

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.:616.441-008.64:616.7(043.2)

**RADU IULIANA**

**AFECTAREA APARATULUI LOCOMOTOR ÎN HIPOTIROIDIE**

**321.04 - REUMATOLOGIE**

**Autoreferatul  
tezei de doctor în științe medicale**

**CHIȘINĂU, 2018**

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de reumatologie și nefrologie și Catedra de endocrinologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Conducător științific:**

**GROPPA Liliana**, dr. hab. șt. med., prof. univ.

**Consultant științific:**

**VUDU Lorina**, dr. șt. med., conf. univ.

**Referenți oficiali:**

**MAZUR Minodora**, dr. hab. șt. med., prof. univ.

**GHINDĂ Sergiu**, dr. hab. șt. med., prof. cercet.

**Componența Consiliului Științific Specializat:**

**MATCOVSCHI Sergiu**, președinte, dr. hab. șt. med., prof. univ.

**STAMATI Adela**, secretar științific, dr. șt. med., conf. univ.

**PALII Ina**, membru, dr. hab. șt. med., conf. univ.

**LUTAN Vasile**, membru, dr. hab. șt. med., prof. univ.

**MOȘNEAGA Marigula**, membru, dr. șt. med., conf. univ.

**PROCOPIȘIN Larisa**, membru, dr. șt. med., conf. cercet.

**ZOTA Larisa**, membru, dr. șt. med., conf. univ.

Susținerea tezei va avea loc la 29 iunie 2018, ora 14.00, în ședința Consiliului Științific Specializat D 50 321.04 - 02 din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu” (Bd. Ștefan Cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, MD - 2004), etajul 2, sala de conferințe 205.

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IP USMF „Nicolae Testemițanu” și la pagina web a CNAA/ANACEC ([www.cnaa.md](http://www.cnaa.md)).

Autoreferatul a fost expediat la 28 mai 2018.

**Secretar științific al Consiliului științific specializat:**

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Stamati Adela

**Conducător științific:**

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Groppa Liliana

**Consultant științific:**

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Vudu Lorina

**Autor**

Radu Iuliana

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea temei.** Hipotiroidia (hT) primară prezintă una din cele mai frecvente patologii a glandei tiroide [1] și include 90% din cazurile de hipotiroidie [2]. Această maladie a sistemului endocrin deține al doilea loc după rata de incidență, după diabetul zaharat [3-6], cu o frecvență variabilă între țări[7].

Conform datelor din literatura de specialitate, 2 - 6% din populația umană suferă de hT [3]. Dintre circa 85000 pacienți aflați în supravegherea endocrinologilor din Republica Moldova 34000 (40%) suferă de boli tiroidiene, incidența fiind în creștere continuă [8]. De exemplu în anul 2006 numărul de bolnavi cu patologie tiroidiană în Republica Moldova s-a dublat comparativ cu anul 2000 [4]. Totuși o problemă majoră de sănătate publică atât la nivel mondial cât și în țară reprezintă hipotiroidia primară[9-10].

Scăderea nivelului de hormoni tiroidieni conduce la multiple efecte nefaste asupra tuturor tipurilor de metabolism, afectând toate organele și sistemele organismului uman. Datorită influențelor pe care hormonii respectivi le au și pe metabolismul osului, al structurilor articulare și al țesuturilor vecine la pacienții cu hipotiroidie, se înscriu frecvent semne clinice de ordin reumatismal, studiul cărora prezintă un domeniu actual de cercetare [17]. Conform studiilor efectuate recent, 76,1% - 88,89% din pacienții cu hipotiroidie primară prezintă simptome de afectare a aparatului locomotor [11, 22], iar 45,5% prezintă diferite anomalii fizice [11]. Conform datelor din literatură această patologie este clasificată ca povară de invaliditate pe locul al șaselea [12], cu o diminuare esențială a calității vieții [24]. În acest context, studiul implicării afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară este important pentru diagnosticul precoce și corect [12, 23].

**Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare.** Rezultatele studiilor publicate în literatura de specialitate la acest subiect atestă o incidență diferită privitor la afectarea aparatului locomotor în hipotiroidie [13-17, 22] care deseori sunt comune și pot constitui prima plângere în hipotiroidie [11], axându-se doar pe unele din afectările aparatului locomotor. Menționăm și faptul că studii cu privire la acest aspect al bolii tiroidiene cu implicarea aparatului locomotor în populația Republicii Moldova nu există. Pornind de la aceste premise, s-a presupus realizării unui studiu complex privitor la afectările aparatului locomotor în hipotiroidia primară. Un alt aspect conceptual se referă la reducerea capacității vieții și al impactului socioeconomic care poate fi apreciată prin chestionarul SF-36 [18-19], astfel am fost interesați în relevarea impactului afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară, și hipotiroidie primară asociată cu afectări ale sistemului osteoarticular dacă sinergismul acestor două patologii scade sau se menține la același nivel în comparație cu pacienții diagnosticați cu hipotiroidie primară fără asocierea afectării aparatului locomotor.

Reieșind din aceste evidențe o cercetare complexă asupra implicării aparatului locomotor în hipotiroidie, este absolut necesară și actuală.

**Scopul studiului:** determinarea particularităților clinice și paraclinice a afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie, cu elaborarea algoritmului de diagnosticare precoce, evaluarea calității vieții și a factorilor de risc.

### **Obiectivele studiului:**

1. Constatarea incidenței și particularităților afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară prin determinarea aparențelor patologice clinice, a datelor de laborator și instrumentale

2. Determinarea factorilor predictivi ale afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară.

4. Aprecierea impactului alterării aparatului locomotor asupra calității vieții la pacienții cu hipotiroidie primară.

5. Elaborarea algoritmului de diagnostic precoce al afectărilor aparatului locomotor în hipotiroidia primară.

**Metodologia cercetării științifice.** Pentru realizarea studiului, determinarea asocierilor dintre hipotiroidie și afectarea sistemului osteoarticular, materialul clinic a fost selectat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, secția Endocrinologie, în perioada septembrie 2015 - august 2016. Pentru realizarea scopului propus a fost efectuat un studiu epidemiologic transversal de tip caz-martor, care a fost desfășurat în trei etape. Etapa 1. La prima etapă a fost calculat numărul necesar de pacienți pentru a fi incluși în studiu. Etapa 2. A fost determinată prezența afectării sistemului osteoarticular la pacienții cu hipotiroidie primară (lotul de bază) și în populația generală (lotul martor), prin aplicarea testelor clinice și paraclinice. Etapa 3. Evaluarea comparativă a rezultatelor obținute în lotul de bază și lotul martor. Datele obținute după acumularea materialului primar au fost introduse în baza de date electronice, iar prelucrarea statistică a fost realizată utilizând programele GraphPad Prisma 6.0, Microsoft Office Excel 2010, aplicând funcțiile și modulele acestor programe.

**Noutatea și originalitatea științifică.** A fost determinat tabloul complex al particularităților clinice și paraclinice al efectului hipotiroidiei primare asupra aparatului locomotor. A fost specificat spectrul alterărilor reumatice, factorii de risc, calitatea vieții pacienților cu afectări ale aparatului locomotor în hipotiroidia primară, elaborat algoritmul de diagnosticare precoce.

**Problema științifică soluționată în teză.** Au fost identificate tipurile afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară ce va contribui la cunoașterea complexă a acestui fenomen, argumentate semnele clinice și paraclinice de depistare precoce în scopul optimizării conduitei acestor pacienți, constatat impactul afectării aparatului locomotor la calitatea vieții la pacienții cu hipotiroidie primară, evaluați factorii de risc în dezvoltarea afectărilor reumatice în hipotiroidie, elaborat algoritmul de diagnosticare precoce a afectărilor aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie, pentru utilizare ulterioară în practica clinică.

**Semnificația teoretică.** Grație acestui studiu clinic s-au obținut dovezi a particularităților afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară și date obiective noi privitor la factorii de risc și calitatea vieții a pacienților cu hipotiroidie primară asociată cu afectarea aparatului locomotor.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Rezultatele studiului actual vor contribui la actualizarea indicațiilor clinice și paraclinice și optimizarea diagnosticului precoce și tratamentului selectiv la pacienții cu hipotiroidie primară, asociată cu afectări ale aparatului locomotor.

### **Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:**

1. Posibilitatea identificării tipului și expresiei afectării articulare și periarticulare prin cunoașterea specificului aparențelor patologice și a datelor de laborator și instrumentale la pacienții cu hipotiroidie primară;
2. Factorii predictivi în afectările aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară;
3. Impactul afectării aparatului locomotor asupra calității vieții, exprimat prin conceptele chestionarului SF-36 la pacienții cu hipotiroidie primară;
4. Algoritm de diagnostic precoce al afectării aparatului locomotor în hipotiroidie primară.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele studiului au fost aprobate și aplicate în activitatea curativă a secțiilor Endocrinologie și Artrologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, în procesul didactic la Catedra de endocrinologie, și în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de reumatologie și nefrologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Rezultatele de esență ale studiului au fost comunicate și discutate la diverse foruri științifice de nivel național și internațional: conferința științifico-practică “Actualități în reumatologie” (Chișinău, 2018); Zilele Universității și Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu (Chișinău, 2017); al 25-lea Congres al Societății Române de Endocrinologie (Cluj-Napoca, 2017); al VII-lea Congres al Reumatologilor (Moscova, 2017); al XVII-lea congresul Național de Medicină Internă (Călimănești-Căciulata, 2017); a treia și a 14-a sesiune științifică interregională a tuturor tinerilor oameni de știință și studenți "Soluția modernă a problemelor științifice actuale ale medicinei", cu participare internațională (Nijni Novgorod, 2017); Conferința științifică anuală ale colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, (Chișinău, 2016); al XXIII-lea Congres Național de Reumatologie (București, 2016); al 6-lea Congres Internațional Medical pentru studenți și tineri medici „MedEspera" (Chișinău, 2016); al XVI-lea Congres Național de Medicină Internă (Călimănești-Căciulata, 2016);

Teza a fost discutată și aprobată la ședința Departamentului Medicină Internă, Disciplina de reumatologie și nefrologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (proces verbal nr. 9 din 20.06.2017) și la Seminarul Științific de profil Reumatologie 321.04 (proces verbal nr. 4 din 03.07.2017).

**Publicații la tema tezei.** Materialele studiului au fost reflectate în 17 publicații științifice, inclusiv 5 articole în reviste recenzate (1 articol cu Impact factor), 2 lucrări fără coautori și 10 teze ale comunicărilor naționale și internaționale.

**Sumarul compartimentelor tezei.** Lucrarea conține 149 pagini, fiind constituită din introducere, 3 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 208 surse. Materialul iconografic conține 32 tabele, 26 figuri și 10 anexe.

**Cuvinte-cheie:** hipotiroidia primară, aparatul locomotor, alterări reumatice, calitatea vieții, SF-36

## CONȚINUTUL TEZEI

### 1. AFECTAREA APARATULUI LOCOMOTOR ÎN HIPOTIROIDIA PRIMARĂ: ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, ETIOPATOGENICE ȘI DE DIAGNOSTIC (REVIUL LITERATURII)

Acest capitol este consacrat sintezei datelor expuse în literatura de specialitate referitoare la afectarea aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară. Au fost descrise incidența și tipurile de alterări reumatice întâlnite în hipotiroidia primară, precum și aspecte epidemiologice, etiopatogenetice și de diagnostic al afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară reflectate prin prisma studiilor clinice.

### 2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

#### 2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului general de studiu

Pentru realizarea studiului, determinarea asocierilor dintre hipotiroidie și afectarea sistemului osteoarticular materialul clinic a fost selectat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, secția Endocrinologie, în perioada septembrie 2015 - august 2016. Pentru realizarea scopului propus a fost efectuat un studiu epidemiologic transversal de tip caz-martor, care a fost desfășurat în trei etape. Etapa 1. La prima etapă a fost calculat numărul necesar de pacienți pentru a fi incluși în studiu, numărul necesar de subiecți a fost determinat prin aplicarea formulelor de calcul respective. Etapa 2. A fost determinată prezența afectării sistemului osteoarticular la pacienții cu hipotiroidie primară (lotul de bază) și populația generală (lotul martor) prin aplicarea testelor clinice și paraclinice. Etapa 3. Evaluarea comparativă a rezultatelor obținute în lotul de bază și lotul martor.

Alcătuirea loturilor de studiu s-a realizat după un examen de triere al subiecților (217 pacienți cu hipotiroidie și 303 persoane din populația generală), în rezultat au rămas eligibili pentru studiu 99 de pacienți cu diagnosticul stabilit de hipotiroidie primară - lotul de bază (I) și lotul martor (II), format din 60 persoane sănătoase din mediu extraspitalicesc, cu vârste comparabile cu lotul de bază, dar care pentru prima dată au fost examinate în cadrul afectării aparatului locomotor și nu au prezentat acuze subiective sau obiective în legătură cu patologia tiroidiană, reumatică și nu se aflau la evidența medicului reumatolog sau endocrinolog.

Desfășurarea studiului în corespundere cu exigențele etice a primit aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării (nr. 24 din 23.03.2015) IP USMF Nicolae „Testemițanu”.

#### **Criteriile de includere în studiu:**

- Diagnosticul cert de hipotiroidie primară
- Vârsta 18 - 60 ani
- Acordul voluntar al pacientului de a participa în cercetare

#### **Criteriile de excludere din studiu:**

- Prezența maladiilor reumatice în antecedente
- Prezența hipotiroidiei secundare (diferite leziuni la nivelul hipofizei ori ale hipotalamusului - traume, tumori, neuroinfecții, hemoragii masive)
- Vârsta < 18 și > 60 de ani
- Prezența maladiilor severe asociate: cardiacă, hepatică, renală, pulmonară

- Gravidele
- Refuzul pacientului de a participa în cercetare

Rezultatele studiului obținute în urma anchetării prin sondaj, investigațiilor clinice, testelor paraclinice și instrumentale au fost trecute în fișa de anchetă epidemiologică, elaborată în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de reumatologie și nefrologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”

## **2.2. Metode de cercetare utilizate în studiu**

Pacienții incluși în studiu au fost cercetați complex prin examinări clinice, paraclinice și instrumentale precum și determinarea factorilor de risc și aprecierea calității vieții. Datele obținute au fost incluse în tabele de codificare, conform unui chestionar special elaborat.

Evaluările au presupus anchetarea și au constat în colectarea și înregistrarea datelor personale, examinarea clinică: acuzele, istoricul actualii boli, examinarea pe sisteme inclusiv cercetarea aparatului locomotor - numărul articulațiilor dureroase, numărul articulațiilor inflamate, localizarea durerii, mobilitatea articulară, deformarea articulară, semnul lui Tinel, datele antropometrice (masă, talie, IMC), determinarea intensității durerii prin Scala vizuală analoagă (VAS).

Semnul Tinel - un semn clasic care apare în afecțiunile caracterizate prin iritarea nervilor și se realizează prin ciupirea ușoară a tegumentului deasupra retinaculului flexorilor pentru a stimula apariția unei senzații de înțepătură în teritoriul de distribuție al nervului.

Antropometria a presupus aprecierea Indicelui Masei Corporale (IMC) conform recomandărilor OMS, după formula Quetelet:  $IMC = \text{kg}/\text{m}^2$ . Se folosesc patru clase ale IMC astfel,  $< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$  a fost apreciată ca subponderal,  $18,6-24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  - normoponderal,  $25-29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  - preobezitate,  $30-34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  - obezitate gr. I,  $35-39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  - obezitate gr. II,  $> 40 \text{ kg}/\text{m}^2$  - obezitate gr. III.

- Scala analog vizuală (VAS) rămâne cel mai frecvent utilizată în practica clinică și permite clasificarea durerii în durere ușoară VAS  $< 4$ , durere moderată VAS 4 - 6 și durere severă VAS mai mare sau egală cu 7.

Investigațiile de laborator au fost efectuate în laboratorul IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” și Synevo. Pentru interpretarea rezultatelor s-au folosit valorile de referință aprobate de laboratoarele respective.

Examinarea paraclinică a inclus: indicii de laborator: analiza generală a sângelui, proteina C reactivă, acidul uric în ser, 1,25-(OH)<sup>2</sup>-Vitamina D<sub>3</sub>, calciu în ser, fosfataza alcalină; indicii imunologici: factorul reumatoid, ASLO, CIC, Ig. A, G, M; indicii hormonal: hormonii glandei tiroide (fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub>, TSH, AcTPO), parathormonul.

- Analiza generală a sângelui a fost efectuată la toți pacienții incluși în studiu în scopul determinării prezenței și gradului procesului inflamator, a fost efectuată la analizatorul automat PCE 210ERMA

- Cu ajutorul analizatorului cobas 6000 s-a efectuat: proteina C reactivă, ASLO, factorul reumatoid prin metoda - latex–imunoturbidimetrie. Valori de referință: proteina C reactivă 0-5mg/l, ASLO 0-200IU/L, factorul reumatoid 0-14IU/ml.

- Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor (Ig.) A, G, M a fost efectuată după metoda imunodifuziei simple bidimensionale (Mancini 1964). Valori de referință: Ig. A 0,63 - 4,84 g/l, Ig. G 5,40 - 18,22 g/l, Ig. M 0,22 - 2,93 g/l.

- CIC au fost efectuați manual prin reacția de precipitare. Valori de referință: 0 - 60.
- Concentrația acidului uric în ser a fost determinată la analizatorul automat Architect ci8200 prin metoda - enzimatică colorimetrică. Valori de referință 0,150 - 0,420 mmol/L.
- 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitaminei D3 a fost determinată prin metoda - radioimunologică (RIA). Valori de referință: 22 - 111 pg/mL.
- Calciu în ser a fost determinat prin testul colorimetric cu ajutorul analizatorului cobas 6000. Valori de referință: 2,10 - 2,55 mmol/L
- Fosfotaza alcalină a fost determinată prin metoda enzimatică cu ajutorul analizatorului automat Architect ci8200. Valori de referință: 40,0 - 150,0 u/l.
- Parathormon (PTH) determinat prin metoda - imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscentă (ECLIA). Valori de referință - 15-65 pg/mL.
- Hormonii glandei tiroide (fT3, fT4, TSH, AcTPO) s-au efectuat cu ajutorul analizatorului cobas 6000 prin metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscentă (ECLIA). Valori de referință: fT3 2,5 - 5,8 pmol/L, fT4 11 - 23 pmol/L, TSH 0,17 - 4,05 μUI/mL, anti - TPO 0 - 50 IU/mL.

Din examinările instrumentale au fost utilizate - radiografia și ultrasonografia (US) articulațiilor afectate, osteodensitometria (DEXA), EMG.

• Radiografia articulațiilor afectate a fost efectuată cu ajutorul utilajului digital Drf LUMINOS ce dispune de o masă roentghenologică mobilă atât în plan longitudinal, cât și în plan transversal, ceea ce permite, printr-o singură cercetare ce a servit drept punct de reper în selectarea metodelor paraclinice adecvate pentru identificarea implicării aparatului locomotor. Rezultatele au fost interpretate în comun cu medicul radiolog din incintă - Elena Volcovschi. La interpretarea radiografiilor sa folosit algoritmul A (aranjamentul pozițional), B (baza minerală a oaselor), C (calcificări, chisturi), D (distribuirea modificărilor), E (eroziuni), F (forma), S (structura țesuturilor moi, spațiu cartilagos). Avantajul esențial al radiologiei digitale este reducerea cu 90% a nivelului de radiație față de radiologia clasică tradițională și precizia înaltă a rezultatelor.

• US articulațiilor afectate a fost efectuată cu ajutorul utilajului Toshiba Xario 200, fiind utilă în detectarea lichidului intraarticular și a modificărilor de cartilaj, tendoanelor, capsulei, chisturilor sinoviale.

• Osteodensitometria DEXA s-a efectuat cu ajutorul aparatului Stratos DR, investigațiile fiind efectuate de medicul Elena Buga la IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie. Interpretarea rezultatelor cercetării DMO sa apreciat folosind scorurile T.

În conformitate cu recomandările Organizației Mondiale a Sănătății (1994). Indicii DMO se consideră în limitele normei la un T-scor -1 deviație standard față de medie, și constituie în:

- osteopenie - scorul T de la -1 până la -2,5 deviații standard.
- osteoporoză - scorul T-2,5 și < deviație standard.
- osteoporoză severă - scorul T-2,5 și < și prezența a cel puțin unei fracturi [20].
- EMG se referă la studiul conducerii nervoase și presupune un examen de stimulo-detcție a impulsului nervos prin fibrele motorii (conducere motorie) sau prin



fibrelor senzitive (conducere senzitivă). Investigațiile au fost efectuate la IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Anchetarea prin determinarea factorilor de risc și aprecierea calității vieții s-a estimat prin intermediul scorului SF 36 (Short Form 36 - SF-36), instrument generic de măsurare a stării de sănătate.

• Calitatea vieții a fost evaluată utilizând chestionarul SF - 36 scurt. Punctele din SF-36 derivă din chestionarul original MOS (Rand's Medical Outcome Study) ce cuprinde 245 de puncte. SF-36 include scale multi-punct ce măsoară următorii opt parametri: funcționalitatea fizică (PF), rolul funcționalității fizice (RP), durerea corporală (BP), sănătatea generală (GH), vitalitatea (VT), funcționalitatea socială (SF), rolul funcționalității emoționale (RE) și sănătatea mentală (MH).

### **2.3. Metode de prelucrare statistică a rezultatelor**

Datele obținute după acumularea materialului primar au fost introduse în baza de date electronice, iar prelucrarea statistică a fost realizată utilizând programele GraphPad Prisma 6.0, Microsoft Office Excel 2010, aplicând funcțiile și modulele acestor programe. În acest scop au fost folosite metodele de studii epidemiologice expuse în Metode de cercetare și de analiză a stării de sănătate, Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi.

Testele statistice folosite au fost: criteriul t (criteriul Student), ANOVA, indicele  $\chi^2$  - Pearson, determinarea riscului relativ. Variabilele categorice au fost prezentate ca număr sau procent, folosindu-se în analiza între grupele testul chi-patrat ( $\chi^2$ ). Testul exact Fisher s-a folosit în cazul frecvenței  $<5$ . Variabilele continue au fost exprimate ca medie  $\pm$  DS (devierea standard). Statistic semnificative în cazul tuturor metodelor de analiză a fost considerată valoarea  $p < 0,05$ .

Riscul relativ poate lua valori:

1) egală cu 1, când riscul în cele două grupuri (expuși și neexpuși) nu diferă, adică riscul este la fel și la expuși, și la neexpuși;

2) mai mare de 1, când există o asocieră între factorul de risc și boală, deoarece riscul este mai mare la expuși. Cu cât RR este mai mare decât 1 cu atât asociația este mai puternică;

3) mai mic de 1, când factorul studiat nu este unul de risc, ci de protecție, deoarece riscul bolii la cei expuși este mai mic decât la cei neexpuși.

Analiza de corelație între variabilele continue s-a efectuat prin determinarea coeficienților de corelație Pearson (când variabilele erau aproximativ normal distribuite) și Spearman (când variabilele nu sunt normal distribuite sau sunt de ordine).

Prezentarea datelor statistice s-au efectuat prin procedee tabelare sau grafice.

## **3. PARTICULARITĂȚILE AFECTĂRII APARATULUI LOCOMOTOR LA PACIENȚII CU HIPOTIROIDIE PRIMARĂ**

### **3.1. Incidența și manifestările clinice prin afectări ale aparatului locomotor în hipotiroidia primară**

O problemă actuală la zi constituie determinarea incidenței afectărilor aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară. În acest scop a fost efectuată o analiză comparativă a incidenței afectărilor aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară în două loturi de studii transversale: primul, retrospectiv (lotul martor) în

baza fișelor de observație a pacienților cu hipotiroidie primară spitalizați în secția de endocrinologie a IMSP SCR, în perioada septembrie 2013 - august 2014; al doilea - în baza studiului realizat pe pacienții cu hipotiroidie primară spitalizați în secția endocrinologie IMSP SCR, perioadă echivalentă primei - septembrie 2015 - august 2016 (lotul de bază). În lotul de bază, prin aplicarea criteriilor ACR și EULAR de diagnosticare a prezenței afectărilor aparatului locomotor prin utilizarea metodelor performante clinice și paraclinice, s-a constatat prezența asocierii patologiei reumatice 88 din 99 pacienți cu hipotiroidie primară ce constituie 88,89%, în comparație cu pacienții examinați retrospectiv în baza fișelor de observație la care patologia aparatului locomotor a fost diagnosticată în 21,98%. Așadar, incidența reală a afectărilor aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară constituie 88,89% și este mai înaltă în comparație cu cea înregistrată oficial, diferența fiind aproximativ de 4 ori statistic semnificativă ( $t = 7,62$ ;  $p < 0,001$ ), (Figura 3.1).

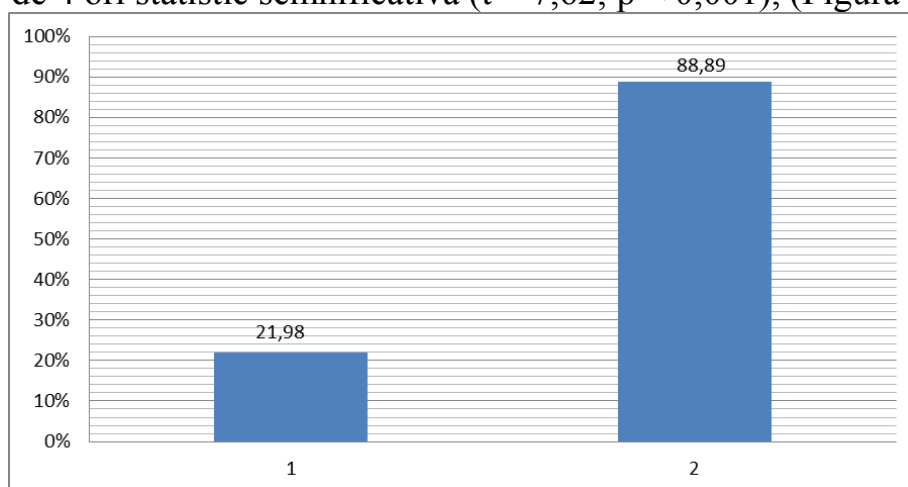


Fig. 3.1. Incidența prin afectări ale aparatului locomotor:  
1- lotul martor, 2- lotul de bază

Analiza comparativă a incidenței alterărilor reumatice confirmate la pacienții cu hipotiroidie primară (lotul de bază) și la persoanele din populația generală (lotul martor) a constatat o incidență mult mai mică în populația generală 25,0% în comparație cu lotul de bază 88,89%, diferență fiind de 63,89%, statistic semnificativă ( $t = 5,30$ ;  $p < 0,001$ ). Așadar, riscul relativ (RR) de a dezvolta alterări reumatice la pacienții expuși hipotiroidiei primare este de 3,56 ori mai mare față de populația generală, pe când riscul atribuibil (RA) hipotiroidiei primare în dezvoltarea afectărilor aparatului locomotor constituie 63,89% (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Incidența prin afectarea aparatului locomotor în rândul pacienților cu hipotiroidie primară (lotul de bază) și în populația generală (lotul martor)

Loturile de studiu	Nr. persoane selectate pentru includerea în studiu	Nr. de pacienți cu patologie reumatică confirmată		Testul statistic t	RR	RA,%
		abs.	%			
Lotul de bază	99	88	88,89	$t=5,30$ $p<0,001$	3,56	63,89
Lotul martor	60	15	25,00			

În rezultatul analizei distribuției pacienților cu hipotiroidie primară, conform categoriilor de vârstă, sa constatat o pondere mai mare a pacienților cu vârste cuprinse între 41 -50 (33,33%) și 51-60 (43,43%) ani și invers o pondere mult mai scăzută a pacienților cu vârstă tânără până la 20 ani - 1,01%, 21 - 30 ani - 9,10% și 31 - 40 ani - 13,13% în totalul de pacienți. Așadar incidența prin hipotiroidie primară sporește odată cu înaintarea în vârstă (Tabelul 3.2), ceia ce coincide cu datele din literatura de specialitate [5, 21].

Tabelul 3.2. Distribuția pacienților cu hipotiroidie primară după vârstă

Indice	Vârsta pacienților (ani)					Total
	≤20	21-30	31-40	41-50	51-60	
Abs.	1	9	13	33	43	99
%	1,01	9,10	13,13	33,33	43,43	100

În rezultatul studierii acuzelor pacienților cu hipotiroidie primară care ar însemna un signal al dereglărilor din partea aparatului locomotor sa constatat că sunt variate și includ 15 tipuri de manifestări. În studiul nostru, din totalul de pacienți investigați - 88 la număr (lotul de bază), 100% din pacienți au prezentat acuze la poliartralgii, 60,23% - la lipsa de îndemânare recentă a mișcărilor fine ale mâinii, 39,77% - la miopatia francă, 14,77% - la pseudohipertrofie musculară, 61,36% - la dureri și parestezii ale degetelor mâinii, 15,91% - la dureri și parestezii în talpa piciorului, 79,55% - la crampe musculare, 15,91% - la mobilitate articulară limitată, 31,82% - la blocarea temporară a degetului, 95,45% - la dureri de spate, 92,05% - la redoare matinală, 84,10% - la crepitații 50,00% - la cianoza digitală, 89,77% - la tumefiere articulară, 39,77% - la entezopatii (Figura 3.2). Totodată, sa constatat faptul că la pacienții cu poliartralgii, ce constituie 57,96% acuzele sunt permanente.

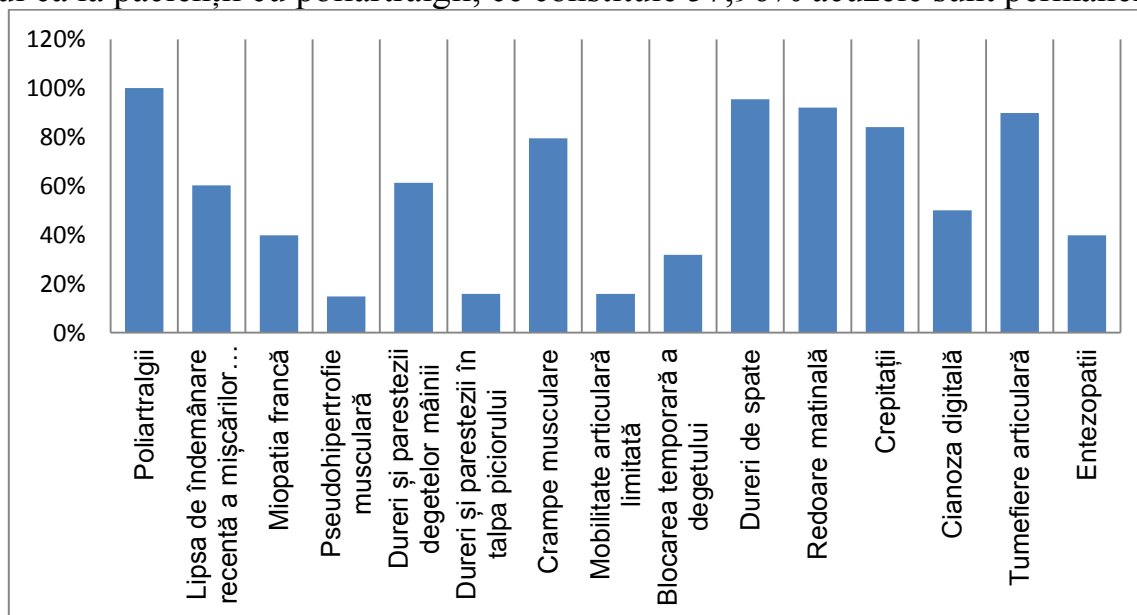


Fig. 3.2. Ponderea diferitor acuze a pacienților cu hipotiroidie primară privitor la suferințele din partea aparatului locomotor

La majoritatea pacienților cu hipotiroidie, afectările aparatului locomotor prin artralgie sau dovedit a fi bilaterale (77,86%) și numai în 22,13% - unilaterale.

În rezultatul studierii tipurilor de afectări ale aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară sa constatat că patologiile reumatice diagnosticate sunt variate și au inclus: osteoartrita - 85,23%, artrita inflamatorie - 43,18%, osteoporoza - 6,82%, osteopenia - 23,86%, fenomenul Raynaud secundar - 50,00%, capsulita adezivă - 42,05%, boala Dupuytren - 9,10%, sindrom de tunel carpian - 39,77%, sindrom de tunel tarsian - 9,09%, tenosinovita stenoizantă a degetelor - 31,82%. În comparație cu lotul martor retrospectiv au fost diagnosticate numai 4 tipuri de afectări reumatice la pacienții cu hipotiroidie primară: osteoartrita (66,67%), artrita inflamatorie (40,74%), osteoporoza (25,93%) și într-un singur caz sindromul de tunel carpian ce constituie 3,70%. Și în lotul martor - populația generală varietatea afectărilor reumatice sa dovedit a fi mai mică în comparație cu lotul de bază și constituie: osteoartrita (60,00%), artrita inflamatorie (40,00%), sindromul de tunel carpian (26,67%), tenosinovita stenoizantă a degetelor (20,00%), osteoporoza și osteopenia - câte 13,33%, capsulita adezivă și boala Dupuytren - câte 6,67% (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Tipurile de afectări ale aparatului locomotor cu patologie reumatică confirmată în loturile de studiu

Diagnosticul	Lotul de studiu retrospectiv (n = 27)		Lotul de bază (n = 88)		Lotul martor (n = 15)	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Osteoartrită	18	66,67	75	85,23	9	60,00
Artrită inflamatorie	11	40,74	38	43,18	6	40,00
Osteoporoză	7	25,93	6	6,82	2	13,33
Osteopenie	0	0,00	21	23,86	2	13,33
Fenomenul Raynaud secundar	0	0,00	44	50,00	0	0,00
Capsulită adezivă	0	0,00	37	42,05	1	6,67
Boala Dupuytren	0	0,00	8	9,10	1	6,67
Sindrom de tunel carpian	1	3,70	35	39,77	4	26,67
Sindrom de tunel tarsian	0	0,00	8	9,09	0	0,00
Tenosinovita stenoizantă a degetelor	0	0,00	28	31,82	3	20,00

Reieșind din lotul de bază din numărul total de pacienți diagnosticați cu artită inflamatorie la 4 ce constituie 10,53% a fost confirmat diagnosticul de artrită psoriazică, la 3 (7,89%) - artrită reumatoidă, iar la 7 (18,42%) - hiperuricemie asimptomatică. La un singur pacient sa constatat diagnosticul de necroză aseptică de cap femural.

În rezultatul evaluării istoricului bolii sa constatat că vârstă medie precoce de debut a afectării aparatului locomotor în lotul de bază constituie  $41,60 \pm 1,14$  ani, pe când în lotul martor -  $47,60 \pm 2,42$  ani, ceea ce demonstrează faptul că hipotiroidia primară conduce la afectarea precoce a aparatului locomotor. Debutul manifestărilor articulare după instalarea hipotiroidiei primare constituie în medie  $5,49 \pm 0,78$  ani. Formele de debut întâlnite în afectarea articulară sunt diferite. Debutul monoarticular sa constatat la 37 (42,05%) pacienți, oligoarticular la 39 (44,32%) de pacienți și poliarticular la 2 (13,64%) pacienți. Diferența între afectările monoarticulară și oligoarticulară la debutul bolii este relevantă statistic ca fiind nesemnificativă, comparativ cu debutul poliarticular:  $p < 0,05$ .

În rezultatul studiului sa constatat că la pacienții cu hipotiroidie primară (lotul de bază), alterările aparatului locomotor se întâlnesc în cea mai mare parte (89,77%) în diverse asocieri cele singulare constituie numai 10,23%, pe când în populația generală afectările aparatului locomotor sunt preponderent singulare (46,67%) (Figura 3.3).

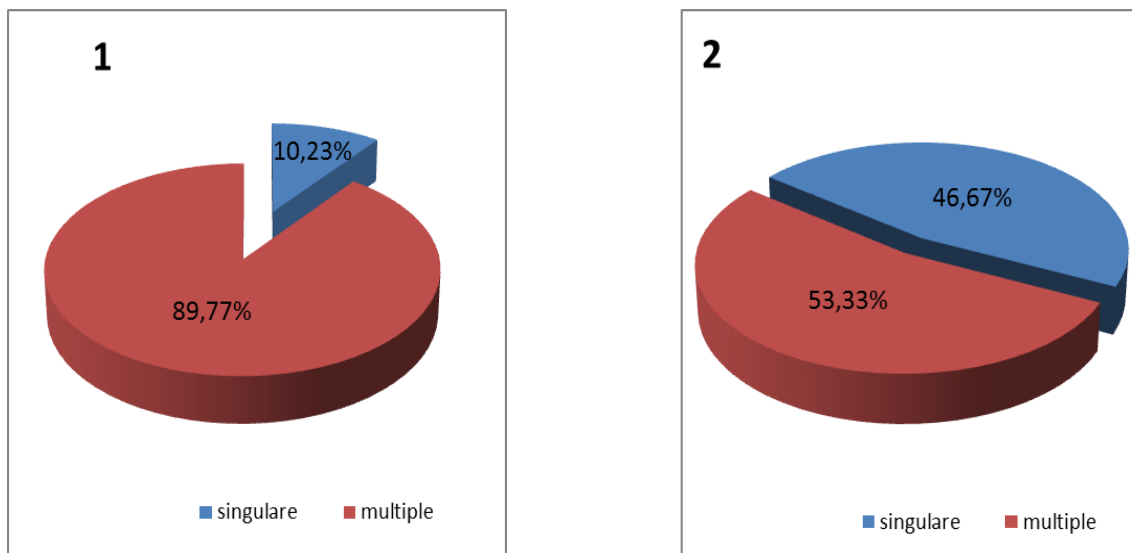


Fig. 3.3. Ponderea afectărilor singulare și în asocieri a aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie (1) și populația generală (2)

### 3.2. Manifestările paraclinice în afectările aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primara

Examenul clinic este partea cea mai importantă în procesul de investigare a bolnavului, iar examenul paraclinic este partea indispensabilă în confirmarea alterărilor reumatice la pacienții cu hipotiroidie primară. În capitolul 3.1 a fost constatat faptul că în hipotiroidia primară sunt specifice procese evolutive de afectare a aparatului locomotor, care se manifestă diferit în funcție de articulațiile și țesuturile afectate, determinând totodată scăderea capacității funcționale. Pentru a facilita diagnosticul precoce, cât și instituirea unui tratament adecvat la pacienții cu afectarea aparatului locomotor asociată hipotiroidiei primare, se impune suplimentar investigațiile paraclinice: de laborator, imunologice, hormonale și instrumentale.

*Indicii de laborator.* În comparație cu persoanele din populația generală cu afectarea aparatului locomotor (lotul martor) în rezultatul evaluării indicilor de laborator sa constatat o diferență statistic semnificativă ( $p < 0,05$ ) pentru acidul uric valoarea medie pentru lotul de bază constituind  $0,279 \pm 0,009$ , pe când în lotul martor -  $0,232 \pm 0,016$ , ceea ce demonstrează faptul că hiperuricemia poartă un caracter mai agresiv la pacienții cu hipotiroidie primară față de lotul martor. Ceilalți indici de laborator (VSH, PCR, 1,25 - (OH)<sup>2</sup> - Vitamina D3, Ca, fosfotaza alcalină, ASLO) în rezultatul comparată ca valori între aceste două loturi n-a fost determinată nici o diferență statistic semnificativă ( $p > 0,05$ ), rezultatele sunt prezentate în tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. Rezultatele investigațiilor de laborator la pacienților cu afectarea aparatului locomotor în loturile de studiu

Indicii	Lotul de bază, M±m (n =88)	Lotul martor, M±m (n =15)	Testul statistic t
VSH, mm/oră	11,41±0,76	14,93±2,02	t=1,75, p>0,05
Acidul uric, mmol/l	0,279±0,009	0,232±0,016	t=2,00, p<0,05
PCR, mg/l	4,62±0,77	8,13±3,85	t=1,44, p>0,05
1,25 - (OH) <sub>2</sub> - Vitamina D <sub>3</sub> pg/mL	43,50±4,69	49,55±9,85	t=0,62, p>0,05
Ca, mmol/L	2,26±0,02	2,32±0,03	t=1,18, p>0,05
Fosfotaza alcalină, u/l	67,06±2,21	76,40±6,71	t=1,56, p>0,05
ASLO, IU/L	124,6±12,50	125,5±29,15	t=0,03, p>0,05

Prezintă interes și valorile *indiciilor imunologici* determinate la pacienții cu afectări ale aparatului locomotor pe fond de hipotiroidie primară - valori majorate ale factorului reumatoid au fost constatate numai la 7,95% dintre pacienți, pe când media valorilor constituind 60,50±21,71, CIC - la 51,76% pacienți, valoarea medie constituind 88,41±3,52, Ig. G - la 3,61% pacienți, valoarea medie constituind 21,21±2,44, Ig. M - la 6,02% pacienți, valoarea medie constituind 5,12±1,19 și anti. CCP - la 50,0% pacienți, valoarea medie constituind 136,3±44,55. Valori fără modificări de la nivelul de referință sau constat pentru: Ig. A - la 100,0% pacienți, valoarea medie constituind 2,12±0,08 (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Rezultatele investigațiilor imunologice la pacienții cu afectarea aparatului locomotor în hipotiroidia primară

Indicii imuni	Valori normale			Valori modificate			Total pacienți investigați abs.
	M±m	abs.	%	M±m	abs.	%	
Factorul reumatoid, IU/ml	8,21±0,35	81	92,05	60,50±21,71	7	7,95	88
CIC, UDO	38,71±2,14	41	48,24	88,41±3,52	44	51,76	85
Ig. A, g/l	2,12±0,08	83	100,0	-	0	0,0	83
Ig. G, g/l	12,85±0,24	80	96,39	21,21±2,44	3	3,61	83
Ig. M, g/l	1,29±0,07	78	93,98	5,12±1,19	5	6,02	83
Anti CCP	7,00±0,00	4	50,0	136,3±44,55	4	50,0	8

În ce privește *indicii hormonal* valoarea medie pentru pacienții din lotul de bază constituie - 7,17±3,02 pentru fT3, 13,30±0,99 pentru fT4, 23,53±3,56 pentru TSH, 234,2±22,45 pentru anti -TPO, 41,74±1,54 pentru parathormonul, în urma căruia sa constatat hipotiroidie clinică la 33 (37,5%) pacienți și hipotiroidie subclinică la 55 (62,5%). Este important de menționat că nivelele TSH mai mari au fost asociate cu istoric familial de hipotiroidie la rudele de gradul I și II. Totodată, la acești pacienți sa constatat o asociere semnificativă cu durerile articulare de tip mecanic și o vârstă mai precoce de afectarea aparatului locomotor la acești pacienți, ceea ce denotă faptul că la pacienții cu hipotiroidie primară TSH elevat are un impact negativ asupra aparatului locomotor cât și a vârstei mai tinere de afectare, al pacienților apti de muncă.

Investigațiile paraclinice al pacienților din lotul de bază a continuat cu efectuarea *examenului instrumental* (radiografia și US articulațiilor afectate, osteodensitometria DEXA, EMG). În comparație cu persoanele din populația generală la pacienții din lotul de bază sa constatat o predominare a stadiului II și III de modificări radiologice și într-un procentaj mai mic stadiul radiologic IV, pe când în lotul martor predomină stadiile incipiente - I și II de modificări radiologice și într-un procentaj mai mic stadiul radiologic III, cu implicarea articulațiilor, ceea ce demonstrează impactul negativ al hipotiroidiei primare prin progresia și agresivitatea de afectare articulară în comparație cu populația generală fără hipotiroidie (Figura 3.4).

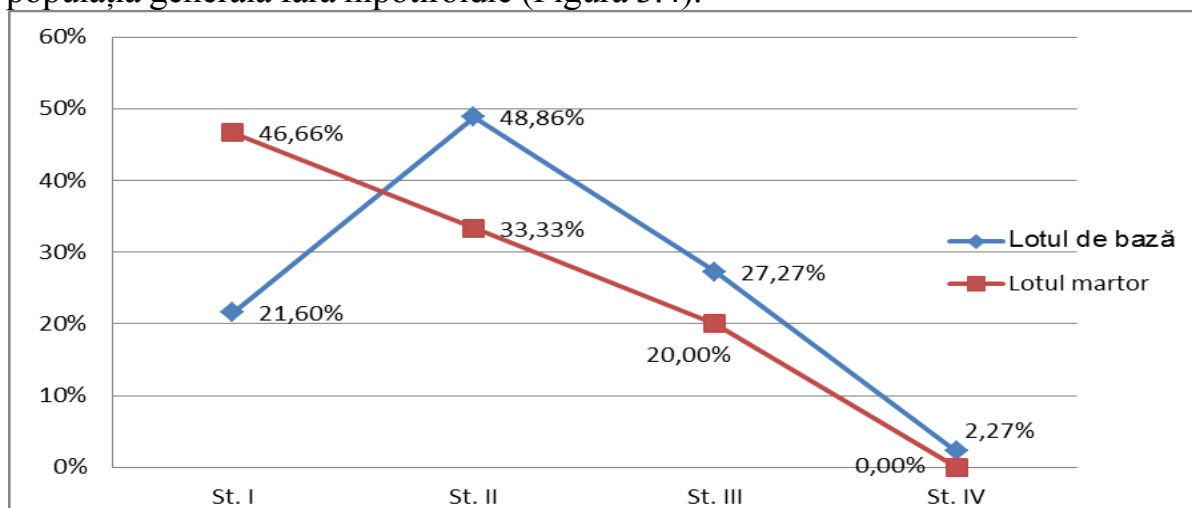


Fig. 3.4. Repartizarea incidenței stadiilor radiologice de afectare articulară în loturile de studiu

Ultrasonografia articulară este o direcție nouă și de perspectivă. Analiza comparativă a rezultatelor în lotul de bază și martor sa constatat că, în lotul de bază a predominat stadiul ultrasonografic III - la 35,71% și stadiul ultrasonografic II - la 57,14%, și într-un procentaj mai mic sa constatat stadiul ultrasonografic I - la 7,14%, pe când în lotul martor a predominat stadiul incipient ultrasonografic I - la 40,0%, urmat de stadiul ultrasonografic II și III care sa constatat la 30,0% fiecare (Figura 3.5).

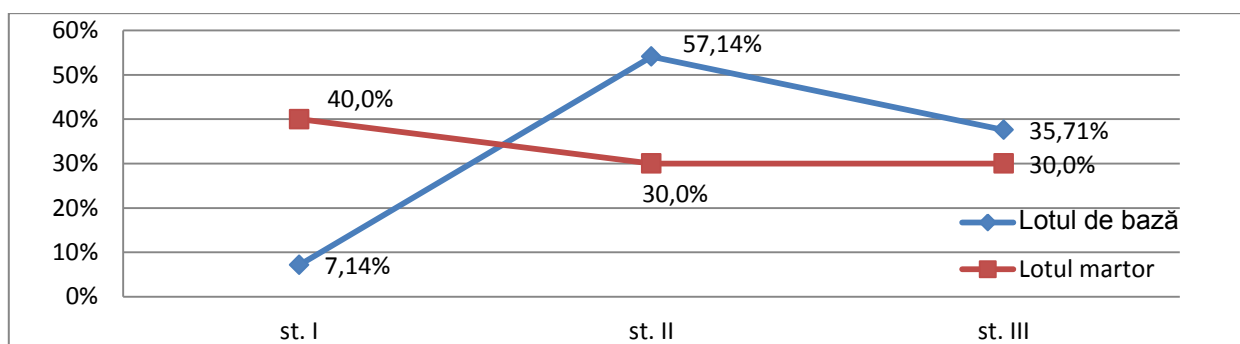


Fig. 3.5. Repartizarea incidenței conform stadiilor ultrasonografiei de afectare articulară în loturile de studiu

Osteodensitometria DEXA reprezintă principala metodă în diagnosticul osteoporozei și osteopeniei. Așadar rezultatele studiului demonstrează faptul că scăderea densității minerale osoase, atât a osteopeniei și osteoporozei, se înregis-

trează într-un procentaj mai mare la pacienții cu hipotiroidie primară în comparație cu populația generală, constatat și prin valoarea medie a scorului T la pacienții din lotul de bază =  $-0,48 \pm 0,23$  în comparație cu lotul martor =  $-0,14 \pm 0,36$ , demonstrând o diferență statistic semnificativă ( $p < 0,001$ ).

Pentru confirmarea leziunilor de la nivelul tunelului carpian sau tarsian, concomitent cu examenul clinic și anamneza a fost utilizată investigația paraclinică - EMG, efectuată la 35 de pacienți din lotul de bază și la 15 persoane din lotul martor. În rezultat sa constatat că în lotul de bază sindromul de tunel carpian este prezent la 100,0% din pacienți și sindromul de tunel tarsian - la 22,85% pe când în lotul martor incidența a fost mai mică pentru sindromul de tunel carpian - la 26,66% pacienți, iar sindromul de tunel tarsian nu sa constatat. Mai mult ca atât majoritatea cazurilor de sindrom de tunel carpian în lotul de bază sau dovedit a fi bilaterale cu bloc sever de conducere, fapt ce demonstrează impactul negativ și agresiv al patologiei de bază hipotiroidia primară, asupra aparatului locomotor, în special în regiunea articulației radiocarpene și talocrurale.

### **3.3. Factori de risc în dezvoltarea afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară și specificările impactului afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie asupra calității vieții apreciată prin chestionarul SF-36**

Rezultatele estimării factorilor de risc generali pentru hipotiroidie și factorilor cu potențial de a induce afectarea aparatului locomotor în hipotiroidia primară sunt condițiile de lucru precare, identificate ca factor de risc major în apariția afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară (OR 10,000, 95% CI - 1,227 - 81,474), din care sau evidențiat suprarăcirea sau supraîncălzirea și chimizarea. Ca factor de risc major în dezvoltarea alterărilor reumatice la pacienții cu hipotiroidie primară, deasemenea au fost constatați obezitatea (OR 3,200, 95% CI - 0,795 - 12,869), consumul de alcool (OR 4,426, 95% CI - 0,539 - 36,326), alimentația bogată în grăsimi (OR 3,240, 95% CI - 0,887-11,831) și stresul (OR 3,026, 95% CI - 0,832 - 11,004). Ultimul în marea majoritate a fost explicat ca consecință a problemelor familiale. Ca factor de risc în dezvoltarea afectărilor aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară în rezultatul studiului s-au mai constatat infecțiile virale (OR 2,571, 95% CI - 0,308 - 21,421), infecțiile bacteriene (OR 1,733, 95% CI - 0,491-6,114), tabagismul (OR 2,428, 95% CI - 0,131 - 44,955), nivelul diminuat de  $1,25 - (OH)2$  - vitamina D3 (OR 2,333, 95% CI - 0,107 - 50,583), cât și anamneza ereditară (OR 1,211, 95% CI - 0,330 - 4,445) cu predominarea rudelor de gradul I în comparație cu cele de gradul II.

Menționăm și faptul că în rezultatul studiului a fost evidențiată semnificația acurateței administrării preparatului antihipotiroidian - L-Thyroxina. Sa constatat că administrarea nesistematică a preparatului prezintă un factor de risc (OR 1,679, 95% CI -0,416 - 6,771), pe când administrarea sistematică, conform indicației medicului endocrinolog, s-a constatat a fi un factor protector pentru afectarea aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară (OR 0,912, 95% CI - 0,259-3,212).

În continuare a fost determinată calitatea vieții la pacienții ce au fost diagnosticați cu asocierea patologiei aparatului locomotor, dacă sinergismul acestor două patologii scade sau se menține la același nivel în comparație cu pacienții diagnosticați cu hipotiroidie primară fără asocierea afectării aparatului locomotor. Astfel am concluzionat că pacienții cu hipotiroidie primară, asociată cu afectarea



aparaturii locomotor, au fost apreciați cu scoruri mult mai scăzute a calității vieții în comparație cu pacienții cu hipotiroidie fără afectarea aparatului locomotor.

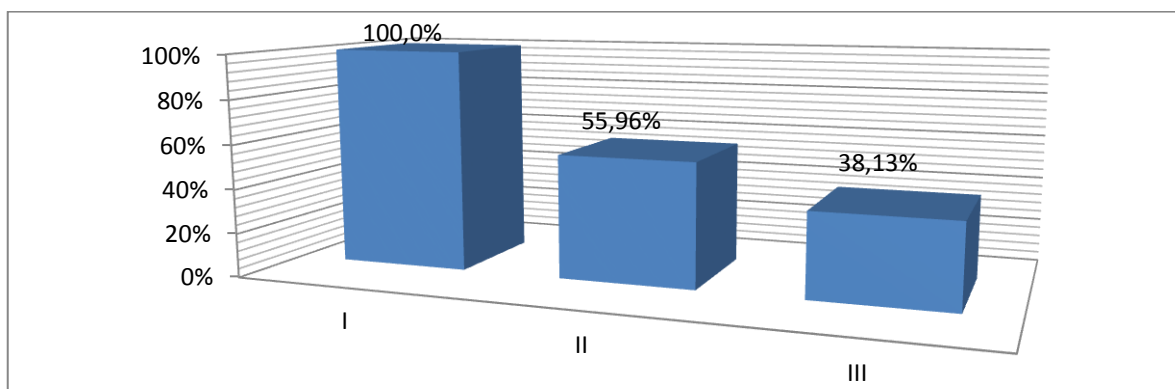


Fig. 3.6. Nivelul comparativ al scorurilor calității vieții SF - 36: I persoane sănătoase (fără hipotiroidie și fără afectarea aparatului locomotor), II pacienți cu hipotiroidie fără afectarea aparatului locomotor, III pacienți cu hipotiroidie asociată cu afectarea aparatului locomotor.

Comparând scorurile loturilor studiate (pacienți cu hipotiroidie cu și fără afectarea aparatului locomotor) luând ca bază lotul control (persoane sănătoase) ca standard de 100%, calitatea vieții pacienților cu hipotiroidie neasociată cu afectarea aparatului locomotor constituie 55,96%, iar pentru pacienții cu hipotiroidie asociată cu afectarea aparatului locomotor constituie 38,13% (Figura 3.6)

Ulterior am aprofundat cercetarea comparând scorurile loturilor, luând ca bază lotul control (persoane sănătoase) ca standard de 100%, calitatea vieții pacienților cu hipotiroidie asociată cu afectări articulare singulare, constituie 42,11%, iar pentru pacienții cu hipotiroidie cu afectări multiple - 37,67%, pe când la pacienții din lotul martor diagnosticați cu afectări articulare singulare - 78,55% și în asociere 65,18%, din care putem concluziona ca calitatea vieții pacienților cu hipotiroidie asociată cu afectări ale aparatului locomotor unice sau multiple este mai joasă în comparație cu persoanele ce nu au la bază afectarea glandei tiroide manifestată prin hipotiroidie (Figura 3.7).

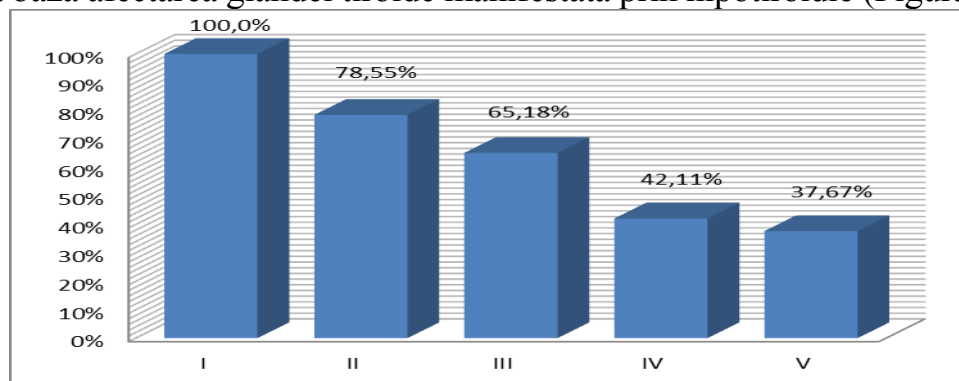


Fig. 3.7. Nivelul comparativ al scorurilor calității vieții SF - 36: I persoane sănătoase (fără hipotiroidie și fără afectarea aparatului locomotor), II persoane din populația generală fără hT cu afectări singulare ale aparatului locomotor, III persoane din populația generală fără hT cu afectări în asociere ale aparatului locomotor, IV pacienți cu hipotiroidie cu afectări singulare ale aparatului locomotor, V pacienți cu hipotiroidie asociată cu afectări în asociere ale aparatului locomotor.

Reieșind din rezultatele studiului, a fost elaborat algoritmul de diagnostic precoce al afectării aparatului locomotor în hipotiroidia primară (Figura 3.8).



## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

### Concluzii generale

1. Relația dintre hipotiroidie și bolile reumatice este semnificativă și are o importanță esențială în diagnosticul diferențial și tratamentul personalizat al pacienților cu hipotiroidie primară.
2. Tipurile afectărilor aparatului locomotor prin aparențe clinice patologice și a datelor de laborator și instrumentale la pacienții cu hipotiroidie primară sunt diverse: osteoartrita, sindromul Raynaud secundar, artrită inflamatorie, capsulită adezivă, sindromul de tunel carpian și tarsian, tenosinovita stenoizantă a degetelor, osteopenia, osteoporoza, boala Dupuytren.
3. Incidența reală a afectărilor aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară este înaltă și constituie 88,89%, în comparație cu cea înregistrată oficial (21,98%), RR constituind 3,56.
4. Afectările aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară predomină în asocieri (89,77%), ceea ce demonstrează riscul înalt de dezvoltare a diferitor tipuri de alterări reumatice secundare, cât și necesitatea constatării lor pentru un tratament eficient.
5. Luând în considerație varietatea afectărilor aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară, investigațiile paraclinice (imunologice, biochimice, instrumentale - radiografia, US, EMG, osteodensitometria DEXA) sunt indispensabile în constatarea mai elevată a devierilor în aparatul locomotor, facilitând diagnosticul precoce prin diverse alterări reumatice la pacienții cu hipotiroidie primară.
6. Din factorii de risc generali și cu potențial de a induce afectarea aparatului locomotor în hipotiroidia primară sau constatată: condițiile de lucru precare (OR 10,000, 95% CI - 1,227 - 81,474), obezitatea (OR 3,200, 95% CI - 0,795 - 12,869), consumul de alcool (OR 4,426, 95% CI - 0,539 - 36,326), alimentația bogată în grăsimi (OR 3,240, 95% CI - 0,887-11,831) și stresul (OR 3,026, 95% CI - 0,832 - 11,004), infecțiile virale (OR 2,571, 95% CI - 0,308 - 21,421), infecțiile bacteriene (OR 1,733, 95% CI - 0,491-6,114), tabagismul (OR 2,428, 95% CI - 0,131 - 44,955), nivelul diminuat de 1,25 - (OH)<sup>2</sup> - vitamina D<sub>3</sub> (OR 2,333, 95% CI - 0,107 - 50,583), cât și anamneza ereditară (OR 1,211, 95% CI - 0,330 - 4,445). În același timp, s-a constatat că, administrarea nesistematică a preparatului antihipotiroidian (OR 1,679, 95% CI - 0,416 - 6,771) este un factor de risc major, pe când administrarea sistematică - constituie un factor protector (OR 0,912, 95% CI - 0,259-3,212).
7. Hipotiroidia primară asociată cu afectarea aparatului locomotor conduce la diminuarea evidentă a calității vieții care constituie 38,13% din standardul populației generale sănătoase, în comparație cu pacienții cu hipotiroidie fără afectarea aparatului locomotor - 55,96%.
8. Problema științifică soluționată constă în elucidarea afectării aparatului locomotor, determinarea factorilor predictivi, aprecierea impactului alterării aparatului locomotor asupra calității vieții și elaborarea unui algoritmului de diagnostic precoce, în scopul optimizării diagnosticului, tratamentului și evoluției clinice nefavorabile la pacienții cu hipotiroidie primară.

## Recomandări practice

1. În diagnosticul precoce și selectiv al alterărilor reumatice la pacienții cu hipotiroidie primară este necesar de a fi folosit algoritmul prezentat în figura 3.8.
2. Indicarea investigațiilor paraclinice, de laborator și instrumentale, este rațional de a fi întreprinse selectiv, în funcție de specificul manifestărilor clinice a afectării aparatului locomotor.
3. Pentru constatarea precoce a afectării aparatului locomotor în hipotiroidia primară și prevenirea complicațiilor, pe lângă, cunoașterea spectrului de manifestări clinice extraglandulare, inclusiv afectările aparatului locomotor, se recomandă menținerea complianței între medicul endocrinolog, medicul reumatolog și pacient pentru o evoluție și dinamică favorabilă a bolii.
4. Este recomandată aplicarea mai pe larg a chestionarului SF - 36 instrument accesibil de lucru, pentru determinarea impactului bolii, cât și al efectului tratamentului, din perspectiva constatării calității vieții pacientului cu hipotiroidie primară asociată cu afectarea aparatului locomotor.

## BIBLIOGRAFIE

1. Vairamanikandan., Sathyamurthy P., Rajkumar M. et. al. Clinico-laboratory Profile of Hypothyroidism with Emphasis on Cardiovascular Manifestations. In: Panacea Journal of Medical Sciences, 2016, 6(2), p. 59-65.
2. Литвицкий П.Ф. Клиническая патофизиология. В: Учебник Учебное пособие. 2015, с. 725-730.
3. Vudu L. Viziuni moderne asupra clinicii, diagnosticul și terapiei hipotiroidismului (Revista literaturii). În: Buletinul academiei de științe a Moldovei Științe medicale, 2014, 4(45), p. 197-205.
4. Anestiadi Z. Epidemiologia patologiei glandei tiroide în Republica Moldova. În: Arta Medica. Ediție specială, 2007, p. 263-264.
5. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G. et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. In: Archives of internal medicine. 2000, vol. 4, no. 160, p. 526-534.
6. Van Trotsenburg A.S., Vulsmas T., Van Santem H.M. et al. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in down syndrome newborns. In: J.Clin.Endocrinol. Metab. 2003, 88(4), p. 1512-1515.
7. Das C., Sahana P., Sengupta N. et. al. Etiology of anemia in primary hypothyroid subjects in a tertiary care center in Eastern India. In: Indian J Endocrinol Metab. 2012, 16(Suppl 2), p. 361-363.
8. Anestiade Z., Caradja G., Vudu L. et. al. Realizări în tratamentul patologiilor tiroidiene. În: Anale științifice. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău 2005, ediția VI, vol. IIIA, p.414-419.
9. Tunbridge W., Evered D., Hall R. et. al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham Survey. In: Clin. Endocrinol. 1977, Volume 7, Issue 6, p. 481-493.
10. Vanderpump M., Tunbridge W. The epidemiology of thyroid disease. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. The Thyroid 9th ed. Philadelphia, Pa Lippincott-Raven Publishers, 1996, 474- 482.

11. Pillai M., Kumaravel V., Nisha B. et. al. Prevalence of musculoskeletal manifestations in thyroid disease. 2009, vol. 6, Issue 1. p. 12-16
12. Smith E., Hoy D., Cross M. The global burden of other musculoskeletal disorders: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. In: *Ann Rheum Dis.* 2014, 73, p. 1462-1469.
13. Alakes KK, Rammohan R, Dalia CK. Rheumatic manifestations in primary hypothyroidism. In: *Ind J Rheumatol* 2013, 8(1), p. 8-13.
14. Ribot C, Tremollieres F., Pouilles J. Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. In: *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990, 33, p. 143-53.
15. Pedrera-Zamorano J., Roncero-Martin R., Calderon-Garcia J. Treatment of subclinical hypothyroidism does not affect bone mass as determined by dual-energy X-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography and quantitative bone ultrasound in Spanish women. In: *Arch Med Sci.* 2015, 11(5), p. 1008-1014.
16. Perețianu D., Carșote M., Poiană C. et. al. Asocieri imune în tiroidita Hashimoto și bolile înrudite. În: *Revista Societății de Medicină Internă.* Nr.4 , 2014. p.44-45.
17. Krupsky M., Flatau E., Yarom R. Musculoskeletal symptoms as a presenting sign of long-standing hypothyroidism. In: *Isr J Med Sci.* 1987, 23(11), p. 1110-1113.
18. Saravanan P., Chau F., Roberts N. et al. Psychological wellbeing in patients on 'adequate' doses of Lthyroxine . In; *Clin. Endocrinol.* 2002, vol. 57, nr. 5, p. 577-585.
19. Mithal A., Dharmalingam M., Tewari N. Are patients with primary hypothyroidism in India receiving appropriate thyroxine replacement? An observational study. In: *Indian J Endocrinol Metab.* 2014, 18(1), p. 83-88.
20. Дедов И., Чернова Т., Григорян О., Игнатков В. Костная денситометрия в диагностике и мониторинге остеопатий. В: Редакция журнала "Остеопороз и остеопатии" (Москва), 2000, Номер: 3, с. 16-19.
21. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). In: *Thyroid.* 2007 , 17 (12), p. 1211-1223.
22. Groppa L., Radu Iu. Incidența reală și manifestările clinice prin afectări ale aparatului locomotor în hipotiroidia primară. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Chișinău, 2017, nr. 3(55), p. 101-105.
23. Radu Iu., Vudu L., Groppa L. Afectarea aparatului locomotor în hipotiroidie. Al XVI-lea Congres Național de Medicină Internă. În: *Medicina Internă. Rezumate.* Călimănești-Căciulata, România, 2016, vol. XIII, p. 154-155.
24. Groppa L., Vudu L., Radu Iu. Calitatea vieții pacienților cu hipotiroidie primară asociată cu afectarea aparatului locomotor estimată prin chestionarul SF-36. În: *Culegerea de articole științifice consacrată aniversării a 90-a de ani de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu.* Chișinău, 2017, p.144-149.

## Lista lucrărilor publicate la tema tezei

### • Articole în reviste Impact factor

1. **Radu Iu.**, Groppa L., Vudu L. Musculoskeletal impairment in primary hypothyroidism. The Medical-Surgical Journal, Iași-România, 2016, Vol. 120, No. 2, p. 244-251. Impact factor (2013) - 0,21.

### • Articole în reviste științifice din străinătate recunoscute

2. Гроппа Л.Г., Вуду Л.Ф., **Раду Ю.Ю.** Качества жизни у больных с нарушениями опорно- двигательного аппарата при первичного гипотиреоза. III Евразийский конгресс ревматологов, 26-27 мая 2016, г. Минск, Республика Беларусь. В: Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2016, с. 108-110.

### • Articole în revistele științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei: Categoria B

3. Groppa L., **Radu Iu.** Incidența reală și manifestările clinice prin afectări ale aparatului locomotor în hipotiroidia primară. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2017, nr. 3(55), p. 101-105. ISSN: 1857-0011.
4. Groppa L., Vudu L., **Radu Iu.** Calitatea vieții pacienților cu hipotiroidie primară asociată cu afectarea aparatului locomotor estimată prin chestionarul SF-36. În: Culegerea de articole științifice consacrată aniversării a 90-a de ani de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu. Chișinău, 2017, p.144-149.
5. **Radu Iu.** Specificul investigațiilor paraclinice instrumentale în afectările aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2017, nr. 3(73), p. 159-160. ISSN: 1729-8687
6. Groppa L., Vudu L., **Radu Iu.** Patologia hipotiroidiană asociată cu afectarea aparatului locomotor: revistă de literatură cu prezentare de caz clinic. În: Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. Chișinău, 2016, nr.3(9), p.78-89. ISSN 2345-1467.
7. Groppa L., Vudu L., **Radu Iu.** Tiroida și hipotiroidia primară. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2016, nr. 1(50), p. 351-355. ISSN: 1857-0011.

### Teze în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice internaționale (peste hotare)

8. Vudu L., Groppa L., **Radu Iu.** The Polymorphism of musculoskeletal complaints in patients with primary hypothyroidism. 25th Congress of the Romanian Society of Endocrinology. In: Acta Endocrinologica. Romania, Cluj Napoca, 2017, vol.XIII supplement 1, p. 149. ISSN 1841-0987.
9. **Раду Ю. Ю.**, Гроппа Л.Г. Минеральная плотность костной ткани у больных первичным гипотиреозом. Тезисы VII съезда ревматологов России. В:

Научно-практическая ревматология. Москва, Россия, 2017, 55 (2 прил.1), с. 102. ISSN 1995-4484.

10. **Раду Ю.Ю.** Проявления опорно-двигательного аппарата при гипотиреозе. Тезисы VII съезда ревматологов России. В: Научно-практическая ревматология. Москва, Россия, 2017, 55 (2 прил.1), с. 101-102. ISSN 1995-4484.
11. Groppa L., Vudu L., **Radu Iu.** Considerații privind alterările reumatice în hipotiroidia primară. Al XVII-lea Congres Național de Medicină Internă. În: Medicina Internă. Rezumate. Călimănești-Căciulata, România, 2017, vol. VIII, seria nouă, p. 154-155. ISSN 2559-0316. B+
12. **Radu Iu.,** Groppa L.G., Vudu L.F. The efficiency of secondary osteoarthritis treatment on primaryhypothyroidism base. Материалы III Всероссийской 14-й межрегиональной с международным участием научной сессии молодых учёных и студентов «Современное решение актуальных научных проблем медицины». В: МЕДИАЛЬ. Нижний Новгород, Россия. 2017, № 1 (19), с. 157. ISSN 2225-0026.
13. **Radu Iu.** Cardiovascular manifestations in primary hypothyroidism. The 6th International Medical Congress for students and young doctors. In: MedEspera. Abstract book. Chișinău, 2016, p. 96-97. ISBN 978-9975-3028-3-8.
14. Groppa L., Vudu L., **Radu Iu.** Asocierea hipotiroidiei primare cu suferințe reumatismal. Al XXIII-lea Congres Național de Reumatologie. În: Romanian Journal of Rheumatology. București, România, 2016, Vol. XXV, p. 63-64. ISSN 1843-0791. B+
15. **Radu Iu.,** Vudu L., Groppa L. Afectarea aparatului locomotor în hipotiroidie. Al XVI-lea Congres Național de Medicină Internă. În: Medicina Internă. Rezumate. Călimănești-Căciulata, România, 2016, vol. XIII, p. 154-155. ISSN 1220-5818. B+

#### **Teze în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice naționale**

16. **Radu Iu.,** Vudu L., Groppa L. Specificul calității vieții pacienților cu afectarea aparatului locomotor în hipotiroidia primară. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2017, nr. 3(73), p. 187-188. ISSN: 1729-8687.
17. Groppa L., Vudu L., **Radu Iu.** Manifestări musculo-scheletice în hipotiroidie. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2016, nr. 2(66), p. 113-114. ISSN: 1729-8687.

## ADNOTARE

**Radu Iuliana**, „Afectarea aparatului locomotor în hipotiroidie”. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2018. Lucrarea conține 149 pagini, fiind constituită din introducere, 3 capitole, concluzii generale, recomandări practice și bibliografie (208 surse), include - 32 tabele, 26 figuri, 10 anexe. Rezultatele obținute sunt reflectate în 17 publicații științifice, 2 certificate de inovator.

**Cuvinte cheie:** hipotiroidia primară, aparatul locomotor, alterări reumatice, calitatea vieții, SF-36.

**Domeniul de studiu:** reumatologie, endocrinologie.

**Scopul studiului:** determinarea particularităților clinice și paraclinice a afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie, cu elaborarea algoritmului de diagnosticare precoce, evaluarea calității vieții și factorilor de risc.

**Obiectivele studiului:** constatarea incidenței și particularităților afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară prin determinarea aparențelor patologice clinice, a datelor de laborator și instrumentale; determinarea factorilor predictivi ale afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară; aprecierea impactului alterării aparatului locomotor asupra calității vieții la pacienții cu hipotiroidie primară; elaborarea algoritmului de diagnostic precoce al afectărilor aparatului locomotor în hipotiroidie primară.

**Noutatea și originalitatea științifică:** a fost determinat tabloul complex al particularităților clinice și paraclinice al efectului hipotiroidiei primare asupra aparatului locomotor. A fost specificat spectrul alterărilor reumatice, factorii de risc, calitatea vieții pacienților cu afectări ale aparatului locomotor în hipotiroidia primară, elaborat algoritmul de diagnosticare precoce.

**Problema științifică soluționată în teză:** au fost identificate tipurile afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară ce va contribui la cunoașterea complexă a acestui fenomen, argumentate semnele clinice și paraclinice de depistare precoce în scopul optimizării conduitei acestor pacienți, constatat impactul afectării aparatului locomotor la calitatea vieții, evaluați factorii de risc în dezvoltarea afectărilor reumatice în hipotiroidie, elaborat algoritmul de diagnosticare precoce a afectărilor aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie pentru utilizare ulterioară în practica clinică.

**Semnificația teoretică:** rezultatul studiului face mai cunoscute particularitățile clinice și paraclinice a afectării aparatului locomotor, factorii de risc, calitatea vieții pacienților suferinzi de afectarea aparatului locomotor în hipotiroidia primară.

**Valoarea aplicativă a lucrării:** rezultatele studiului actual vor contribui la actualizarea indicațiilor clinice și paraclinice, optimizarea diagnosticului precoce și al tratamentului selectiv la pacienții cu hipotiroidie primară, asociată cu afectări ale aparatului locomotor.

**Implementarea rezultatelor:** rezultatele studiului au fost aprobate și aplicate în activitatea curativă a secțiilor Endocrinologie și Artrologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, în procesul didactic la Catedra de endocrinologie, și în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de reumatologie și nefrologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”.



## РЕЗЮМЕ

Раду Юлиана, "Нарушения опорно-двигательного аппарата при гипотиреозе". Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Кишинэу, 2018. Работа представлена на 149 страницах, состоит из введения, 3-х разделов, выводов, практических рекомендаций, библиографии, включающей 208 источника, 10 приложений, иллюстрирована 32 таблицами и 26 рисунками. Результаты исследования опубликованы в 17 научных работах.

**Ключевые слова:** первичный гипотиреоз, опорно-двигательный аппарат, ревматические поражения, качество жизни, SF-36.

**Область исследования:** ревматология, эндокринология.

**Цель:** определение клинических и параклинических особенностей поражения опорно-двигательного аппарата у пациентов с первичным гипотиреозом, разработка диагностического алгоритма ранней стадии, оценка качества жизни и факторов риска.

**Задачи исследования:** выявление частоты и особенностей поражения опорно-двигательного аппарата у пациентов с первичным гипотиреозом, определение специфических клинических и параклинических проявлений; установление факторов риска; оценка качества жизни; разработка алгоритма ранней диагностики нарушений опорно-двигательного аппарата при первичном гипотиреозе.

**Научная новизна.** Установлена комплексная картина клинических и параклинических проявлений. Определены факторы риска и качество жизни больных с нарушениями опорно-двигательного аппарата при первичном гипотиреозе. Разработан алгоритм ранней диагностики.

**Разрешенная научная проблема.** Определены типы поражений опорно-двигательного аппарата у больных с первичным гипотиреозом, что будет способствовать лучшему пониманию этого сложного явления, аргументированы клинические и параклинические признаки их ранней диагностики с целью оптимизации ведения больных. Установлены факторы риска развития ревматических заболеваний при гипотиреозе; дана оценка качества жизни пациентов; разработан алгоритм ранней диагностики поражения опорно-двигательного аппарата у пациентов с гипотиреозом.

**Теоретическая значимость.** Полученные результаты делают более познавательными особенности поражения опорно-двигательного аппарата, факторов риска и качество жизни у пациентов, страдающих первичным гипотиреозом.

**Практическая значимость работы.** Результаты исследования помогут оптимизировать раннюю диагностику и лечение больных с первичным гипотиреозом ассоциированный с вовлечением опорно-двигательного аппарата.

**Результаты внедрения.** Результаты исследования внедрены в лечебной деятельности отделений эндокринологии и артрологии Республиканской Клинической Больницы "Тимофей Мошняга", а также в учебном процессе на кафедрах эндокринологии и ревматологии ГУМФ «Николае Тестемицану».

## ANNOTATION

**Radu Iuliana, "Musculoskeletal impairment in hypothyroidism".** PhD thesis in Medical Sciences, Chisinau, 2018. The paper contains 149 pages, which consists of introduction, 3 chapters, general conclusions, practical recommendations and bibliography (208 sources), including 32 tables, 26 figures, and 10 annexes. The results are published in 17 scientific papers and 2 innovator certificates.

**Key words:** primary hypothyroidism, musculoskeletal manifestations, rheumatic diseases, quality of life, SF-36.

**The research domain:** rheumatology, endocrinology.

**The purpose of the study:** determining the clinical and paraclinical particularities of musculoskeletal disorders in patients with hypothyroidism, elaboration of an early diagnostic algorithm, assessing of the quality of life and risk factors.

**The research objectives:** to find the incidence and features of the locomotor system in patients with primary hypothyroidism by determining the clinical pathological appearance, as well as, laboratory and instrumental results; to identify the early factors; to assess the impact of musculoskeletal impairment on quality of life in patients with primary hypothyroidism; to develop an early diagnostic algorithm.

**Novelty and scientific originality.** This paper describes the complex clinical and paraclinical of primary hypothyroidism associated with musculoskeletal disorders. It has described the spectrum of rheumatic involvement, risk factors, quality of life in patients with musculoskeletal disorders in primary hypothyroidism.

**The scientific problem solved in the research.** The types of locomotor system involvement in patients with primary hypothyroidism were identified that will contribute to the complex knowledge of this phenomenon, argued clinical and paraclinical signs in the early detection in order to optimize the behavior of these patients, ascertained the impact of locomotor impairment on quality of life in patients with primary hypothyroidism, assessed the risk factors in the development of rheumatic affections in hypothyroidism, elaboration of the early diagnosis algorithm for the locomotor system in patients with hypothyroidism, for subsequent use in clinical practice.

**Theoretical significance of the thesis:** The results of the study describe the peculiarities of the musculoskeletal impairment, the risk factors, and the quality of life of the patients suffering from musculoskeletal disorders in primary hypothyroidism.

**The applied value of the thesis.** The results of the current study will help to update clinical and paraclinical recommendations and optimize early diagnosis and selective treatment in patients with primary hypothyroidism associated with locomotor system disorders.

**Practical implementation.** The results of the study were applied in the teaching process within the curative activity of the Endocrinology and Arthrology Department of the Republican Clinical Hospital „Timofei Mosneaga”, and within the Chair of Endocrinology, as well as the Department of Internal Medicine, Chair of Rheumatology and Nephrology of „Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy.

**RADU IULIANA**

**AFECTAREA APARATULUI LOCOMOTOR ÎN HIPOTIROIDIE**

**321.04 - REUMATOLOGIE**

**Autoreferatul**

**tezei de doctor în științe medicale**

---

Aprobat spre tipar: 25.05.2018

Hârtie ofset.

Coli de tipar: 2,10

Formatul hârtiei A4

Tipar digital. Tiraj 50 ex.

Comanda nr. 37

---

Tipografia „PRINT-CARO”,  
str. Astronom Nicolae Donici 14, mun. Chișinău, MD-2049  
tel. 85-33-86