%) de cazuri și 4 (8,0%) cazuri (figura 3.11).

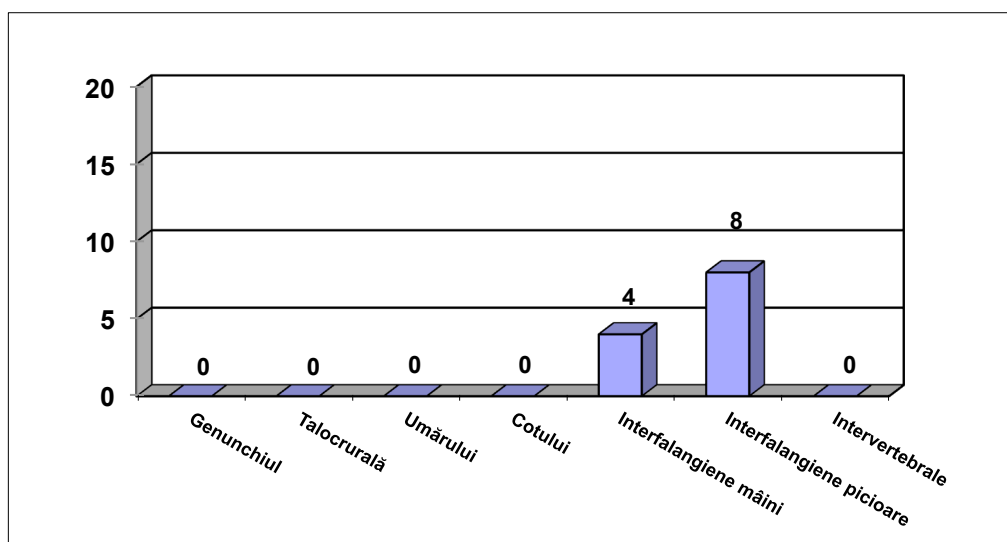


Figura 3.11. Frecvența afectării prin tumefiere (%) a articulațiilor la pacienții din lotul de tratament conservativ (vizita a treia)

Așadar, pacienții din lotul de tratament conservativ al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular la vizita a treia acuzau cel mai frecvent dureri articulare (88,0%), disconfort/durere în gât (88,0%), dopuri de puroi (44,0%) și halenă fetidă (16,0%). Articulațiile genunchiului (36,0%) au fost cele mai frecvent afectate de durere, iar articulațiile interfalangiene ale picioarelor (8,0%) - cel mai frecvent afectate prin tumefiere.

Scala vizuală analogică. Scorul scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare a constituit $18,33 \pm 1,6$ conform aprecierii globale de către pacient și $18,54 \pm 1,6$ conform aprecierii globale de către medic.

Examenul clinic. Faringoscopia anterioară a evidențiat pilieri amigdalieni hiperemiați în 46 (95,9%) de cazuri, pilieri amigdalieni edemațiați în 2 (4,2%) cazuri și pilieri amigdalieni cu aderențe în 22 (45,9%) de cazuri. Diferite combinații ale afectării pilierilor amigdalieni prezentau 22 (45,9%) de pacienți (tabelul 3.3).

Amigdalele palatine erau hipertrofiate în 2 (4,0%) cazuri, normotrofe în 16 (32,0%) cazuri, hipotrofiate în 32 (64,0%) de cazuri, edemațiate în 2 (4,0%) cazuri, hiperemiate în 22 (44,0%) de cazuri, prezentau dopuri și puroi în 34 (68,0%) de cazuri. Diferite combinații au fost constatate la 38 (76,0%) de pacienți.

Simptomul Gize a fost constatat la 46 (92,0%) de pacienți, simptomul Zak - la 2 (4,0%) pacienți și simptomul Preobrajenski - la 2 (4,0%) pacienți.

Tabelul 3.3. Tabloul clinic la pacienții din lotul de tratament conservativ (vizita a treia)

Simptome și semne	abs.	%
Pilieri amigdalieni hiperemiați	46	95,9
Pilieri amigdalieni edemațiați	2	4,2
Pilieri amigdalieni cu aderențe	22	45,9
Amigdale palatine hipertrofiate	2	4,0
Amigdale palatine normotrofe	16	32,0
Amigdale palatine hipotrofiate	32	64,0
Amigdale palatine edemațiate	2	4,0
Amigdale palatine hiperemiate	22	44,0
Amigdale palatine cu dopuri și puroi	34	68,0
Simptomul Gize	46	92,0
Simptomul Zak	2	4,0
Simptomul Preobrajenski	2	4,0
Ganglioni limfatici submandibulari nedureroși la palpare	50	100,0
Ganglioni limfatici submandibulari măriți	-	-
Ganglioni limfatici submandibulari dureroși la palpare	-	-
Ganglioni limfatici submandibulari măriți și dureroși la palpare	-	-
Ganglioni limfatici submandibulari măriți și nedureroși la palpare	-	-

Ganglionii limfatici submandibulari erau nedureroși la palpare în toate 50 (100,0%) de cazuri.

Indicii de laborator și instrumentali. Au fost determinați următorii indici de laborator: leucocite – $6,72 \pm 0,2 * 10^9/l$, limfocite – $33,4 \pm 0,8\% * 10^9/l$, VSH – $8,64 \pm 0,5$ mm/oră, leucocituria – $2,65 \pm 0,2$ în câmpul de vedere. Bacteriuria a fost prezentă la 2 (4,0%) pacienți.

Conform rezultatelor electrocardiografiei, în 8 (16,0%) cazuri au fost constatate dereglări de conducere.

Ecocardiografia a relevat o valoare medie a FE de $63,44 \pm 0,5\%$, a DTSVS de $31,24 \pm 0,5$ mm și a DTDVS de $46,34 \pm 0,5$ mm. Insuficiența valvei aortice a fost determinată în 4 (8,0%) cazuri, insuficiența valvei mitrale în 50 (100,0%) de cazuri, insuficiența valvei tricuspide în 37 (74,0%) de cazuri și insuficiența valvei pulmonare în 16 (32,0%) cazuri.

Conform rezultatelor scintigrafiei articulare, hiperfixarea radioizotopului a fost constatată în articulația genunchiului la 21 (42,0%) de pacienți, în articulația talocrurală la 6 (12,0%) pacienți, în articulația umărului la 7 (14,0%) pacienți, în articulația cotului la 17 (34,0%) pacienți, în articulațiile interfalangiene ale mâinilor la 8 (16,0%) pacienți, în articulațiile interfalangiene ale picioarelor la 8 (16,0%) pacienți, în articulațiile intervertebrale la 10 (20,0%) pacienți și în alte articulații la 13 (26,0%) pacienți.

Analiza bacteriologică din faringe a depistat *Streptococcus pyogenes* în 14 (28,0%) cazuri, *Streptococcus pneumoniae* în 2 (4,0%) cazuri, *Streptococcus viridans* în 24 (48,0%) de cazuri, *Staphylococcus aureus* în 29 (58,0%) de cazuri și altă floră în 17 (34,0%) cazuri. SβHA nu a fost determinat. De menționat că diferite combinații ale agenților patogeni au fost constatate în 36 (72,0%) de cazuri (figura 3.12).

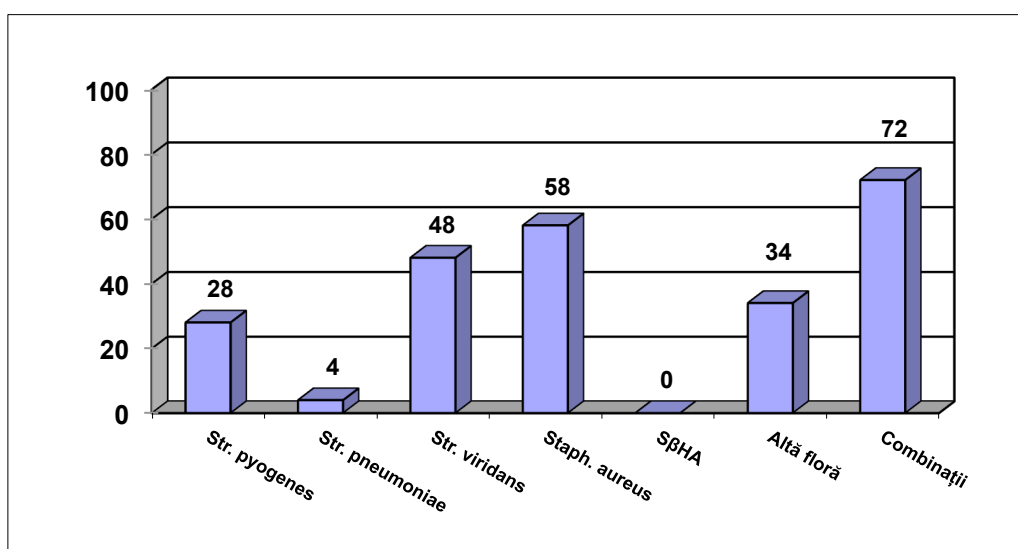


Figura 3.12. Analiza bacteriologică din faringe (%) la pacienții din lotul de tratament conservativ (vizita a treia)

Indicii imunologici. Au fost determinate următoarele valori medii ale indicilor imunologici: ASLO – $213,9 \pm 15,3$ IU/ml, PCR – $3,6 \pm 0,0$ mg/dl și crioglobulinele – $27,25 \pm 2,0$ IU/ml.

Așadar, scorul conform scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare la vizita a treia a constituit $18,33 \pm 1,6$ după aprecierea globală de către pacient și $18,54 \pm 1,6$ după aprecierea globală de către medic. În tabloul clinic prevalau pilierii amigdalieni hiperemiați (95,9%), pilierii amigdalieni cu aderențe (45,9%), amigdalele palatine cu dopuri și puroi (68,0%), amigdalele palatine hipotrofiate (64,0%), amigdalele palatine hiperemiate (44,0%), amigdalele palatine normotrofe (32,0%) și simptomul Gize (92,0%).

Frecvent a fost diagnosticată insuficiența valvulară: insuficiența valvei mitrale în 100,0% cazuri, insuficiența valvei tricuspide în 74,0% cazuri, insuficiența valvei pulmonare în 32,0% cazuri și insuficiența valvei aortice în 8,0% cazuri. Staphylococcus aureus (58,0%), Streptococcus viridans (48,0%) și Streptococcus pyogenes (28,0%) au fost agenții patogeni cel mai frecvent depistați în frotiul faringian. SβHA nu a fost determinat.

Evaluarea în dinamică a unor parametri la pacienții din lotul de tratament conservativ al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular a constatat o reducere statistic semnificativă a frecvenței disconfortului/durerilor în gât la a doua vizită (92,0% la vizita primară și 54,0% la vizita a doua; $p < 0,001$) cu o creștere statistic semnificativă ulterioară la a treia vizită (54,0% la vizita a doua și 88,0% la vizita a treia; $p < 0,001$). La vizita primară și la vizita a treia acest indicator era similar (92,0% la vizita primară și 88,0% la vizita a treia; $p > 0,05$) (figura 3.13).

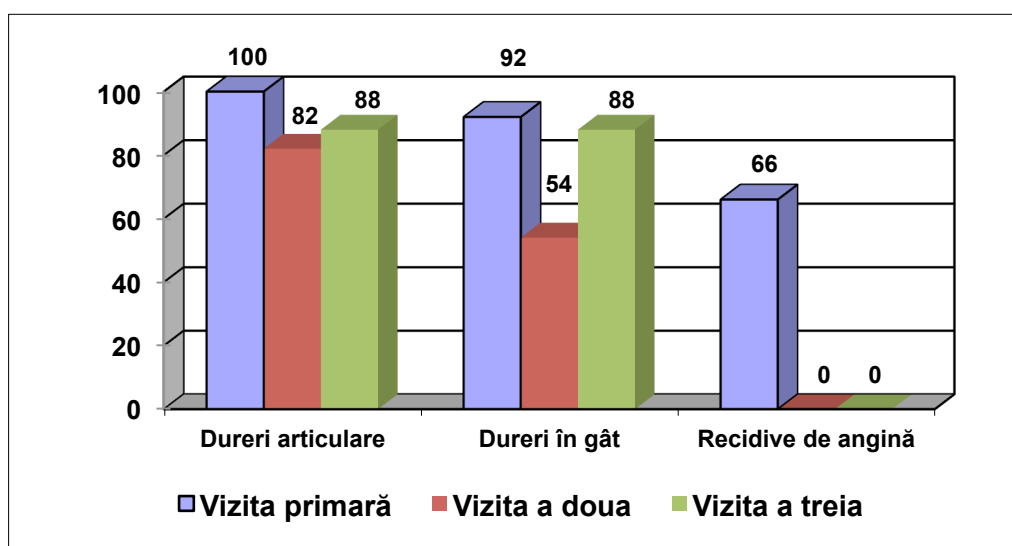


Figura 3.13. Frecvența acuzelor (%) în dinamică la pacienții din lotul de tratament conservativ

Rata durerilor articulare s-a redus statistic semnificativ la a doua vizită (100,0% la vizita primară și 82,0% la vizita a doua; $p < 0,01$) și la a treia vizită (100,0% la vizita primară și 88,0% la vizita a treia; $p < 0,05$), comparativ cu vizita primară. Frecvența durerilor articulare era similară la vizita a doua și la vizita a treia (82,0% la vizita a doua și 88,0% la vizita a treia; $p > 0,05$).

Recidivele de angină, de asemenea, s-au redus statistic semnificativ la a doua vizită (66,0% la vizita primară și 0% la vizita a doua; $p < 0,001$) și la a treia vizită (100,0% la vizita primară și 0% la vizita a treia; $p < 0,001$), comparativ cu vizita primară. Diferență statistic semnificativă a acestui indicator la vizita a doua și la vizita a treia nu a fost determinată (0% la vizita a doua și 0% la vizita a treia; $p > 0,05$).

Valoarea medie a scorului scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare, conform aprecierii globale de către pacient, s-a redus statistic semnificativ de la $53,52 \pm 2,2$ la vizita primară până la $25,0 \pm 2,4$ la vizita a doua ($p < 0,001$) și până la $18,33 \pm 1,6$ la vizita a treia ($p < 0,001$), de la $25,0 \pm 2,4$ la vizita a doua până la $18,33 \pm 1,6$ la vizita a treia ($p < 0,05$).

Tendință similară a fost constatată și în privința acestui indicator apreciat global de către medic: s-a redus statistic semnificativ de la $53,2 \pm 2,1$ la vizita primară până la $25,0 \pm 2,4$ la vizita a doua ($p < 0,001$) și până la $18,54 \pm 1,6$ la vizita a treia ($p < 0,001$), comparativ cu vizita primară, și de la $25,0 \pm 2,4$ la vizita a doua până la $18,54 \pm 1,6$ la vizita a treia ($p < 0,05$).

Așadar, evaluarea în dinamică a tabloului clinic la pacienții din lotul de tratament conservativ al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular a constatat o reducere statistic semnificativă a frecvenței disconfortului/durerilor în gât la a doua vizită, a ratelor durerilor articulare și recidivelor de angină, a valorilor medii a scorului scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare, conform aprecierii globale de către pacient și de către medic, la a doua vizită și la a treia vizită, comparativ cu vizita primară.

Valorile medii ale parametrilor ecocardiografici nu s-au modificat semnificativ ($p > 0,05$) la vizita primară și la vizita finală: respectiv, fracția de ejeție a constituit $62,88 \pm 0,5\%$ și $63,44 \pm 0,5\%$, diametrul telesistolic al ventriculului stâng - $31,88 \pm 0,6$ mm și $31,24 \pm 0,5$ mm, diametrul telediastolic al ventriculului stâng - $46,74 \pm 0,6$ mm și $46,34 \pm 0,5$ mm. Frecvența insuficiențelor valvulare, de asemenea, era similară la aceste etape: respectiv, insuficiența valvei mitrale - 100,0% și 100,0% cazuri, insuficiența valvei tricuspide - 78,0% și 74,0% cazuri, insuficiența valvei pulmonare - 44,0% și 32,0% cazuri, insuficiența valvei aortice - 8,0% și 8,0% cazuri.

Analiza bacteriologică a frotiului faringian a depistat o tendință de reducere a principalilor agenți patogeni la vizita a doua și la vizita a treia, comparativ cu vizita primară: Streptococcus pyogenes - de la 40,0% la vizita primară până la 26,0% la vizita a doua ($p > 0,05$) și 28,0% la vizita a treia ($p > 0,05$), Streptococcus pneumoniae - de la 8,0% la vizita primară până la

4,0% la vizita a doua ($p>0,05$) și 4,0% la vizita a treia ($p>0,05$), *Streptococcus viridans* - de la 62,0% la vizita primară până la 44,0% la vizita a doua ($p>0,05$) și 48,0% la vizita a treia ($p>0,05$). Dimpotrivă, frecvența depistării *Staphylococcus aureus* a avut o tendință de creștere: de la 44,0% la vizita primară până la 54,0% la vizita a doua ($p>0,05$) și 58,0% la vizita a treia ($p>0,05$) (figura 3.14).

Rata de constatare a SβHA a avut o tendință de reducere la vizita a doua (14,0% cazuri la vizita primară și 4,0% cazuri la vizita a doua, $p>0,05$) și s-a redus statistic semnificativ la vizita a treia, comparativ cu vizita primară (14,0% cazuri la vizita primară și 0% cazuri la vizita a treia, $p<0,01$). Tendință similară a fost constatată și pentru frecvența diferitor combinații ale agenților patogeni determinați: de la 92,0% cazuri la vizita primară până la 80,0% cazuri la vizita a doua ($p>0,05$), de la 92,0% cazuri la vizita primară până la și 72,0% la vizita a treia ($p<0,01$).

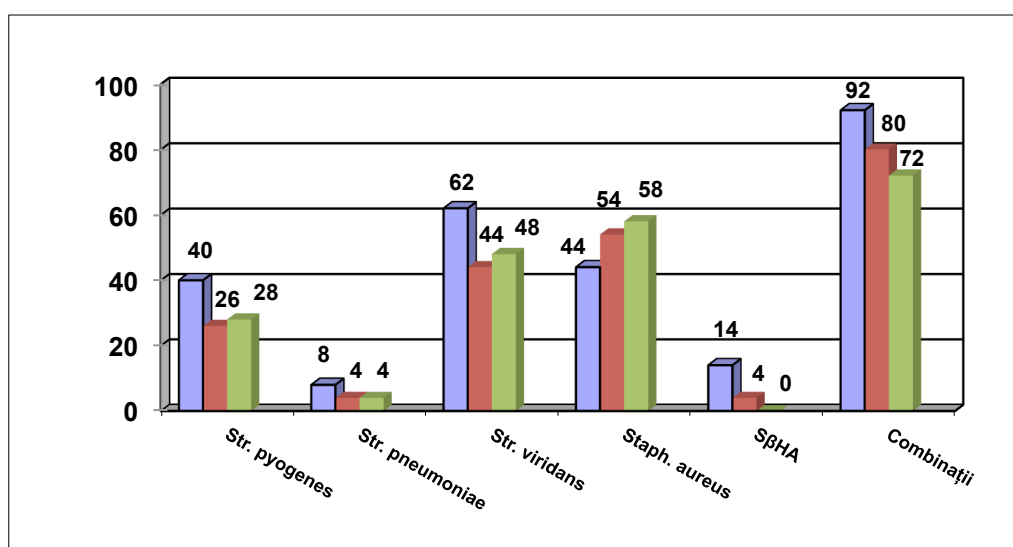


Figura 3.14. Dinamica rezultatelor analizei bacteriologică din faringe (%) la pacienții din lotul de tratament conservativ

Valorile medii ale indicilor imunologici au avut doar o tendință de reducere: ASLO – de la $275,15\pm 27,8$ IU/ml la vizita primară până la $220,0\pm 16,5$ IU/ml la vizita a doua ($p>0,05$) și $213,9\pm 15,3$ IU/ml la vizita a treia ($p>0,05$), PCR – de la $6,95\pm 3,3$ mg/dl la vizita primară până la $2,8\pm 0,0$ mg/dl la vizita a doua ($p>0,05$) și $3,6\pm 0,0$ mg/dl la vizita a treia ($p>0,05$).

Așadar, indicatorii ecocardiografici nu s-au modificat semnificativ în dinamică. Analiza bacteriologică a frotiului faringian a depistat o tendință de reducere la vizita a doua cu o tendință ulterioară de creștere la vizita a treia a *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*. Diagnosticarea *Staphylococcus aureus* a avut o tendință de creștere la vizita a doua și la vizita a treia, comparativ cu vizita primară. Doar 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, comparative cu vizita primară. Valorile medii ale indicilor imunologici (ASLO și PCR), de asemenea, au avut doar o tendință de reducere în dinamică.

3.2. Tabloul clinic și eficiența tratamentului chirurgical ale amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular

VIZITA PRIMARĂ

Acuze. La vizita primară, 47 (92,2%) de pacienți din lotul de tratament chirurgical acuzau disconfort/durere în gât, 45 (88,2%) de pacienți - dopuri de puroi, 23 (45,1%) de pacienți - subfebrilitate, 22 (43,1%) de pacienți - slăbiciune generală, 18 (35,3%) pacienți - cardialgii, 21 (41,2%) de pacienți - palpitații, 51 (100,0%) de pacienți - dureri articulare, 9 (17,6%) pacienți - dureri lombare, 37 (72,5%) de pacienți - recidive de angină și 45 (88,2%) de pacienți - halenă fetidă (figura 3.15).

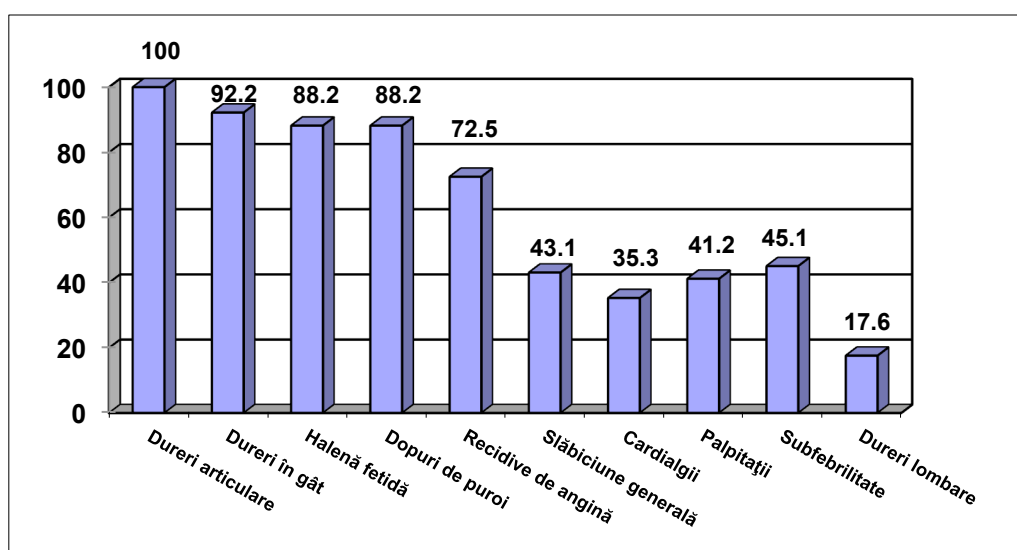


Figura 3.15. Frecvența acuzelor (%) la pacienții din lotul de tratament chirurgical (vizita primară)

Articulația genunchiului era afectată prin durere unilateral în 3 (5,9%) cazuri, bilateral în 30 (58,8%) de cazuri și nu era afectată în 18 (35,3%) cazuri, respectiv, articulația talocrurală - în 3 (5,9%) cazuri, în 13 (25,5%) cazuri și în 35 (68,6%) de cazuri, articulația umărului - în 4 (7,8%) cazuri, în 8 (15,7%) cazuri și în 39 (76,5%) de cazuri, articulația cotului - în 1 (2,0%) caz, în 19 (37,3%) cazuri și în 31 (60,8%) de cazuri (figura 3.16).

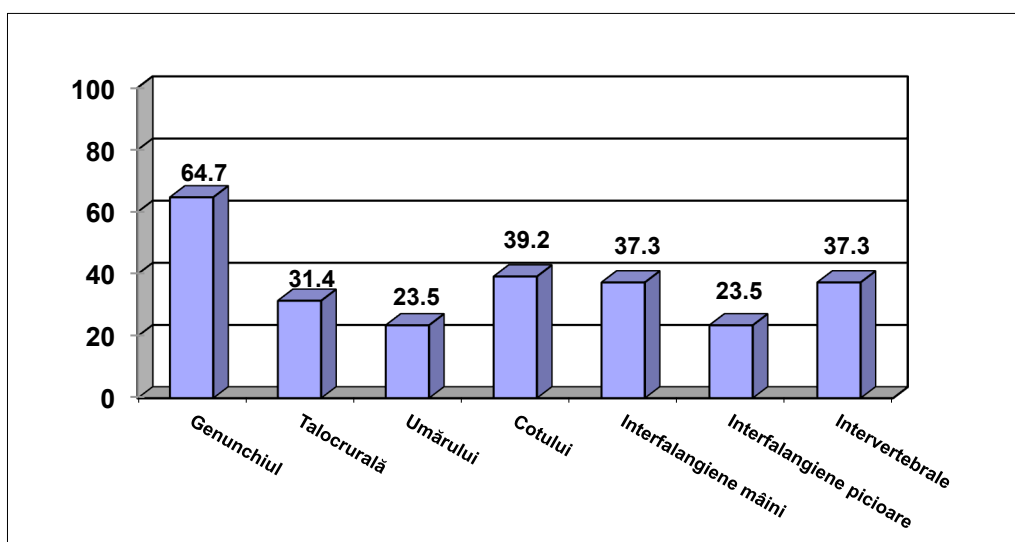


Figura 3.16. Frecvența afectării prin durere (%) a articulațiilor la pacienții din lotul de tratament chirurgical (vizita primară)

Articulațiile interfalangiene distale ale mâinilor erau afectate prin durere în 1 (2,0%) caz, articulațiile interfalangiene proximale și distale ale mâinilor - în 18 (35,3%) cazuri și nu erau afectate în 32 (62,7%) de cazuri. Articulațiile interfalangiene distale ale picioarelor erau afectate prin durere în 1 (2,0%) caz, articulațiile interfalangiene proximale și distale ale picioarelor - în 11 (21,6%) cazuri și nu erau afectate în 39 (76,5%) de cazuri.

Articulațiile intervertebrale toracice erau afectate prin durere în 5 (9,8%) cazuri, articulațiile intervertebrale lombare - în 19 (37,3%) cazuri, articulațiile intervertebrale cervicale și toracice - în 2 (3,9%) cazuri și nu erau afectate în 32 (62,7%) de cazuri.

Articulația genunchiului era afectată prin tumefiere unilateral în 1 (2,0%) caz, bilateral - în 10 (19,6%) cazuri și nu era afectată în 40 (78,4%) de cazuri, articulația talocrurală era afectată bilateral în 3 (5,9%) cazuri și nu era afectată în 48 (94,1%) de cazuri, articulația umărului era afectată unilateral în 2 (3,9%) cazuri și nu era afectată în 49 (96,1%) de cazuri, articulația cotului era afectată unilateral în 2 (3,9%) cazuri, bilateral în 5 (9,8%) cazuri și nu era afectată în 44 (86,3%) de cazuri (figura 3.17).

Articulațiile interfalangiene distale ale mâinilor erau afectate prin tumefiere în 2 (3,9%) cazuri, articulațiile proximale și distale - în 8 (15,7%) cazuri și nu erau afectate în 41 (80,4%) de cazuri, iar articulațiile interfalangiene ale picioarelor, respectiv, în 2 (3,9%) cazuri, în 5 (9,8%) cazuri și în 44 (86,3%) de cazuri.

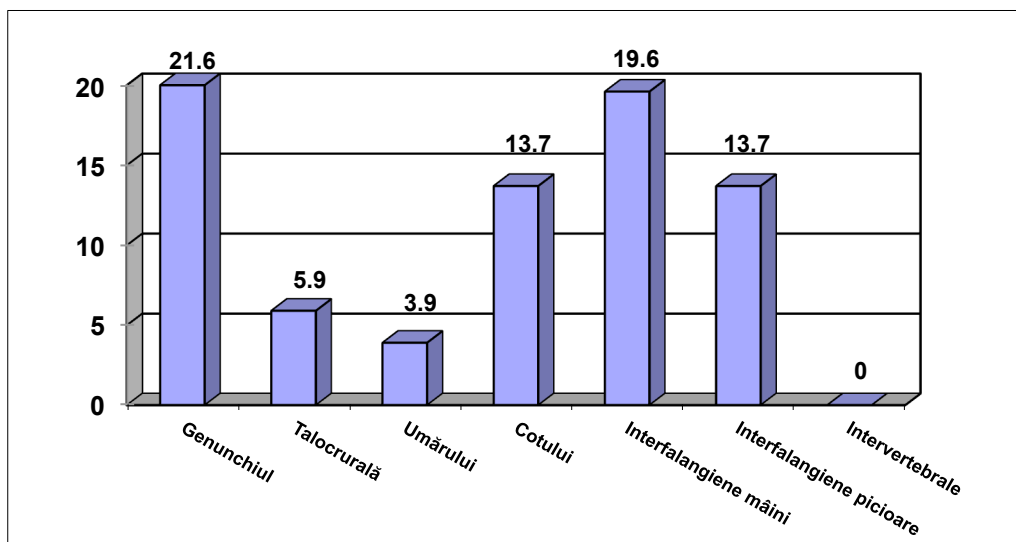


Figura 3.17. Frecvența afectării prin tumefiere (%) a articulațiilor la pacienții din lotul de tratament chirurgical (vizita primară)

Articulațiile intervertebrale nu au fost afectate prin tumefiere.

Așadar, pacienții din lotul de tratament chirurgical al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular la vizita primară acuzau cel mai frecvent dureri articulare (100,0%), disconfort/durere în gât (92,2%), halenă fetidă (88,2%), dopuri de puroi (88,2%), recidive de angină (72,5%), subfebrilitate (45,1%), slăbiciune generală (43,1%), palpitații (41,2%) și cardialgii (35,3%). Articulațiile genunchiului au fost cele mai frecvent afectate de durere (64,7%) și prin tumefiere (21,6%).

Istoricul bolii. Estimarea istoricului bolii a constatat următoarele. Vârsta medie a pacienților din lotul de tratament chirurgical al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular la debutul maladiei a constituit $28,18 \pm 1,5$ ani. Debutul bolii a fost acut la 13 (25,5%) pacienți, subacut la 31 (60,8%) de pacienți și lent la 7 (13,7%) pacienți. Debutul afecțiunii a fost declanșat de suprarăcire în 25 (49,0%) de cazuri, de efort fizic major în 16 (31,4%) cazuri, de mers îndelungat în 4 (7,8%) cazuri, de microtraumatisme cronice ocupaționale în 5 (9,8%) cazuri, de microtraumatisme cronice sportive în 1 (2,0%) caz, de angină recentă în 29 (56,9%) de cazuri și cauza nu era cunoscută la 3 (5,9%) pacienți. De menționat că diferite combinații ale acestor cauze au fost constatate la 28 (54,8%) de pacienți.

Afectarea articulațiilor la debutul bolii era monoarticulară la 16 (31,4%) pacienți, oligoarticulară la 30 (58,8%) de pacienți și poliarticulară la 5 (9,8%) pacienți.

Recidive de angină anual au menționat 37 (72,5%) de pacienți, în medie câte $2,67 \pm 0,3$ recidive pe an, afectare renală au semnalat 14 (27,5%) pacienți, afectare cardiacă - 7 (13,7%) pacienți, tratament administrat anterior - 25 (49,0%) de pacienți, recidive de angină eredo-colaterală - 16 (31,4%) pacienți și afectare articulară eredo-colaterală - 23 (45,1%) de pacienți.

Scala vizuală analogică. Scorul conform scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare a constituit $62,55 \pm 3,0$ după aprecierea globală de către pacient și $61,96 \pm 2,9$ după aprecierea globală de către medic.

Așadar, la debutul maladiei vârsta medie a pacienților a constituit $28,18 \pm 1,5$ ani, predomina afectarea oligoarticulară (58,8%), urmată de afectarea monoarticulară (31,4%) și poliarticulară (9,8%). Recidive anuale de angină au relevat 72,5% pacienți sau în medie $2,67 \pm 0,3$ recidive pe an. Aplicarea scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare a determinat un scor de $62,55 \pm 3,0$ conform aprecierii globale de către pacient și de $61,96 \pm 2,9$ conform aprecierii globale de către medic.

Examenul clinic. Faringoscopia anterioară a evidențiat pilieri amigdalieni hiperemiați în 51 (100,0%) de cazuri, edemațiați - în 35 (68,6%) de cazuri și cu aderențe - în 36 (70,6%) de cazuri. Diferite combinații ale afectării pilierilor amigdalieni prezentau 43 (84,3%) de pacienți (tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Tabloul clinic la pacienții din lotul de tratament chirurgical (vizita primară)

Simptome și semne	abs.	%
Pilieri amigdalieni hiperemiați	51	100,0
Pilieri amigdalieni edemațiați	35	68,6
Pilieri amigdalieni cu aderențe	36	70,6
Amigdale palatine hipertrofiate	22	43,1
Amigdale palatine normotrofe	1	2,0
Amigdale palatine hipotrofiate	28	54,9
Amigdale palatine edemațiate	19	37,9
Amigdale palatine hiperemiate	43	84,3
Amigdale palatine cu dopuri și puroi	48	94,1
Simptomul Gize	51	100,0
Simptomul Zak	35	68,6
Simptomul Preobrajenski	35	68,6
Ganglioni limfatici submandibulari măriți	36	70,6
Ganglioni limfatici submandibulari dureroși la palpare	21	41,2
Ganglioni limfatici submandibulari nedureroși la palpare	30	58,8
Ganglioni limfatici submandibulari măriți și dureroși la palpare	19	37,3
Ganglioni limfatici submandibulari măriți și nedureroși la palpare	17	33,3

Amigdalele palatine erau hipertrofiate în 22 (43,1%) de cazuri, normotrofe - în 1 (2,0%) caz, hipotrofiate - în 28 (54,9%) de cazuri, edemațiate - în 19 (37,9%) cazuri, hiperemiate - în 43 (84,3%) de cazuri, prezentau dopuri și puroi - în 48 (94,1%) de cazuri. Diferite combinații ale afectării amigdalelor palatine au fost constatate la toți 51 (100,0%) de pacienți.

Simptomul Gize a fost constatat la 51 (100,0%) de pacienți, simptomul Zak la 35 (68,6%) de pacienți și simptomul Preobrajenski la 35 (68,6%) de pacienți.

Ganglionii limfatici submandibulari se prezentau măriți în 36 (70,6%) de cazuri, dureroși la palpare - în 21 (41,2%) de cazuri, nedureroși la palpare - în 30 (58,8%) de cazuri, măriți și dureroși la palpare - în 19 (37,3%) cazuri, măriți și nedureroși la palpare - în 17 (33,3%) cazuri.

Indicii de laborator și instrumentali. Au fost determinați următorii indici de laborator: leucocite – $7,7 \pm 0,2 * 10^9/l$, limfocite - $33,04 \pm 1,0\% * 10^9/l$, VSH - $11,88 \pm 1,1$ mm/oră, leucocituria – $5,1 \pm 0,6$ în câmpul de vedere. Bacteriuria a fost prezentă la 7 (13,7%) pacienți.

Conform rezultatelor USG renale, nu au fost constatate semne de pielonefrită la 41 (80,4%) de pacienți, prezentau semne unilaterale de pielonefrită 1 (2,0%) pacient și semne bilaterale de pielonefrită 9 (17,6%) pacienți.

Examenul electrocardiografic a depistat dereglări de conducere în 11 (21,6%) cazuri.

Ecocardiografia a relevat o valoarea medie a FE de $63,37 \pm 0,7\%$, a DTSVS de $34,02 \pm 0,8$ mm și a DTDVS de $46,33 \pm 0,6$ mm. Insuficiența valvei aortice a fost determinată în 3 (5,9%) cazuri, insuficiența valvei mitrale - în 46 (90,2%) de cazuri, insuficiența valvei tricuspide - în 41 (80,4%) de cazuri și insuficiența valvei pulmonare - în 28 (54,9%) de cazuri.

Conform rezultatelor scintigrafiei articulare, hiperfixarea radioizotopului a fost constatată în articulația genunchiului la 19 (37,3%) pacienți, în articulația talocrurală la 16 (31,4%) pacienți, în articulația umărului la 22 (43,1%) de pacienți, în articulația cotului la 12 (23,5%) pacienți, în articulațiile interfalangiene ale mâinilor la 13 (25,5%) pacienți, în articulațiile interfalangiene ale picioarelor la 8 (15,7%) pacienți, în articulațiile intervertebrale la 22 (43,1%) de pacienți și în alte articulații la 17 (33,3%) pacienți.

Analiza bacteriologică din faringe a depistat *Streptococcus pyogenes* în 25 (49,0%) de cazuri, *Streptococcus pneumoniae* în 4 (7,8%) cazuri, *Streptococcus viridans* în 25 (49,0%) de cazuri, *Staphylococcus aureus* în 29 (56,9%) de cazuri, SβHA în 10 (19,6%) cazuri și altă floră în 5 (9,8%) cazuri. De menționat că diferite combinații ale agenților patogeni determinați au fost constatate în 4/5 din cazuri – la 41 (80,4%) de pacienți (figura 3.18).

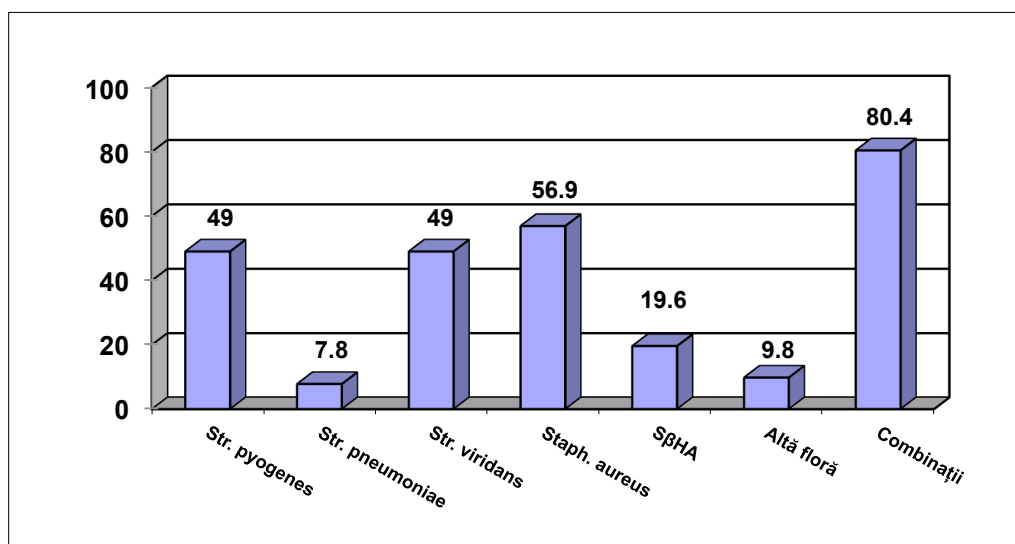


Figura 3.18. Analiza bacteriologică din faringe (%) la pacienții din lotul de tratament chirurgical (vizita primară)

Circa 80,4% pacienți din lotul de tratament chirurgical prezentau semne de pielonefrită la USG renală.

Indicii imunologici. În acest lot de pacienți au fost dozați următorii indici imunologici: ASLO – $346,6 \pm 22,7$ IU/ml, PCR – $16,5 \pm 2,5$ mg/dl, CIC – $17,06 \pm 7,0$ IU/ml și crioglobulinele – $52,02 \pm 3,1$ IU/ml.

Așadar, în tabloul clinic la pacienții din lotul de tratament chirurgical al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular prevalau pilierii amigdalieni hiperemiați (100,0%), pilierii amigdalieni cu aderențe (70,6%), pilierii amigdalieni edemațiați (68,6%), amigdalele palatine cu dopuri și puroi (94,1%), amigdalele palatine hiperemiate (84,3%), amigdalele palatine hipotrofiate (54,9%), amigdalele palatine hipertrofiate (43,1%), amigdalele palatine edemațiate (37,9%), simptomul Gize (100,0%), simptomul Zak (68,6%) și simptomul Preobrajenski (68,6%). Ganglionii limfatici submandibulari se prezentau măriți (70,6%), dureroși la palpare (41,2%), măriți și dureroși la palpare (37,3%).

Frecvent a fost diagnosticată insuficiența valvulară: insuficiența valvei mitrale în 90,2% cazuri, insuficiența valvei tricuspide în 80,4% cazuri, insuficiența valvei pulmonare în 54,9% cazuri și insuficiența valvei aortice în 5,9% cazuri. Staphylococcus aureus (56,9%), Streptococcus viridans (49,0%), Streptococcus pyogenes (49,0%) și SβHA (19,6%) au fost agenții patogeni cel mai frecvent depistați în froțiul faringian.

VIZITA A DOUA (după 6 luni de tratament)

Acuze. La vizita a doua, 31 (60,8%) de pacienți din lotul de tratament chirurgical acuzau disconfort/durere în gât, 2 (3,9%) pacienți - subfebrilitate, 2 (3,9%) pacienți - slăbiciune

generală, 1 (2,0%) pacient - cardialgii, 8 (15,7%) pacienți - palpiții, 45 (88,2%) de pacienți - dureri articulare. Dureri lombare și halenă fetidă după 6 luni de tratament nu au fost constatate (figura 3.19).

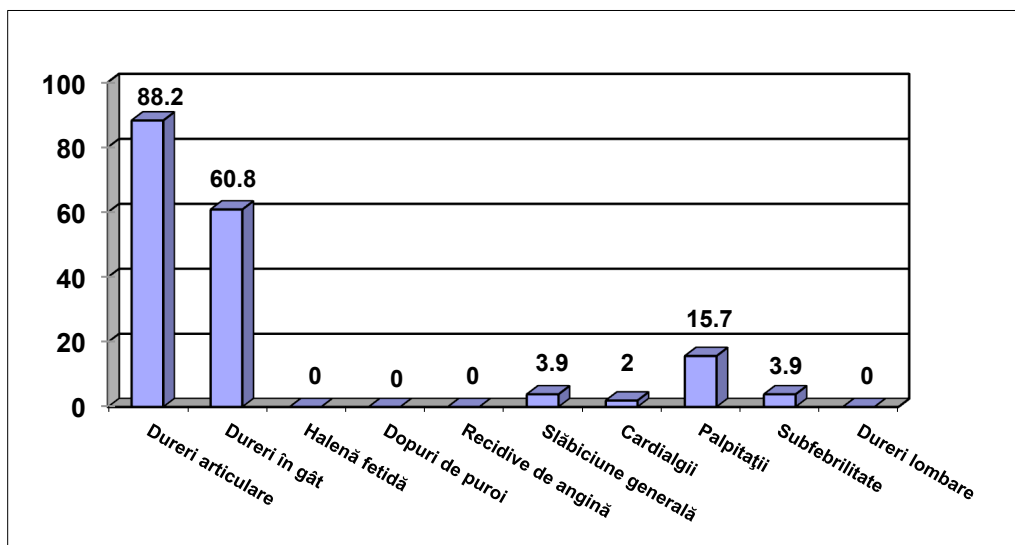


Figura 3.19. Frecvența acuzelor (%) la pacienții din lotul de tratament chirurgical (vizita a doua)

Articulația genunchiului era afectată prin durere unilateral în 3 (5,9%) cazuri, bilateral în 16 (31,4%) cazuri și nu era afectată în 32 (62,7%) de cazuri, respectiv, articulația talocrurală - în 3 (5,9%) cazuri, în 7 (13,7%) cazuri și în 41 (80,4%) de cazuri, articulația umărului - în 2 (3,9%) cazuri, în 6 (11,8%) cazuri și în 43 (84,3%) de cazuri, articulația cotului - în 1 (2,0%) caz, în 9 (17,6%) cazuri și în 41 (80,4%) de cazuri (figura 3.20).

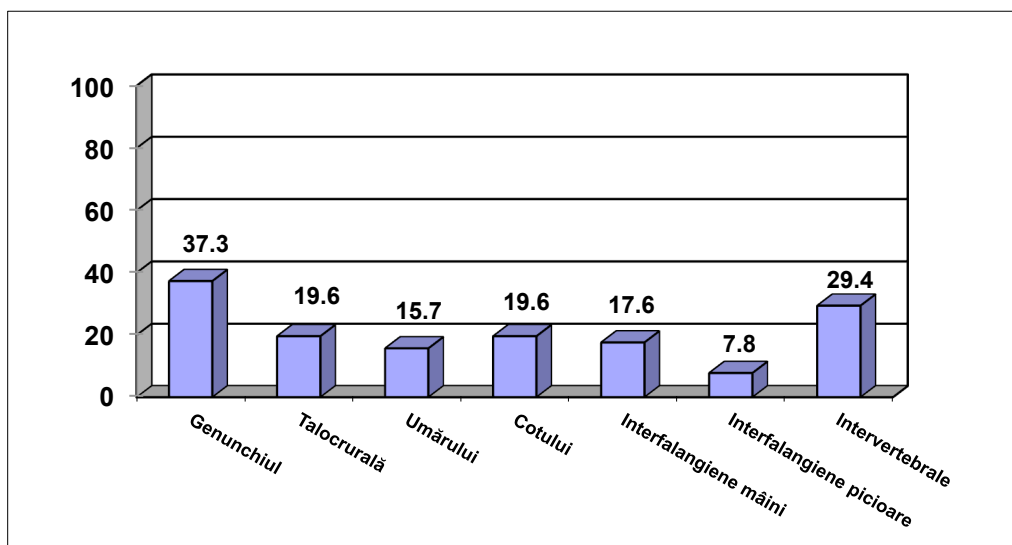


Figura 3.20. Frecvența afectării prin durere (%) a articulațiilor la pacienții din lotul de tratament chirurgical (vizita a doua)

Articulațiile interfalangiene proximale ale mâinilor erau afectate prin durere în 2 (3,9%) cazuri, articulațiile proximale și distale - în 7 (13,7%) cazuri și nu erau afectate în 42 (82,4%) de cazuri. Articulațiile interfalangiene proximale ale picioarelor erau afectate prin durere în 2 (3,9%) cazuri, articulațiile proximale și distale - în 2 (3,9%) cazuri și nu erau afectate în 47 (92,2%) de cazuri.

Articulațiile intervertebrale toracice erau afectate prin durere în 2 (3,9%) cazuri, articulațiile intervertebrale lombare - în 15 (29,4%) cazuri, articulațiile intervertebrale toracice și lombare - în 2 (3,9%) cazuri și nu erau afectate în 36 (70,6%) de cazuri.

Articulația genunchiului, articulația talocrurală, articulația umărului, articulația cotului, articulațiile interfalangiene ale mâinilor, articulațiile interfalangiene ale picioarelor și articulațiile intervertebrale nu erau afectate prin tumefiere.

Așadar, pacienții din lotul de tratament chirurgical al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular la vizita a doua acuzau cel mai frecvent dureri articulare (88,2%), disconfort/durere în gât (60,8%) și palpitații 15,7%. Articulațiile genunchiului (37,3%) au fost cel mai frecvent afectate de durere, iar afectarea articulațiilor prin tumefiere nu a fost menționată.

Scala vizuală analogică. Scorul scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare a constituit $30,59 \pm 2,3$ conform aprecierii globale de către pacient și $30,59 \pm 2,3$ conform aprecierii globale de către medic.

Examenul clinic. Faringoscopia anterioară a evidențiat pilieri amigdalieni hiperemiați în 42 (97,7%) de cazuri și pilieri amigdalieni hiperemiați cu aderențe în 1 (2,3%) caz. Pilieri amigdalieni cu aderențe și pilieri amigdalieni edemațiați nu au fost relevați (tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Tabloul clinic la pacienții din lotul de tratament chirurgical (vizita a doua)

Simptome și semne	abs.	%
Pilieri amigdalieni hiperemiați	42	97,7
Pilieri amigdalieni edemațiați	-	-
Pilieri amigdalieni cu aderențe	-	-
Simptomul Gize	39	76,5
Simptomul Zak	-	-
Simptomul Preobrajenski	-	-
Ganglioni limfatici submandibulari nedureroși la palpate	43	84,3
Ganglioni limfatici submandibulari măriți și nedureroși la palpate	8	15,7
Ganglioni limfatici submandibulari măriți	-	-
Ganglioni limfatici submandibulari dureroși la palpate	-	-
Ganglioni limfatici submandibulari măriți și dureroși la palpate	-	-

Simptomul Gize a fost determinat la 39 (76,5%) de pacienți, simptomul Zak și simptomul Preobrajenski nu au fost depistați.

Ganglionii limfatici submandibulari se prezentau nedureroși la palpate în 43 (84,3%) de cazuri, măriți și nedureroși la palpate în 8 (15,7%) cazuri.

Indicii de laborator. Au fost determinați următorii indici de laborator: leucocite – $7,1 \pm 0,2 * 10^9/l$, limfocite – $30,8 \pm 0,8\% * 10^9/l$, VSH – $9,8 \pm 1,2$ mm/oră, leucocituria – $3,1 \pm 0,2$ în câmpul de vedere. Bacteriuria a fost prezentă la 2 (3,9%) pacienți.

Analiza bacteriologică din faringe a depistat *Streptococcus pyogenes* în 25 (49,0%) cazuri, *Streptococcus pneumoniae* în 3 (5,9%) cazuri, *Streptococcus viridans* în 24 (47,1%) de cazuri, *Staphylococcus aureus* în 26 (51,0%) de cazuri, SβHA în 3 (5,9%) cazuri și altă floră în 15 (29,4%) cazuri. De menționat că diferite combinații ale agenților patogeni depistați au fost constatate în 41 (80,5%) de cazuri (figura 3.21).

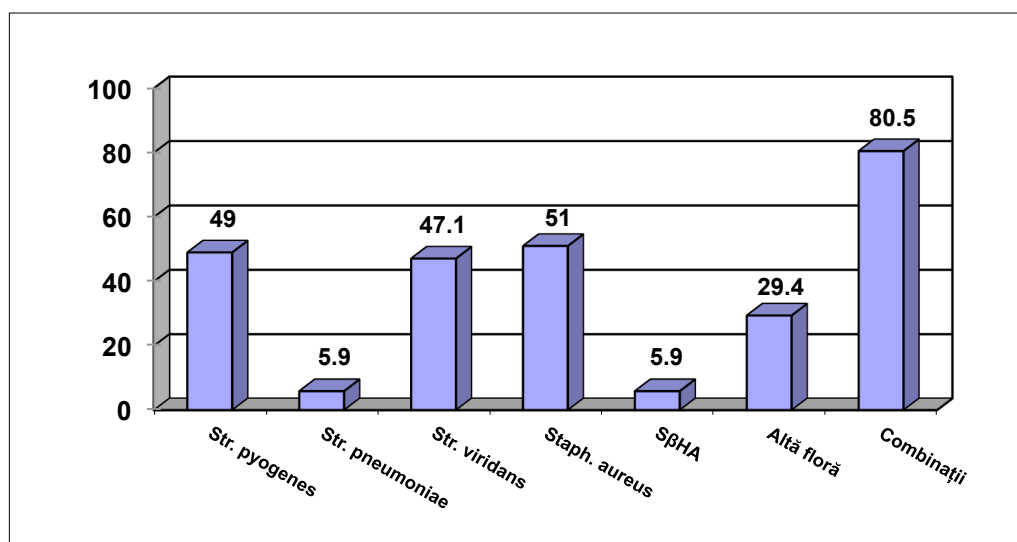


Figura 3.21. Analiza bacteriologică din faringe (%) la pacienții din lotul de tratament chirurgical (vizita a doua)

Indicii imunologici. Au fost determinați următorii indici imunologici: ASLO – $282,34 \pm 29,3$ IU/ml, PCR – $12,93 \pm 3,8$ mg/dl, CIC – $10,7 \pm 2,2$ IU/ml și crioglobulinele – $40,55 \pm 2,9$ IU/ml.

Așadar, aplicarea scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare a determinat un scor de $30,59 \pm 2,3$ atât conform aprecierii globale de către pacient, cât și conform aprecierii globale de către medic. În tabloul clinic prevalau pilierii amigdalieni hiperemiați (97,7%), simptomul Gize (76,5%) și ganglioni limfatici submandibulari măriți și nedureroși la palpate (15,7%). Analiza bacteriologică din faringe a depistat cel mai frecvent *Staphylococcus*

aureus (51,0%), Streptococcus pyogenes (49,0%) și Streptococcus viridans (47,1). SβHA a fost determinat doar în 5,9% cazuri.

VIZITA A TREIA (după 12 luni de tratament)

Acuze. La vizita a treia, 18 (35,3%) pacienți din lotul de tratament chirurgical acuzau disconfort/durere în gât, 3 (5,9%) pacienți slăbiciune generală, 1 (2,0%) pacient cardialgii, 3 (5,9%) pacienți palpitații și 36 (70,6%) de pacienți dureri articulare. Subfebrilitate, dureri lombare și halenă fetidă nu au menționat nici un pacient (figura 3.22).

Articulația genunchiului era afectată prin durere unilateral în 2 (3,9%) cazuri, bilateral în 5 (9,8%) cazuri și nu era afectată în 44 (86,3%) de cazuri, respectiv, articulația talocrurală - în 1 (2,0%) caz, în 6 (11,8%) cazuri și în 44 (86,3%) de cazuri, articulația umărului - în 1 (2,0%) caz, în 5 (9,8%) cazuri și în 45 (88,2%) de cazuri, articulația cotului - în 5 (9,8%) cazuri, în 3 (5,9%) cazuri și în 43 (84,3%) de cazuri (figura 3.23).

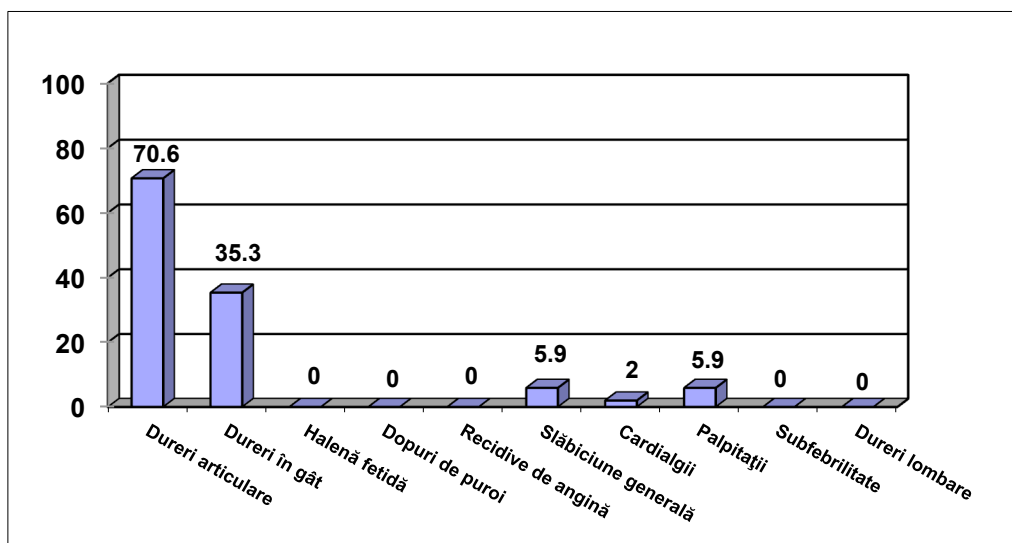


Figura 3.22. Frecvența acuzelor (%) la pacienții din lotul de tratament chirurgical (vizita a treia)

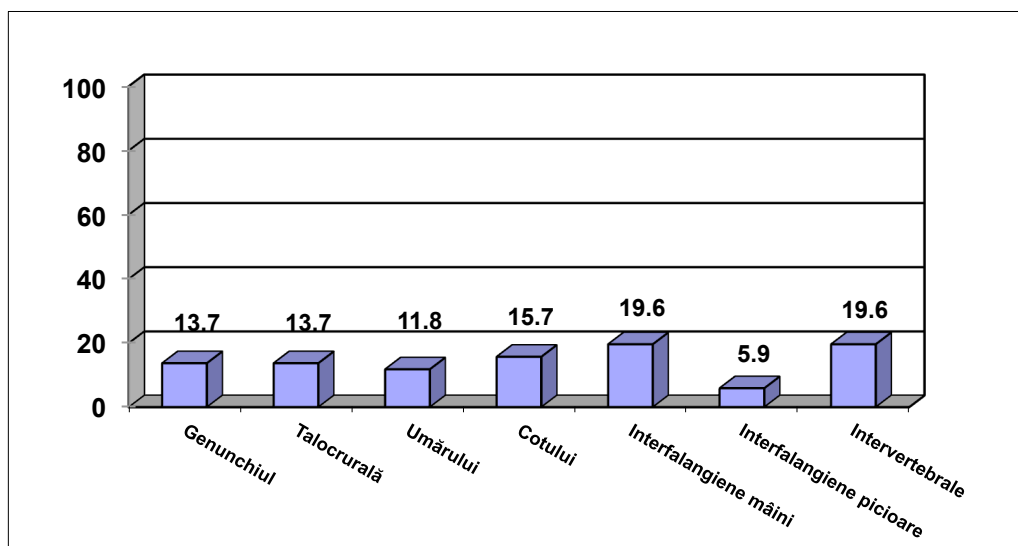


Figura 3.23. Frecvența afectării prin durere (%) a articulațiilor la pacienții din lotul de tratament chirurgical (vizita a treia)

Articulațiile interfalangiene distale ale mâinilor erau afectate prin durere în 2 (3,9%) cazuri, articulațiile proximale și distale - în 8 (15,7%) cazuri și nu erau afectate în 41 (80,4%) de cazuri. Articulațiile interfalangiene proximale și distale ale picioarelor erau afectate prin durere în 3 (5,9%) cazuri și nu erau afectate în 48 (94,1%) de cazuri.

Articulațiile intervertebrale toracice erau afectate prin durere în 2 (3,9%) cazuri, articulațiile intervertebrale lombare - în 10 (19,6%) cazuri și nu erau afectate în 41 (80,4%) de cazuri.

Articulația genunchiului, articulația talocrurală, articulația umărului, articulația cotului, articulațiile interfalangiene ale mâinilor, articulațiile interfalangiene ale picioarelor și articulațiile intervertebrale nu erau afectate prin tumefiere.

Așadar, pacienții din lotul de tratament chirurgical al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular la vizita a treia acuzau cel mai frecvent dureri articulare (70,6%) și disconfort/durere în gât (35,3%). Articulațiile interfalangiene ale mâinilor (19,6%) și articulațiile intervertebrale (19,6%) au fost cel mai frecvent afectate de durere, iar afectarea articulațiilor prin tumefiere nu a fost menționată.

Scala vizuală analogică. Scorul conform scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare a constituit $13,33 \pm 2,1$ potrivit aprecierii globale de către pacient și $13,33 \pm 2,1$ potrivit aprecierii globale de către medic.

Examenul clinic. Faringoscopia anterioară a evidențiat pilieri amigdalieni hiperemiați în 28 (55,9%) de cazuri, pilieri amigdalieni hiperemiați cu aderențe în 1 (2,0%) caz (tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Tabloul clinic la pacienții din lotul de tratament chirurgical (vizita a treia)

Simptome și semne	abs.	%
Pilieri amigdalieni hiperemiați	29	56,9
Pilieri amigdalieni edemațiați	1	2,0
Pilieri amigdalieni edemațiați	-	-
Simptomul Gize	29	56,9
Simptomul Zak	-	-
Simptomul Preobrajenski	-	-
Ganglioni limfatici submandibulari nedureroși la palpare	51	100,0
Ganglioni limfatici submandibulari măriți	-	-
Ganglioni limfatici submandibulari dureroși la palpare	-	-
Ganglioni limfatici submandibulari măriți și dureroși la palpare	-	-
Ganglioni limfatici submandibulari măriți și nedureroși la palpare	-	-

Simptomul Gize a fost constatat la 29 (56,9%) de pacienți, simptomul Zak și simptomul Preobrajenski nu au fost depistate, iar ganglionii limfatici submandibulari erau nedureroși la palpare în toate 51 (100,0%) de cazuri.

Indicii de laborator și instrumentali. Au fost determinați următorii indici de laborator: leucocite – $6,55 \pm 0,1 * 10^9/l$, limfocite – $30,31 \pm 0,8\% * 10^9/l$, VSH – $7,63 \pm 0,5$ mm/oră, leucocituria – $4,22 \pm 1,3$ în câmpul de vedere. Bacteriuria nu a constatată nici la un pacient.

Conform rezultatelor electrocardiografiei, în 7 (13,7%) cazuri au fost constatate dereglări de conducere.

Ecocardiografia a relevat o valoarea medie a FE de $64,18 \pm 0,7\%$, a DTSVS de $33,16 \pm 0,8$ mm și a DTDVS de $45,82 \pm 0,7$ mm. Insuficiența valvei aortice a fost determinată în 5 (9,8%) cazuri, insuficiența valvei mitrale în 48 (94,1%) de cazuri, insuficiența valvei tricuspide în 39 (76,5%) de cazuri și insuficiența valvei pulmonare în 23 (45,1%) de cazuri.

Conform rezultatelor scintigrafiei articulare, hiperfixare a fost constatată în articulația genunchiului la 12 (23,5%) pacienți, în articulația talocrurală la 10 (19,6%) pacienți, în articulația umărului la 7 (13,7%) pacienți, în articulația cotului la 8 (15,7%) pacienți, în articulațiile interfalangiene ale mâinilor la 3 (5,9%) pacienți, în articulațiile interfalangiene ale picioarelor la 1 (2,0%) pacient, în articulațiile intervertebrale la 10 (19,6%) pacienți și în alte articulații la 6 (11,8%) pacienți.

Analiza bacteriologică din faringe a depistat *Streptococcus pyogenes* în 19 (37,3%) cazuri, *Streptococcus pneumoniae* în 2 (3,9%) cazuri, *Streptococcus viridans* în 22 (43,1%) de cazuri, *Staphylococcus aureus* în 29 (56,9%) de cazuri, SβHA în 2 (3,9%) cazuri și altă floră în 20 (39,2%) de cazuri. De menționat că diferite combinații ale agenților patogeni identificați au fost constatate în 41 (80,4%) de cazuri (figura 3.24).

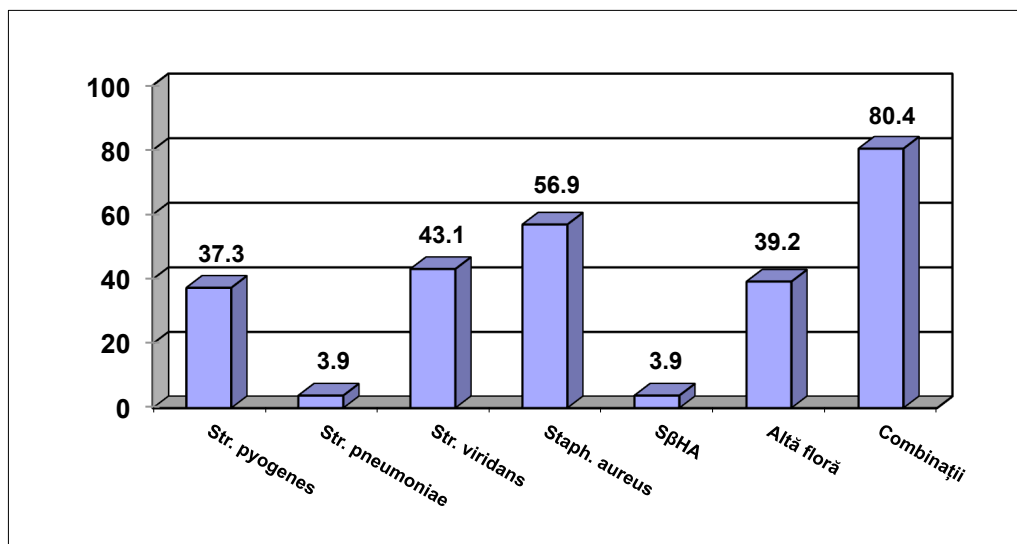


Figura 3.24. Analiza bacteriologică din faringe (%) la pacienții din lotul de tratament chirurgical (vizita a treia)

Indicii imunologici. Au fost determinate următoarele valori medii ale indicilor imunologici: ASLO – $212,6 \pm 16,1$ IU/ml, PCR – $4,4 \pm 1,1$ mg/dl, CIC – $2,7 \pm 0,7$ IU/ml și crioglobulinele – $26,76 \pm 1,6$ IU/ml.

Așadar, aplicarea scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare a determinat un scor de $13,33 \pm 2,1$ atât conform aprecierii globale de către pacient, cât și conform aprecierii globale de către medic. În tabloul clinic predominau pilierii amigdalieni hiperemiați (55,9%) și simptomul Gize (56,9%). Frecvent a fost diagnosticată insuficiența valvulară: insuficiența valvei mitrale în 94,1% cazuri, insuficiența valvei tricuspide în 76,5% cazuri, insuficiența valvei pulmonare în 45,1% cazuri și insuficiența valvei aortice în 9,8% cazuri. *Staphylococcus aureus* (56,9%), *Streptococcus viridans* (43,1%) și *Streptococcus pyogenes* (37,3%) au fost agenții patogeni cel mai frecvent depistați în frotiul faringian. SβHA a fost determinat doar în 3,9% cazuri.

Evaluarea în dinamică a unor parametri la pacienții din lotul de tratament chirurgical al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular a constatat o reducere statistic semnificativă a frecvenței disconfortului/durerilor în gât la a doua vizită (92,2% la vizita primară și 60,8% la vizita a doua; $p < 0,001$) și la vizita a treia (92,2% la vizita primară și 35,3% la vizita a treia; $p < 0,001$), comparativ cu vizita primară, la vizita a treia, comparativ cu vizita a doua (60,8% la vizita a doua și 35,3% la vizita a treia; $p < 0,01$) (figura 3.25).

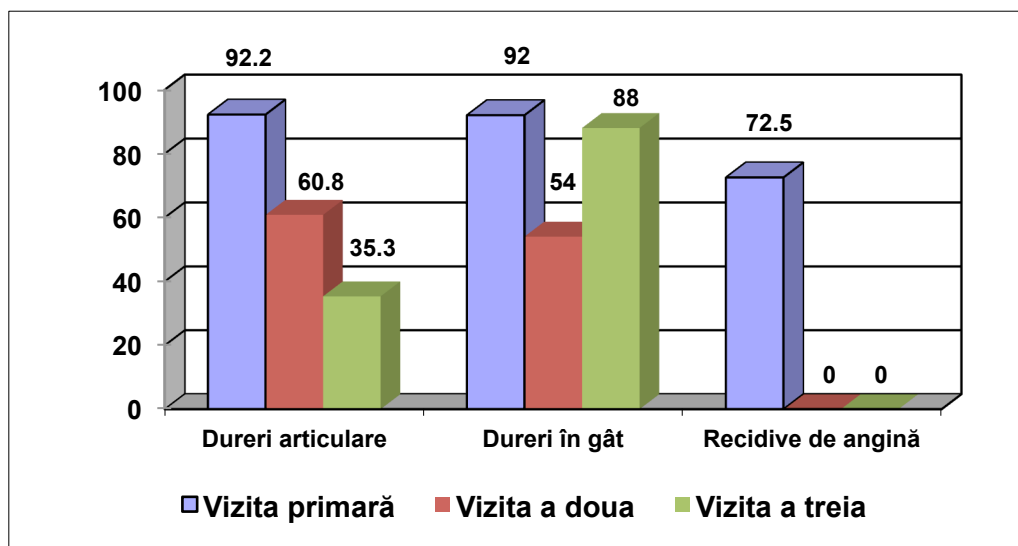


Figura 3.25. Frecvența acuzelor (%) în dinamică la pacienții din lotul de tratament chirurgical

Rata durerilor articulare s-a redus statistic semnificativ la a doua vizită (100,0% la vizita primară și 88,2% la vizita a doua; $p < 0,05$) și la a treia vizită (100,0% la vizita primară și 70,6% la vizita a treia; $p < 0,001$), comparativ cu vizita primară, la vizita a treia, comparativ cu vizita a doua (88,2% la vizita a doua și 70,6% la vizita a treia; $p < 0,05$).

Valoarea medie a scorului scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare, conform aprecierii globale de către pacient, s-a redus statistic semnificativ de la $62,55 \pm 3,0$ la vizita primară până la $30,59 \pm 2,3$ la vizita a doua ($p < 0,001$) și până la $13,33 \pm 2,1$ la vizita a treia ($p < 0,001$), de la $30,59 \pm 2,3$ la vizita a doua până la $13,33 \pm 2,1$ la vizita a treia ($p < 0,001$).

Tendință similară a fost constatată și în privința indicatorului apreciat global de către medic: s-a redus statistic semnificativ de la $61,96 \pm 2,9$ la vizita primară până la $30,59 \pm 2,3$ la vizita a doua ($p < 0,001$) și până la $13,33 \pm 2,1$ la vizita a treia ($p < 0,001$), comparativ cu vizita primară, și de la $30,59 \pm 2,3$ la vizita a doua până la $13,33 \pm 2,1$ la vizita a treia ($p < 0,05$).

Așadar, evaluarea în dinamică a tabloului clinic la pacienții din lotul de tratament chirurgical al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular a constatat o reducere statistic semnificativă a frecvenței disconfortului/durerilor în gât, durerilor articulare, valorilor medii a scorului scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare, conform aprecierii globale de către pacient și de către medic, la vizita a doua și la vizita a treia, comparativ cu vizita primară, la vizita a treia, comparativ cu vizita a doua.

Valorile medii ale parametrilor ecocardiografici nu s-au modificat semnificativ ($p > 0,05$) la vizita primară și la vizita finală: respectiv, fracția de ejeție a constituit $63,37 \pm 0,7\%$ și $64,18 \pm 0,7\%$, diametrul telesistolic al ventriculului stâng - $34,02 \pm 0,8$ mm și $33,16 \pm 0,8$ mm, diametrul telediastolic al ventriculului stâng - $46,33 \pm 0,6$ mm și $45,82 \pm 0,7$ mm. Frecvența insuficiențelor valvulare, de asemenea, era similară ($p > 0,05$) la aceste etape: respectiv, insuficiența valvei mitrale – $90,2\%$ și $94,1\%$ cazuri, insuficiența valvei tricuspide – $80,4\%$ și $76,5\%$ cazuri, insuficiența valvei pulmonare - $54,9\%$ și $45,1\%$ cazuri, insuficiența valvei aortice – $5,9\%$ și $9,8\%$ cazuri.

Analiza bacteriologică a frotiului faringian, în general, a depistat o tendință de reducere a depistării principalilor agenți patogeni la vizita a doua și la vizita a treia, comparativ cu vizita primară: Streptococcus pyogenes - de la $49,0\%$ la vizita primară până la $49,0\%$ la vizita a doua ($p > 0,05$) și $37,3\%$ la vizita a treia ($p > 0,05$), Streptococcus pneumoniae - de la $7,8\%$ la vizita primară până la $5,9\%$ la vizita a doua ($p > 0,05$) și $3,9\%$ la vizita a treia ($p > 0,05$), Streptococcus viridans - de la $49,0\%$ la vizita primară până la $47,1\%$ la vizita a doua ($p > 0,05$) și $43,1\%$ la vizita a treia ($p > 0,05$). Dimpotrivă, frecvența depistării Staphylococcus aureus a avut o tendință de reducere la vizita a doua (de la $56,9\%$ la vizita primară până la $51,0\%$ la vizita a doua, $p > 0,05$) cu o tendință ulterioară de creștere la vizita a treia (de la $51,0\%$ la vizita a doua până la $56,9\%$ la vizita a treia, $p > 0,05$) (figura 3.26).

Rata de constatare a SβHA în frotiurile faringiene s-a redus statistic semnificativ la vizita a doua ($19,6\%$ cazuri la vizita primară și $5,9\%$ cazuri la vizita a doua, $p < 0,05$) și la vizita a treia ($19,6\%$ cazuri la vizita primară și $3,9\%$ cazuri la vizita a doua, $p < 0,05$), comparativ cu vizita

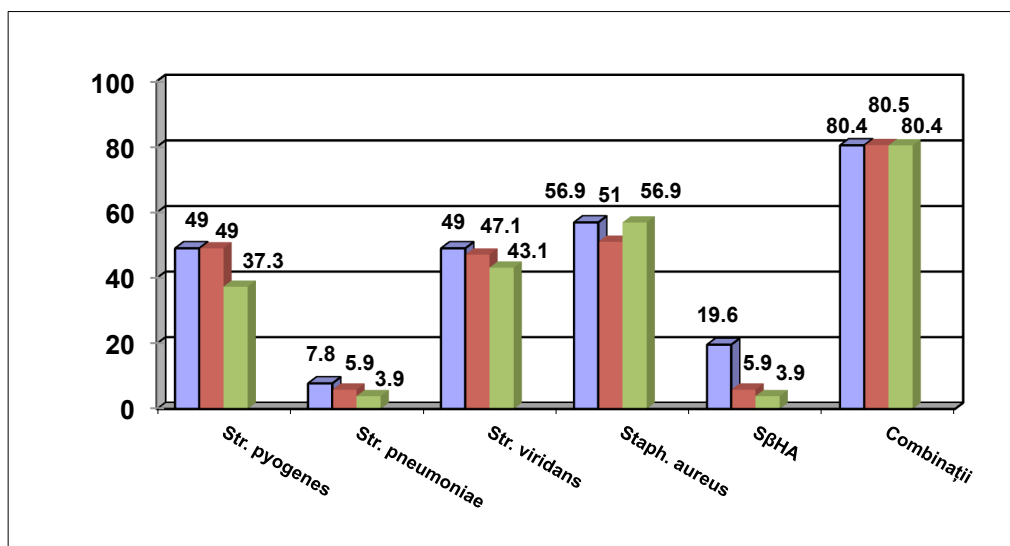


Figura 3.26. Dinamica rezultatelor analizei bacteriologice din faringe (%) la pacienții din lotul de tratament chirurgical

primară. Frecvența diferitelor combinații ale agenților patogeni determinați era similară la toate etapele de studiu: 80,4% cazuri la vizita primară, 80,5% cazuri la vizita a doua și 80,4% cazuri la vizita a treia ($p > 0,05$).

Așadar, indicatorii ecocardiografici nu s-au modificat semnificativ în dinamică. Analiza bacteriologică a frotiului faringian a depistat, în general, o tendință de reducere în dinamică a Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans. Diagnosticarea Staphylococcus aureus a avut o tendință de reducere la vizita a doua cu o tendință ulterioară de majorare la vizita a treia. Doar ratele de constatare a SβHA s-au redus statistic semnificativ la vizita a doua și la vizita a treia, comparativ cu vizita primară.

Analiza valorilor medii ale indicilor imunologici a relevat o reducere statistic semnificativă la vizita a treia, comparativ cu vizita primară și cu vizita a doua. ASLO a diminuat statistic semnificativ la vizita a treia, comparativ cu vizita primară (de la $346,6 \pm 22,7$ IU/ml la vizita primară până la $212,6 \pm 16,1$ IU/ml la vizita a treia, $p < 0,001$) și comparativ cu vizita a doua (de la $282,34 \pm 29,3$ IU/ml la vizita a doua până la $212,6 \pm 16,1$ IU/ml la vizita a treia, $p < 0,05$). PCR s-a micșorat statistic semnificativ la vizita a treia, comparativ cu vizita primară (de la $16,5 \pm 2,5$ mg/dl la vizita primară până la $4,4 \pm 1,1$ mg/dl la vizita a treia, $p < 0,001$) și comparativ cu vizita a doua (de la $12,93 \pm 3,8$ mg/dl la vizita a doua până la $4,4 \pm 1,1$ mg/dl la vizita a treia, $p < 0,05$). CIC s-a redus statistic semnificativ la vizita a treia, comparativ cu vizita primară (de la $17,06 \pm 7,0$ IU/ml la vizita primară până la $2,7 \pm 0,7$ IU/ml la vizita a treia, $p < 0,05$) și comparativ cu vizita a doua (de la $10,7 \pm 2,2$ IU/ml la vizita a doua până la $2,7 \pm 0,7$ IU/ml la vizita a treia, $p < 0,001$).

Așadar, valorile medii ale indicilor imunologici studiați au avut în dinamică o reducere autentică la vizita a treia, comparativ cu vizita primară și cu vizita a doua.

3.3. Estimarea comparativă a metodelor de tratament ale amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular

Cercetările științifice în medicină sunt axate pe investigarea mecanismelor morfofiziologice implicate în procesele patologice ale organismului și pe elaborarea metodelor noi de diagnosticare, tratament și profilaxie ale acestora. În ultimele decenii, în domeniul otorinolaringologiei au fost atinse progrese remarcabile datorită aplicării nanotehnologiilor, laserului, aparatelor optice de mărit, microchirurgiei etc. [46, 69].

În caz de proces cronic inflamator amigdalian, infecția de focar se localizează în cripte, în țesutul limfatic, în vasele limfatice și sangvine. Din această cauză, orice metodă de tratament conservator trebuie începută cu sanarea locală a focarului de infecție faringiană, dacă la examinarea obiectivă sunt prezente semnele de inflamație cronică a țesutului limfoepitelial în rinofaringe sau în orofaringe. Metoda prevalentă în tratamentul conservator în AC compensată și decompensată este lavajul lacunelor amigdaliene palatine cu soluții antiseptice (furacilină, soluție salină NaCl 0,9%, dioxidină, propolis, clorhexidină etc.). Lavajul se efectuează cu scopul de a restabili rolul de drenaj al criptelor amigdalelor palatine și de a stimula starea lor funcțională și se rezumă la: eliminarea mecanică a masei cazeoase și purulente din lacunele amigdaliene, ameliorarea procesului inflamator local din țesutul limfoepitelial și creșterea acțiunii preparatelor folosite asupra țesutului limfatic ca stimulator al funcției de protecție a amigdalelor. Metodele conservative locale de tratament, ca regulă, nu pot trata complet procesul inflamator cronic cu orice localizare. Ele pot doar să reducă activitatea focarului de infecție pe un timp nedeterminat. De aceea, în paralel cu sanarea locală a amigdalelor, se implementează permanent metode noi de tratament conservator. Experiența terapeutică din ultimele decenii a scos în evidență efectul complementar, benefic, obținut prin utilizarea concomitentă a medicației antimicrobiene și a imunostimulării. În terapeutică sunt respectate două principii: pe de o parte, asocierea terapiei antiinfecțioase și a celei antiinflamatoare, iar pe de altă parte, profilaxia recidivelor infecțiilor cu ajutorul imunostimulării [1, 2].

În prezenta lucrare este elucidat impactul determinantelor antigenice HLA clasa I (A și B) asupra tabloului clinic, evoluției și tacticii de tratament la pacienții cu ACD și sindrom articular, sunt evaluate și analizate comparativ rezultatele tratamentului conservator și chirurgical în vederea optimizării terapiei în acest grup de pacienți.

Evaluarea comparativă în dinamică a frecvenței acuzelor 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 al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular. În lotul pacienților cu tratament chirurgical al amigdalitei cronice decompensate 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 ($p > 0,05$).

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.

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, 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.

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 și cardiace 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 primară - 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.

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 primară ($6,95 \pm 3,3$ 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, $p < 0,01$).

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, $p < 0,01$).

Așadar, concomitent cu vârsta medie similară de debut a afecțiunii, estimarea comparativă 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.

3.4. Particularitățile imunogenetice în evoluția și eficiența tratamentului amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular

Examenul imunogenetic efectuat la pacienții cu ACD cu sindrom articular a relevat următorii antigeni HLA din clasa A: HLA-A1 la 17 (16,8%) pacienți, HLA-A2 la 45 (44,6%) de pacienți, HLA-A3 la 4 (4,0%) de pacienți, HLA-A9 la 3 (3,0%) de pacienți, HLA-A10 la 2 (2,0%) de pacienți, HLA-A11 la 19 (18,8%) pacienți, HLA-A17 la 2 (2,0%) pacienți, HLA-A18 la 2 (2,0%) pacienți, HLA-A19 la 3 (3,0%) pacienți, HLA-A21 la 2 (2,0%) pacienți, HLA-A23 la 18 (17,8%) pacienți, HLA-A24 la 24 (23,8%) pacienți, HLA-A25 la 14 (13,9%) pacienți, HLA-A26 la 12 (11,9%) pacienți, HLA-A27 la 1 (1,0%) pacient, HLA-A28 la 42 (41,6%) de pacienți, HLA-A29 la 3 (3,0%) pacienți, HLA-A30 la 16 (15,8%) pacienți, HLA-A31 la 9 (8,9%) pacienți, HLA-A33 la 2 (2,0%) pacienți, HLA-A36 la 2 (2,0%) pacienți și HLA-AX la 16 (15,8%) pacienți.

Au fost constatați următorii antigeni HLA din clasa B: HLA-B5 la 8 (7,9%) pacienți, HLA-B7 la 8 (7,9%) pacienți, HLA-B8 la 8 (7,9%) pacienți, HLA-B11 la 7 (6,9%) pacienți, HLA-B12 la 2 (2,0%) pacienți, HLA-B13 la 2 (2,0%) pacienți, HLA-B14 la 4 (4,0%) pacienți, HLA-B15 la 6 (5,9%) pacienți, HLA-B16 la 2 (2,0%) pacienți, HLA-B17 la 6 (5,9%) pacienți, HLA-B18 la 13 (12,9%) pacienți, HLA-B21 la 2 (2,0%) pacienți, HLA-B22 la 2 (2,0%) pacienți, HLA-B27 la 4 (4,0%) pacienți, HLA-B31 la 10 (9,9%) pacienți, HLA-B33 la 5 (5,0%) pacienți, HLA-B35 la 32 (31,7%) pacienți, HLA-B37 la 3 (3,0%) pacienți, HLA-B38 la 8 (7,9%) pacienți, HLA-B39 la 8 (7,9%) pacienți, HLA-B41 la 2 (2,0%) pacienți, HLA-B44 la 18 (17,8%) pacienți, HLA-B45 la 6 (5,9%) pacienți, HLA-B49 la 2 (2,0%) pacienți, HLA-B50 la 2 (2,0%) pacienți,

HLA-B51 la 9 (8,9%) pacienți, HLA-B52 la 4 (4,0%) pacienți, HLA-B53 la 8 (7,9%) pacienți, HLA-B54 la 2 (2,0%) pacienți, HLA-B55 la 6 (5,9%) pacienți, HLA-B56 la 4 (4,0%) pacienți, HLA-B57 la 4 (4,0%) pacienți, HLA-B58 la 1 (1,0%) pacienți, HLA-B60 la 3 (3,0%) pacienți, HLA-B61 la 1 (1,0%) pacienți, HLA-B62 la 1 (1,0%) pacienți și HLA-BY la 15 (14,9%) pacienți.

Așadar, la pacienții cu ACD și sindrom articular 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-A11 – 18,8%) și HLA din clasa B (HLA-B35 – 31,7%, HLA-B44 – 17,8%, HLA-BY – 14,9%, HLA-B18 – 12,9%).

Examenul imunogenetic la pacienții din lotul de tratament conservativ al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular a relevat următorii antigeni HLA din clasa A: HLA-A1 la 10 (20,0%) pacienți, HLA-A2 la 24 (48,0%) de pacienți, HLA-A11 la 6 (12,0%) pacienți, HLA-A17 la 2 (4,0%) pacienți, HLA-A18 la 2 (4,0%) pacienți, HLA-A23 la 7 (14,0%) pacienți, HLA-A24 la 9 (18,0%) pacienți, HLA-A25 la 8 (16,0%) pacienți, HLA-A26 la 6 (12,0%) pacienți, HLA-A28 la 22 (44,0%) de pacienți, HLA-A30 la 9 (18,0%) pacienți, HLA-A31 la 4 (8,0%) pacienți și HLA-AX la 10 (20,0%) pacienți.

Antigenii HLA-A3, HLA-A9, HLA-A10, HLA-A19, HLA-A21, HLA-A27, HLA-A29, HLA-A33, HLA-A36 nu au fost determinați.

Au fost constatați următorii antigeni HLA din clasa B: HLA-B5 la 2 (4,0%) pacienți, HLA-B7 la 4 (8,0%) pacienți, HLA-B8 la 6 (12,0%) pacienți, HLA-B11 la 4 (8,0%) pacienți, HLA-B12 la 2 (4,0%) pacienți, HLA-B13 la 2 (4,0%) pacienți, HLA-B14 la 2 (4,0%) pacienți, HLA-B15 la 4 (8,0%) pacienți, HLA-B17 la 2 (4,0%) pacienți, HLA-B18 la 8 (16,0%) pacienți, HLA-B21 la 2 (4,0%) pacienți, HLA-B22 la 2 (4,0%) pacienți, HLA-B31 la 10 (20,0%) pacienți, HLA-B33 la 4 (8,0%) pacienți, HLA-B35 la 11 (22,0%) pacienți, HLA-B38 la 2 (4,0%) pacienți, HLA-B39 la 2 (4,0%) pacienți, HLA-B44 la 12 (24,0%) pacienți, HLA-B45 la 6 (12,0%) pacienți, HLA-B49 la 2 (4,0%) pacienți, HLA-B50 la 2 (4,0%) pacienți, HLA-B51 la 2 (4,0%) pacienți, HLA-B53 la 2 (4,0%) pacienți, HLA-B54 la 2 (4,0%) pacienți, HLA-B55 la 2 (4,0%) pacienți, HLA-B60 la 2 (4,0%) pacienți și HLA-BY la 8 (16,0%) pacienți.

Antigenii HLA-B16, HLA-B27, HLA-B37, HLA-B41, HLA-B52, HLA-B56, HLA-B57, HLA-B58, HLA-B61, HLA-B62 nu au fost diagnosticați.

Așadar, la pacienții din lotul de tratament conservativ al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular, cel mai frecvent au fost diagnosticați 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%).

Examenul imunogenetic, efectuat la pacienții din lotul de tratament chirurgical, a relevat următorii antigeni HLA din clasa A: HLA-A1 la 7 (13,7%) pacienți, HLA-A2 la 21 (41,2%) de pacienți, HLA-A3 la 4 (7,8%) pacienți, HLA-A9 la 3 (5,9%) pacienți, HLA-A10 la 2 (3,9%) pacienți, HLA-A11 la 13 (25,5%) pacienți, HLA-A19 la 3 (5,9%) pacienți, HLA-A21 la 2 (3,9%) pacienți, HLA-A23 la 11 (21,6%) pacienți, HLA-A24 la 15 (29,4%) pacienți, HLA-A25 la 6 (11,8%) pacienți, HLA-A26 la 6 (11,8%) pacienți, HLA-A27 la 1 (3,9%) pacient, HLA-A28 la 20 (39,3%) de pacienți, HLA-A29 la 3 (5,9%) pacienți, HLA-A30 la 7 (13,7%) pacienți, HLA-A31 la 5 (9,8%) pacienți, HLA-A33 la 2 (3,9%) pacienți, HLA-A36 la 2 (3,9%) pacienți și HLA-AX la 6 (11,8%) pacienți.

Antigenii HLA-A17 și HLA-A18 nu au fost determinați.

Au fost constatați următorii antigeni HLA din clasa B: HLA-B5 la 6 (11,8%) pacienți, HLA-B7 la 4 (7,8%) pacienți, HLA-B8 la 2 (3,9%) pacienți, HLA-B11 la 3 (5,9%) pacienți, HLA-B14 la 2 (3,9%) pacienți, HLA-B15 la 2 (3,9%) pacienți, HLA-B16 la 2 (3,9%) pacienți, HLA-B17 la 4 (7,8%) pacienți, HLA-B18 la 5 (9,8%) pacienți, HLA-B27 la 4 (7,8%) pacienți, HLA-B33 la 1 (2,0%) pacient, HLA-B35 la 21 (41,2%) de pacienți, HLA-B37 la 3 (5,9%) pacienți, HLA-B38 la 6 (11,8%) pacienți, HLA-B39 la 6 (11,8%) pacienți, HLA-B41 la 2 (3,9%) pacienți, HLA-B44 la 6 (11,8%) pacienți, HLA-B51 la 7 (13,7%) pacienți, HLA-B52 la 4 (7,8%) pacienți, HLA-B53 la 6 (11,8%) pacienți, HLA-B55 la 4 (7,8%) pacienți, HLA-B56 la 4 (7,8%) pacienți, HLA-B57 la 4 (7,8%) pacienți, HLA-B58 la 1 (2,0%) pacient, HLA-B60 la 1 (2,0%) pacient, HLA-B61 la 1 (2,0%) pacient, HLA-B62 la 1 (2,0%) pacient și HLA-BY la 7 (13,7%) pacienți.

Antigenii HLA-B12, HLA-B13, HLA-B21, HLA-B31, HLA-B45, HLA-B49, HLA-B50 și HLA-B54 nu au fost diagnosticați.

Așadar, la pacienții din lotul de tratament chirurgical al amigdalitei cronice decompensate 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, $p < 0,05$).

3.5. Avantajele și impactul diferitor metode de tratament în funcție de particularitățile imunogenetice ale pacienților cu amigdalită cronică decompensată și sindrom articular

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). Afecțiunea determină numeroase complicații locale și/sau la distanță (cardiovasculare, articulare, renale etc.), care duc la pierderea capacității de muncă de lungă durată și la invaliditate [3, 12, 62].

Conform The American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, AC este: o entitate lipsită de răspuns la terapia medicală; care se asociază cu halitoză (halenă); cu tablou clinic de AR la persoanele purtătoare de SβHA; cu absența răspunsului la terapia antimicrobiană adecvată și cu indicație de intervenție chirurgicală (amigdalectomie) [8].

Inflamația cronică a amigdalelor palatine constituie una dintre cele mai frecvente afecțiuni ORL. Circa 10-50% din populație acuză AC [3, 12]. Incidența anuală a amigdalitei acute și cronice printre copii reprezintă $1,1 \pm 0,1\%$. Dintre acestea, $64,6 \pm 2,0\%$ au fost diagnosticați cu amigdalită acută și $35,4 \pm 2,0\%$ cu amigdalită cronică [71]. Prevalența AR reprezintă 11,7% și se deosebește semnificativ între persoanele de sex feminin (14,1%) și de sex masculin (8,8%) [135]. Printre pacienții adulți (≥ 18 ani), frecvența AC și/sau adenoiditei este de 2 ori mai mare la femei, comparativ cu bărbații [57].

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 contribuie la selectarea mai corectă a bolnavilor pentru tratamentele respective [6, 7].

Determinarea prevalenței AC a fost efectuată 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 [2].

Așadar, AC este cea mai frecventă afecțiune din regiunea capului și gâtului, cu o varietate de bacterii și virusuri ca factori etiologici, care apare predominant în copilărie, dar este frecvent întâlnită la adolescenți și la adulții tineri [118].

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 [11]. Complicațiile supurative includ abcese

periamigdaliene, abcese retrofaringiene, adenite/abcese cervicale, mastoidite, pneumonii, artrite, osteomielite, erizipel, sepsis puerperal, septicemie, meningită [8, 41, 47, 101].

Termenul de “artrită poststreptococică” a apărut în 1959, ca recunoaștere a faptului că patologia streptococică reactivă a fost întâlnită la adulți, dar în multe cazuri, caracteristică pentru copii. Deoarece streptococii rămân o cauză importantă a artritei reactive, acest termen a fost modificat prin ARPS. Majoritatea cazurilor au fost raportate la copii, și caracteristicile lor clinice au fost revizuite recent. De-a lungul ultimilor câțiva ani au apărut un număr mic de rapoarte de cazuri la adulți.

ARPS este un sindrom clinic fără criterii de diagnostic și recomandări de tratament clare [181]. 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 [32, 110, 181, 209, 213]. Deși au fost propuse și alte definiții, pentru persoanele adulte această definiție este cea mai acceptată și utilizată [10, 32].

În majoritatea cazurilor, la adulți, artrita reactivă este cauzată de agenți patogeni urogenitali și gastrointestinali. La copii, mai mult din jumătate de cazuri sunt asociate cu infecțiile tractului respirator superior, infecțiile cu o altă localizare fiind mai rar întâlnite. Recurențele artritelor reactive, după părerea savanților, pot fi provocate de alte bacterii decât cele care au indus apariția bolii, ca de exemplu, acele bacterii care persistă în atenția infecției cronice. La pacienții pediatrici, focarele infecției cronice sunt cele mai frecvente în tractul respirator superior, și cele mai importante fiind amigdalitele recurente.

O prezentare generală a descrierilor acestor cazuri sugerează că un număr de caracteristici clinice, poate fi util în discriminarea dintre febra reumatismală și ARPS. În afară de lipsa numărului suficient al criteriilor Jones pentru stabilirea diagnosticului de febră reumatismală, distincțiile principale dintre ARPS și febra reumatismală sunt:

- un debut în termen de 10 zile urmând o infecție streptococică, spre deosebire de media de 21 de zile clasic descrise în cazul febrei reumatismale;
- artrită prelungită sau recurentă și artralgi (de obicei avînd o durată de două luni), în comparație cu poliartrita migratorie descrisă în febra reumatismală, cînd atacurile individuale comune durează de la 1 la 5 zile, cu o rezoluție a tuturor proceselor articulare inflamatorii în trei săptămâni;
- răspunsul efectiv al febrei reumatismale și al artralgiilor la tratament cu preparate antiinflamatorii nesteroidiene, care nu este evident la ARPS.

La fel sunt raportate unele caracteristici suplimentare interesante ce apar la adulți dintr-o examinare detaliată. Artrita severă recurentă a fost o caracteristică importantă în majoritatea cazurilor cercetate.

Conceptul de ARPS ca un sindrom distinct devine vulnerabil prin observația că unii copii cu acest diagnostic au continuat să dezvolte febră reumatismală, și că debutul și recurențele de febră reumatismală au avut loc simultan cu ARPS. Dacă cazurile de patologie streptococică la adulți se potrivesc mai bine în categoria ARPS, acest lucru poate fi pur și simplu o reflecție a prevalenței scăzute de cardită și alte criterii majore Jones în febra reumatismală la adulți. Unele dintre cazuri diagnosticate ca ARPS probabil îndeplinesc criteriile de febră reumatismală, având artrita ca criteriu major, și febra și viteza de sedimentare a hematiilor accelerată - ca două criterii minore.

Pentru a decide dacă va continua să fie utilă diferențierea dintre febra reumatismală și ARPS este necesar de a efectua studii suplimentare și necesită de a sublinia spectrul larg de manifestări poststreptococice, fără a fi nevoie de crezut că aceste fenomene sunt neapărat distincte biologice. Diferențele în tabloul clinic pot depinde în mai mare măsură de pacient, decât de agentul patogen, în măsura în care există o predispoziție genetică pentru febra reumatismală, mărinđ probabilitatea ca răspunsul imun al pacientului să fie factorul determinant principal pentru a stabili dacă acest pacient va dezvolta febră reumatismală sau ARPS în urma AC. Astfel, prezintă un interes deosebit cercetarea legăturilor corelative ale terenului genetic prin tipizarea imunogenetică și gradele de activitate ale ARPS și expresia amigdalitei cronice. Alternativ, vârsta pacientului poate fi cel mai important criteriu al expresiei bolii, astfel încât, de exemplu, incidența și severitatea carditei pare să diminueze cu vârsta.

Elucidarea declanșării artritei reactive este cel mai eficient la începutul bolii, dar dacă acesta nu a avut succes și boala s-a cronicizat, manifestările clinice corespund cu cele ale manifestărilor din artrita juvenilă idiopatică, și pacientul poate fi considerat ca suferind de această formă de artrită. Deoarece limitele dintre artrita reactivă și artrita juvenilă idiopatică sunt uneori neclare, legătura similară între artrite și concentrarea infecției cronice există de asemenea la artrita idiopatică juvenilă. S-a constatat că tratarea amigdalitei recurente prin amigdalectomie poate îmbunătăți în esență, chiar și cursul agresiv de artrită juvenilă idiopatică.

O artrită reactivă este definită ca o artrită inflamatorie sterilă care apare în asociere cu o infecție localizată la distanță. Streptococii β -hemolitici au fost mult timp cunoscuți inducând o astfel de patologie articulară, ca parte a sindromului de febră reumatismală. Această artrită este migratoare, tranzitorie și de obicei răspunde la grupa de antiinflamatoare nesteroidiene.

În timp se pare că scade incidența sepsisului cauzat de streptococii β -hemolitici și febra reumatismală. Acest lucru a fost atribuit în mare măsură îmbunătățirii condițiilor sociale,

diminuării virulenței organismelor și, nu în ultimul timp, antibioticoterapiei. Declinul în incidența febrei reumatismale determină ca unii savanți să prezică dispariția ei eventuală. Din păcate, tendințele recente sugerează că astfel de presupuneri au fost premature, și medicii specialiști trebuie să fie conștienți de o posibilă renaștere a streptococilor în practica clinică.

Patologia amigdaliană constituie cea mai frecventă cauză a vizitelor primare la medici, iar amigdalectomia reprezintă una dintre intervențiile cele mai frecvente la copii.

Prevalența amigdalitei recurente pe parcursul vieții de este de 11,7% cu o predominanță semnificativă de cazuri la sexul feminin, și există dovezi pentru predispoziția genetică substanțială la această patologie. În majoritatea studiilor, numărul de recurențe a amigdalitei sunt cunoscute ca fiind singurele indicații pentru amigdalectomie, considerînd ca eficacitatea acestei intervenții să fie numărul de episoade de dureri în gât și de infecții ale tractului respirator superior după amigdalectomie. Recenziile cu o abordare bazată pe dovezi au ajuns la concluzia că majoritatea studiilor au limitări importante, și cu toate acestea nici un consens nu a fost încă atins în ceea ce privește numărul de episoade anuale care justifică amigdalectomia.

Astfel, AC cauzată de streptococ rămîne o cauză importantă a declanșării febrei reumatismale, care este o formă de artrită manifestă declanșată de streptococ. Importanța influenței unor focare de infecție cronică, precum și a AC asupra sindromului articular este astăzi subestimată și merită învierea, cu atât mai mult în ultimii ani, atunci când AC a prezentat unele noi interpretări. A fost introdus termenul de amigdalită recurentă, iar numărul de recidive a fost acceptat ca criteriu doar în luarea deciziei de a efectua amigdalectomie sau nu.

Studiile realizate atât printre copii, cât și printre adulți au postulat relația dintre amigdalitele streptococice și ARPS [10, 19, 67, 132]. Conform datelor unor studii, ARPS apare mai frecvent la adulții tineri [31]. Artrita recurentă, severă și prelungită sunt caracteristicile importante ale ARPS la adult [67, 199].

FRA este o afecțiune autoimună cauzată de bacteria gram-pozitivă *Streptococcus pyogenes* după o infecție orofaringiană netratată la copiii sensibili genetic. Această afecțiune multisistemică este caracterizată de implicarea inimii, articulațiilor, sistemului nervos central, țesutului subcutanat și pielii, însă, cu excepția cordului, celelalte organe sunt afectate tranzitoriu [90, 138, 194, 212].

Artrita este cea mai frecventă și mai puțin specifică manifestare majoră a FRA, care apare în medie la 75% dintre pacienți și devine evidentă, de obicei, după o perioadă de latență de 2-3 săptămâni după o faringita cu SβHA [203, 207, 213].

Mai multe studii [19, 25, 34, 114, 191, 209], avînd în vedere absența sau riscul redus de dezvoltare a carditei la adulți, au subliniat caracterul distinct, diferențele în evoluția și manifestările ARPS, comparativ cu artrita din FRA. ARPS este o entitate separată de FRA, în

care implicarea cardiacă nu are loc [32, 102, 108], cu toate că pacienții trebuie să fie atent monitorizați mai mulți ani după diagnosticul inițial [108].

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, articulațiile mici sau scheletul 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) [67, 84, 111, 188, 199, 212].

Următoarele criterii clinice și serologice de diagnostic pentru ARPS au fost propuse în 1997 de Ayoub E. și Ahmed S. [25, 188, 199, 203, 212, 213]: (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 de clinicieni și pentru diagnostic [19, 32, 54, 209].

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 vârsta de peste 25 de ani [56, 78, 80, 203]. Criteriile pentru diagnosticul FRA au fost elaborate și publicate de Jones T.D. în anul 1944 [44, 54, 56, 138, 194, 213], și până în prezent sunt extrem de importante în diagnosticul, studiul și gestionarea acestei leziuni [56, 69]. Modificările și actualizările ulterioare ale criteriilor FRA, publicate în 1965, 1984, 1992 și 2002, au concretizat și completat manifestările majore, au simplificat manifestările minore, au eliminat ambiguitatea și au detaliat toate criteriile, au subliniat importanța unei infecții streptococice precedente în scopul diagnosticului oportun al atacului inițial, atacului recurent și minimizării supradiagnosticării acestei afecțiuni, îndeosebi în țările cu reducerea incidenței FRA [44, 56, 78, 119, 203, 213].

Tratamentul ARPS constă în ameliorarea simptomelor de artrită și eradicarea infecției streptococice prin administrarea antiinflamatoarelor non-steroidiene și antibioticelor [212]. Amigdalectomia precoce este un tratament viabil pentru pacienții cu ARPS după amigdalita streptococică [31].

Rezultatele amigdalectomiei în cazurile severe (7 sau mai multe recidive de angini în anul precedent; 5 sau mai multe recidive de angini în fiecare din cei 2 ani precedenți; sau 3 sau mai multe episoade în fiecare din cei 3 ani anteriori) au redus numărul și severitatea episoadelor ulterioare de infecție pentru o perioadă de cel puțin 2 ani, în cazul în care studiile care analizează rezultatele pacienților cu simptome ușoare (2-3 episoade de angină pe an) nu găsesc diferențe față de expectativa vigilență fără amigdalectomie și pune sub semnul întrebării necesitatea amigdalectomiei în cazul AC. Toate aceste studii evaluează rezultatele amigdalectomiilor din punctul superior al infecției tractului respirator și nu acordă atenție bolilor subiacente sistemice. Artrita reactivă de asemenea poate servi ca o complicație de bază a AC.

La moment nu există o părere unică privind aplicarea amigdalectomiei. Oponenții acestei proceduri se bazează pe datele imunologice și imunohistochimice care denotă importanța acestei amigdale ca organ imunocompetent, antrenat în producerea și menținerea imunității adaptive la copii și la formarea, pe parcursul vieții, a unei corelații normale între imunitatea locală și cea generală a organismului. Alegerea între tratamentul chirurgical și cel conservator în amigdalita cronică este foarte dificilă, iar prerogativa îi aparține medicului clinician. În vederea excluderii erorilor în alegerea tacticii de tratament, este necesar de a elabora noi criterii contemporane de diagnosticare și prognosticare în caz de amigdalită cronică, mai ales la copii [1, 8].

În prezent, o direcție prioritară în domeniul otorinolaringologiei pediatrice este elaborarea noilor metode de tratament conservator complex al amigdalitei cronice la copii, bazate pe tehnologii avansate de explorări imune generale și imunohistochimice, cu scopul de a păstra amigdalele palatine ca organ important în formarea și menținerea imunității.

Este important de a stabili grupul de bolnavi cu diferite forme de amigdalită cronică cu risc de decompensare a procesului inflamator, cu complicații din partea altor organe și sisteme în perioada latentă.

Aceste direcții de investigații, împreună cu datele clinice, vor favoriza stabilirea diagnosticului în perioada precoce și a criteriilor unui prognostic mai precis în amigdalita cronică la copii. Soluționarea problemelor enumerate va ajuta clinicienii din domeniul otorinolaringologiei, cardioreumatologiei, nefrologiei etc. să decidă înlăturarea amigdalelor palatine, în caz dacă acestea reprezintă mai mult ca un focar de infecție, sau păstrarea lor dacă își exercită încă la maximum funcțiile [1, 2, 8].

O întrebare interesantă, care nu a fost încă rezolvată este dacă pacienții cu ARPS trebuie sau nu să primească profilactic penicilină, astfel cum a fost susținut în cazul febrei reumatismale. Unii dintre copii cu ARPS au continuat să dezvolte febră reumatismală sau ARPS recurentă, și a fost prin urmare susținut că acești copii ar trebui să fie tratați ca pacienți cu febră reumatismală cu profilaxie pe termen lung.

Pentru a stabili dacă același lucru este valabil pentru adulți este necesar de cercetări suplimentare. Cu toate acestea, artrita severă recurentă a fost caracteristică în câteva cazuri de ARPS la adulți, dar în sine nu prezintă un pericol de viață. Argumentul mult mai convingător pentru profilaxia pe termen lung este posibilitatea de apariție a carditei, care poate afecta pînă la 33% dintre pacienții adulți cu febră reumatismală. Acest argument se bazează pe trei observații:

a) riscul de febră reumatismală, după un episod acut de angină streptococică este mult mai mare la pacienții care au avut deja un atac anterior decât la restul pacienților;

b) pacienții care au avut anterior cardită reumatică prezintă un risc mai mare pentru complicații cardiace ulterioare cu recidive;

c) riscul global de patologii cardiace crește o dată cu numărul de recidive la toți pacienții reumatici.

Se sugerează ca următorii factori ar trebui să fie luați în considerație la adulți în stabilirea necesității profilaxiei pe termen lung cu antibiotice. Primul factor care ar trebui să fie luat ca o indicație absolută, este:

a) dezvoltarea carditei (murmur nou, cardiomegalie, insuficiență cardiacă congestivă, și frecții pericardice), în timpul unui atac de febră reumatismală;

b) cei cu ARPS și patologie de valvă mitrală sau insuficiență aortică, chiar dacă este dificil pentru a susține relația temporală dintre aceste murmuri și artrită reactivă (aceste zgomote pot reprezenta atacurile anterioare ale reumatismului articular acut);

c) cei cu un sever atac extra-articular de ARPS - de exemplu, vasculită, meningită, serosită, etc;

d) cei cu mai mult de un atac de artrită reactivă, conducând la o spitalizare prelungită sau la o pierdere a capacității de muncă;

e) cei cu o ruda de gradul I, cu antecedente de febră reumatismală în care celelalte considerente enumerate mai sus nu sunt prezente.

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 pînă 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 [19, 25, 53, 188, 191, 209].

Tratamentul FRA se realizează pe mai multe direcții, cele mai frecvent utilizate sunt [51, 111, 138, 140, 163, 212]: tratamentul infecției streptococice cu Penicilina G, tratamentul

antiinflamator de primă linie se face cu acid acetic salicilic în cazuri necomplicate și cu corticosteroizi în cazuri mai severe.

Profilaxia FRA cuprinde mai multe aspecte: eliminarea factorilor de risc asociați cu SβHA, depistarea și tratamentul corect a infecțiilor faringiene cu SβHA cu Penicilina G (profilaxia primară), depistarea purtătorilor sănătoși de streptococ care sunt tratați ca pacienții simptomatici (profilaxia primară), prevenirea complicațiilor și, în special a carditei, la pacienții cu FRA (profilaxia secundară) [83, 120, 128, 150, 168, 185].

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 [32].

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 [61, 163].

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, 12, 16, 41].

Eficiența redusă a măsurilor 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 [105, 116, 153].

Conform datelor mai multor studii recente, patogenia AC este complicată 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 patogenetic, servind, totodată, drept bază la formarea unui prognostic just [33].

În scopul aprecierii impactului determinantelor antigenice HLA clasa I (A și B) asupra tabloului clinic, evoluției și tacticii de tratament la pacienții cu ACD cu sindrom articular (ARPS

sau FRA), am examinat 101 pacienți adulți consecutivi în vârstă de 18-50 de ani, diagnosticați clinic și instrumental cu ACD și sindrom articular: 50 de pacienți au administrat tratament conservativ și 51 de pacienți au fost tratați chirurgical.

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. 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, 12, 33, 135]:

- 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 periamigdalele repetate.
- Influența nefavorabilă a unor factori ambientali - agenți chimici și radiația.
- Alergia.
- Factorii anatomico-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. Manifestările clinice ale AC sunt HA obstructivă și/sau AR [56, 165]. 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.) [8, 33, 56].

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

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 metacarpofalan-giene - 22%, articulațiile interfalangiene proximale - 13% și articulațiile metatarsofalangiene - 9% [114, 209].

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. [104].

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 [3, 41, 63, 109, 200, 213].

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.

Într-un studiu similar, realizat pe 81 de pacienți în vârstă de 18-61 de ani cu AC confirmată histologic, au fost obținute rezultate aproape identice în privința recurenței amigdalitei. Recurența amigdalitei de 3 sau mai multe ori pe an a fost raportată de 74,1% pacienți, predominant de 3-4 ori pe an – în 46,9% din cazuri. Valoarea medie anuală a acestui parametru a constituit $3,6 \pm 1,9$ (SD), iar numărul de episoade varia de la 1 până la 8 [172].

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 amigdaliene, semne sclerotice (scleroză amigdaliană, obstrucția criptelor amigdaliene, 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 ale AC) și a marginilor arcadei palatine, compartimentarea amigdalei palatine de către cicatricele și aderențele amigdaliene [62, 126].

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 edemațiați - 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.

Studiile imunohistochimice, histologice și clinice au evidențiat mai multe modificări ale structurii amigdalei, atât la nivelul țesutului limfoid și cât și la nivelul țesutului stromal. AC poate fi diagnosticată în baza mostrelor de amigdalectomie cu ajutorul unor criterii histopatologice caracteristice și sigure. Sunt descrise trei criterii histopatologice principale, caracteristice și sigure pentru diagnosticarea AC (care lipsesc în amigdalele normale): infiltrare limfocitară ușor-moderată a epitelului superficial, abcese Ugras și/sau infiltrare limfocitară difuză, ceea ce duce la defecte ale epitelului superficial [165, 208].

Morfologic, în norma convențională, amigdalele palatine sunt acoperite de un epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat, de obicei neinfiltrat cu limfocite, iar la nivelul criptelor de același epiteliu, dar infiltrat. Epiteliul, de cele mai dese ori, manifestă caracter continuu, clar, cu definitivarea stratificării epitelului. La nivelul criptelor cu lumen lărgit se determinau celule epiteliale descuamate și detrit limfo-polimorfocelular. Epiteliul criptei, și cel de tapetare erau bine delimitate de lama proprie a mucoasei formată din țesut conjunctiv fibros lax, cu vase sanguine. Parenchimul lamei proprii a mucoasei, este organizat sub formă de foliculi limfoizi (zone antigen B-dependente), preponderent de tip secundar, cu limfocite de talie înaltă în centrul reactiv bine exprimat. Adiacent, se determină țesut limfoid difuz, organizat peri- și interfolicular (zone antigen T-dependente) într-o stromă citofibrilară fină.

Amigdalele conțin o capsulă din țesut conjunctiv fibros dens dezordonat, ce o delimitează de submucoasa propriu-zisă. La nivelul submucoasei se determină vase sanguine și limfatice, nervi și porțiuni secretorii terminale ale glandelor salivare minore, de tip mucos, a căror secreție este eliminată la suprafața epitelului amigdalei. Exterior de submucoasă, se amplasează țesutul muscular striat scheletal al faringelui, analog al tunicii musculare. La suprafață, amigdalele palatine sunt acoperite de epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat.

Examenul histologic al mostrelor de amigdale rezecate de la pacienții cu amigdalite cronice severe, mai frecvente la matur și copilul mare, 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 de răspuns la prezența antigenului, cu numeroase mitoze tipice sau atipice. În amigdalita scleroatrofică focală s-au remarcat eroziuni epiteliale de suprafață, în special la nivelul criptelor, hiperplazie inegală a țesutului limfatic, leziuni capsulare și pericapsulare ale țesutului celular cu scleroze, îngroșare neregulată a septurilor interlobulare și fibroză subepitelială colagenoasă abundentă. Studiul imunohistochimic a demonstrat infiltrare limfocitară, preponderent cu limfocite B, în regiunea corticală a foliculului epitelului superficial [156, 169].

Conform rezultatelor unui studiu, resturi în criptele amigdaliene (61,7%), eritem (59,3%) și hipertrofia faringiană (56,8%) au fost simptomele faringiene predominante în grupul de pacienți cu AC. Trei simptome (resturi alimentare, celule moarte și bacterii în criptele amigdaliene, ganglionii limfatici regionali măriți și AR) confirmă diagnosticul de AC la 85,2% adulți [172].

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

Așadar, pacienții cu ACD 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 ACD sunt multiple, diverse și nespecifice, ceea ce necesită de la medicul curant o deosebită atenție în analiza fiecăruia pentru stabilirea corectă a diagnosticului. Diagnosticul ACD poate fi stabilit când sunt prezente două sau mai multe semne ale maladiei.

Testele de laborator separat nu pot confirma diagnosticul de ACD 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 [104, 196, 199, 203]. Neutrofilele joacă rolul central în răspunsul gazdei la infecții și în dezvoltarea inflamației acute și cronice. 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 [29].

Reactanții fazei acute sunt întotdeauna majorate la pacienții cu AC (VSH, PCR, uneori leucocitoză, anemie) [44, 104, 203, 213]. 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 [104].

Noi am obținut următorii indici de laborator: leucocite – $7,17 \pm 0,2 * 10^9/l$, limfocite – $33,26 \pm 0,7\% * 10^9/l$, 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.

Diagnosticarea 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 [151, 170, 177].

În lotul nostru de pacienți cu ACD și sindrom articular, ecocardiografia a relevat o valoare medie a FE de $63,13 \pm 0,4\%$, a DTSVS 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 [67, 81, 131, 209]. Mai mult, titrul ASLO nu are nici o valoare de diagnostic la pacienții cu ARPS precoce [211] sau în actualizarea indicațiilor pentru amigdalectomie, deoarece valoarea limitei superioare a acestui parametru variază concomitent cu vârsta, zona geografică și anotimpul [67, 81, 104, 131, 209]. În plus, aproximativ 60-80% din populația sănătoasă din țările în curs de dezvoltare pot prezenta titre ASLO ridicate (>300 UI/ml la copii) [196]. Doar fundamentarea infecției streptococice recente trebuie să se bazeze pe schimbarea titrului ASLO peste 2-4 săptămâni [67, 81, 104, 131, 209].

Titrele crescute de ASLO confirmă infecția cu streptococ, dar aproximativ 20% dintre pacienții cu FRA nu pot avea acest anticorp [104]. 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% [211].

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 [172].

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 [41].

Investigarea microstructurii amigdalelor înlăturate chirurgical în urma amigdalitelor recurente a prezentat dovezi anatomice ale biofilmelor microbiene din țesutul amigdalelor, care ar putea servi ca o posibilă explicație pentru cronicizarea și caracterul recurent al unor forme de amigdalită. Recent, biofilmele bacteriene au fost definite ca fiind o comunitate structurală de celule bacteriene închise într-o matriță polimerică extracelulară auto-produsă, aderentă la o suprafață inertă sau vitală. Aceste structuri bacteriene pe parcurs devin multi-specii la care în timpul dezvoltării lor se asociază alte bacterii, cum ar fi *Moraxella catarrhalis* sau *Haemophilus influenzae*, inducând o rezistență antibacteriană ridicată și creând relații reciproc avantajoase pentru supraviețuirea acestor microorganisme. Amigdalele sunt organe imun active. Toți cei zece Toll-like receptori, componenți ai sistemului imun înnașcut, care recunosc microorganismele patogene, sunt exprimate în ADN-ul uman și țesutul amigdalelor, și poate juca un rol vital în răspunsurile imunologice ale acestor țesuturi. AC provocată de *Streptococ* și *Haemophilus influenzae* induce un răspuns imun al citokinelor de tip Th1 in vitro. Ca răspuns la stimulii bacterieni cronici, la pacienții cu AC sunt crescuți indicii imunoglobulinelor (IgA, IgM și IgG), fracțiunile complementului (C3, C4), sunt crescute limfocitele citotoxice T și limfocitele activate B, iar amigdalectomia reface acești parametri la valorile normale prin îndepărtarea stimulului bacterian.

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 [8, 41, 118]. Dintre toate microorganismele, principalii agenți etiopatogenici în AC sunt SβHA (15-55,5% cazuri), urmat de *Staphylococcus aureus* [29, 63, 110, 134, 200].

În ultimii ani, *Staphylococcus aureus* este considerat principalul agent patogen responsabil pentru AC [95]. 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* [95, 133, 166]. 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 [118].

Streptococii sunt un grup de bacterii Gram pozitive, care includ unele dintre cele mai comune și comensuale umane și agenți patogeni. Streptococii sunt în general clasificați în funcție de tipul de hemoliză pe care o produc pe mediul agar de sânge. Streptococii β-hemolitici produc o hemoliză completă, streptococii viridans produc o liză de culoare verde în jurul coloniilor, iar streptococii non-hemolitici, respectiv nu produc hemoliză. Streptococii β-hemolitici pot fi în continuare divizați în serogrupuri pe baza diferențelor antigenice din grupul polizaharidic

specific sau alți antigeni similari prezenți în peretele celular. Acești antigeni grupați pot fi extrași într-o formă solubilă și identificați prin precipitare cu grupuri de antiseruri specifice (grupare Lancefield). Au fost identificate și etichetate mai multe grupuri de streptococi β -hemolitici: A, B, C, etc. De exemplu metode rapide, aglutinare latex, sunt acum disponibile pentru identificarea streptococilor β -hemolitici (grupele A, B, C, D, F, și G). Grupele A, B, C, și G au fost întâlnite în artritele reactive și septice. Streptococii Lancefield din grupa A (sinonim cu *Streptococcus pyogenes*) se întâlnesc în febra reumatismală. Grupa B de streptococi este cel mai frecvent asociată cu sepsisul neonatal și puerperal. Grupa C și G de streptococi sunt cauzele ocazionale ale faringitelor, infecțiilor pielii și rareori, septicemiei și alte infecții grave.

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 [115], 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, S β HA 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.

Mai multe studii recente au raportat rezultate similare: cele mai frecvente bacterii izolate de la amigdalele pacienților cu AR este *Staphylococcus aureus* (52-75%), urmat de *Haemophilus influenzae* (26%) și S β HA (20%). Rezistență la penicilină au prezentat 61% din culturile de *Staphylococcus aureus* și 53% din culturile de *Haemophilus influenzae* [109, 115].

Așadar, 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. S β HA a fost determinat în 16,8% din cazuri.

Antigenele de histocompatibilitate se definesc ca molecule ale suprafeței celulare și care, datorită diferențelor biochimice individuale sunt recunoscute de sistemul imunitar al unui organism cu un alotip diferit (cu o altă combinație de gene alele la situsul codificator) [23, 49].

Diversitatea biochimică la nivel individual a acestor molecule, stă la baza unicității biochimice a fiecărui individ uman și este determinată de o diversitate genetică corespunzătoare. La om, sistemul molecular antigenic este complexul antigenic al sistemului HLA (Human Leucocyte Antigen) [23, 49].

CMH este un sistem multigenic și polimorf, situat pe brațul scurt al cromozomului 6, cu rol fundamental în activarea și reglarea răspunsului imun. Pe baza diferențelor structurale și

funcționale genele ce alcătuiesc CMH sunt împărțite în trei categorii. Două dintre acestea, clasa I și II, sunt gene (alele), ce codifică HLA, molecule situate pe suprafața celulară, care joacă un rol important în inițierea răspunsului imun prin prezentarea antigenelor limfocitelor T helper CD4+ și limfocitelor T citotoxice CD8+, care nu pot recunoaște antigenul, dacă acesta nu este asociat cu o moleculă HLA pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen.

Moleculele CMH sunt codificate de genele complexului major de histocompatibilitate. Calificativul “complex” este justificat de numărul mare de gene componente, iar cel de “major” semnifică importanța deosebită a moleculelor codificate de aceste gene, în realizarea unor funcții imunitare importante: 1) elaborarea răspunsului imun, 2) respingerea grefelor de țesuturi și organe [72, 73].

În raport cu tipul de proteine pe care le codifică, genele CMH aparțin clasei I și clasei II-a. La om, moleculele CMH clasa I sunt codificate de genele HLA, iar moleculele CMH II de regiunea cromosomală D, localizate pe cromosomul 6. Moleculele CMH I sunt codificate de trei gene: HLA-A, HLA-B, HLA-C. S-au descris genele HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H și HLA-J, dar acestea sunt considerate gene neclasice pentru că produsele lor de sinteză se deosebesc structural și funcțional de ale genelor HLA-A, HLA-B și HLA-C [72, 73].

Moleculele CMH II sunt codificate de regiunea cromosomală HLA-D, ce aparține genelor clasei II-a. Genele HLA clasa I și II au cel mai înalt grad de polimorfism genetic dintre toți determinanții genici cunoscuți ai organismului uman: HLA-A are 83 de alele, HLA-B - 185 de alele și HLA-C - 42 de alele. Numărul alelelor este în continuă creștere pe măsură ce se identifică noi variante. Polimorfismul genic este consecința existenței a cel puțin două alele pentru un locus. Pe fiecare din cei doi cromosomi pereche, un individ prezintă 3 gene CMH diferite (HLA-A, HLA-B, HLA-C). Într-o populație umană, moleculele CMH I și CMH II sunt foarte diferite din punct de vedere biochimic, ca o expresie a polimorfismului genic al indivizilor umani. Antigenele HLA-A, HLA-B și HLA-C sunt antigenele majore recunoscute de sistemul imunitar al gazdei, în reacția de respingere a grefei) [23, 49, 72, 73].

Diverse studii au reușit să demonstreze că anumite afecțiuni autoimune, virale, bacteriene (în special streptococice) sau alergice sunt asociate cu anumite alele CMH. Această asociere a condus la noțiunea de „risc relativ”, sintagmă care semnifică probabilitatea ca persoana ce prezintă o anumită alelă (sau constelație de alele) HLA, să dezvolte o anumită afecțiune. Un risc relativ de gradul 1 semnifică că alela HLA vizată este prezentă la individul afectat cu aceeași frecvență ca și în populația generală. Un risc relativ (substanțial) mai mare de 1 indică despre potențialul individului de a dezvolta o anumită afecțiune. De exemplu, o persoană, care posedă alela HLA-B27, prezintă o probabilitate de 90 de ori mai mare de a face o spondiloartrită seronegativă, decât individul, ce nu posedă această alelă. În așa mod,

spondiloartritele seronegative sunt frecvent asociate cu HLA-B27 (90%), comparativ cu populația sănătoasă (8%), ce este confirmat prin mai multe studii. Astfel, pentru artrita reumatoidă determinantele HLA-DR4 și HLA-DR1 prezintă un indice, ce confirmă diagnosticul.

Ideea asocierii ARPS cu antigenii HLA a survenit din constatările că aproximativ în 40% dintre febra reumatismală și ARPS se întâlnește la rudele de gradul 1. Însă interrelațiile dintre HLA nu sunt definite. Aceasta se lămurește prin faptul că alelele HLA de risc pentru o anumită boală se asociază cu dezechilibrul de linkaj cu adevărata mutație ce determină boala. Moleculile HLA corespunzătoare unor anumite alele acționează ca receptori pentru diferiți agenți patogeni cu rol trigger și posedă afinitate crescută pentru peptidele artritogene. Anumite alele HLA influențează răspunsul imun față de diverse antigene, inclusiv autoantigene și au asemănări structurale cu moleculele agenților patogeni, ceea ce conduce la reacții încrucișate. Haplotipurile HLA conservate în diferite populații prin conferirea unor avantaje de selecție, se asociază mai frecvent cu apariția ARPS sau a febrei reumatismale. Este posibil ca aceste haplotipuri să conserveze anumite mutații, favorizând apariția ARPS sau a altor spondiloartrite seronegative.

Câteva locusuri genetice sunt implicate în predispoziția omului către febră reumatismală, printr-o conjugare strânsă cu complexul major de histocompatibilitate. Studiile efectuate au atras atenția asupra alelei HLA-A19 și îndeosebi asupra HLA-B19 și B43 (B51) și al alelelor clasei II HLA-DR9. Aceste date ridică suspiciunea că ARPS la fel este dependentă de regiunea A și B al CMH.

Clasa II a genelor CMH nu are o specificitate majoră pentru ARPS comparativ cu artrita reumatoidă, care direct este conjugată cu genele HLA clasei II. Aceasta atrage atenția savanților asupra altor trigeri ai ARPS. Moleculile codate în genele HLA-A și HLA-B au proprietatea de a prezenta și activa celulele T CD8+, depistate în lichidul sinovial predominant în ARPS și sunt primele celule ce infiltrează leziunile din febra reumatismală. Însă, sursele informaționale americane prezintă date controversate în acest domeniu. Savanții americani au demonstrat că tipurile antigenilor HLA variază larg de la stat la stat, unde tipurile HLA-A1, HLA-A12, HLA-B17, HLA-B19, HLA-B27, HLA-B36 la persoanele cu ARPS predomină în statele sudice cu populație negroidă și HLA-A1, HLA-A11, HLA-B14, HLA-B27, HLA-B36 în statele nordice. Geneticienii americani notează asocierea tipurilor HLA-B17, HLA-B27, HLA-B36, care nu sunt variabili în dependență de rasă și sex.

Mai mulți cercetători au încercat să stabilească predispoziția genetică și răspunsurile imunitare de protecție pentru ARPS și FRA [74, 87, 100, 173, 185, 197]. Validarea asociațiilor HLA, observate în diferite populații ale lumii, poate contribui la dezvoltarea unei strategii rentabile de prevenire primară a acestor leziuni [74]. 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 [74, 100, 130, 173, 185, 197].

Studiul antigenelor majore nu au constatat o asociere a HLA de clasa I (A, B și C) cu FRA și ACR [26, 92, 146, 147, 150, 158]. În alte studii, la pacienții cu AC, inclusiv cu ACD, statistic semnificativ mai frecvent s-au constatat antigenii HLA-A2 și HLA-B12 [16, 17]. 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 [74, 93].

Printre persoanele mature cu FRA, de asemenea, s-a constatat o creștere mare, dar nesemnificativă statistic, a HLA-B5, comparativ cu lotul martor [94], o creștere semnificativă statistic a HLA-A10 și HLA-B35 [164].

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 ($p < 0,05$) [164].

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 [158]. Cu toate acestea, susceptibilitatea pentru ACR este mediată de HLA clasa II [88].

La pacienții cu ACD 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-A11 – 18,8%) și HLA din clasa B (HLA-B35 – 31,7%, HLA-B44 – 17,8%, HLA-BY – 14,9%, HLA-B18 – 12,9%).

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%) [74].

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 [93].

În lotul nostru de pacienți cu tratament conservativ al ACD 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 ACD 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 [27, 164].

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 [146]. 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 [19, 25, 26, 90, 91, 92]. 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 genetică 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 [74, 190].

Actualmente, există foarte puține studii care estimează rolul sistemului genetic în dezvoltarea AC. Marea majoritate a studiilor oferă informații suplimentare cu privire la predispoziția genetică pentru VR și genotipurile de protecție în ACR. 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) [167]. 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 [74]. 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 [162].

Conform datelor literaturii de specialitate, impactul amigdalectomiei, comparativ cu tratamentul non-chirurgical, este modest [45]. Totuși, amigdalectomia reduce simptomele AC sau AR la adulți cu eficacitate remarcabilă [35], 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 [45].

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 al AC cu sindrom articular. În lotul pacienților cu tratament chirurgical al ACD 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.

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 primară - 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.

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 [126].

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 primară ($6,95 \pm 3,3$ 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 [38], studiul nostru a constatat un model serologic specific pentru pacienții cu ACD și sindrom articular 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 [38].

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 ACD cu sindrom articular și o dinamică pozitivă mai accentuată la pacienții din lotul de tratament chirurgical.

3.6. Concluzii la capitolul 3

1. 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 cu sindrom articular și o dinamică pozitivă mai accentuată la pacienții din lotul de tratament chirurgical.
2. În ambele loturi de studiu după tratament a fost relevată o reducere semnificativă a frecvenței acuzelor, totuși la vizita a treia rata disconfortului/durerilor în gât și rata durerilor articulare erau statistic semnificativ mai mici în lotul pacienților cu tratament chirurgical.
3. 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.
4. În lotul pacienților cu tratament conservativ al amigdalitei cronice decompensate cu sindrom articular, cel mai frecvent au fost diagnosticați 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%).
5. La pacienții din lotul de tratament chirurgical al amigdalitei cronice 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%).
6. Diferențe semnificativ statistice între loturile de studiu s-au constatat doar 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, $p < 0,05$).

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

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 [4].
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 [4, 5].
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, 5].
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 [4, 5].
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 [5].
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 [5].

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 [5].
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.

BIBLIOGRAFIE

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. Ababii I., Danilov L., Maniuc M. Amigdalita cronică la copil. Protocol clinic național. Chișinău 2013. p. 19
4. Andronachi C. Immunogenic aspect of the chronic tonsillitis associated with articular syndrome. Curierul Medical. 2015, vol. 58, nr. 6, p. 33-36.
5. Andronachi C. Impactul imunogenetic asupra evoluției și tacticii de tratament la pacienții cu amigdalită cronică decompensată asociată sindromului articular. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2016, vol. 1, p. 57-66.
6. Popa V., Amer A., Dimov L. et al. Morbiditatea populației rurale a Republicii Moldova prin afecțiuni faringiene. Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. 2010, no. 4, p. 312-316.
7. Popa V., Amer A., Șciurov L. et al. Tonzilita cronică și faringita cronică sau tonzilofaringita cronică.; Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. 2010, no. 4, p. 328-331.
8. Popescu V. Indicațiile amigdalectomiei în infecțiile cavității bucale la copil. Revista Română de Pediatrie. 2007, vol. LVI, nr. 4, p. 341-349.
9. 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.
10. 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.
11. Sandul A., Groppa L., Andronachi C. Amigdalita și febra reumatică acută - aspecte de etiopatogenie. Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu". Ed. IX-a, vol.4. Probleme clinico-chirurgicale. 2008, p. 205-208.
12. Ababii I., Danilov L., Maniuc M. Tonsilita cronică la copil. Protocol clinic național. Chișinău 2008. p. 24
13. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Кищук В.В. Вопросы иммунодиагностики хронического тонзиллита. Вестник оториноларингологии. 1999, № 5, с. 17-20.
14. Попа В.А. Хронический тонзиллит. Кишинев: Штиинца, 1984. 254 с.

15. Солдатов И.Б. Хронический тонзиллит и другие очаги инфекции верхних дыхательных путей. VII съезд оториноларингологов СССР. М., 1975, с. 60-66.
16. Черныш А.В. Клинико-иммунологические аспекты хронического тонзиллита. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 1996. 258 с.
17. Черныш А.В. Антигены HLA I класса у больных различными формами хронического тонзиллита. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 1992. 127 с.
18. Ahmed A., Aliyu I., Kolo E. Indications for tonsillectomy and adenoidectomy: our experience. *Niger. J. Clin. Pract.* 2014, vol. 17, no. 1, p. 90-94.
19. 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.
20. Alatas N., Baba F. Proliferating active cells, lymphocyte subsets, and dendritic cells in recurrent tonsillitis: their effect on hypertrophy. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2008, vol. 134, no. 5, p. 477-483.
21. Alho O., Koivunen P., Penna T. et al. Tonsillectomy versus watchful waiting in recurrent streptococcal pharyngitis in adults: randomised controlled trial. *BMJ.* 2007, vol. 334, no. 7600, article 939.
22. Andreou N., Hadjisymeou S., Panesar J. Does tonsillectomy improve quality of life in adults? A systematic literature review. *J. Laryngol. Otol.* 2013, vol. 127, no. 4, p. 332-338.
23. Ashouri E., Norman P., Guethlein L. HLA class I variation in Iranian Lur and Kurd populations: high haplotype and allotype diversity with an abundance of KIR ligands. *HLA.* 2016, vol. 88, no. 3, p. 87-99.
24. 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.
25. Ayoub E.M., Majeed H.A. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2000, vol. 12, no. 4, p. 306-310.
26. 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.
27. Azevedo P., Pereira R., Guilherme L. Understanding rheumatic fever. *Rheumatol. Int.* 2012, vol. 32, no. 5, p. 1113-1120.
28. Babademez M., Gul F., Muz E. Impact of partial and total tonsillectomy on adenoid regrowth. *Laryngoscope.* 2016 [Epub ahead of print].

29. Baglam T., Binnetoglu A., Yumusakhuylu 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.
30. Bajoria D., Menon T. The HLA Class II Associations with Rheumatic Heart Disease in South Indian Patients: A Preliminary Study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013, vol. 7, no. 2, p. 302-304.
31. Bapat U., Narula A. Reactive arthritis following tonsillitis. *Grand. Rounds.* 2005, vol. 5, p. 8-9.
32. 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.
33. 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.
34. Bemmell J., Delgado V., Holman E. et al. No increased risk of valvular heart disease in adult poststreptococcal reactive arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009, vol. 60, no. 4, p. 987-993.
35. Bender B., Blassnigg E., Bechthold J. et al. Microdebrider-assisted intracapsular Tonsillectomy in adults with chronic or recurrent tonsillitis. *Laryngoscope.* 2015, vol. 125, no. 10, p. 2284-2290.
36. Berrios X., del Campo E., Guzman B. et al. Discontinuing rheumatic fever prophylaxis in selected adolescents and young adults. A prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1993, vol. 118, no. 6, p. 401-406.
37. Blakley B.W., Magit A.E. The role of tonsillectomy in reducing recurrent pharyngitis: a systematic review. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2009, vol. 140, no. 3, p. 291-297.
38. 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.
39. Brahmadathan K., Gladstone P. Microbiological diagnosis of streptococcal pharyngitis: lacunae and their implications. *Indian. J. Med. Microbiol.* 2006, vol. 24, no. 2, p. 92-96.
40. Breda L., Marzetti V., Gaspari S. et al. Population-based study of incidence and clinical characteristics of rheumatic fever in Abruzzo, central Italy, 2000-2009. *J. Pediatr.* 2012, vol. 160, no. 5, p. 832-836.
41. Brook I. Diagnosis and Management of Pharyngotonsillitis. *Israel. J. Emer. Med.* 2008, vol. 8, no. 2, p. 26-34.
42. Brook I., Gober A. Concurrent influenza A and group A beta-hemolytic streptococcal pharyngotonsillitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2008, vol. 117, no. 4, p. 310-312.
43. 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.

44. Burke R., Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmun. Rev.* 2014, vol. 13, no. 4-5, p. 503-507.
45. 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.
46. Burton M., Isaacson G., Rosenfeld R. Extracts from The Cochrane Library: Tonsillectomy for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2009, vol. 140, no. 1, p. 15-18.
47. Campisi P., Tewfik T. Tonsillitis and its complications. *Can. J. Diagn.* 2003, no. 2, p. 99-105.
48. Catrina A., Joshua V., Klareskog L. et al. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis. *Immunol. Rev.* 2016, vol. 269, no. 1, p. 162-174.
49. Cao K., Moormann A., Lyke K. et al. Differentiation between African populations is evidenced by the diversity of alleles and haplotypes of HLA class I loci. *Tissue. Antigens.* 2004, vol. 63, no. 4, p. 293-325.
50. Carapetis J.R. Rheumatic heart disease in developing countries. *N. Engl. J. Med.* 2007, vol. 357, no. 5, p. 439-441.
51. Carapetis J., McDonald M., Wilson N. Acute rheumatic fever. *Lancet.* 2005, vol. 366, no. 9480, p. 155-168.
52. Cengiz C., Erhan Y., Murat T. et al. Values of mean platelet volume in patients with chronic tonsillitis and adenoid hypertrophy. *Pak. J. Med. Sci.* 2013, vol. 29, no. 2, p. 569-572.
53. Cerniauskiene V., Jakutovic M., Panaviene V. Poststreptococcal reactive arthritis. *Medicina (Kaunas).* 2004, vol. 40, no. 5, p. 414-418.
54. 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.
55. Chamovitz R., Rammelkamp C., Wannamaker L. et al. The effect of tonsillectomy on the incidence of streptococcal respiratory disease and its complications. *Pediatrics.* 1960, vol. 26, p. 355-367.
56. Chang C. Cutting edge issues in rheumatic fever. *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* 2012, vol. 42, no. 2, p. 213-237.
57. Chen M.M., Roman S.A., Sosa J.A. et al. Safety of adult tonsillectomy: a population-level analysis of 5968 patients. *JAMA Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2014, vol. 140, no. 3, p. 197-202.
58. Chhatwal G.S. *Host-Pathogen Interactions in Streptococcal Diseases.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013. 255 p.

59. Chissonde M.E. Epidemiology and Current Challenges Regarding Rheumatic Fever in Brazil and worldwide. *Cardiovasc. Sci. Forum.* 2010, vol. 5, no. 2, p. 10-23.
60. Chissonde M.E. Rheumatic fever, facing this challenge in Brazil and worldwide. *Cardiovasc. Sci. Forum.* 2010, vol. 5, no. 1, p. 8-12.
61. Cilliers A.M. Rheumatic fever and its management. *BMJ.* 2006, vol. 333, no. 7579, p. 1153-1156.
62. 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.
63. Cunningham M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000, vol. 13, no. 3, p. 470-511.
64. Cunningham M.W. Rheumatic Fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. *Int. Rev. Immunol.* 2014, vol. 33, no. 4, p. 314-329.
65. Cunningham M.W. Streptococcus and rheumatic fever. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012, vol. 24, no. 4, p. 408-416.
66. Danilov L., Diacova S., Ababii I. et al. Immunity in Children with Chronic Tonsillitis. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2012, vol. 147, no. 2, suppl., p. 232.
67. Deighton C. Beta haemolytic streptococci and reactive arthritis in adults. *Ann. Rheum. Dis.* 1993, vol. 52, no. 6, p. 475-482.
68. Delunardo F., Scalzi V., Capozzi A. et al. Streptococcal-vimentin cross-reactive antibodies induce microvascular cardiac endothelial proinflammatory phenotype in rheumatic heart disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2013, vol. 173, no. 3, p. 419-429.
69. 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.
70. Dinkla K., Rohde M., Jansen W. et al. Rheumatic fever-associated *Streptococcus pyogenes* isolates aggregate collagen. *J. Clin. Invest.* 2003, vol. 111, no. 12, p. 1905-1912.
71. Duarte V.M., McGrath C.L., Shapiro N.L. et al. Healthcare costs of acute and chronic tonsillar conditions in the pediatric population in the United States. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2015, vol. 79, no. 6, p. 921-925.
72. Duquesnoy R.J. Update of the HLA class I eplet database in the website based registry of antibody-defined HLA epitopes. *Tissue. Antigens.* 2014, vol. 83, no. 6, p. 382-390.
73. Duquesnoy R., Marrari M., Mulder A. et al. First report on the antibody verification of HLA-ABC epitopes recorded in the website-based HLA Epitope Registry. *Tissue. Antigens.* 2014, vol. 83, no. 6, p. 391-400.

- 74.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.
- 75.Ellis N., Kurahara D., Vohra H. et al. Priming the immune system for heart disease: a perspective on group A streptococci. *J. Infect. Dis.* 2010, vol. 202, no. 7, p. 1059-1067.
- 76.Engel M., Stander R., Vogel J. et al. Genetic susceptibility to acute rheumatic fever: a systematic review and meta-analysis of twin studies. *PLoS One.* 2011, vol. 6, no. 9, article e25326.
- 77.Ferreira-Valente M.A., Pais-Ribeiro J.L., Jensen M.P. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain.* 2011, vol. 152, no. 10, p. 2399-2404.
- 78.Ferrieri P., Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones Criteria workshop. *Circulation.* 2002, vol. 106, no. 19, p. 2521-2523.
- 79.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.
- 80.Friedberg C.K. Rheumatic fever in the adult: criteria and implications. *Circulation.* 1959, vol. 19, no. 2, p. 161-164.
- 81.Gaash B. Streptococcal infection. *Indian J. Pract. Doctor.* 2005, vol. 2, no. 1, p. 9-13.
- 82.Gao S.Q. Identification of two novel HLA-A*24 alleles, HLA-A*24:02:69 and HLA-A*24:247 by cloning and sequencing. *Tissue. Antigens.* 2014, vol. 84, no. 2, p. 239-240.
- 83.Gerber M.A., Baltimore R.S., Eaton C.B. et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2009, vol. 119, no. 11, p. 1541-1551.
- 84.Gibofsky A., Kerwar S., Zabriskie J. Rheumatic fever. The relationships between host, microbe, and genetics. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1998, vol. 24, no. 2, p. 237-259.
- 85.Goldsmith D.P. Poststreptococcal rheumatic manifestations: an ongoing tale. *J. Clin. Rheumatol.* 2010, vol. 16, no. 1, p. 1-2.
- 86.Group a streptococcal (GAS) infection. Invasive group a streptococcal disease. *Infectious Disease Epidemiology Section. Office of Public Health, Louisiana Dept of Health & Hospitals.* Louisiana, 2011, 11 p.

87. Guilherme L., Kalil J. Rheumatic fever: from innate to acquired immune response. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007, vol. 1107, p. 426-433.
88. Guilherme L., Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: cellular mechanisms leading autoimmune reactivity and disease. *J. Clin. Immunol.* 2010, vol. 30, no. 1, p. 17-23.
89. Guilherme L., Fae K., Oshiro S. et al. Molecular pathogenesis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Expert. Rev. Mol. Med.* 2005, vol. 7, no. 28, p. 1-15.
90. Guilherme L., Köhler K., Kalil J. Rheumatic heart disease: mediation by complex immune events. *Adv. Clin. Chem.* 2011, vol. 53, p. 31-50.
91. Guilherme L., Ramasawmy R., Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. *Scand. J. Immunol.* 2007, vol. 66, no. 2-3, p. 199-207.
92. Guilherme L., Weidebach W., Kiss M. et al. Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a Brazilian population. *Circulation.* 1991, vol. 83, no. 6, p. 1995-1998.
93. Gundogdu F., Islamoglu Y., Pirim I. et al. Human leukocyte antigen (HLA) class I and II alleles in Turkish patients with rheumatic heart disease. *J. Heart. Valve. Dis.* 2007, vol. 16, no. 3, p. 293-299.
94. Hafez M., Chakravarti A., el-Shennawy F. et al. HLA antigens and acute rheumatic fever: evidence for a recessive susceptibility gene linked to HLA. *Genet. Epidemiol.* 1985, vol. 2, no. 3, p. 273-282.
95. 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.
96. Harel L. Rheumatic fever: a never-ending story? *Isr. Med. Assoc. J.* 2000, vol. 2, no. 6, p. 480-481.
97. Harel L., Mukamel M., Zeharia A. et al. Presence of D8/17 B-cell marker in patients with poststreptococcal reactive arthritis. *Rheumatol. Int.* 2007, vol. 27, no. 8, p. 695-698.
98. Harel L., Zeharia A., Kodman Y. et al. Presence of the d8/17 B-cell marker in children with rheumatic fever in Israel. *Clin. Genet.* 2002, vol. 61, no. 4, p. 293-298.
99. Harlan G.A., Tani L.Y., Byington C.L. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006, vol. 25, no. 8, p. 743-746.
100. Haydardedeoglu F., Tutkak H., Kose K. et al. Genetic susceptibility to rheumatic heart disease and streptococcal pharyngitis: association with HLA-DR alleles. *J. Compil.* 2006, vol. 68, p. 293-296.
101. Hayes C., Williamson H. Management of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Am. Fam. Physician.* 2001, vol. 63, no. 8, p. 1557-1564.

- 102.Helm-van Mil A.H. Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis reconsidered. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010, vol. 22, no. 4, p. 437-442.
- 103.Heyder J., Heinold A., Kudlek E. et al. Characterization of three new alleles HLA-A*02:241, HLA-A*02:242 and HLA-A*30:04:02. *Tissue. Antigens.* 2011, vol. 78, no. 2, p. 152-153.
- 104.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.
- 105.Histocompatibility Molecules. 2011. <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/Biology/Pages/H/HLA.html> (citat 18.08.2014).
- 106.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.
- 107.Hoebe K., Janssen E., Beutler B. The interface between innate and adaptive immunity. *Nat. Immunol.* 2004, vol. 5, no. 10, p. 971-974.
- 108.Iglesias-Gamarra A., Mendez E., Cuellar M. et al. Poststreptococcal reactive arthritis in adults: long-term follow-up. *Am. J. Med. Sci.* 2001, vol. 321, no. 3, p. 173-177.
- 109.Inci E., Karakullukçu B., Aygün G. et al. Fine-needle aspiration as a diagnostic tool for recurrent tonsillitis. *J. Int. Med. Res.* 2003, vol. 31, no. 4, p. 307-311.
- 110.Ivory D., Folzenlogen D. Post Streptococcal Syndromes, A Rheumatologist Perspective. *Internet J. Rheumatol.* 2009, vol. 6, no. 2.
- 111.Jaggi P. Rheumatic Fever and postgroup-a streptococcal arthritis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011, vol. 30, no. 5, p. 424-425.
- 112.Jansen T. Differentiation of PSRA due to Group A and due to Nongroup A Streptococci in Patients with Early Arthritis and Elevated Antistreptolysin-O at Presentation. *Int. J. Rheumatol.* 2009, vol. 2009, article 286951.
- 113.Jansen T., Hoekstra P., Bijzet J. et al. Elevation of D8/17-positive B lymphocytes in only a minority of Dutch patients with post-streptococcal reactive arthritis (PSRA): a pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2002, vol. 41, no. 10, p. 1202-1203.
- 114.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.
- 115.Jayasimha V.L., VinodKumar C.S., Raghu kumar K.G. et al. Surface Tonsillar bacteria versus deep Tonsillar bacteria in tonsillitis. *J. Pub. Health. Med. Res.* 2013, vol. 1, no. 2, p. 92-94.

116. Jeffery K.J., Bangham C.R. Do infectious diseases drive MHC diversity? *Microbes. Infect.* 2000, vol. 2, no. 11, p. 1335-1341.
117. Jeong J.H., Lee D.W., Ryu R.A. et al. Bacteriologic comparison of tonsil core in recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Laryngoscope.* 2007, vol. 117, no. 12, p. 2146-2151.
118. Johnson M.M. Ear, Nose, and Throat Infections. In: Kradin R.L. *Diagnostic Pathology of Infectious Disease.* Philadelphia: Elsevier, 2010, p. 99-123.
119. Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation.* 1965, vol. 32, no. 4, p. 664-668.
120. Joseph N., Madi D., Kumar G. et al. Clinical spectrum of rheumatic Fever and rheumatic heart disease: a 10 year experience in an urban area of South India. *N. Am. J. Med. Sci.* 2013, vol. 5, no. 11, p. 647-652.
121. Kadri S.M. Diagnosis of Rheumatic Fever. *Indian J. Pract. Doctor.* 2005, vol. 2, no. 1, p. 19-21.
122. Kamphuisen P., Jansen T., De Gendt C. et al. Two years of penicillin prophylaxis is sufficient to prevent clinically evident carditis in poststreptococcal reactive arthritis. *J. Intern. Med.* 2001, vol. 250, no. 5, p. 449-452.
123. Kaplan E.L. Pathogenesis of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: evasive after half a century of clinical, epidemiological, and laboratory investigation. *Heart.* 2005, vol. 91, no. 1, p. 3-4.
124. Karakurt C., Celiloğlu C., Ozgen U. et al. Presence of a D8/17 B lymphocyte marker and HLA-DR subgroups in patients with rheumatic heart disease. *Anadolu. Kardiyol. Derg.* 2011, vol. 11, no. 4, p. 314-318.
125. Karaman E., Enver O., Alimoglu Y. et al. Oropharyngeal flora changes after tonsillectomy. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2009, vol. 141, no. 5, p. 609-613.
126. Kasenomm P., Mesila I., Piirsoo A. et al. Macroscopic oropharyngeal signs indicating impaired defensive function of palatine tonsils in adults suffering from recurrent tonsillitis. *APMIS.* 2004, vol. 112, no. 4-5, p. 248-256.
127. Kasenomm P., Piirsoo A., Kull M. et al. Selection of indicators for tonsillectomy in adults with recurrent tonsillitis. *BMC Ear. Nose. Throat. Disord.* 2005, vol. 5, article 7.
128. Keitzer R. Acute rheumatic fever (ARF) and poststreptococcal reactive arthritis (PSRA) - an update. *Z. Rheumatol.* 2005, vol. 64, no. 5, p. 295-307.
129. Kielmovitch I., Keleti G., Bluestone C. et al. Microbiology of obstructive tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 1989, vol. 115, no. 6, p. 721-724.

- 130.Kijak G.H., Walsh A.M., Koehler R.N. et al. HLA class I allele and haplotype diversity in Ugandans supports the presence of a major east African genetic cluster. *Tissue. Antigens.* 2009, vol. 73, no. 3, p. 262-269.
- 131.Kim S., Lee N. Asymptomatic infection by *Streptococcus pyogenes* in schoolchildren and diagnostic usefulness of antideoxyribonuclease B. *J. Korean. Med. Sci.* 2005, vol. 20, no. 6, p. 938-940.
- 132.Kobayashi S. Tonsillitis induced reactive arthritis. *Stomato-pharyngology*, 2012, vol. 25, no. 1, p. 47-51.
- 133.Kumar A., Gupta V., Chandra K. et al. Clinico bacteriological evaluation of surface and core microflora in chronic tonsillitis. *Indian. J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2005, vol. 57, no. 2, p. 118-120.
- 134.Kurien M., Stanis A., Job A. et al. Throat swab in the chronic tonsillitis: how reliable and valid is it? *Singapore Med. J.* 2000, vol. 41, no. 7, p. 324-326.
- 135.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.
- 136.Lawrence J., Carapetis J., Griffiths K. et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: incidence and progression in the Northern Territory of Australia, 1997 to 2010. *Circulation.* 2013, vol. 128, no. 5, p. 492-501.
- 137.Le T.M., Rovers M.M., van Staaij B.K. et al. Alterations of the oropharyngeal microbial flora after adenotonsillectomy in children: a randomized controlled trial. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2007, vol. 133, no. 10, p. 969-972.
- 138.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.
- 139.Lehman T.J., Edelheit B.S. Clinical trials for post-streptococcal reactive arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2001, vol. 3, no. 5, p. 363-364.
- 140.Li E.K. Rheumatic disorders associated with streptococcal infections. *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2000, vol. 14, no. 3, p. 559-578.
- 141.Lindroos R. Bacteriology of the tonsil core in recurrent tonsillitis and tonsillar hyperplasia - a short review. *Acta. Otolaryngol. Suppl.* 2000, vol. 543, no. 206-208.
- 142.Little P. Recurrent pharyngo-tonsillitis. *BMJ.* 2007, vol. 334, no. 7600, p. 909.
- 143.Luca-Harari B., Darenberg J., Neal S. et al. Clinical and microbiological characteristics of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J. Clin. Microbiol.* 2009, vol. 47, no. 4, p. 1155-1165.

- 144.Mack S., Cano P., Hollenbach J. et al. Common and well-documented HLA alleles: 2012 update to the CWD catalogue. *Tissue. Antigens.* 2013, vol. 81, no. 4, p. 194-203.
- 145.Mackie S., Keat A. Poststreptococcal reactive arthritis: what is it and how do we know? *Rheumatology (Oxford).* 2004, vol. 43, no. 8, p. 949-954.
- 146.Maharaj B., Hammond M., Appadoo B. et al. HLA-A, B, DR, and DQ antigens in black patients with severe chronic rheumatic heart disease. *Circulation.* 1987, vol. 76, no. 2, p. 259-261.
- 147.Maharaj B., Khedun S., Hammond M. et al. HLA-A, B, DR, and DQ antigens in Indian patients with severe chronic rheumatic heart disease. *Jpn. Heart. J.* 1997, vol. 38, no. 5, p. 663-668.
- 148.Mallya P., Abraham B. Clinico microbiological evaluation of surface and core microflora in chronic tonsillitis. *Indian. J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 1998, vol. 50, no. 3, p. 281-283.
- 149.Mani A., Menon T. Bio-typing of Group A Streptococci isolated from Normal School children in South India. *Indian J. Pract. Doctor.* 2005, vol. 2, no. 1, p. 17-18.
- 150.Marijon E., Mirabel M., Celermajer D. et al. Rheumatic heart disease. *Lancet.* 2012, vol. 379, no. 9819, p. 953-964.
- 151.Marijon E., Ou P., Celermajer D. et al. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease. *Bull. World. Health. Organ.* 2008, vol. 86, no. 2, p. 84-85.
- 152.Mattila P., Tahkokallio O., Tarkkanen J. et al. Causes of tonsillar disease and frequency of tonsillectomy operations. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2001, vol. 127, no. 1, p. 37-44.
- 153.Mehra N.K. Histocompatibility Antigens. *Encyclop. Life. Sci.* 2001, vol. 5, p. 1-5.
- 154.Milius R.P., Mack S.J., Hollenbach J.A. et al. Genotype List String: a grammar for describing HLA and KIR genotyping results in a text string. *Tissue. Antigens.* 2013, vol. 82, no. 2, p. 106-112.
- 155.Milne R.J., Lennon D.R., Stewart J.M. et al. Incidence of acute rheumatic fever in New Zealand children and youth. *J. Paediatr. Child. Health.* 2012, vol. 48, no. 8, p. 685-691.
- 156.Mogoantă C., Ioniță E., Pirici D. et al. Chronic tonsillitis: histological and immunohistochemical aspects. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2008, vol. 49, no. 3, p. 381-386.
- 157.Moorthy L., Gaur S., Peterson M. et al. Poststreptococcal reactive arthritis in children: a retrospective study. *Clin. Pediatr. (Phila).* 2009, vol. 48, no. 2, p. 174-182.
- 158.Murray G.C., Montiel M.M., Persellin R.H. A study of HLA antigens in adults with acute rheumatic fever. *Arthritis. Rheum.* 1978, vol. 21, no. 6, p. 652-656.

159. Nave H., Gebert A., Pabst R. Morphology and immunology of the human palatine tonsil. *Anat. Embryol. (Berl)*. 2001, vol. 204, no. 5, p. 367-373.
160. Negi P., Kanwar A., Chauhan R. et al. Epidemiological trends of RF/RHD in school children of Shimla in north India. *Indian. J. Med. Res.* 2013, vol. 137, no. 6, p. 1121-1127.
161. Noel T., Zabriskie J., Macpherson C. et al. Beta-haemolytic streptococci in school children 5-15 years of age with an emphasis on rheumatic fever, in the tri-island state of Grenada. *West. Indian. Med. J.* 2005, vol. 54, no. 1, p. 22-27.
162. Okello E., Beaton A., Mondo C. et al. Rheumatic heart disease in Uganda: the association between MHC class II HLA DR alleles and disease: a case control study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2014, vol. 14, article 28.
163. Olivier C. Rheumatic fever - is it still a problem? *J. Antimicrob. Chemother.* 2000, vol. 45, suppl., p. 13-21.
164. 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.
165. 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.
166. Ozek O., Eğılmez S., Savaş I. A bacteriologic study of chronic tonsillitis. *Acta Otolaryngol.* 1967, vol. 63, no. 5, p. 455-461.
167. Ozkan M., Carin M., Sonmez G. et al. HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease. *Circulation.* 1993, vol. 87, no. 6, p. 1974-1978.
168. Parnaby M.G., Carapetis J.R. Rheumatic fever in indigenous Australian children. *J. Paediatr. Child. Health.* 2010, vol. 46, no. 9, p. 527-95.
169. Passali D., Damiani V., Passàli G. et al. Structural and immunological characteristics of chronically inflamed adenotonsillar tissue in childhood. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004, vol. 11, no. 6, p. 1154-1157.
170. Pastore S., De Cunto A., Benettoni A. et al. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Rheumatology (Oxford)*. 2011, vol. 50, no. 2, p. 396-400.
171. Pileggi G.C., Ferriani V.P. Atypical articular involvement in children with rheumatic fever. *J. Pediatr.* 2000, vol. 76, no. 1, p. 49-54.
172. 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.

- 173.Rajapakse C., Halim K., Al-Orainey I. et al. A genetic marker for rheumatic heart disease. *Br. Heart. J.* 1987, vol. 58, no. 6, p. 659-662.
- 174.Raju G., Selvam E. Evaluation of microbial flora in chronic tonsillitis and the role of tonsillectomy. *Bangladesh. J. Otorhinolaryngol.* 2012, vol. 18, no. 2, p. 109-113.
- 175.Randall D.A., Martin P.J., Thompson L.D. Routine histologic examination is unnecessary for tonsillectomy or adenoidectomy. *Laryngoscope.* 2007, vol. 117, no. 9, p. 1600-1604.
- 176.Remenyi B., Steer A., Cheung M. Chapter 39. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. In: *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: From Fetus to Adult*, 2nd Edition, ed. Lai W.W., Mertens L.L., Cohen M.S. Wiley-Blackwell, 2016, p. 750-762.
- 177.Remenyi B., Wilson N., Steer A. et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease - an evidence-based guideline. *Nat. Rev. Cardiol.* 2012, vol. 9, no. 5, p. 297-309.
- 178.Rene C., Lozano C., Eliaou J. Expression of classical HLA class I molecules: regulation and clinical impacts: Julia Bodmer Award Review 2015. *HLA.* 2016, vol. 87, no. 5, p. 338-349.
- 179.Riise O., Lee A., Cvancarova M. et al. Recent-onset childhood arthritis - association with *Streptococcus pyogenes* in a population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2008, vol. 47, no. 7, p. 1006-1011.
- 180.Sarakbi H., Hammoudeh M., Kanjar I. et al. Poststreptococcal reactive arthritis and the association with tendonitis, tenosynovitis, and enthesitis. *J. Clin. Rheumatol.* 2010, vol. 16, no. 1, p. 3-6.
- 181.Sarker H.N., Das B.P. Post-streptococcal reactive arthritis: A review. *ORION Med. J.* 2009, vol. 32, no. 3, p. 690-691.
- 182.Scadding G.K. Immunology of the tonsil: a review. *J. R. Soc. Med.* 1990, vol. 83, no. 2, p. 104-107.
- 183.Schiff D., Li S. Differentiating Post-streptococcal Reactive Arthritis from Acute Rheumatic Fever. *AAP Grand. Rounds.* 2009, vol. 21, p. 14.
- 184.Schumann R., Keitzer R. A new Toll-road from environment to genes for rheumatic fever? *J. Mol. Med. (Berl).* 2005, vol. 83, no. 7, p. 500-503.
- 185.Seckeler M.D., Hoke T.R. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin. Epidemiol.* 2011, vol. 3, p. 67-84.
- 186.Senska G., Ellermann S., Ernst S. et al. Recurrent tonsillitis in adults: quality of life after tonsillectomy. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2010, vol. 107, no. 36, p. 622-628.
- 187.Shankarkumar U. The Human Leukocyte Antigen (HLA) System. *Int. J. Hum. Genet.* 2004, vol. 4, no. 2, p. 91-103.

188. Shulman S., Ayoub E. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2002, vol. 14, no. 5, p. 562-565.
189. Shulman S., Stollerman G., Beall B. et al. Temporal changes in streptococcal M protein types and the near-disappearance of acute rheumatic fever in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 2006, vol. 42, no. 4, p. 441-447.
190. Simonini G., Porfirio B., Cimaz R. et al. Lack of association between the HLA-DRB1 locus and post-streptococcal reactive arthritis and acute rheumatic fever in Italian children. *Semin. Arthritis. Rheum.* 2004, vol. 34, no. 2, p. 553-558.
191. Simonini G., Taddio A., Cimaz R. No evidence yet to change American Heart Association recommendations for poststreptococcal reactive arthritis: comment on the article by van Bommel et al. *Arthritis Rheum.* 2009, vol. 60, no. 11, p. 3516-3518.
192. Skevas T., Klingmann C., Sertel S. et al. Measuring Quality of Life in Adult Patients with Chronic Tonsillitis. *Open. Otorhinolaryngol. J.* 2010, vol. 4, p. 34-46.
193. Smith M., Lester-Smith D., Zurynski Y. et al. Persistence of acute rheumatic fever in a tertiary children's hospital. *J. Paediatr. Child. Health.* 2011, vol. 47, no. 4, p. 198-203.
194. Smith M., Zurynski Y., Lester-Smith D. et al. Rheumatic fever - identification, management and secondary prevention. *Aust. Fam. Physician.* 2012, vol. 41, no. 1-2, p. 31-35.
195. Spinetto H., Lennon D., Horsburgh M. Rheumatic fever recurrence prevention: a nurse-led programme of 28-day penicillin in an area of high endemicity. *J. Paediatr. Child. Health.* 2011, vol. 47, no. 4, p. 228-234.
196. Srivastav R., Ahsan F., Mahmood T. Rheumatic fever: an update. *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2012, vol. 4, suppl. 4, p. 58-66.
197. Stanevicha V., Eglite J., Zavadska D. et al. HLA class II DR and DQ genotypes and haplotypes associated with rheumatic fever among a clinically homogeneous patient population of Latvian children. *Arthritis. Res. Ther.* 2007, vol. 9, no. 3, article R58.
198. Steinbrocker O., Traeger C., Batterman R.. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J. Am. Med. Assoc.* 1949, vol. 140, no. 8, p. 659-662.
199. Susic G. Differential diagnosis of the streptococcal arthritides. *Acta. Rheum. Belgrad.* 2004, vol. 34, no. 1-2, p. 55-59.
200. Syrylo A., Wojdas A., Jurkiewicz D. Bacterial flora of the tonsillar surface versus tonsillar core in chronic tonsillitis. *Otolaryngol. Pol.* 2007, vol. 61, no. 4, p. 598-601.
201. Szamocki S., Martyn-Hemphill C., Green J. Reactive arthritis: can't see, can't pee, can't climb a tree... *Trend. Urol. Men's. Health.* 2016, vol. 7, no. 1, p. 17-20.

202. 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.
203. The Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease (2nd edition). Menzies School of Health Research, 2012, 136 p.
204. Thorsby E. On the future of HLA. *Tissue Antigens*. 2011, vol. 78, no. 4, p. 229-240.
205. Toor D., Leal K., Kumar R. et al. Association of HLA-DRB1*14 with rheumatic heart disease patients from Chandigarh, North India. *Biomarkers*. 2012, vol. 17, no. 2, p. 160-165.
206. Tubridy-Clark M., Carapetis J. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. *Int. J. Cardiol*. 2007, vol. 119, no. 1, p. 54-58.
207. Tutar E., Atalay S., Yilmaz E. et al. Poststreptococcal reactive arthritis in children: is it really a different entity from rheumatic fever? *Rheumatol. Int*. 2002, vol. 22, no. 2, p. 80-83.
208. Ugras S., Kutluhan A. Chronic tonsillitis can be diagnosed with histopathologic findings. *Eur. J. Gen. Med*. 2008, vol. 5, no. 2, p. 95-103.
209. 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.
210. Vinker S., Zohar E., Hoffman R. et al. Incidence and clinical manifestations of rheumatic fever: a 6 year community-based survey. *Isr. Med. Assoc. J*. 2010, vol. 12, no. 2, p. 78-81.
211. Visser H., Speyer I., Ozcan B. et al. The diagnostic value of streptococcal serology in early arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2000, vol. 39, no. 12, p. 1351-1356.
212. 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.
213. WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO Expert Consultation. WHO, Geneva, Switzerland, 2004. 122 p.
214. Witsell D.L., Orvidas L.J., Stewart M.G. et al. Quality of life after tonsillectomy in adults with recurrent or chronic tonsillitis. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg*. 2008, vol. 138, no. 1, suppl., p. S1-8.
215. Ying M.D. Immunological basis of indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Acta. Otolaryngol. Suppl*. 1988, vol. 454, p. 279-285.
216. Zabriskie J.B. Rheumatic fever: the interplay between host, genetics, and microbe. Lewis A. Conner memorial lecture. *Circulation*. 1985, vol. 71, no. 6, p. 1077-1086.

217.Zhang P.C., Pang Y.T., Loh K.S. et al. Comparison of histology between recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. Clin. Otolaryngol. Allied. Sci. 2003, vol. 28, no. 3, p. 235-239.

ANEXE

Anexa 1. Fișa de evaluare a pacientului

PRIMA VIZITĂ		
Date generale		
0. Nr. d/o	11. Dureri lombare 0 – nu 1 – da	19. Articulațiile interfalangiene ale picioarelor 0 – nu 1 – proximale 2 – distale 3 – proximale+distale
1. Vârsta _____ ani	12. Recidive de angină 0 – nu 1 – da	20. Articulațiile intervertebrale 0 – nu 1 – cervicale 2 – toracice 3 – lombare 4 – cervicale+toracice
2. Sexul 1 – masculin 2 – feminin	13. Halenă fetidă 0 – nu 1 – da	<i>Articulația afectată prin tumefiere</i>
3. Grupul de studiu 1 – ARPS 2 – FRA	14. Articulația genunchiului 0 – nu 1 – unilateral 2 – bilateral	21. Articulația genunchiului 0 – nu 1 – unilateral 2 – bilateral
Acuze	15. Articulația talocrurală 0 – nu 1 – unilateral 2 – bilateral	22. Articulația talocrurală 0 – nu 1 – unilateral 2 – bilateral
4. Disconfort/durere în gât 0 – nu 1 – da	16. Articulația umărului 0 – nu 1 – unilateral 2 – bilateral	23. Articulația umărului 0 – nu 1 – unilateral 2 – bilateral
5. Dopuri de puroi 0 – nu 1 – da	17. Articulația cotului 0 – nu 1 – unilateral 2 – bilateral	24. Articulația cotului 0 – nu 1 – unilateral 2 – bilateral
6. Subfebrilitate 0 – nu 1 – da	18. Articulațiile interfalangiene ale mâinilor 0 – nu 1 – proximale	25. Articulațiile interfalangiene ale mâinilor
7. Slăbiciune generală 0 – nu 1 – da		
8. Cardialgii 0 – nu 1 – da		
9. Palpitații 0 – nu		

1 – da	2 – distale	0 – nu
	3 – proximale+distale	1 – proximale
10. Dureri articulare		2 – distale
0 – nu		3 – proximale+distale
1 – da		
26. Articulațiile interfalangiene ale picioarelor	35. Tratament anterior	45. Ganglionii limfatici submandibulari
0 – nu	0 – nu	1 – măriți
1 – proximale	1 – da	2 – dureroși la palpate
2 – distale	36. Recidive de angină eredo-colaterale	3 – nedureroși la palpate
3 – proximale+distale	0 – nu	
	1 – da	<i>Indicii de laborator</i>
27. Articulațiile intervertebrale	37. Afectare articulară eredo-colaterală	46. Leucocite ____ $10^9/l$
0 – nu	0 – nu	47. Limfocite ____ $\% \times 10^9/l$
1 – cervicale	1 – da	48. VSH ____ mm/oră
2 – toracice		49. Proteinuria ____ g/l
3 – lombare	Scala vizuală analogică	50. Leucocituria ____ c/v
4 – cervicale+toracice		51. Bacteriuria
	38. Aprecierea globală de pacient după (SVA) ____ (0-100)	0 – absentă
Istoricul bolii		1 – prezentă
28. Vârsta la debutul maladiei ____ ani	39. Aprecierea globală de medic după (SVA) ____ (0-100)	<i>Indicii instrumentali</i>
29. Debutul bolii		USG renală
1 – acut	Tabloul clinic	
2 – subacut		52. Semne pielonefrită
3 – lent	<i>Faringoscopia anterioară</i>	0 – nu
		1 – unilateral
30. Debut declanșat de:	40. Pilierii amigdalieni	2 – bilateral
1 – suprarăcire	1 – hiperemie	
2 – efort fizic major	2 – edemațiați	Electrocardiografie
3 – mers îndelungat	3 – aderente	53. Dereglări de conducere
4 – microtraumatizme cronice ocupaționale	41. Amigdalele palatine	0 – nu
5 – microtraumatizme cronice sportive	1 – hipertrofie	1 – da
6 – angină recentă	2 – normotrofie	Ecocardiografie
7 – nu cunoaște cauza	3 – hipotrofie	
31. Afectare la debutul bolii	4 – edemațiate	54. FE ____ %
1 – monoarticular	5 – hiperemiate	55. DTSVS ____ mm
2 – oligoarticular	6 – dopuri și puroi	56. DTDVS ____ mm
3 – poliarticular	42. Simptomul Gize	
32. Recidive de angină ____ anual	0 – nu	
	1 – da	
33. Afectare renală	43. Simptomul Zak	
	0 – nu	

0 – nu 1 – da	1 – da	57. Valva aortică 0 – stenoză 1 – insuficiență
34. Afectare cardiacă 0 – nu 1 – da	44. Simptomul Preobrajenski 0 – nu 1 – da	
58. Gradul stenozei VA 0 – absent 1 – 1 2 – 2 3 – 3	68. Articulația cotului 0 – nu 1 – da	LA A DOUA VIZITĂ (după 6 luni de tratament)
59. Valva mitrală 0 – stenoză 1 – insuficiență	69. Articulațiile interfalangiene ale mâinilor 0 – nu 1 – da	Acuze
60. Gradul stenozei VM 0 – absent 1 – 1 2 – 2 3 – 3	70. Articulațiile interfalan- giene ale picioarelor 0 – nu 1 – da	80. Disconfort/durere în gât 0 – nu 1 – da
61. Valva tricuspidă 0 – stenoză 1 – insuficiență	71. Articulațiile intervertebrale 0 – nu 1 – da	81. Dopuri de puroi 0 – nu 1 – da
62. Gradul stenozei VT 0 – absent 1 – 1 2 – 2 3 – 3	72. Alte articulații 0 – nu 1 – da	82. Subfebrilitate 0 – nu 1 – da
63. Valva pulmonară 0 – stenoză 1 – insuficiență	<i>Analiza bacteriologică din faringe</i>	83. Slăbiciune generală 0 – nu 1 – da
64. Gradul stenozei VP 0 – absent 1 – 1 2 – 2 3 – 3	73. Flora 1. Streptococcus pyogenes 2. Streptococcus pneumoniae 3. Streptococcus viridans 4. Staphylococcus aureus 5. Altele	84. Cardialgii 0 – nu 1 – da
Scintigrafia articulară (hiperfixare)	<i>Indicii imunogenetici</i>	85. Palpitații 0 – nu 1 – da
65. Articulația genunchiului 0 – nu 1 – da	74. HLA A _____ 75. HLA B _____	86. Dureri articulare 0 – nu 1 – da
66. Articulația talocrurală 0 – nu	<i>Indicii imunologici</i>	87. Dureri lombare 0 – nu 1 – da
	76. ASLO _____ IU/ml 77. PCR _____ mg/dl	88. Recidive de angină 0 – nu 1 – da
		89. Halenă fetidă 0 – nu 1 – da
		<i>Articulația afectată prin durere</i>

- 1 – da
67. Articulația umărului
0 – nu
1 – da
91. Articulația talocrurală
0 – nu
1 – unilateral
2 – bilateral
92. Articulația umărului
0 – nu
1 – unilateral
2 – bilateral
93. Articulația cotului
0 – nu
1 – unilateral
2 – bilateral
94. Articulațiile interfalangiene ale mâinilor
0 – nu
1 – proximale
2 – distale
3 – proximale+distale
95. Articulațiile interfalangiene ale picioarelor
0 – nu
1 – proximale
2 – distale
3 – proximale+distale
96. Articulațiile intervertebrale
0 – nu
1 – cervicale
2 – toracice
3 – lombare
4 – cervicale+toracice
- Articulația afectată prin tumefiere*
97. Articulația genunchiului
0 – nu
1 – unilateral
2 – bilateral
98. Articulația talocrurală
78. FR _____ IU/ml
79. Crioglobulinele _____
99. Articulația umărului
0 – nu
1 – unilateral
2 – bilateral
100. Articulația cotului
0 – nu
1 – unilateral
2 – bilateral
101. Articulațiile interfalangiene ale mâinilor
0 – nu
1 – proximale
2 – distale
3 – proximale+distale
102. Articulațiile interfalangiene ale picioarelor
0 – nu
1 – proximale
2 – distale
3 – proximale+distale
103. Articulațiile intervertebrale
0 – nu
1 – cervicale
2 – toracice
3 – lombare
4 – cervicale+toracice
- Scala vizuală analogică**
104. Aprecierea globală de pacient după (SVA) _____ (0-100)
105. Aprecierea globală de medic după (SVA) _____ (0-100)
- Tabloul clinic**
- Faringoscopia anterioară*
90. Articulația genunchiului
0 – nu
1 – unilateral
2 – bilateral
107. Amigdalele palatine
1 – hipertrofie
2 – normotrofie
3 – hipotrofie
4 – edemațiate
5 – hiperemiate
6 – dopuri și puroi
108. Simptomul Gize
0 – nu
1 – da
109. Simptomul Zak
0 – nu
1 – da
110. Simptomul Preobrajenski
0 – nu
1 – da
111. Ganglionii limfatici submandibulari
1 – măriți
2 – dureroși la palpate
3 – nedureroși la palpate
- Indicii de laborator*
112. Leucocite _____ $10^9/l$
113. Limfocite _____ $\% \times 10^9/l$
114. VSH _____ mm/oră
115. Proteinuria _____ g/l
116. Leucocituria _____ c/v
117. Bacteriuria
0 – absentă
1 – prezentă
- Analiza bacteriologică din faringe*
118. Flora

0 – nu			1.Streptococcus pyogenes
1 – unilateral			2.Streptococcus pneumoniae
2 – bilateral			3.Streptococcus viridans
			4.Staphylococcus aureus
			5.Altele
			<i>Articulația afectată prin tumefiere</i>
			140. Articulația genunchiului
			0 – nu
			1 – unilateral
			2 – bilateral
			141. Articulația talocrurală
			0 – nu
			1 – unilateral
			2 – bilateral
			142. Articulația umărului
			0 – nu
			1 – unilateral
			2 – bilateral
			143. Articulația cotului
			0 – nu
			1 – unilateral
			2 – bilateral
			144. Articulațiile interfalangiene ale mâinilor
			0 – nu
			1 – proximale
			2 – distale
			3 – proximale+distale
			145. Articulațiile interfalangiene ale picioarelor
			0 – nu
			1 – proximale
			2 – distale
			3 – proximale+distale
			146. Articulațiile intervertebrale
			0 – nu
			1 – cervicale
			2 – toracice
			3 – lombare
			4 – cervicale+toracice

Indicii imunologici

119. ASLO _____ IU/ml

120. PCR _____ mg/dl

121. FR _____ IU/ml

122. Crioglobulinele _____

**LA A TREIA VIZITĂ
(după 12 luni de
tratament)**

Acuze

123. Disconfort/durere în gât

0 – nu

1 – da

124. Dopuri de puroi

0 – nu

1 – da

125. Subfebrilitate

0 – nu

1 – da

126. Slăbiciune generală

0 – nu

1 – da

127. Cardialgii

0 – nu

1 – da

128. Palpitații

0 – nu

1 – da

129. Dureri articulare

0 – nu

1 – da

130. Dureri lombare

0 – nu

1 – da

106. Pilierii amigdalieni

1 – hiperemie

2 – edemațiați

3 – aderențe

131. Recidive de angină

0 – nu

1 – da

132. Halenă fetidă

0 – nu

1 – da

Articulația afectată prin durere

133. Articulația genunchiului

0 – nu

1 – unilateral

2 – bilateral

134. Articulația talocrurală

0 – nu

1 – unilateral

2 – bilateral

135. Articulația umărului

0 – nu

1 – unilateral

2 – bilateral

136. Articulația cotului

0 – nu

1 – unilateral

2 – bilateral

137. Articulațiile interfalangiene ale mâinilor

0 – nu

1 – proximale

2 – distale

3 – proximale+distale

138. Articulațiile interfalangiene ale picioarelor

0 – nu

1 – proximale

2 – distale

3 – proximale+distale

139. Articulațiile intervertebrale

- 0 – nu
- 1 – cervicale
- 2 – toracice
- 3 – lombare
- 4 – cervicale+toracice

Scala vizuală analogică	<i>Indicii de laborator</i>	
147. Aprecierea globală de pacient după (SVA) _____ (0-100)	155. Leucocite _____ $10^9/l$	170. Valva tricuspidă 0 – stenoză 1 – insuficiență
148. Aprecierea globală de medic după (SVA) _____ (0-100)	156. Limfocite _____ $\% \times 10^9/l$	171. Gradul stenozei VT 0 – absent 1 – 1 2 – 2 3 – 3
Tabloul clinic	157. VSH _____ mm/oră	
<i>Faringoscopia anterioară</i>	158. Proteinuria _____ g/l	172. Valva pulmonară 0 – stenoză 1 – insuficiență
149. Pilierii amigdalieni 1 – hiperemie 2 – edemați 3 – aderențe	159. Leucocituria _____ c/v	173. Gradul stenozei VP 0 – absent 1 – 1 2 – 2 3 – 3
	160. Bacteriuria 0 – absentă 1 – prezentă	
	<i>Indicii instrumentali</i>	
	Electrocardiografie	
150. Amigdalele palatine 1 – hipertrofie 2 – normotrofie 3 – hipotrofie 4 – edemațiate 5 – hiperemiate 6 – dopuri și puroi	161. Dereglări de conducere 0 – nu 1 – da	174. Scintigrafia articulară (hiperfixare)
151. Simptomul Gize 0 – nu 1 – da	162. Ecocardiografie	175. Articulația genunchiului 0 – nu 1 – da
152. Simptomul Zak 0 – nu 1 – da	163. FE _____ %	176. Articulația talocrurală 0 – nu 1 – da
153. Simptomul Preobrajenski 0 – nu 1 – da	164. DTSVS _____ mm	177. Articulația umărului 0 – nu 1 – da
154. Ganglionii limfatici submandibulari 1 – măriți 2 – dureroși la palpare 3 – nedureroși la palpare	165. DTDVS _____ mm	178. Articulația cotului 0 – nu 1 – da
	166. Valva aortică 0 – stenoză 1 – insuficiență	179. Articulațiile interfalangiene ale mâinilor 0 – nu 1 – da
	167. Gradul stenozei VA 0 – absent 1 – 1 2 – 2 3 – 3	180. Articulațiile interfalan- giene ale picioarelor 0 – nu 1 – da
	168. Valva mitrală 0 – stenoză 1 – insuficiență	
	169. Gradul stenozei VM 0 – absent 1 – 1 2 – 2 3 – 3	

181. Articulațiile
 intervertebrale
 0 – nu
 1 – da
182. Alte articulații
 0 – nu
 1 – da

*Analiza bacteriologică
din faringe*

183. Flora
1. Streptococcus pyogenes
 2. Streptococcus pneumoniae
 3. Streptococcus viridans
 4. Staphylococcus aureus
 5. Altele

Indicii imunologici

184. ASLO _____ IU/ml
185. PCR _____ mg/dl
186. FR _____ IU/ml
187. Crioglobulinele _____

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe proprie răspundere că materialele prezentate în teza de doctorat se referă la propriile activități și realizări, în caz contrar urmând să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

ANDRONACHI Cezara

19 septembrie 2016

CV AL AUTORULUI



Numele de familie și prenumele:	Andronachi Cezara
Data și locul nașterii:	21 martie 1978, or. Chișinău, Republica Moldova
Cetățenia	Republica Moldova
Studii:	2007–2013 Doctorandă cu frecvență redusă, Catedra de otorinolaringologie IP USMF „Nicolae Testemițanu” 2001–2005 Rezident Catedra de otorinolaringologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova 1995–2001 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Facultatea Medicină Generală , Chișinău, Moldova. Diploma de absolvire seria AS N0011101 1985–1995 Liceul Român-Francez „Gh. Asachi”
Stagii:	Mai 2004 – stagiu clinico-practic în Serviciul ORL la Spitalul și policlinica din Căușeni Decembrie 2004 – stagiu clinico-practic în Serviciul ORL la policlinica din Sîngerei Octombrie 13-14, 2002 Chișinău, Moldova - Curs internațional de Chirurgie a Osului Temporal
Activitatea profesională:	2009-prezent Medic sef, otorinolaringolog la Preventoriul IP UTM Ianuarie 2007- 2009 otorinolaringolog la Preventoriul IP UTM
Domenii de activitate științifică:	Otorinolaringologie

Participări la foruri științifice naționale și internaționale:

Iunie 11-14, 2003, Chișinău, Moldova Black Sea Neurosurgical Congress

Mai 12-14, 2004 Kiev, Ucraina – Conferința internațională a medicilor Otorinolaringologi cu tematica "Diagnosticul și tratamentul patologiilor căilor respiratorii superioare și urechii"

Aprilie 28-1 mai, 2005 Chișinău, Moldova – Curs Educațional al Federației Mondiale Neurochirurgicale

Septembrie 8, 2005 Chișinău, Moldova – Conferința științifico-practică Moldo-Franceză, Probleme actuale în ORL

Aprilie 2-3, 2006 Chișinău, Moldova – OMI SATELLITE SYMPOSIUM "Update in ORL 2006"

Mai 18-21, 2006, Has attended IV-th German-Moldavian Symposium in Neurosurgery

Aprilie 10-12, 2008, Chișinău, Moldova, I Conferință Moldo-Ucraineană „Actualități în Otorinolaringologie”

Septembrie 18-20, 2008, Chișinău, Moldova, AVIII-a Conferință Națională cu participare internațională „Actualități în Otologie și Rinologie”

Iunie 12-13, 2009, Curs de perfecționare continuă „Master-class” la tema: Microchirurgia urechii

Martie 25, 2011, Chișinău, Moldova, Conferință științifico-practică Moldo-Ucraineană, Alergia în Otorinolaringologie

Aprilie 6, 2013, Moscova, Rusia, Mirovîie perspectivî i localinîi vzglead na terapiu infekcii

Septembrie 27, 2013, Chișinău, Moldova, Conferința științifico-practică „Viziuni noi asupra problemelor rinologice”

Martie 28, 2014, Chișinău, Moldova, ENT National Conference with international participation „News in Rhinology”

La subiectul tezei au fost publicate 8 lucrări științifice, inclusiv 3 publicații fără coautori și 6 publicații în ediții recenzate

Lucrări științifice și științifico-metodice publicate:

Apartenența la societăți/asociații științifice naționale, internaționale
Cunoașterea limbilor (limba de stat și limbile străine – cu indicarea gradului de cunoaștere)

Date de contact:

Româna – maternă, Rusă – liber, Franceza – nivel conversații, Engleza – cu dicționar

MD 2028, Chișinău, str. Studentilor 7/7 ap. 40

Tel.: 72-40-52, 069-166-940

E-mail: cezglav@gmail.com