

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ 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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

GROPPIA Liliana, doctor
habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Consultant științific:

VUDU Lorina, doctor în
științe medicale, conferențiar
universitar

Autorul:

RADU Iuliana

Chișinău 2018

© RADU Iuliana, 2018

CUPRINS

ADNOTARE (în limba română, rusă și engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. AFECTAREA APARATULUI LOCOMOTOR ÎN HIPOTIROIDIA PRIMARĂ: ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, ETIOPATOGENICE ȘI DE DIAGNOSTIC (REVIUL LITERATURII)	15
1.1. Hipotiroidia primară: clasificarea și incidența	15
1.2. Incidența afectării aparatului locomotor în hipotiroidia primară	19
1.3. Factori etiopatogenetici cu implicare în patologia aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară	23
1.4. Eterogenitatea manifestărilor clinice și paraclinice a afectărilor aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară	28
1.5. Impactul asupra calității vieții pacienților cu afectarea aparatului locomotor pe fondal de hipotiroidie primară	32
1.6. Concluzii la capitolul 1	34
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	35
2.1 Caracteristicile clinico-statutare ale lotului general de studiu	35
2.2 Metode de cercetare utilizate în studiu	39
2.3 Metode de prelucrare statistică a rezultatelor	42
2.4 Concluzii la capitolul 2	43
3. PARTICULARITĂȚILE AFECTĂRII APARATULUI LOCOMOTOR LA PACIENȚII CU HIPOTIROIDIE PRIMARĂ	44
3.1. Incidența și manifestările clinice prin afectări ale aparatului locomotor în hipotiroidia primară	44
3.2. Manifestările paraclinice în afectările aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primara	63
3.3. Factori de risc și specificările impactului afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie asupra calității vieții apreciată prin chestionarul SF-36	81
3.4. Concluzii la capitolul 3	91
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	92
BIBLIOGRAFIE	94
ANEXE	
Anexa 1. Chestionar: Calitatea vieții, forma scurtă SF-36	110

Anexa 2. Ancheta pacientului	115
Anexa 3. Diplome	132
Anexa 4. Certificate de inovator	136
Anexa 5. Acte de implimentare a inovației	138
Anexa 6. Acte de implimentare	140
Anexa 7. Algoritm de diagnostic precoce al afectării aparatului locomotor în hipotiroidia primară	142
Anexa 8. Criteriile de clasificare ACR/EULAR a artritei reumatoide 2010	143
Anexa 9. Criterii de diagnostic al osteoartritei (OA) (ACR)	144
Anexa 10. Criterii Amor și ESSG pentru spondiloartrite	145
 DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	146
CURRICULUM VITAE	147

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 a 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 cunoșterea 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

Радуга 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: результаты исследования 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.

LISTA ABREVIERILOR

ACR	Colegiul American de reumatologie (<i>American College of Rheumatology</i>)
ANA	Anticorpilor antinucleari
Anti CCP	Anticorpi antipeptide ciclice citrullinate
anti-TPO	Anticorpii anti-tireoperoxidază
Ca	Calciu
CIC	Compexele imune circulante
EMG	Electroneuromiografia
EULAR	Liga Europeană împotriva Reumatismului
ft3	Triiodotironina liberă (<i>free T3</i>)
ft4	Tiroxina liberă (<i>free T4</i>)
hT	Hipotiroidia
Ig A	Imunoglobulina A
Ig G	Imunoglobulina G
Ig M	Imunoglobulina M
IFD	Interfalangiene distale
IFP	Interfalangiene proximale
IMSP	Instituție Medico-Sanitară Publică
L1–L4	Regiunea lombară a coloanei vertebrale
MCF	Metacarpofalangiene
MTF	Metatarsofalangiene
NHAMES	Ancheta Națională de Examinare a Sănătății și nutriției (<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>)
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PCR	Proteina C reactivă
SCR	Spitalul Clinic Republican
STC	Sindrom de tunel carpian
TC	Talocrurale
TF	Tenosinovita stenozantă a degetelor sau degetul “in resort” (“ <i>trigger finger</i> “)
TSH	Hormon tireotrop (<i>Thyroid – stimulating hormone</i>)
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor

INTRODUCERE

Disfuncția tiroidei este una dintre cele mai importante tulburări endocrine. Ea reprezintă de la 30% până la 40% dintre pacienții observați în practica medicului endocrinolog [21]. Raportul recent arată că 300 milioane de oameni din lume suferă de tulburări tiroidiene [124]. Hipotiroidia primară (hT) prezintă una din cele mai frecvente patologii în endocrinologia modernă [118] (90% din cazurile de hipotiroidie) [176], dat fiind faptul că această maladie a sistemului endocrin deține al doilea loc după rata de incidență, după diabetul zaharat [1-4], cu o frecvență variabilă între țări [112].

Conform datelor din literatura de specialitate 2 - 6% din populație suferă de hT, incidența fiind în creștere continuă [1]. Dintre circa 85000 pacienți endocrini aflați în supravegherea endocrinologilor din Republica Moldova 34000 (40%) suferă de bolile tiroidiene [165]. De exemplu în anul 2006 numărul de bolnavi cu patologie tiroidiană în Republica Moldova s-a dublat comparativ cu anul 2000 [2].

Cea mai frecventă cauză de apariție a hipotiroidiei primare în toată lumea, este tiroidita autoimună [191]. Ea afectează aproximativ 10 - 12% din populație, cu predominanță de 6 ori mai frecventă în rândul persoanelor de sex feminin (cu un raport de 10:1 - 20:1 între sexul feminin și cel masculin), și evoluează cu hipotiroidie în 3% - 20% cazuri [6-7, 167], după alți autori chiar și în 41,99% [200], sau chiar 50% din cazuri [189].

Conform datelor Smith E. și coaut. (2010), prevalența globală a manifestărilor musculoscheletale cu excepția osteoartrozei, artritei reumatoide, gutei și durerilor de spate, constituie 8,4%, fiind clasificate ca povară de invaliditate pe locul al șaselea. [114].

Simptomele și semnele afectării aparatului locomotor sunt comune și pot fi prima plângere în hipotiroidie. Conform studiului efectuat de M. Pillai și coaut. (2009), 76,1% din pacienții cu hipotiroidie primară au semnalat simptome de afectare a aparatului locomotor, iar 45,5% au prezentat diferite anomalii fizice [38].

S. Darshan și coaut. (2016), au constatat la pacienții cu hipotiroidie primară următoarele afectări din partea aparatului locomotor: dureri musculare (12,2%), sindrom de tunel carpian (STC) (10,8%), slăbiciune musculară proximală (6,1%), rigiditate musculară (2,8%) [119]. Rigiditatea, durerile și crampele musculare: conform I., Ramsey au fost observate la 50% din cazuri [160]. Laxitatea articulară se întâlnește la o treime dintre bolnovii cu hT [166].

Conform studiilor efectuate de Atroshi I. și alții (1999), prevalența sindromului de tunel carpian în populația generală constituie 3,8% [39], iar M.Cakir și coaut. (2003), au raportat faptul că 9,5% dintre pacienții cu boli tiroidiene au făcut sindrom de tunel carpian, acest fenomen fiind mai frecvent, după părerea autorilor, în rândul pacienților cu hT (30,4%)[40].

Conform Ionescu R. (2006), femeile sunt afectate mai frecvent de tunel carpian decât persoanele de gen masculin [41]. Conform altor studii sindromul de tunel carpian se întâlnește în aproximativ 30% [42] sau 15% după studiu efectuat de West S. (2015), dintre pacienții cu hT [163].

O manifestare a aparatului locomotor în hipotiroidia primară poate fi artropatia, care conform studiului realizat de И., Кудрявцева se întâlnește în 20 - 25% dintre pacienți cu mixidem [44].

Conform datelor Cakir M. și coaut. (2003), tot ca manifestări ale afectării aparatului locomotor în hT sunt contractura Dupuytren și mobilitatea articulară limitată, care constituie - 21,7% și 8,7%, cât și sindromul “ trigger finger “ (TF), care apare la 10% dintre pacienții cu hipotiroidism subclinic, și corelează ($P = 0,03$, $r = 0,21$) cu anticorpii anti-tireoperoxidază pozitivi (anti-TPO). Conform autorilor aceste simptome sunt mai frecvente la pacienții cu hipotiroidie [40]. Conform datelor prezentate de E. Rezuș (2014), invers, bărbații sunt afectați de 7 ori mai frecvent decât femeile, prin contracura Dupuytren, mai cu seamă cei cu vârsta peste 40 ani [45].

În mai multe studii pe pacienții cu hipotiroidie a fost constatată fibromialgia, prevalența căreia în tiroidita autoimună constituie de la 30 până la 40% din pacienți [46-48].

Conform studiului efectuat de Л. Давыдова (2004), din 219 pacienți cu hipotiroidie la efectuarea DMO determinată prin absorptiometrie cu raze X cu energie duală, a relevat o incidență crescută a osteopeniei - 79,9% și osteoporozei - 12,8% dintre pacienți, în comparație cu populația generală [199], pe când în studiul efectuat de J. Pedrera-Zamorano și coaut. (2015), au constatat 8% au prezentat osteoporoză, 30,66% osteopenie, iar 61,33% au fost avut parametri normali conform densitometrie (neexistând diferențe semnificative în ceea ce privește prezența osteoporozei și a osteopeniei între total loturilor de femei cu hipotiroidie subclinică tratate (lotul de bază) și netratate (lotul martor) cu levotiroxină (LT4), respectiv 9,66%, 35,71%, și 54,62% conform densitometrie [201]. Cu toate acestea, un alt studiu longitudinal prospectiv, din 10 pacienți cu hipotiroidie ce au administrat L-tiroxină au demonstrat o reducere de 5,4% a DMO la nivelul coloanei vertebrale și o reducere de 7%, la nivelul colului femural după 1 an de tratament cu levotiroxină [202].

Incidența leziunii coafei rotatorilor variază între 57 la 40% [151], deși este dificil să se stabilească adevărata incidență deoarece leziunii coafei rotatorilor nu sunt întotdeauna simptomatice. Aproximativ o treime din leziunile coafei rotatorilor vor deveni simptomatice de-a lungul anilor [152].

Printre simptomele musculare a fost descrisă și miopatia musculară proximală (miopatia hipotiroidiană), care conform unor autori se întâlnește în 25 - 79% din cazuri la pacienții adulți cu hipotiroidie primară [42, 50, 51].

Conform rezultatelor unui studiu realizat de Alakes K. și coaut. (2013), pe 120 pacienți cu hipotiroidie primară, manifestările musculoscheletale evidențiate au constituit: dureri ale corpului și mialgie - 83,33% din pacienți, crampe musculare și rigiditate - 83,33%, dureri de spate - 50%, artralгии - 25%, capsulită adezivă - 20,8%, mobilitate articulară limitată - 16,67%, miopatie - 8,33%, STC - 6,6%, TF - 4,1%, contractura Dupuytren - 3,33% și sindromul de tunel tarsian la 1,6% din pacienți. Din manifestări reumatologice asociate au fost determinate: osteoartrita în 66,7% cazuri, artrita inflamatorie ușoară cu implicarea articulațiilor mâinii - 50%, artrita reumatoidă la 16,67%, lupus eritematos sistemic - 8,33%, fibromialgie - 5%, fenomenul Raynaud - 1,66% și boală mixtă de țesut conjunctiv la 1,66% pacienți [49]. Un studiu efectuat de Soy M. și coaut. (2007), pe un lot de 65 pacienți care au fost diagnosticați cu tiroidită autoimună, inclusiv 77% - cu hipotiroidie, au demonstrat că manifestările reumatice înregistrate au fost diverse precum: fibromialgia - 34%, stomatita aftoasă recurentă - 18%, osteoartrita - 12%, cheratoconjunctivita sicca și xerostomie - 10%, STC - 10%, sindromul Raynaud - 6%, artrite inflamatorii - 6%, boli autoimune - 18% [52]. Studiu efectuat de Paul R. și coaut. (2012), pe un lot de 185 de pacienți cu hipotiroidie, dintre care 5,94% au fost diagnosticați cu lupus eritematos de sistem (dintre care 90,9% au fost femei), artrita 15,1%, artrita reumatoidă 8,6% [192].

Rezultatele studiilor publicate la acest subiect au arătat o diversitate și incidență diferită privitor la afectarea aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie, axându-se pe unele din afectările aparatului locomotor cu atât mai mult nu există studii cu privire la acest aspect al bolii tiroidiene și implicarea aparatului locomotor în populația Republicii Moldova.

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:

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.

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 cunoșterea 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 inedite 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. Algoritmului 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 Testemitanu”, 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.

Aprobarea temei tezei a avut loc în cadrul ședinței Consiliului Științific al IP USMF Nicolae Testemițanu proces verbal nr. 3 din 25.03.2015. Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere 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.09 din 20.06.2017) și Seminarul Științific de Profil de 321.04 Reumatologie (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 factor de impact), 2 lucrări fără coautori și 10 teze ale comunicărilor naționale și internaționale.

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

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.

În **Capitolul 1 „Afectarea aparatului locomotor în hipotiroidia primară: aspecte epidemiologice, etiopatogenice și de diagnostic (reviul literaturii)”** 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.

În **Capitolul 2 „Material și metode de cercetare”** ilustrează designul studiului, reflectarea detaliată a metodelor de cercetare și investigare a pacienților, criteriile de includere și excludere din cercetare, caracteristica generală a pacienților incluși în studiu și metodele de analiză statistică aplicate. Analiza și prelucrarea statistică a fost realizată utilizând programele Microsoft Office Excel 2010, GraphPad Prisma 6.0, aplicând funcțiile și modulele acestor programe. Statistic semnificative au fost considerate diferențele cu valoarea $p < 0,05$.

În **Capitolul 3 „Particularitățile afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară”** sunt expuse particularitățile indicilor clinici și paraclinici, calitatea vieții la pacienții cu hipotiroidie primară și afectarea aparatului locomotor, prin prisma comparativă între loturi. Pentru elucidarea importanța nefastă a hipotiroidiei primare asupra aparatului locomotor sunt redate două cazuri clinice - pacienți cu hipotiroidie primară și tipurile de diagnostice constatate în rezultatul examenului clinic și confirmat prin rezultatul examenului paraclinic, determinanți importanți în diagnosticarea alterărilor reumatice.

În compartimentul final al tezei sunt expuse în „Concluzii” și „Recomandările practice”, care rezultă din constatările și argumentele fundamentate din punct de vedere științific menționate în cercetare.

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

1.1. Hipotiroidia primară: clasificarea și incidența

Disfuncția tiroidei este una dintre cele mai importante tulburări endocrine. Ea reprezintă de la 30% până la 40% dintre pacienții observați în practica medicului endocrinolog [21]. Raportul recent arată că 300 milioane de oameni din lume suferă de tulburări tiroidiene [124].

Hipotiroidia (hT) primară se datorează deficitului secreției de hormoni tiroidieni. Conform clasificării etiologice și patogenice hT primară este divizată în hipotiroidie congenitală și dobândită (tabelul 1.1) [24]. În funcție de gradul de severitate hT primară poate fi de următoarele tipuri: hT tranzitorie - apare în tiroiditele asimptomatice sau subacute; hT subclinică (asimptomatică) - reprezintă o stare definită prin valori normale ale nivelului hormonilor tiroidieni cu o creștere ușoară a tirotropinei (TSH) (totuși unii pacienți pot prezenta simptome minore); hT manifestă (clinică) - nivelul tirotropinei este ridicat, iar tiroxina liberă (fT4) scăzută, simptomatologia devenind evidentă [8, 23].

Hipotiroidia primară prezintă una din cele mai frecvente patologii în endocrinologia modernă [118] (90% din cazurile de hipotiroidie) [176], dat fiind faptul că această maladie a sistemului endocrin deține al doilea loc după rata de incidență, după diabetul zaharat [1-4], cu o frecvență variabilă între țări [112].

Conform datelor din literatura de specialitate 2 - 6% din populație suferă de hT, incidența fiind în creștere continuă [1]. Dintre circa 85000 pacienți endocrini aflați în supravegherea endocrinologilor din Republica Moldova 34000 (40%) suferă de bolile tiroidiene [165]. De exemplu în anul 2006 numărul de bolnavi cu patologie tiroidiană în Republica Moldova s-a dublat comparativ cu anul 2000 [2]. În Republica Belarus la fel se constată o creștere a incidenței hipotiroidiei primare de 3,8 ori în comparație cu anul 1997, constituind în anul 2007, aproximativ 30 de cazuri la 100000 populație.

Tabelul 1.1. Clasificarea etiologică și patogenică a hipotiroidiei primare

A. Congenitală

- | | |
|--|--|
| 1. Disgenezia glandei tiroide: | hipoplazia glandei tiroide;
aplazia glandei tiroide;
ectopia tiroidiană. |
| 2. Defecte congenitale de biosinteză a hormonilor tiroidieni (pot evolua cu gușă): | scăderea sensibilității la TSH;
defect a transportării iodului;
defect în organificarea iodului;
defect în sinteza sau transportul tireoglobulinei;
defect al deiodării tirozinelor. |

B. Dobândită (câștigată postnatal)

1. postoperatoriu (tiroidectomie totală sau subtotală)
2. tratament cu iod radioactiv al tireotoxicozei și radioterapia tumorilor cu localizare cervicală
3. tiroidita autoimună Hashimoto (poate evolua cu gușă)
4. tiroidita silențioasă și post partum tiroidita subacută de Quervain
5. deficit iodat (gușa endemică, cretinism)
6. afecțiuni infiltrative sau granulomatoase (sarcoidoza, amiloidoza, histiocitoza, sclerodermie, etc.)
7. procese neoplazice tiroidiene
8. blocare medicamentoasă (antitiroidiene, săruri de litiu, preparate de iod în exces (inclusiv iod conținut în amiodaronă și substanțele de contrast iodate), percloratul, aminoglutetimida, etionamida, acid aminosalicilic, fenilbutazonă, sulfamide, nitroprusiatul de sodiu, Interferon- α) – pot evolua cu gușă

Cea mai frecventă cauză de apariție a hipotiroidiei primare în toată lumea, este tiroidita autoimună [191]. Ea afectează aproximativ 10 - 12% din populație, cu predominanță de 6 ori mai frecventă în rândul persoanelor de sex feminin (cu un raport de 10:1 - 20:1 între sexul feminin și cel masculin), și evoluează cu hipotiroidie în 3% - 20% cazuri [6, 7, 167], după alți autori chiar și în 41,99% [200], sau chiar 50% cazuri [189]. Prevalența hT subclinice în populația generală variază între 1,3% - 17,5%, în funcție de vârstă și sex. Incidența hipotiroidiei subclinice este, de asemenea mai mare la femei decât la bărbați, crescând cu vârsta și atingând 21% la femei, și 16% la bărbați, la vârsta peste 74 de ani [8]. Rata anuală de

progresie a hT subclinice spre hipotiroidismul clinic constituie 2 - 5% [9], iar morbiditatea constituie de la 4% până la 20% din populația adultă [14, 15]. Studiile epidemiologice indică faptul că prevalența globală a hT manifeste în populație este de 0,2 - 2%, iar a celei subclinice - 7 - 10% în rândul femeilor și 2,3% în rândul bărbaților [10]. În rândul femeilor de vârstă înaintată, prevalența tuturor formelor de hT este mai crescută și poate atinge 12% și mai mult [10, 19]. Estimările studiului NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III, realizat pe un eșantion de 17353 persoane, pune în evidență prevalența hipotiroidismului primar în populația Statelor Unite ale Americii care constituie 4,6% (0,3% - manifestă și 4,3% - subclinică). Prevalența hT subclinic este mai mare la persoanele de rasă albă (5,1%), în comparație cu persoanele de culoare neagră (1,7%) sau hispanici (4,2%). Totodată, prin acest studiu s-a constatat că ratele de prevalență cresc cu vârsta și se pot apropia de 20% la femei din populația generală sănătoasă în perioada postmenopauzală. [11]. În alt studiu NHANES (1999-2002) realizat pe un eșantion de 4392 persoane care reflectă aceeași populație a raportat incidența hT (definit ca fiind valorile TSH care depășesc 4,5 mUI/l) la 3,7% din populație. Conform acestui studiu șansele de a avea hT au fost de 5 ori mai mare la persoanele cu vârsta de 80 de ani și mai mult, decât la persoanele cu vârsta cuprinsă între 12 - 49 ani [110]. Un alt studiu efectuat în Statele Unite ale Americii (Colorado), demonstrează că incidența hT primare este de 9,5%, constatându-se o diferență de 4,9% față de studiul NHANES III. În acest studiu prevalența este mai mare la femei și crește odată cu vârsta. Aceasta variază de la 4% la femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 24 ani, până la 21% la femeile cu vârsta peste 74 de ani, și 3% până la 16% la bărbații din aceeași grupă de vârstă [3]. Nu se poate explica diferențele în prevalența hT între constatările studiului NHANES și cele observate în Colorado, cu toate acestea, ele se pot referi la metodologia de eșantionare și a diferențelor regionale. Comparând aceste rezultate cu alte meta-analize, s-a constatat că probabilitatea de dezvoltare a hT în populația europeană depășește aceeași în populația americană cu 0,34% pentru persoanele cu hT necunoscute anterior [22]. Cele mai extinse date au fost obținute din ancheta Whickham, un studiu longitudinal pe 2779 adulți selectați aleatoriu din populația generală din Marea Britanie, care au fost evaluați între anii 1972 - 1974, și douăzeci de ani mai târziu, acest studiu a constatat o incidență similară a hT primare de 7,5% printre femei și 2,8% printre bărbați de toate vârstele. Valorile TSH nu variază în funcție de vârstă la bărbați, dar este în creștere semnificativă la femei după vârsta de 45 de ani [25].

Potrivit rezultatelor unui studiu asemănător realizat în Norvegia prevalența hipotiroidismului constituie 4,8% la femei și 0,9% la bărbați [12]. Conform datelor M. Balabolchin și coaut. (2007), hipotiroidismul latent se depistează la 10% din populația adultă

[13]. Studiile efectuate în Europa de Nord, Japonia și Statele Unite ale Americii au raportat o prevalență a hT cuprinsă între 0,6 și 12 cazuri la 1000 de femei și între 1,3 și 4,0 cazuri la 1000 de bărbați [16]. Incidența hipotiroidiei în cercetarea efectuată de T. Brix și coaut. (2000), a fost de 0,41% din 5890 femei investigate [195]. Prevalența hipotiroidiei în rândul populației adulte din India s-a dovedit a fi în jur de 10%, dintre care 8% din populația cu hipotiroidie subclinică [205].

Rezultatele studiului realizate în Marea Britanie (anii 1993 - 2001) a demonstrat că incidența hipotiroidismului primar variază între 3,90 și 4,89 cazuri la 1000 femei pe an. De notat că, incidența hipotiroidismului la bărbați în această perioadă a crescut în mod semnificativ de la 0,65 până la 1,01 cazuri la 1000 persoane ($P = 0,0017$). Același studiu a constatat diminuarea vârstei medii în hipotiroidismul primar la femei [17, 18]. Un alt studiu din Marea Britanie pe o perioadă de 8 ani demonstrează că incidența hT la femei reprezintă 3,12 - 5,14%, iar la bărbați 0,51 - 0,88% [38]. Studiu efectuat de D. Brănișteanu și coaut. (2014), a constatat că prezența hT a fost de 10,7% din pacienții examinați cu probleme a glandei tiroide [20]. Rezultatele studiilor efectuate în Italia (Pescopagano și Sardinia) au constatat că incidența hT în Pescopagano reprezintă 4% (0,2% - hT clinică și 3,8 - hT subclinică) [34], respectiv incidența mai mare în comparație cu regiunea Sardinia - 0,7% [35], pe când în studiul efectuat de H. Völzke și coaut. (2004), din Germania incidența hT s-a constatat la 1,2% [36]. Studiu efectuat de N. Knudsen și coaut. (1999), au constatat că 1% suferă de hT, dintre care 0,7% reprezintă hT subclinică [37]. Confor studiului A. Bose și coaut. (2015), efectuat în India pe un lot de 28677 de persoane s-a constatat că incidența hT a fost de - 7,5% hT clinică (24,07% - bărbați și 75,92% - femei) și 6,31% hT subclinică [123].

Mai mulți factori pot spori incidența prin hipotiroidie primară: sex, vârstă, etnie și factori geografici și, în special, cei cu privire la aportul de iod [125]. De exemplu, aproape toate studiile raportează rate de incidență mai mari pentru hipotiroidia primară la femei, în special cu vârsta înaintată [26-31], atingând o rată mai mare de 24% la vârstă de 60 de ani și mai mult [28]. Studiul Framingham a arătat că 13,6% dintre femeile din Statele Unite ale Americii cu vârsta de peste 60 de ani au avut un nivel de TSH mai mare de 5 mUI/L [29], iar în Italia - 1,5% [32]. Studiu efectuat de S. Darshan și coaut. (2016), a constatat că raportul femei/bărbați la persoanele cu hipotiroidie este de 2,4:1, demonstrând similar că incidența este mai mare în rândul persoanelor de gen feminin [119]. Prevalența sexului feminin în hT de asemenea au fost raportate de P. Saha și coaut. (2007) și N. Ahmad și coaut. (2013), [120, 121]. Deficitul de iod o altă cauză de hT, mai frecvent întâlnită în țările slab dezvoltate [122]. Organizația Mondială a

Sănătății, analizând datele din 130 de țări, perioada 1994 - 2006, a constatat o nutriție de iod inadecvată la 30,6% din populație [111].

Așadar, incidența hipotiroidiei demonstrată prin studiile prezentate este înaltă, și variază de la 1,3% până la 17,5%, cu o predominanță evidentă în rândul persoanelor de gen feminin (21%), față de persoanele de gen masculin (16%). Conform unui studiu de metaanaliză realizat de M. Vanderpump și W. Tunbridge, care a cuprins 12 țări, hipotiroidia primară a fost depistată la 5% din populație și prezintă o problemă majoră de sănătate publică atât la nivel mondial, cât și în țară [26].

1.2. Incidența afectării aparatului locomotor în hipotiroidia primară

Hipotiroidia primară este condiționată nu numai de răspândirea formelor subclinice ale acesteia, dar și de caracterul polimorf, neordinar al manifestărilor clinice, care sunt dependente de sistemul afectat preponderent [1] .

Tegumentele și mucoasele. Frecvența manifestărilor cutanate în cadrul hT este de aproximativ 78% [20]. Ca rezultat al acumulării de glicozaminoglicani (GAG) hidrofilici (în special al acidului hialuronic și condroitin sulfat B) în derm se produce un edem mucinos, denumit mixedem. Mixedemul apare preponderent în mod caracteristic periorbital, pe fața dorsală a mâinilor, picioarelor, în fosele supraclaviculare, și de regulă, nu lasă godeu. Totodată, mixedemul poate produce macroglosie și îngroșarea mucoaselor faringelui și laringelui, ceea ce contribuie la timbrul grav al vocii. Din cauza vasoconstricției cutanate, tegumentele devin palide și reci. La aceasta contribuie și anemia. Uneori tegumentele sunt gălbui, datorită hipercarotenemiei, rezultate din metabolizarea lentă a vitaminei A. Secrețiile glandelor sudoripare și sebacee sunt reduse, conducând la tegumente uscate (hipercheratoza în regiunea coatelor și genunchilor până la ihtioză în cazurile severe [17]. Părul devine roșcat, uscat, fragil (tendință spre alopecie) [7, 15, 20, 21, 22]. Unghiile devin striate, friabile. Creșterea și regenerarea pielii și fanerelor este mult încetinită, iar cicatrizarea plăgilor este diminuată. În formele autoimune de hT apare vitiligo sau alopecia areata [7].

Sistemul cardiovascular. Datorită revărsatului pericardic mai întâi apare cardiomegalia, urmată de bradicardie, scăderea contractilității miocardului, scăderea vitezei circulației sanguine și volumului de sânge circulant [7, 16, 21], risc crescut de ateroscleroză [23]. Stările de hipotiroidie sunt însoțite de creșterea tensiunii arteriale diastolice [24, 25, 26, 27, 28]. Unii cercetători [26, 29, 30] indică o prevalență mai înaltă a hipertensiunii arteriale în stările de hipotiroidie cronică. Hipotiroidia subclinică, de asemenea contribuie la apariția hipertensiunii arteriale [31, 32]. Un șir de studii recente [33, 34, 35, 36] au relatat că și în categoria subiecților cu funcție tiroidiană normală este prezentă o asociere directă dintre valorile tensiunii arteriale

sistolice și diastolice cu concentrația plasmatică a hormonilor tiroidieni. Între 2 și 5% din pacienți, cu durată lungă de hT, prezintă angină pectorală [37], ischemie [27] și diverse aritmii [38].

Sistemul respirator. Respirație nazală îngreuiată, sforăit nocturn, apnee de somn. Predispoziție la bronșite, pneumonii frecvente [10].

Sistemul digestiv. Pentru afectarea sistemului digestiv în hT sunt caracteristice: atrofia mucoasei digestive, anorexie, macroglosie, hipoaciditate, gastrită cu grețuri, vome, scăderea motricității gastrointestinale, constipații, urmate de ocluzie intestinală, obezitate falsă [7, 16]. În cavitatea bucală apare sângerarea gingiilor și apariția cariilor dentare [17]. Viza biliară este hipotonă, cu dinamică redusă, ce conduce frecvent la formarea calculilor [7, 39].

Sistemul excretor. Din partea sistemului renourinar se constată scăderea ratei filtrației glomerulare și proteinuria moderată [7, 16].

Sistemul nervos. Hipotiroidia diminuează toate funcțiile psihice: atenția, percepția, memoria etc. Pacienții cu hT acuză: astenie, fatigabilitate, letargie, tulburări de memorie („găuri de memoie”), reducerea posibilității exprimării verbale, somnolență, frilozitate. Este prezentă uneori hipoacuzia, pot fi prezente parestezii [7]. S-a stabilit ca de hT suferă - 9 pînă la 56% persoane, îndreptate la consultația psihologului sau psihiatru cu diagnosticul de trimitere „depresie” [42].

Sistemul hematopoetic. Sunt frecvente semnele de anemie (normo sau hipocromă, sideropenică, normo sau macrocitară, pseudo-bermeriană) cu determinism plurifactorial [7, 39]. Este crescută fragilitatea vasculară [7].

Conform datelor E. Smith și coaut. (2010), prevalența globală a manifestărilor musculoscheletale cu excepția osteoartrozei, artritei reumatoide, gutei, durerilor de spate, constituie 8,4%, fiind clasificate ca povară de invaliditate pe locul al șaselea [114], cu o diminuare esențială a calității vieții [43]. În acest context, studiul implicării afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară este important pentru diagnosticul precoce și corect [114, 206].

Un rol important joacă simptomele și semnele afectării aparatului locomotor care sunt comune și pot fi prima plângere în hipotiroidie. Conform studiilor efectuate recent, 76,1% - 88,89% din pacienții cu hipotiroidie primară prezintă simptome de afectare a aparatului locomotor, iar 45,5% prezintă diferite anomalii fizice [38].

S. Darshan și coaut. (2016), au constatat la pacienții cu hipotiroidie primară următoarele afectări din partea aparatului locomotor: dureri musculare (12,2%), sindrom de tunel carpian (STC) (10,8%), slăbiciune musculară proximală (6,1%), rigiditate musculară (2,8%) [119]. Rigiditatea, durerile și crampele musculare: conform I. Ramsey (1974), au fost observate la 50%

din cazuri [160]. Laxitatea articulară se întâlnește la o treime dintre bolnavii cu hipotiroidism [166].

Conform studiilor efectuate de I. Atroshi și alții (1999), prevalența sindromului de tunel carpian în populația generală constituie 3,8% [39], iar M. Cakir și coaut. (2003), au raportat faptul că 9,5% dintre pacienții cu boli tiroidiene au făcut sindrom de tunel carpian, acest fenomen fiind mai frecvent, după părerea autorilor, în rândul pacienților cu hipotiroidie (30,4%) [40]. Conform R. Ionescu (2006), femeile sunt afectate mai frecvent de tunel carpian decât persoanele de gen masculin [41]. Conform altor studii sindromul de tunel carpian se întâlnește în aproximativ 30% [42] sau 15% după studiu efectuat de S. West (2015), dintre pacienții cu hipotiroidism [163].

O manifestare a aparatului locomotor în hipotiroidia primară poate fi artropatia, care conform studiului realizat de И. Кудрявцева, se întâlnește în 20 - 25% dintre pacienți cu mixidem [44].

Conform datelor M. Cakir și coaut. (2003), tot ca manifestări ale afectării aparatului locomotor în hipotiroidie sunt contractura Dupuytren și mobilitatea articulară limitată, care constituie - 21,7% și 8,7%, cât și sindromul “ trigger finger “ (TF) care apare la 10% dintre pacienții cu hipotiroidism subclinic, și corelează ($P = 0,03$, $r = 0,21$) cu anticorpii anti-tireoperoxidază pozitivi (anti-TPO). Conform autorilor aceste simptome sunt mai frecvente la pacienții cu hipotiroidie [40]. Conform datelor prezentate de E. Rezuș (2014), invers, bărbații sunt afectați de 7 ori mai frecvent decât femeile, prin contracura Dupuytren, mai cu seamă cei cu vârsta peste 40 ani [45].

În mai multe studii pe pacienții cu hipotiroidie a fost constatată fibromialgia, prevalența căreia în tiroidita autoimună constituie de la 30 până la 40% din pacienți [46-48].

Conform studiului efectuat de Л. Давыдова (2004), din 219 pacienți cu hipotiroidie la efectuarea DMO determinată prin absorbțimetrie cu raze X cu energie duală, a relevat o incidență crescută a osteopeniei - 79,9% și osteoporozei - 12,8% dintre pacienți, în comparație cu populația generală [199], pe când în studiul efectuat de J. Pedrera-Zamorano și coaut. (2015), au constatat 8% au prezentat osteoporoză, 30,66% osteopenie, iar 61,33% au fost normale conform densitometrie (neexistând diferențe semnificative în ceea ce privește prezența osteoporozei și a osteopeniei între total loturilor de femei cu hipotiroidie subclinică tratate (lotul de bază) și netratate (lotul martor) cu levotiroxină (LT4), respectiv 9,66%, 35,71%, și 54,62% conform densitometrie [201]. Cu toate acestea, un alt studiu longitudinal prospectiv din 10 pacienți cu hipotiroidie ce au administrat levotiroxină au demonstrat o reducere de 5,4% a

DMO la nivelul coloanei vertebrale și o reducere de 7%, la nivelul colului femural după 1 an de tratament cu levoteroxină [202].

Incidența leziunii coafei rotatorilor variază între 57 la 40% [151], deși este dificil să se stabilească adevărata incidență deoarece leziunii coafei rotatorilor nu sunt întotdeauna simptomatice. Aproximativ o treime din leziunile coafei rotatorilor vor deveni simptomatice de-a lungul anilor [152].

Printre simptomele musculare a fost descrisă și miopatia musculară proximală (miopatia hipotiroidiană), care conform unor autori se întâlnește în 25 - 79% din cazuri la pacienții adulți cu hipotiroidie primară [42, 50, 51].

Conform rezultatelor unui studiu realizat de K. Alakes și coaut. (2013), pe 120 pacienți cu hipotiroidie primară, manifestările musculoscheletale evidențiate au constituit: dureri ale corpului și mialgie - 83,33% din pacienți, crampe musculare și rigiditate - 83,33%, dureri de spate - 50%, artralgie - 25%, capsulită adezivă - 20,8%, mobilitate articulară limitată - 16,67%, miopatie - 8,33%, STC - 6,6%, TF - 4,1%, contractura Dupuytren - 3,33% și sindromul de tunel tarsian la 1,6% din pacienți. Din manifestări reumatologice asociate au fost determinate: osteoartrita în 66,7% cazuri, artrita inflamatorie ușoară cu implicarea articulațiilor mâinii - 50%, artrita reumatoidă la 16,67%, lupus eritematos sistemic - 8,33%, fibromialgie - 5%, fenomenul Raynaud - 1,66% și boală mixtă de țesut conjunctiv la 1,66% pacienți [49]. Un studiu efectuat de M. Soy și coaut. (2007), pe un lot de 65 pacienți care au fost diagnosticați cu tiroidită autoimună, inclusiv 77% - cu hipotiroidie, au demonstrat că manifestările reumatice înregistrate au fost diverse precum: fibromialgia - 34%, stomatita aftoasă recurentă - 18%, osteoartrita - 12%, cheratoconjunctivita sicca și xerostomie - 10%, STC - 10%, sindromul Raynaud - 6%, artrite inflamatorii - 6%, boli autoimune - 18% [52]. Studiu efectuat de R. Paul și coaut. (2012), pe un lot de 185 de pacienți cu hipotiroidie, dintre care 5,94% au fost diagnosticați cu lupus eritematos de sistem (dintre care 90,9% au fost femei), artrita 15,1%, artrita reumatoidă 8,6% [192].

Așadar, rezultatele studiilor publicate au arătat o diversitate și incidență diferită privitor la afectarea aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie, axându-se pe unele din afectările aparatului locomotor. Prin urmare, scopul prezentului studiu a fost de a clarifica asocierea dintre afectarea aparatului locomotor în hipotiroidie cu includerea detaliată a manifestărilor la acest subiect, cu atât mai mult nu există studii cu privire la acest aspect al bolii tiroidiene și implicarea aparatului locomotor în populația Republicii Moldova.

1.3. Factori etiopatogenetici cu implicare în patologia aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară

Scăderea nivelului de hormoni tiroidieni conduce la multiple efecte nefaste asupra tuturor tipurilor de metabolism, afectând toate organele și sistemele organismului uman. În hipotiroidie, datorită influențelor pe care hormonii respectivi le au pe metabolismul osului, al structurilor articulare și al țesuturilor vecine, se înscriu frecvent semne clinice de ordin reumatismal, studiul cărora prezintă un domeniu actual de cercetare [70, 194].

Conform datelor I. Duncea (2011), cauzele hipotiroidiei primare constituie: 50% - etiologie autoimună, 40% - secundare, ca rezultat al tratamentului hipertiroidiei (iod radioactiv, chirurgical, antitiroidiene de sinteză), iar în 10% - cauze diverse (tratament de substituție în doze insuficiente, sechele ale radioterapiei cervicale sau toracice, efecte secundare ale tratamentului cu săruri de litiu, amiodarona, tratament chirurgical al cancerului tiroidian) [5].

Actualmente factorii etiologici sunt sistematizați în: endogeni și exogeni. Analiza factorilor etiologici este necesară pentru a înțelege patofiziologia patologiei. În patologia tiroidiană din factorii endogeni un rol deosebit îl au factorii genetici și imuni. Sistemul imun are un rol important în controlul funcției glandei tiroide la pacienții cu tiroidită autoimună. Reacțiile imunologice pot cauza hipotiroidia prin mecanismul distructiv sau inhibitor [53]. Autoanticorpii anti-tireoglobulină și anti-peroxidază tiroidiană distrug gradat celulele foliculare tiroidiene, care sunt invadate de limfocitele T, în urma evenimentelor imunologice prin implicarea mecanismului celular și umoral [53, 167]. S-a dedus că IL-15 este suprarreglată constitutiv, ceea ce ar explica hiperreactivitatea generală a sistemului imun la linia obeză al puilor de găină și posibila intervenție asupra infiltrării limfoide a glandei tiroide.

Agregarea familială a bolilor autoimune tiroidine a dus la studiul asocierii cu genele complexului major de histocompatibilitate. O genă implicată în tiroidita Hashimoto este HLA-D3, deși asocierea este slabă după unii autori. În schimb, tiroidita autoimună murină prezintă o legătură clară cu moleculele complexului major de histocompatibilitate clasa II. Boala poate fi indusă cu tireoglobulină, autoantigen comun pentru om și șoarecelui. Imunizarea șoarecelor transgenici HLA-DRB1*0301 (DR3) cu tireoglobulină murină/umană se soldează cu tiroidită severă, pe când gena HLA-DRB1*1502 (DR2) acordă rezistență în dezvoltarea tiroiditei. Deci, polimorfismul HLA-DRB1 determină susceptibilitate la tiroidita autoimună și implică tireoglobulina ca autoantigen important [167]. Studiile de concordanță pe gemeni, efectuate de A. Weetman (2009), au demonstrat în mod clar că tiroidita autoimună este mai răspândită la rudele pacienților afectați [57]. Rolul precis al genei ce ar duce la scăderea toleranței imune și generarea de autoimunitate, rămâne însă neclară [58]. În același timp, D. Radu și coaut. (2010), se

pare că gena HLA-DR5 este puternic implicată în transmiterea familială a bolii, ea conferind un risc relativ cu valoare de 3 în Marea Britanie. Un alt studiu efectuat de N. Manji și coaut. (2006) a constatat, că din 400 persoane investigate cu tiroidită autoimună, istoricul familial de hT a fost mai frecventă decât cel de hipertiroidism (42,1 vs. 22,8% la femeile afectate, $P < 0,001$) [196].

Sa constatat că, hormonii tiroidieni reglează transcripția genelor în mușchii scheletici; exemple specifice de codificare includ miozina de tip I cu lanț greu, reticulul sarcoplasmatic, Ca21, pompa de ATPază și actina [156]. Indivizii cu hipotiroidie și eutiroidie cu anticorpi antitiroidieni au asocieri mai mari cu anumite boli musculoscheletice, cum ar fi osteoartrita (OA) și artrita inflamatorie, legată de o creștere a hormonului de stimulare tiroidiană în acid hialuronic dependent și de sinteza de proteoglicani [73].

Pentru sinteza collagenului este importantă metabolismul matricei tiroxinei (T4) [162]. Hipotiroidismul determină acumularea de glicozaminoglicani în matricea extracelulară, care pot, la rândul lor, predispune, la calcifierea tendonului. Glicozaminoglicanii sunt implicați și în patogeneza sindromului de tunel carpian din hipotiroidie [79]. Laxitatea articulară este explicată prin creșterea concentrației de hialuronat în țesuturile implicate [166]. În mai multe publicații științifice este menționat rolul posibil al nivelului ridicat al hormonului de stimulare tiroidiană în patogeneza artritei în contextul hipotiroidiei, deoarece terapia de substituție cu hormoni tiroidieni și scăderea nivelului de TSH la valori normale conduce la inversarea artritei [54, 55, 56].

Acțiunea hormonilor tiroidieni este mediată de receptorii hormonilor tiroidieni (TR), care sunt codificați de genele THRA și THRB. Fiecare dintre TR deține câteva subtipuri - TR α 1, TR α 2, TR β 1, receptorii TR β 2. Ele sunt localizate nu numai pe tirocite, ci și pe majoritatea țesuturilor și celulelor umane. Expresia lor în os înseamnă, în mod direct, că acest țesut este sub influența hormonilor tiroidieni. Osteoblastele și condrocitele exercită expresia atât TR α , cât și TR β . TR α 1 este considerat principalul mediator funcțional al triiodotironinei în schelet. Deficiența sau disfuncția TR α conduce la întârzierea creșterii, vârsta osoasă întârziată, perturbațiile în mineralizarea osoasă și diminuarea DMO. T3 reglează condrogeza și mineralizarea osoasă. T3 stimulează IL-6 și IL-8, intensifică efectele IL-1 și IL-6, sporește sinteza osteocalcinei, collagenului de tip 1, crește proliferarea, diferențierea și apoptoza osteoblastelor. Receptorii pentru TSH (TSHR) sunt localizați nu numai în celulele foliculare tiroidiene, ci și în osteoblastele și osteoclastele. Datele prezentate în studiile fundamentale științifice indică faptul că TSH este considerat un regulator negativ al turnover-ului osos [208].

Cercetările efectuate au depistat o corelație evidentă între osteoartroză deformantă cu gradul de obezitate: fiecare kilogram de masă ponderală suplimentară majorează prevalența osteoartrozei cu 9-13% [103]. În această situație este importantă influența factorilor metabolici.

La momentul actual substanțele biologice active, răspunzătoare pentru potențierea osteoartrozei la pacienții obezi nu sunt cunoscute. Însă, nu se exclude că în lanțul patogenetic participă aceleași molecule ca și în progresia maladiilor cardiovasculare: a fost depistată o corelație între agravarea procesului aterosclerotic vascular și osteoartroza deformantă [104]. Mai mult decât atât, hipotiroidia contribuie evident la majorarea nivelului seric a lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL), a nivelului de colesterol total și o posibilă schimbare în lipoproteine cu densitate înaltă (HDL), constituind un factor de risc pentru boala coronariană, insuficiență cardiacă și ateroscleroză [105, 106]. De asemenea, unele studii sugerează că acest fenomen poate fi valabil și în cazul pacienților cu hipotiroidism subclinic [107]. Trebuie de remarcat faptul că indivizii cu hipotiroidie pot prezenta, de asemenea, o scădere a greutateii corporale, în ordinea de la 2 până la 13% [198].

S-a constatat că în hipotiroidia primară, în comparație cu populația generală, există într-adevăr o creștere atât a frecvenței hiperuricemiei cât și a gutei. În hipotiroidie este afectat pool-ul renal, prin scăderea eliminării acidului uric. Hipotiroidia a fost suspectată și ca factor declanșator al atacului gutos [47], simptomatologia fiind atenuată în mare parte datorită deprimării funcției neutrofilelor [88, 166].

Pentru metabolismul osos hormoni tiroidieni joacă un rol dominant [109]. Există unele dovezi de reducere a turnover-ului osos [92]. Hipotiroidismul este legat de o incidență crescută a fracturilor [89]. Conform concluziilor prezentate de B. Ongphiphadhanakul și coaut., femeile aflate în menopauză ce administrează pe termen lung tratament supresiv cu levotiroxină (L-T4), au redus DMO la diferite zone scheletice, care pot crește riscul de fracturi. Dozele de supresie a hormonului tiroidian TSH trebuie prescrise numai atunci când este cazul și nu mai mult decât este necesar pentru a minimiza acest efect advers al dozelor excesive de hormoni tiroidieni pe os [108]. Rămâne încă controversată întrebarea, dacă terapia de substituție cu hormoni tiroidieni are, de asemenea, efecte prejudiciabile asupra osului [90]. Studiul efectuat de Schneider D. și coaut. (1994), au constatat că femeile care iau doze zilnice de levotiroxină doza echivalent de 200 pg sau mai mult au avut un nivel semnificativ mai mic DMO, comparativ cu cei care au luat doza mai mică de 200 pg [116].

Receptorii pentru hormonii tiroidieni în tendoanele coafei rotatorilor sugerează posibile efecte asupra metabolismului și starea tendoanelor [149] și are nevoie de tratament chirurgical [150]. Studiul efectuat de F. Oliva și coaut. (2013), a demonstrat că nivelul mărit al receptorilor nucleari izoformi TR α / β prezenți în banta tendoanelor sănătoase și patologice nu este influențat de boli tiroidiene. Însă hormonii glandei tiroide - T3 (triiodotironina) și T4 (tiroxina) măriți, *in vitro*, duc la creșterea tenocitelor și contracararea apoptozei în tenocitele sănătoase izolate de la

tendon, dependenți de doză și timp. Luate împreună, aceste rezultate consolidează conceptul de acțiune fiziologică în homeostazia tendoanelor. Rămâne neelucidat rolul exact al hormonilor glandei tiroide în țesuturile tendoanelor și implicațiile lor în rupturile de tendon, tendinopatiile și cicatrizarea tendonului. Dacă această asociere va fi confirmată, evaluarea și tratamentul pacienților cu afecțiuni de tendoane ar putea fi revizuită [59].

În mai multe studii a fost demonstrată asocierea tiroiditei autoimune cu tulburări autoimune non-organ-specifice, în special în artrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic și sindromul Sjögren. A fost documentată o prevalență mai mare de autoanticorpi non-organ-specifici, în special a anticorpilor antinucleari (ANA), la pacienții cu hipotiroidie pe fundal de tiroidită autoimună, variind de la 9 la 37% [60, 61]. Într-un alt studiu ANA au fost pozitivi în 78,4% de cazuri [192]. Totodată, semnificația lor clinică rămâne deocamdată incertă [62, 63, 64].

Glandele lacrimale, salivare și tiroida sunt foarte similare din punct de vedere histologic și funcțional, și sunt foarte sensibile la daune imune. Leziunile histopatologice focale sau probe de infiltrare difuza a limfocitelor T ale tiroidei și a glandelor salivare, sugerează același răspuns autoimun direcționat către celulele foliculare tiroidiene și a epitelului glandei salivare, respectiv. [65, 66]. Astfel, uneori poate fi dificil să se stabilească în mod clar dacă implicarea glandelor salivare și a ochilor reprezintă o manifestare extra - tiroidiană sau, invers, dacă aceasta este o manifestare extra - exocrină a sindromului Sjögren [67].

Dintre factorii exogeni un rol deosebit îl au infecțiile virale, care sunt citate frecvent ca un factor major de mediu implicate în bolile tiroidiene [168, 171]. Există dovezi puternice că infecțiile acute cu parvovirusul B19 sunt implicate în patogeneza unor cazuri de tiroidita Hashimoto [169]. Parvovirusul poate fi prezent, de asemenea, în creier. Unii autori susțin ipoteza că parvovirusul B19 este un agent patogen uman comun, care ar putea explica asocierea dintre tulburări psihice și bolile tiroidiene datorită capacității sale de a infecta creierul și pentru a induce autoimunitatea [170]. Un alt factor de risc pentru hT este infecția cu virusul imunodeficienței umane. Prevalența hT este crescută în rândul acestor pacienți. După cum ne demonstrează studiul efectuat de S. Beltran (2003), 16% dintre pacienții cu imunodificiență umană au avut hT [172].

Fumatul este un factor de risc prezent în leziunile coafei rotatorilor datorită acțiunii sale vasoconstrictoare, care duce la o scădere în furnizarea de oxigen în zonele critice (în special la inserția tendonului supraspinos și infraspinos de os) [153], fără un rezultat pozitiv ce ar contribui la vindecarea tendonului [154]. Cu toate acestea, un alt studiu de tip caz - control, contrazice impactul negativ al tabagismului asupra leziunii tendoanelor [155]. Conform studiul efectuat de

E. Nyström și coaut., pe o perioadă de 12 ani de urmarire a unui eșantion de femei, selectat aleatoriu, s-a constatat o asociere puternică între fumat în momentul screening-ului inițial și dezvoltarea ulterioară a hipotiroidismului, riscul relativ pentru un fumător de sex feminin pentru a dezvolta hT fiind de 3,9 (95% intervalul de încredere 1,6 - 9,1) [173]. Un alt studiu efectuat pe 135 de femei cu hipotiroidie primară ne demonstrează că fumatul crește efectele metabolice ale hT într-un mod dependent de doză. Acest lucru poate fi explicat prin modificarea atât a funcției tiroidiene, cât și hormonală [174]. Riscul de a avea hipotiroidie este de 6 ori mai mare în primii 2 ani după încetarea fumatului [175].

De asemenea, factorii de mediu sunt implicați în hT [193]. Au fost observate creșteri dramatice, deși tranzitorii, creșteri ale concentrației plasmatice de TSH la sugari și copii mici în timpul hipotermiei chirurgicale [179]. De asemenea, o secreție promptă și importantă a TSH apare la nou - născuți, în primele câteva ore după naștere, prevenită parțial prin menținerea sugarilor într-un mediu cald, iar răcirea postnatală pare a fi responsabilă parțial pentru creșterea secreției de TSH [180]. În mai multe studii se constată că, expunerea adulților la hipotermie nu a produs nici o modificare [181, 182], sau, creșteri minime ale TSH seric [183]. Cu toate acestea, alți cercetători au arătat că aflarea prelungită în regiunea antarctică peste 6 luni, duce la elevarea TSH seric cu aproximativ 30% și o scădere a fT4 [184]. În plus, inversarea creșterii TSH seric la aflarea prelungită în regiunea antarcticii este demonstrată prin suplimentarea cu T4 [185]. După B. O'Malley și coaut, temperatura corpului influențează valorile TSH circulant, ceea ce duce la o scădere al nivelului de TSH seric crescut în hipotiroidia primară [186].

Datele cu privire la efectul stresului emoțional asupra funcției tiroidiene la om sunt în principal derivate din studiile pe pacienți cu tulburări psihice. În studii mai recente, creșteri ale fT4 s-au constatat în mod constant la internarea pacienților cu tulburări psihiatrice acute, incidența fiind cuprinsă între 7 și 18%. [187, 188]. Într-un alt studiu efectuat de K. Cohen și coaut. (1979), din 480 de pacienți cu tulburări psihiatrice internați, 43 de pacienți (9%) au avut un fT4 elevat [187].

Acest capitol demonstrează că efectele diverșilor factori etiologici (endogeni și exogeni) asupra funcției tiroidiene, trebuie să fie bine familiarizate de medic. Acești factori trebuie să fie luați în considerare în diagnosticul diferențial al hipotiroidiei primare și afectarea aparatului locomotor.

1.4. Eterogenitatea manifestărilor clinice și paraclinice a afectărilor aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară

Hipotiroidia primară deseori este mascată de alte boli [69, 126]. Bolile reumatismale sunt recunoscute din ce în ce mai mult ca având o pondere importantă în determinarea stării de sănătate a populației, prin diverse manifestări, pornind de la simpla durere localizată până la apariția handicapului de mișcare [68]. Hormonii tiroidieni joacă un rol important în dezvoltarea, maturizarea și menținerea integrității morfo-funcționale a structurilor aparatului locomotor.

Conform mai multor studii independente, manifestările clinice reumatologice, produse în hipotiroidie sunt diverse și includ: poliartralгии (“reumatism hipotiroidian”) [71, 158, 159, 164], lipsa de îndemânare recentă a mișcărilor fine ale mâinilor [71], sindrom de tunel carpian (mai rar tarsian), artropatia degenerativă sau de tip acut (guta, condrocalcinoza), capsulita umărului (adezivă), rigiditate generalizată, miopatia hipotiroidiană [72, 73], osteoartroza deformantă secundară [74], contractura Dupuytren, tenosinovita stenoizantă a degetelor [40] și din asocierea cu bolile autoimune sistemice precum vitiligo, artrita reumatoidă, sindromul Sjögren, lupus eritematos sistemic, boala mixtă de țesut conjunctiv, sclerodermia sistemică, psoriazis, alopecia areata, care poate domina tabloul clinic și servesc drept singura manifestare sau simptom al bolii [75, 178]. Unii pacienți cu hipotiroidie pot dezvolta laxitatea articulară (hipermobilitate) la una sau mai multe articulații [166]. Conform datelor V. Nasonova și coaut. (1977), la bolnavii cu hipotiroidie se pot constata de asemenea atât slăbiciune a aparatului ligamentos a genunchiului, cât și formarea chistului Baker [76]. Artropatia în hipotiroidism poate precede, succede sau să se dezvolte simultan cu mixedemul [166], care se manifestă prin rigiditatea, tumefierea articulațiilor, uneori apariția de efuziune în cavitatea articulară non-inflamatorie. Manifestările reumatismale pot apărea chiar și la pacienții cu eutiroidie, dar și, mai frecvent, la pacienții în hipotiroidie, în comparație cu persoanele sănătoase fără afectări ale glandei tiroide [77]. Pacienții cu hipotiroidie primară pe fondal de tiroidită autoimună prezintă acuze la rigiditatea articulațiilor și mușchilor, care este exacerbată la expunerea la frig sau poate apărea dimineața sau după o perioadă de imobilitate. Dureri neobișnuite ale peretelui toracic cât și dureri ale umărului sunt descrise la 10% dintre pacienți. Ele durează timp de câteva minute până la ore și sunt ameliorate prin schimbări de poziție sau exerciții ușoare [161].

În sindromul de tunel carpian, la comprimarea tendoanelor flexoare și a nervului median, pacienții prezintă de obicei durere, arsuri sau parestezii la distribuirea mediană (în primele două degete și pe latura mediană a celui de al treilea). Aceste simptome pot să se agraveze în deosebi pe timp de noapte sau la flexia încheieturii mâinii. În cazuri prelungite de efort fizic pot apărea slăbiciuni sau atrofie a mușchiului tenar [50]. Sindromul de tunel carpian bilateral a fost raportat

în hipotiroidie de J. Chisholm [78], iar laxitatea articulară crescută, datorită depunerii de hialuronat întâlnită frecvent, este raportată de R. Ionescu [41]. Deși testele de provocare a simptomatologiei sindromului de canal carpian sunt considerate - testul Tinel (parestezii în primele două degete și pe latura mediană a celui de al treilea, după percutare asupra canalului carpian) și paresteziile la efectuarea testului Phalen (flectarea pumnului închis timp de cel puțin 60 secunde) [45, 134]. Se consideră ca orice pacient cu sindromul de tunel carpian trebuie investigat în vederea unei posibile hT [88, 136].

Privitor la sindromul de tunel tarsian, conform studiilor efectuate de I. Parasca (2008), afectarea nervului medioplar la pacienții cu hipotiroidie este observată mai rar [72]. În aceste cazuri pacientul acuză dureri sub formă de arsuri și parestezii la nivelul halucelui, zonei plantare. Ca regulă, durerile sunt nocturne și pot iradia pe fața posterioară a gambei. Durerile se pot ameliora la mers [45]. Mecanismul ce duce la compresie se datorează acumulării de glicozaminoglicani în țesuturile înconjurătoare [72, 79]. În sindromul de tunel tarsian testul Tinel (percuția posterior de maleola internă determină apariția simptoamelor) poate fi pozitiv [41, 45].

Totuși după părerea J. Chisholm și coaut.(1981) și H. Kececi și coaut. (2006), standartul de aur pentru diagnosticare sindroamelor canelare sunt studiile electrofiziologice EMG [78, 135].

O altă afecțiune reumatică observată de unii cercetători este contractura Dupuytren, care se manifestă prin îngroșarea marcată a aponevrozei palmare, ratatinarea pielii, contracturi în flexie a degetelor inelar și cel mic fără dureri [45, 80].

Conform E. Rezuș (2014), tenosinovita stenozantă a degetelor (degetul în resort sau „trigger finger”) este cea mai frecventă cauză de durere și dizabilitate la nivelul mâinii.

În această patologie mai frecvent sunt afectate tendoanele flexorilor degetelor II - V și flexorul lung al policelui. Se produce o tenosinovită ce duce la fibroză și constricția primului inel fibros care acoperă articulația metacarpofalangiană (MCF). Alunecarea compromisă a tendonului determinând durere și blocarea degetului în flexie, mai ales, dimineața. La mobilizare se pot auzi crepitații [45].

Conform R. Ionescu și coaut. (2006) și D. Purnell și coaut. (1961), un indicator clinic util al prezenței afectării reumatismale la pacienții cu hipotiroidie este capsulita adezivă, care se manifestă prin dureri la rotația externă pasivă a umărului [41, 79]. Progresia bolii include trei faze: faza dureroasă - debutul gradual al durerii difuze de umăr la mobilizare iradiată mai ales la nivelul mușchiului trapez. Ulterior durerea devine nocturnă, trezind pacientul din somn - săptămâni - luni; faza adezivă (de redoare), durerea devine mai puțin severă, nu mai apare în repaus sau în cursul nopții, dar persistă disconfortul și durerea la finalul mișcării. Sunt limitate mișcările glenohumerale de rotație externă, internă și abducție devin evidente - până la un an;

faza rezolutivă (de dezghețare) durerea este mai puțin intensă, simptomul dominant este limitarea mișcărilor umărului.

În capsulita umărului diagnosticul este de obicei clinic, puține anomalii de acest gen fiind descoperite la investigațiile imagistice. În aceste cazuri radiografia este utilă pentru excluderea modificărilor artrozice avansate, tendinitii calcifiante sau neoplaziilor, iar prin ultrasonografie pot fi evidențiate: tenosinovita bicepsului, restricția mișcărilor și impingementul subacromial secundar retracției capsulare [45].

Conform datelor prezentate de B. Dorward și coaut. (1975), suferințele articulare frecvent se manifestă prin redoarea articulară matinală și eventualele epanșamente de tip degenerativ. Accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor din alte motive în unele cazuri pretează la confuzie cu artrita reumatoidă [81]. Rareori, artropatia este monoarticulară sau erozivă, interesând articulațiile interfalangiene imitând artroză severă [82, 83]. În unele cazuri, în lichidul sinovial al pacientului cu hipotiroidie se evidențiază cristale de pirofosfat de calciu dihidrat, însă asocierea condrocalcinozei și manifestărilor ei acute (pseudoguta) nu este atât de frecventă, în comparație cu hiperparatiroidismul și hemocromatoza [84]. Există dispute asupra naturii întâmplătoare sau nu a asocierii dintre hipotiroidie și condrocalcinoză [81, 85, 86]. Conform D. McCarty (1988), prezența cristalelor de pirofosfat de calciu dihidrat în articulații se asociază, probabil cel mai frecvent hipotiroidiei, și doar apoi hiperparatiroidismului, hemocromatozei, și, respectiv, hipofosfataziei [87]. S-a constatat că în hipotiroidia primară, în comparație cu populația generală, există într-adevăr o creștere atât a frecvenței hiperuricemiei, cât și a gutei [47].

Pentru metabolismul osos hormoni tiroidieni joacă un rol dominant [109]. Există unele dovezi de reducere a turnover-ului osos [92]. Absorbțimetria cu fascicul dual de raze X (DEXA) demonstrează osteopenia sau osteoporoză [8].

După J. Bland și coaut. (1979), în hipotiroidie de obicei se afectează genunchii, articulațiile metacarpofalangiene și interfalangiene proximale (IFP), cât și metatarsofalangiene (MTF), talocrurale (TC) fără prezența sinovitei inflamatorii [91]. Aceste afectări depind de hormonul de stimulare tiroidiană (TSH) în creșterea acidului hialuronic și sinteza de proteoglicani la pacienții cu hipotiroidie [44, 91]. Cele mai multe cazuri de schimbări artropatice în hipotiroidie la adult implică genunchii și mâinile, în timp ce cele de șold și a epifizei capului femural apare mai frecvent la copii [92]. Conform E. Tagoe și coaut. (2013), de obicei în hipotiroidie lipsește sindromul dolor la palparea articulațiilor. Mai frecvent, are loc afectarea simetrică a genunchilor, articulațiilor radiocarpene, articulațiilor mici ale mâinilor (IFP și MCF) și articulațiilor metatarsofalangiene. Numai în unele cazuri a fost descrisă artropatie distructivă

cu localizare în principal în articulațiile interfalangiene proximale și, mai puțin, în articulațiile interfalangiene distale (IFD) [77].

În osteoartroza secundară pacienții prezintă durere de tip “mecanic”, redoare de inactivitate, limitarea mobilității, instabilitate articulară, crepitații și cracmente, evidențiate prin palpare sau audibile. În rezultatul unor cercetări recente s-a constatat că radiografia simplă este cel mai util mijloc imagistic în osteoartroză, atât pentru diagnostic, cât și pentru urmărirea evoluției [93]. Lichidul sinovial este de obicei de tip neinflamator și extrem de vâscos, cu test Ropes negativ (cu nivel crescut de acid hialuronic și uneori cu cristale de pirofosfat de calciu) și celularitate săracă [43, 81].

Durerea articulară la adulții cu hipotiroidie poate dezvălui o necroză osoasă aseptică. H. Rubinstein și M. Brooks (1977), au descris cinci pacienți cu hipotiroidie evaluați pe o perioadă de timp de la 1 până la 16 ani, care au prezentat dureri articulare și care, mai târziu, au fost diagnosticați radiologic și histologic cu necroză osoasă aseptică. Oasele implicate au fost colul femural uni- sau bilateral la trei pacienți și la doi - oasele carpiene (osul semilunar) [94].

O altă formă de manifestare a afectării reumatice în hT este mixidemul pretibial, care se prezintă sub forma unor noduli nedureroși roz sau roșu deschis, de dimensiuni variabile, situați pe suprafața pretibială și care pot avea aspect asemănător eritemului nodos [41].

Conform M. Cruz și coaut. (1966), una din manifestările musculoscheletale la pacienții cu hipotiroidie primară poate fi miopatia musculară (hipotiroidiană) care, simptomele cele mai frecvente raportate de către pacienți sunt: dureri, crampe, rigiditate, fatigabilitate ușoară, și slăbiciune musculară. La examenul fizic poate fi descoperit hipertrofie musculară, slăbiciune musculară proximală, întârzierea fazei de relaxare profundă a tendonului [95]. La momentul examinării inițiale, se observă o creștere a masei musculare a mai multor grupuri de mușchi, inclusiv trapez, deltoid, rectus capitis, și gastrocnemian [96]. Rigiditatea sau slăbiciunea musculară în miopatie sunt difuze [97, 98]. Mialgiile generalizate, atunci când sunt însoțite de punctele trigger dureroase, pot sugera diagnosticul de fibromialgie, dar aceste simptome nespecifice pot prezenta, de asemenea, faza inițială a hipotiroidiei [99, 100]. Durerile musculare și senzația de “înțepenire” a mușchilor sunt frecvente și agravate de expunerea la frig [101].

O tulburare clinică rară de miopatie în hT severă este sindromul Hoffman, care se manifestă prin rigiditate musculară severă, creșterea masei musculare (pseudohipertrofie), slăbiciune musculară variabilă, însoțite de niveluri ridicate ale creatinkinazei (CK) [102]. La pacienții cu miopatie hipotiroidiană, de regulă, sunt crescute valorile enzimelor musculare serice (CK, mioglobina, lactat dehidrogenaza), chiar și la 90% din pacienții asimptomatici [137, 138,

139]. Deși această creștere este de obicei ușoară ($CK < 1000 \text{ UI / L}$), au fost rapoarte cazuri de polimiozită sau rabdomioliză cu elevări dramatice a CK [140, 141]. S-a constatat o corelație între valorile crescute a CK și nivelurile TSH, însă această legătură nu a fost asociată cu gradul de slăbiciune musculară [42, 142]. Deși electromiografia - este mai frecvent normală, totuși prezintă un mijloc de diferențiere a miopatiei hipotiroidiane de alte miopatii. Trasăturile caracteristice includ unde repetitive pozitive, activitate de inserție crescută, și fibrilații [143, 144]. În biopsia musculară, este observată atrofia fibrelor musculare de tip II, cu hipertrofie relativă a fibrelor musculare de tip I. Alte rezultate nespecifice includ creșterea procentuală a fibrelor de tip I, prezența nucleelor internalizate, și structuri asemănătoare celor nucleari [95, 145, 146, 147].

Conform rezultatelor investigațiilor efectuate de I. Pojarov (2011), la pacienții cu hipotiroidie în lipsa tratamentului, sunt detectate dereglări ale metabolismului calciului și anume, tendința de reducere a nivelului de calciu în sânge și excreția lui în urină. Totodată au fost constatate niveluri crescute a parathormonului și 1,25-(OH) $_2$ -vitaminei D3 [133]. Reflexograma ahiliană este alungită (mai mult de 300 ms) în cazul încetinirii reflexelor tendinoase [8, 157].

1.5. Impactul asupra calității vieții pacienților cu afectarea aparatului locomotor pe fondal de hipotiroidie primară

În literatura științifică de specialitate sunt din ce în ce mai frecvente întâlnite publicații direcționate asupra cercetării calității vieții pacienților cu diferite patologii [127]. Studiarea influenței patologiilor somatice asupra calității vieții pacientului este exprimată prin impactul sferelor psiho-emoționale, cognitive și fizice, ce reprezintă o problemă actuală [129, 130, 131]

Afectarea tiroidei se răsfrânge în modul cel mai negativ asupra stării organismului și a calității vieții pacientului [113]. Bolile cronice reprezintă cauza cea mai serioasă a mortalității: 60 % dintre toate decesele de pe glob survin în urma bolilor cronice [115].

Evaluarea calității vieții pacienților este efectuată de obicei în baza unor chestionare validate. Forma prescurtată a chestionarului Medical Outcome Study, ce cuprinde 36 de puncte (SF-36) a fost realizat ca și indicator al stării de sănătate în populația generală. De asemenea, testul poate fi folosit ca rezultat calitativ în practica medicală și în cercetare. Ca un instrument general, SF-36 a fost realizat pentru a fi aplicabil unei varietăți mari de condiții. SF-36 este util pentru a monitoriza pacienți cu condiții patologice unice sau multiple și pentru a compara statusul lor cu cel al populației generale [3]. 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) [131, 132].

Studiul efectuat de P. Saravanan și coaut. (2002), a demonstrat că pacienții care suferă de hipotiroidie, în pofida faptului că se află în stadiul de compensare a bolii, au arătat indici mai scăzuți ai calității vieții, față de lotul de control [148]. Un alt studiu efectuat de T. Morgunova și coaut. (2010), la pacienții cu hT demonstrează la fel că chiar și în stadiu de compensare a bolii în aproape toți parametrii calității vieții sunt inferiori în comparație cu persoanele sănătoase. De asemenea, gradul de severitate al depresiei la acești pacienți este mai mare comparativ cu persoanele sănătoase [128].

Studiul efectuat de A. Mithal și coaut. (2010), în 10 de orașe din India prin intervievarea subiecților și a calității vieții acestora prin administrarea chestionarului SF-36 pe un total de 1950 subiecți (vârsta medie $\pm$ 41,4 11,17 ani de sex feminin 81,2%, de sex masculin 18,8%), au constatat că subiecții cu TSH anormale au avut scoruri semnificativ mai mici pentru limitarea rolului din cauza problemelor emoționale ($P = 0,0278$), și din cauza sănătății fizice ($P = 0.0763$) [117]. Conform altui studiu efectuat de A. Roos și coaut. (2005), calitatea vieții s-a îmbunătățit pentru toate cele 8 scale al chestionarului SF-36 pentru ambele grupuri cercetate al pacienților cu hipotiroidie primară (la cei cu un nivel seric de TSH mai mare de 50 mUI/L și la cei cu un nivel mai mic de 50 mUI/L în evaluarea eficacității tratamentului), peste 24 săptămâni de tratament [190].

Deoarece studii de evaluarea a stării de sănătate a pacienților cu hipotiroidie asociat cu afectarea aparatului locomotor nu sunt descrise, am optat pentru aplicarea chestionarul SF-36 scurt în vederea evaluării globale a stării de sănătate a pacienților cu afectarea aparatului locomotor în hipotiroidia primară, care ia în considerație toate domeniile menționate mai sus. Astfel, ne-am propus să realizăm unele corelații între domeniile implicate în chestionarul SF-36 și clinica afectărilor articulare în hipotiroidie, cu atât mai mult că relația dintre aparatul locomotor și hipotiroidie este în plină discuție în ultimul timp și necesită studii suplimentare, inclusiv cu aprecierea calității vieții acestor pacienți.

Toate cele expuse mai sus prin analiza surselor bibliografice la tema cercetării au permis formularea scopului și obiectivelor studiului.

Astfel, **scopul** propus al cercetării a constatat în 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:

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.

1.6. Concluzii la capitolul 1

1. Hipotiroidismul primar, este o boală foarte răspândită în întreaga lume, incidența globală constituind aproximativ 2 - 6% din populația generală, fiind de circa 8 ori mai înaltă la persoanele de gen feminin în comparație cu cel masculin.
2. Studiile etiopatogenetice în hipotiroidism demonstrează faptul că aparatul locomotor este unul dintre cele mai importante obiective ale hormonului tiroidian.
3. Eterogenitatea manifestărilor afectărilor aparatului locomotor variază la diferiți pacienți cu hipotiroidie primară, însă, luate împreună, datele afișate ale mai multor studii raportează o incidență cumulativă diferită a semnelor și simptomelor. Prin urmare, multitudinea manifestărilor clinice ale bolii este o provocare pentru clinicieni.
4. Afectarea aparatului locomotor în hipotiroidia primară este o patologie răspândită, mai cu seamă în populație aptă de muncă și contribuie la reducerea semnificativă a calității vieții persoanelor afectate. La momentul actual astfel de studii nu există, ceea ce solicită necesitatea realizării lor în contingentul de pacienți cu hipotiroidie, asociată cu afectarea aparatului locomotor.
5. Relația dintre hipotiroidie și bolile reumatice este semnificativă și are o importanță esențială, în diagnosticul și tratamentul pacienților. Cunoașterea spectrului de manifestări clinice extraglandulare (inclusiv manifestările osteoarticulare) este un pas important în perfectarea managementului pacienților cu hT, cât și în realizarea screening-ului populațional.

2. MATERIAL 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, 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.

Etapă 1. La prima etapă a fost calculat numărul necesar de pacienți pentru a fi incluși în studiu. Calculul s-a efectuat cu ajutorul următoarei formule:

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

P_0 - 35.0% ($P_0=0.35$).

P_1 - Proporția pacienților cu hipotiroidie în lotul de cercetare vor fi de 2 ori mai mare ($P_1=0,7$).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.525$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când pragul de semnificație este de 95.0%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1.96$

Z_{β} – valoarea tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 95.0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 1.65$

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

La introducerea datelor în formulă s-a constatat că $n = 59$

Așadar, lotul de cercetare L_1 va include nu mai puțin de 59 de pacienți cu hipotiroidie.

Lotul de control L_0 va include nu mai puțin de 59 persoane sănătoase cu funcția normală a glandei tiroide.

Etapa 2. A fost determinată prezența afectării sistemului osteoarticular la pacienții cu hipotiroidie primară (lotul de bază) și populația sănătoasă (lotul martor) prin aplicarea testelor clinice și paraclinice.

Etapa 3. Evaluarea comparativă a rezultatelor obținute în lotul de bază și lotul martor. Designul studiului este prezentat în figura 2.1.

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. În lotul de bază (pacienți cu hipotiroidie primară) raportul bărbați/femei constituind 8/91, pe când în lotul martor - 6/54. Vârsta medie la momentul cercetării în lotul de bază constituie $46,51 \pm 1,02$, și în lotul martor $46,95 \pm 1,10$ a fost comparabilă ($t=0,28$, $p>0,05$), pe când durata medie de afectare aparatului locomotor în loturile de studiu sa constatat a fi statistic semnificativa ($36,97 \pm 1,65$ și $47,60 \pm 2,42$, $t=2,43$, $p<0,05$). Durata medie a hipotiroidei primare în lotul de bază fiind de $11,14 \pm 0,85$ (Tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. Caracteristica generală a loturilor de studiu

Caracteristicile	Lotul de bază, n=99	Lotul martor, n=60
Bărbați/Femei	8/91	6/54
Vârsta la momentul cercetării, ani ($M \pm m$)	$46,51 \pm 1,02$	$46,95 \pm 1,10$
Vârsta medie de debut a hT, ani ($M \pm m$)	$35,43 \pm 1,34$	-
Durata medie a hT, ani ($M \pm m$)	$11,14 \pm 0,85$	-
Vârsta medie de afectarea aparatului locomotor, ani ($M \pm m$)	$36,97 \pm 1,65$	$47,60 \pm 2,42$

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 de Medicină Interna, Disciplina Reumatologie și Nefrologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” .

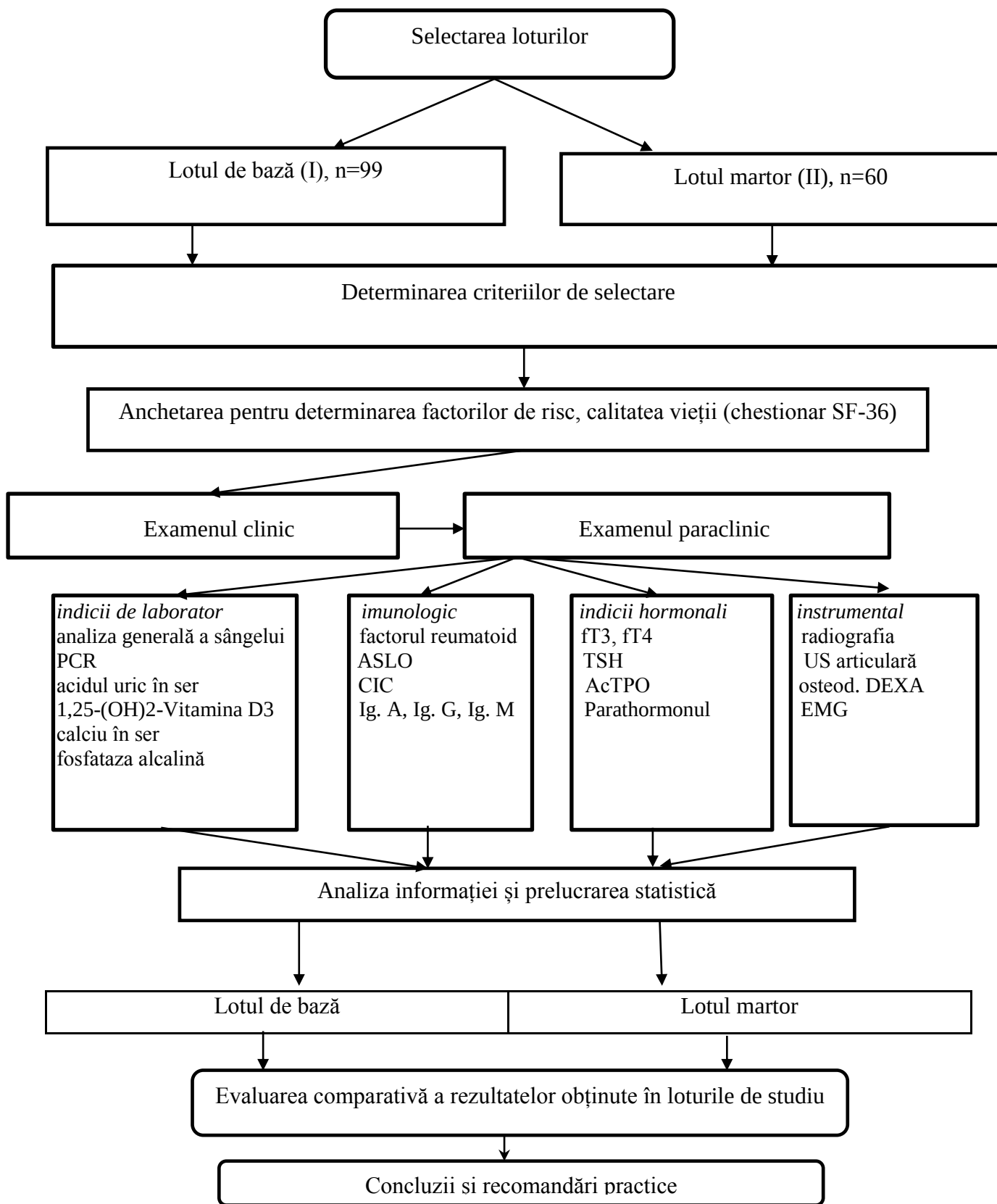


Fig. 2.1. Designul studiului

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 de noi.

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 Indecelui Masei Corporale (IMC) conform recomandărilor OMS [*Global Database on Body Mass Index. World Health Organization, 2006*], 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, $18,6\text{-}24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ - normoponderal, $25\text{-}29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ -preobezitate, $30\text{-}34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ - obezitate gr. I, $35\text{-}39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ - 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) $_2$ -Vitamina D $_3$, calciu în ser, fosfataza alcalină; *indicii imunologici*: factorul reumatoid, ASLO, CIC, Ig. A, G, M; *indicii hormonal*i: hormonii glandei tiroide (fT $_3$, fT $_4$, 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 colorimetrica. Valori de referință 0,150 - 0,420 mmol/L.
- 1,25-(OH)₂ 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 - imunochimica cu detecție prin electrochemiluminiscenta (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 imunochimica 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 μ UI/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 ţesuturilor moi, spaţiu cartilaginos). Avantajul esenţial al radiologiei digitale este reducerea cu 90% a nivelului de radiaţie faţă de radiologia clasică tradiţională şi precizia înaltă a rezultatelor.

- US articulaţiilor afectate a fost efectuată cu ajutorul utilajului Toshiba Xario 200, fiind utilă în detectarea lichidului intraarticular şi a modificărilor de cartilaj, tendoanelor, capsulei, chisturilor sinoviale.
- Osteodensitometria DEXA s-a efectuat cu ajutorul aparatului Stratos DR, investigaţiile fiind efectuate de medicul Elena Buga la IMSP Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie. Interpretarea rezultatelor cercetării DMO sa apreciat folosind scorului T.

Scorul T prezintă numărul de deviaţii standard ale DMO faţă de valoarea de vârf la femeile tinere. Scorul T scade cu pierderea treptată a masei osoase odată cu înaintarea în vârstă.

Pentru a stabili iniţierea tratamentului este necesar de a cunoaşte scorul T. Aprecierea OP (osteoporozei) este stabilită de OMS pentru femeile europene şi se bazează pe determinarea DMO prin scorul T, în orice punct de cercetare.

În conformitate cu recomandările Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (1994). Indicii DMO se consideră în limitele normei la un T-scor -1 deviaţie standard faţă de medie, şi constituie în:

- osteopenie - scorul T de la -1 până la -2,5 deviaţii standard.
- osteoporoză - scorul T -2,5 şi < deviaţie standard.
- osteoporoză severă - scorul T -2,5 şi < şi prezenţa a cel puţin unei fracturi [207].
- EMG se referă la studiul conducerii nervoase şi presupune un examen de stimulo-deteţie a impulsului nervos prin fibrele motorii (conducere motorie) sau prin fibrele senzitive (conducere senzitivă). Investigaţiile au fost efectuate la IMSP Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie de către medicul Liuba Munteanu.

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

- Calitatea vieţii a fost evaluată utilizând chestionarul SF - 36 scurt (Anexa 1). 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 parametrii: 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 (Spinei L., 2012), Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi (Prisacaru V., 2012).

Testele statistice folosite au fost: criteriul t (criteriul Student), ANOVA, indicele χ^2 - Pearson, determinarea riscului relativ. Variabilele categorice au fost prezentate ca număr sau procent, folosindu-se în analiza între grupe testul chi-patrat (χ^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 asociere 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 sa-u efectuat prin procedee tabelare sau grafice.

2.4 Concluzii la capitolul 2

1. Rezumând datele expuse mai sus, putem conchide că lucrarea prezentă este un studiu caz-martor. Subiecții de studiu (lotul de bază) au fost selectați după criterii definite care pe durata studiului n-au fost modificate, iar grupul de comparație (lotul martor) a fost format după aceleași principii, însă din populația generală.
2. A fost elaborat designul studiului. Pentru atingerea scopului și a obiectivelor în conformitate cu criteriile de selecție, au fost determinați parametrii clinici și paraclinici ai pacienților încadrați în studiu, utilizând chestionare internaționale de acumulare de date.
3. În scopul stabilirii diagnosticului, au fost utilizate criterii ACR și EULAR performante, care au permis confirmarea diagnosticului reumatologic la pacienții cu hipotiroidie primară.
4. Analiza și prelucrarea statistic a fost realizată utilizând programele GraphPad Prisma 6.0, Microsoft Office Excel 2010, aplicând funcțiile și modulele acestor programe.

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 la 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 ($t = 7,62$; $p < 0,001$), (Tabelul 3.1, figura 3.1).

Tabelul 3.1. Incidența prin afectări ale aparatului locomotor în hipotiroidia primară

Lotul martor			Lotul de bază		
Total pacienți cu hT	Inclusiv diagnosticați cu afectări ale aparatului locomotor		Total pacienți cu hT	Inclusiv diagnosticați cu afectări ale aparatului locomotor	
	abs.	%		abs.	%
123	27	21,98	99	88	88,89
$t = 7,62$; $p < 0,001$					

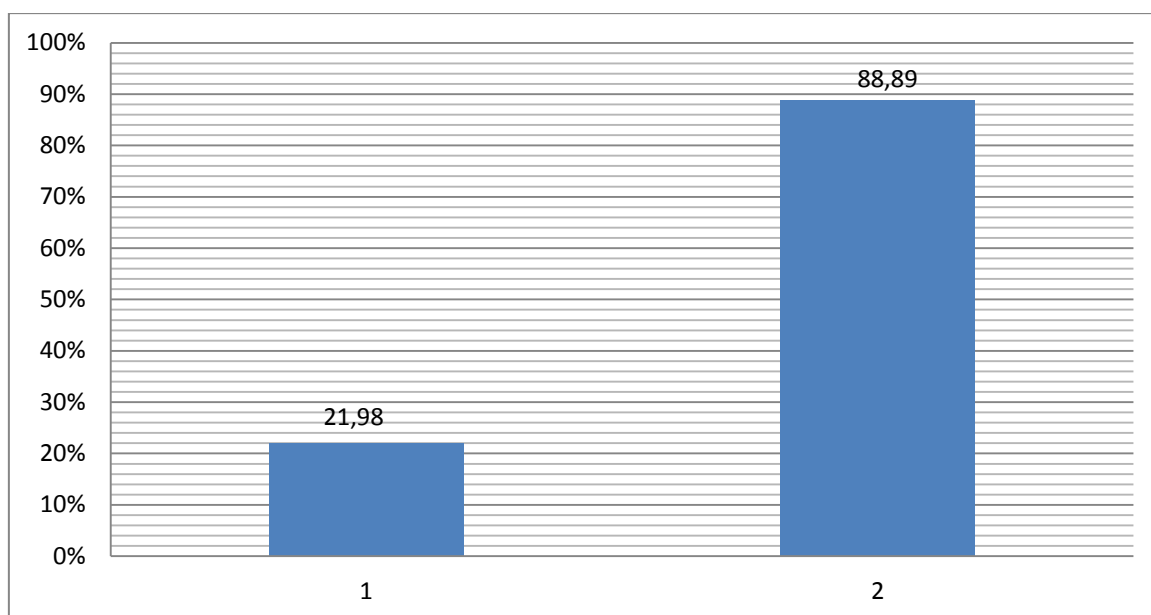


Fig. 3.1. Incidența prin afectări ale aparatului locomotor în loturile de studii: 1 - lotul martor, 2 - lotul de bază

Tabelul 3.2. 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			

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 3.2, figura 3.2).

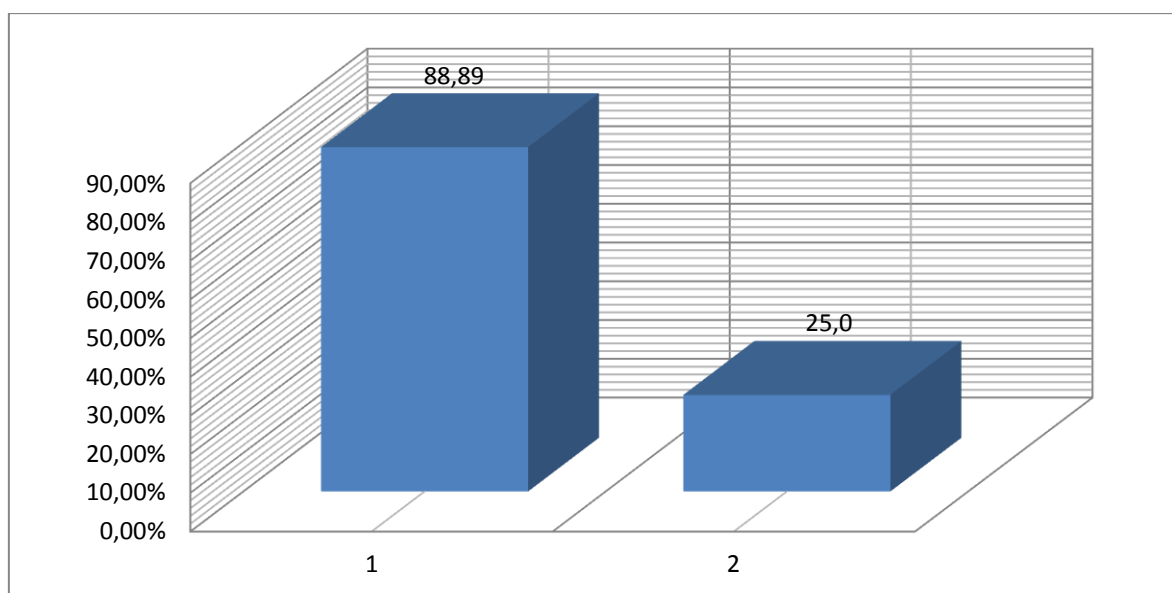


Fig. 3.2. Ponderea pacienților cu afectări ale aparatului locomotor în rândul pacienților cu hipotiroidie primară (1) și populația generală (2) lotul martor

Analiza morbidității prin hipotiroidia primară conform distribuției în funcție de gen (tabelul 3.3), a constatat o diferență semnificativă, evidențiind o prevalare netă a ponderii sexului feminin - 182,98% diferența fiind statistic semnificativă în comparație cu cel masculin - 17,02% ($t = 13,41$; $p < 0,001$). Această legitate a fost constatată atât pentru lotul retrospectiv - 91,06% femei în raport cu 8,94% bărbați ($t = 8,72$; $p < 0,001$), cât și în lotul de studiu prospectiv, respectiv -91,92% femei în raport cu - 8,08% bărbați ($t = 7,84$; $p < 0,001$) (figura 3.3), ceea ce confirmă o dată în plus datele din literatura de specialitate, că hipotiroidia se întâlnește mai frecvent la persoanele de gen feminin [3, 8, 10, 11,123].

Tabelul 3.3. Distribuția pacienților cu hipotiroidie primară în funcție de gen

Lotul de studiu retrospectiv				Lotul de studiu prospectiv				Total			
Femei		Bărbați		Femei		Bărbați		Femei		Bărbați	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
112	91,06	11	8,94	91	91,92	8	8,08	203	182,98	19	17,02
Total 123 (100%)				Total 99 (100%)				t = 13,41; p < 0,001			
t = 8,72; p < 0,001				t = 7,84; p < 0,001							

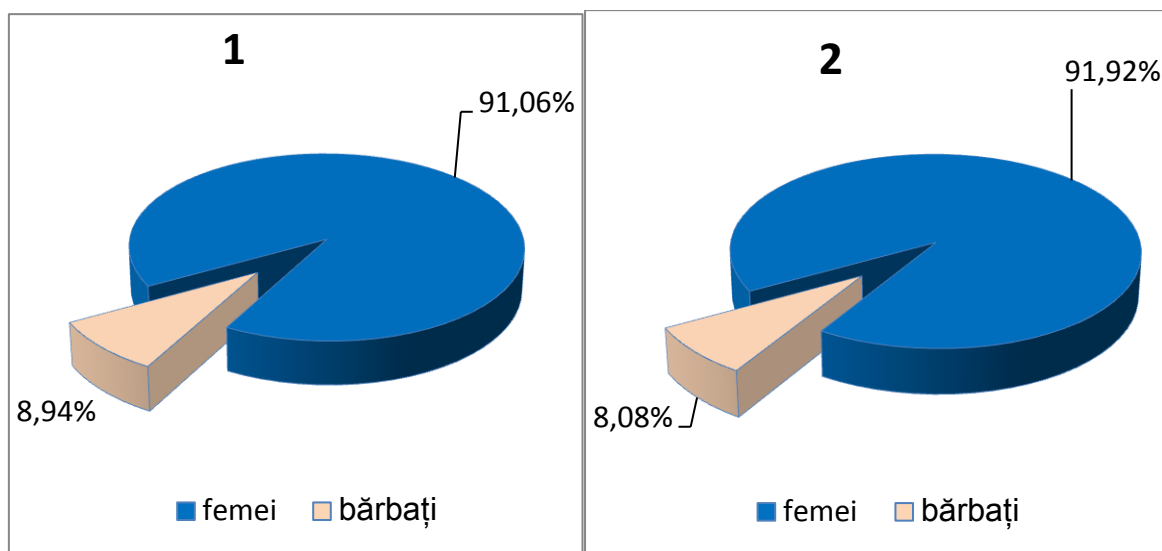


Fig. 3.3. Distribuția pacienților cu hipotiroidie primară în funcție de gen în loturile de studiu: retrospectiv (1) și prospectiv (2)

În rezultatul analizei distribuției pacienților cu hipotiroidie primară, conform categoriilor de vârstă (Tabelul 3.4), 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 (figura 3.4), ceea ce coincide cu datele din literatura de specialitate [3, 11, 110, 28].

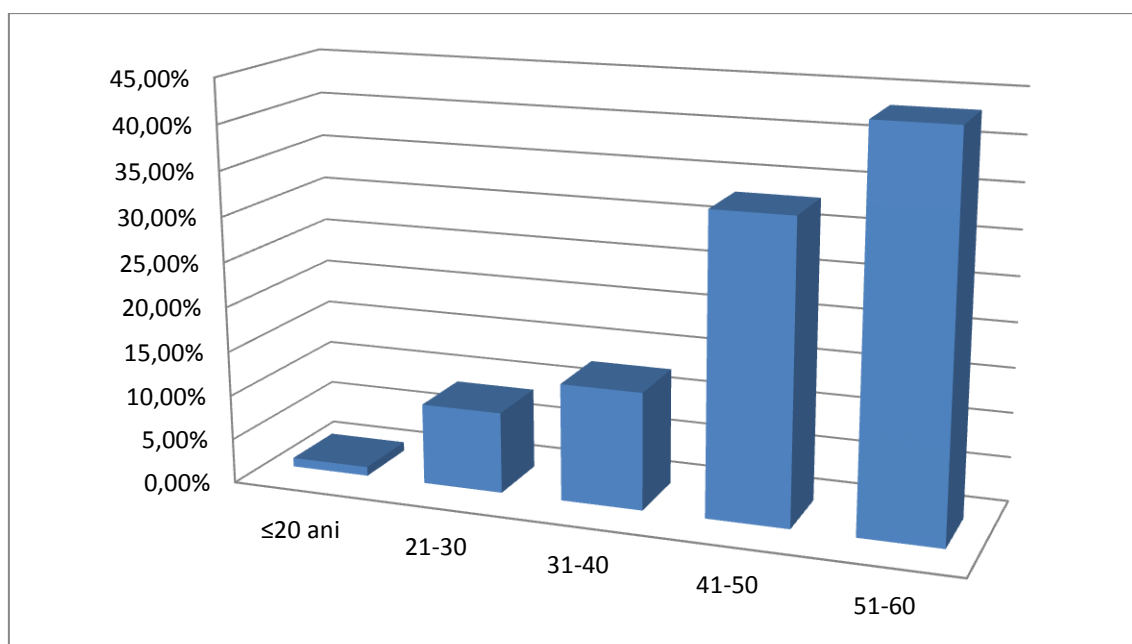


Fig. 3.4. Distribuția pacienților cu hipotiroidie primară conform grupelor de vârstă

Tabelul 3.4. Distribuția pacienților cu hipotiroidie primară după vârstă

Indice	Vârsta pacienților					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 (Tabelul 3.5). 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 3.5). Totodată, sa constatat faptul că la pacienții cu poliartralgii, ce constituie 57,96% acuzele sunt permanente.

Tabelul 3.5. Polimorfismul și frecvența acuzelor din partea aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară (n = 88)

Nr. d/o	Polimorfismul acuzelor	Pacienții cu acuze	
		Absolut	%
1.	Poliartalgii	88	100,00
2.	Lipsa de îndemânare recentă a mișcărilor fine ale mâinii	53	60,23
3.	Miopatia francă	35	39,77
4.	Pseudohipertrofie musculară	13	14,77
5.	Dureri și parestezii degetelor mâinii	54	61,36
6.	Dureri și parestezii în talpa piciorului	14	15,91
7.	Crampe musculare	70	79,55
8.	Mobilitate articulară limitată	14	15,91
9.	Blocarea temporară a degetului	28	31,82
10.	Dureri de spate	84	95,45
11.	Redoare matinală	81	92,05
12.	Crepitații	74	84,10
13.	Cianoza digitală	44	50,00
14.	Tumefiere articulară	79	89,77
15.	Entezopatii	35	39,77

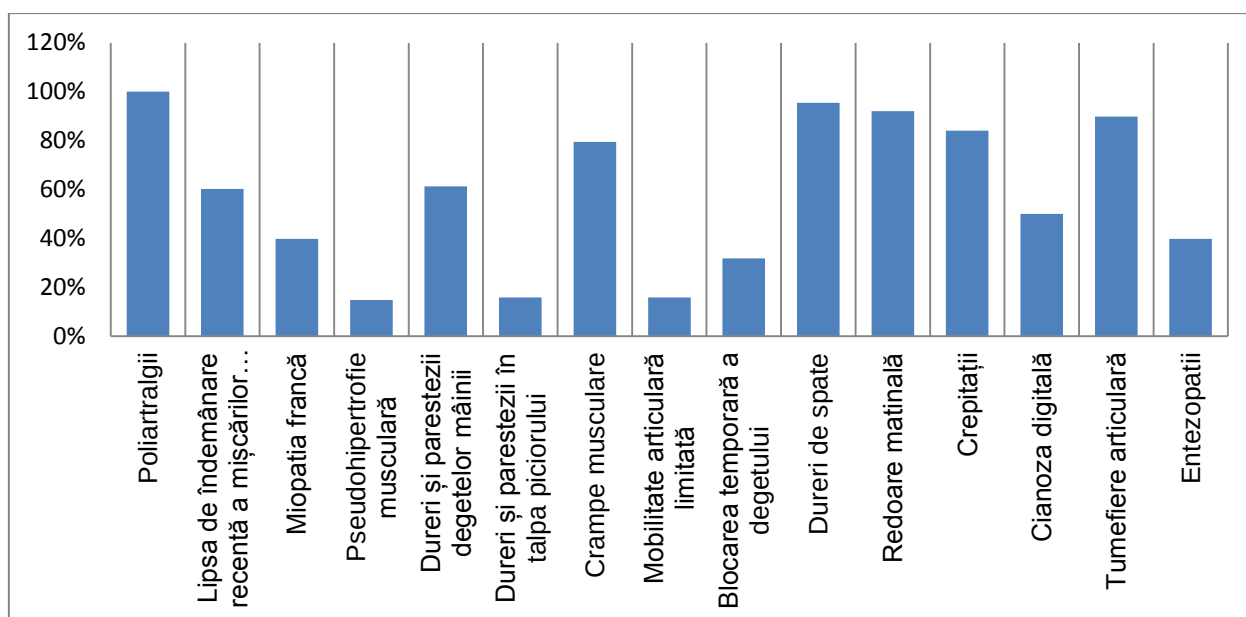


Fig. 3.5. Ponderea diferitor acuze a pacienților cu hipotiroidie primară privitor la suferințele din partea aparatului locomotor

Mai frecvent bolnavii cu hipotiroidie asociată cu afectarea aparatului locomotor au prezentat acuze la poliartralgii în articulația genunchiului (80,68%), urmată de articulația talocrurală (56,82%), IFP ale mâinii și radio - carpiană (câte 47,73%), umărului (43,18%), mici ale mâinii (40,91%), cotului (38,64%), sacroiliacă (34,10%) și mici ale picioarelor (26,14%). Mult mai rar, la asemenea pacienți au fost observate acuze la artralgii în regiunea policelui, halucelui, coxofemurală și IFD ale mâinii (tabelul 3.6, figura 3.6). La majoritatea pacienților cu hipotiroidie, afectările aparatului locomotor prin artralgie s-au dovedit a fi bilaterale (77,86%) și numai în 22,13% - unilaterale (Figura 3.7).

De exemplu: articulațiile genunchiului, s-au dovedit a fi afectate de artralgie unilateral în 15,49% cazuri și bilateral în 84,51% de cazuri, articulația umărului, respectiv, în 36,84% și 63,16% cazuri, articulația cotului - în 44,12% și 55,88% cazuri, articulația talocrurală - în 22,0% și 78,0% cazuri, articulațiile mici ale mâinilor - în 8,33% și 91,67% cazuri, articulația policelui - în 20,0% și 80,0% cazuri, articulațiile interfalangiene proximale ale mâinilor - în 9,52% și 90,48% de cazuri, articulațiile interfalangiene distale ale mâinilor - în 0,0% și 100,0% cazuri bilateral, articulația radio - carpiană - în 9,52% și 90,48% cazuri, articulația coxo - femurală - în 44,44% și 55,56% cazuri, articulațiile mici ale picioarelor - în 21,74% și 78,26% cazuri, articulația halucelui - în 33,33% și 66,67% cazuri, articulația sacroiliacă - în 43,33% și 56,67% cazuri (Tabelul 3.6, figura 3.6).

Tabelul 3.6. Distribuția afectărilor articulare în dependența de localizare, lotul de bază (n = 88)

Nr. d/o	Articulația implicată	Pacienți cu acuze		Inclusiv			
				Unilateral		Bilateral	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
1.	Genunchiul	71	80,68	11	15,49	60	84,51
2.	Umărul	38	43,18	14	36,84	24	63,16
3.	Cotul	34	38,64	15	44,12	19	55,88
4.	Talocrurală	50	56,82	11	22,0	39	78,0
5.	Mici ale mâinii	36	40,91	3	8,33	33	91,67
6.	Policelui	5	5,68	1	20,0	4	80,0
7.	IFP ale mâinii	42	47,73	4	9,52	38	90,48
8.	IFD ale mâinii	7	7,95	0	0,0	7	100,0
9.	Radio - carpiană	42	47,73	4	9,52	38	90,48
10.	Coxo - femurală	9	10,23	4	44,44	5	55,56
11.	Mici ale piciorului	23	26,14	5	21,74	18	78,26
12.	Halucelui	6	6,82	2	33,33	4	66,67
13.	Sacroiliacă	30	34,10	13	43,33	17	56,67
Total		393	100,0	87	22,13	306	77,86

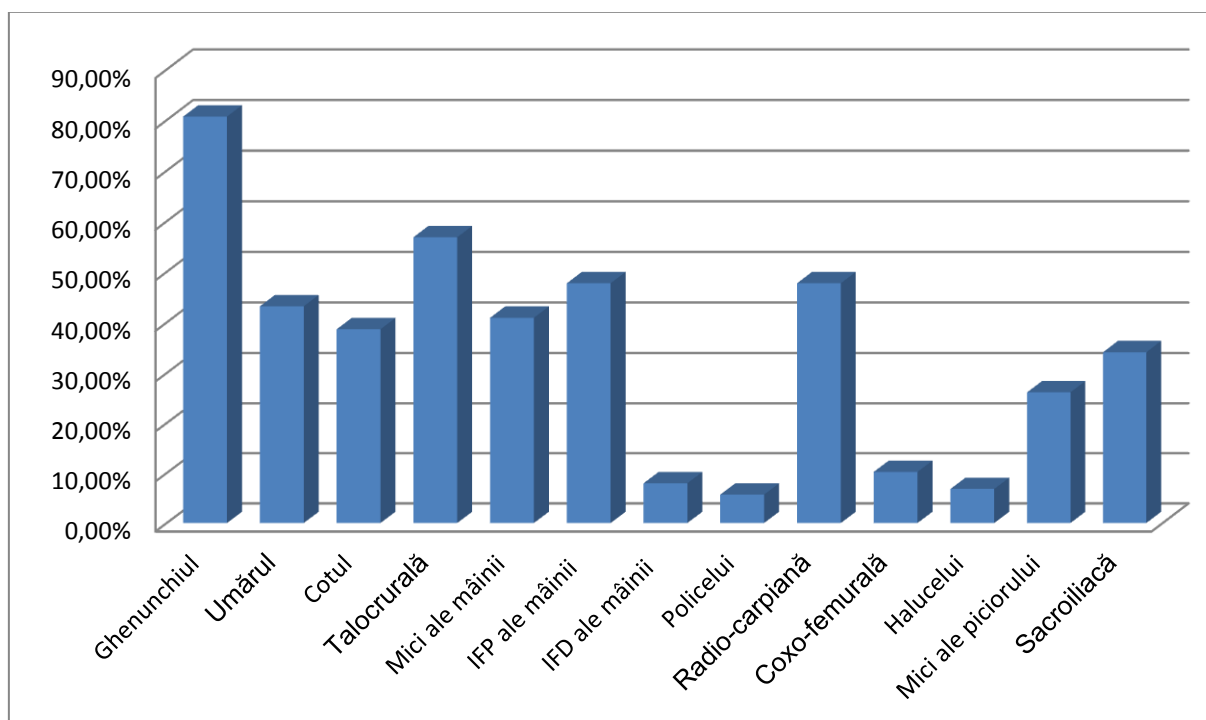


Fig. 3.6. Frecvența afectărilor prin durere în funcție de de articulație, la pacienții cu hipotiroidie (lotul de bază - n=88)

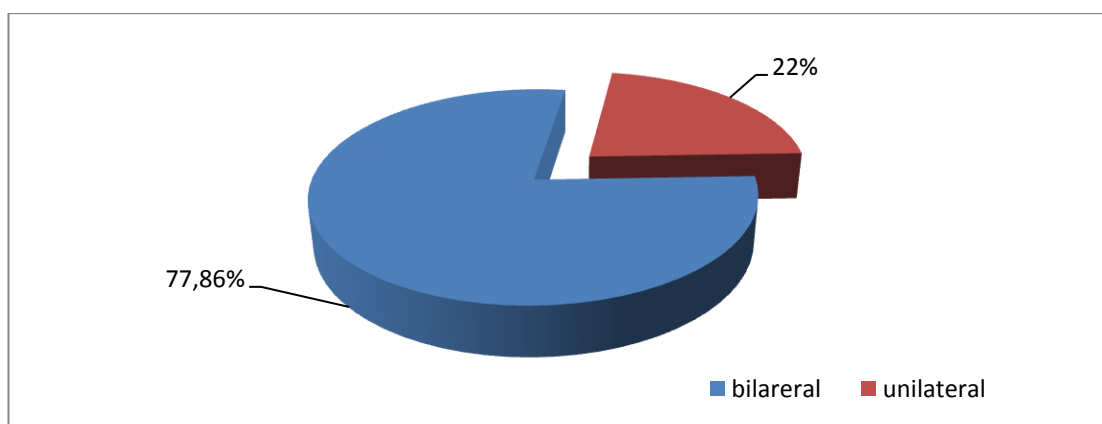


Fig. 3.7. Ponderea afectărilor bilaterale și unilaterale ale aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară

În ceea ce privește implicarea prin durere a articulațiilor intervertebrale s-a constatat predominarea lor în următoarele regiuni: cervicală - 13,10%, toracală - 3,58% și lombară - la 32,14% din pacienți. Regiunea sacrală nu a fost afectată. Asocieri dintre implicarea articulațiilor intervertebrale toate trei regiuni cervicală, toracală și lombară s-au constatat - la 4,76% cazuri, în două regiuni - toracală și lombară - la 16,67%, și cervicală și lombară - la 20,24% și cervicală și toracală - la 9,52% din pacienții cu dureri în articulațiile intervertebrale (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Frecvența și tipurile de implicări ale articulațiilor intervertebrale la pacienții cu hipotiroidie primară (n = 88)

Articulațiile intervertebrale - regiunea	Abs.	%
Cervicală (C)	11	13,10
Toracală (T)	3	3,58
Lombară (L)	27	32,14
sacrală	0	0,0
C - T - L	4	4,76
T - L	14	16,67
C - L	17	20,24
C - T	8	9,52

Din numărul total de pacienți care au prezentat acuze la crepitații, cea mai frecventă implicare s-a constatat în articulația genunchiului - 78,41%, inclusiv unilateral în 11,59% cazuri

și bilateral în - 88,41% de cazuri. În articulația umărului, respectiv , 33,33% și 66,67%, articulația cotului - 11,11% și 88,89%. Implicare numai bilaterală prin crepitații s-a constatat în articulația talocrurală, articulațiile mici ale mâinilor, articulația radio - carpiană și articulația coxo - femurală - în 100,0% cazuri. Implicarea bilaterală, deși în cazuri unice s-a constatat și în articulațiile interfalangiene proximale și distale ale mâinilor, și în articulațiile mici ale picioarelor. Nu s-a constatat cazuri de implicare prin crepitație în articulației halucelui și policelui. Așadar, crepitațiile, ca manifestare a afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie, de regulă au fost bilaterale 90,60% (Tabel 3.8, figura 3.7).

Tabelul 3.8. Spectrul de implicarea prin crepitație în dependență de localizarea articulară, n = 88

Localizarea crepitațiilor - articulația implicată	Numărul de pacienți ce au manifestat crepitații		Inclusiv			
			Unilateral		Bilateral	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Genunchiul	69	78,41	8	11,59	61	88,41
Umărul	6	6,82	2	33,33	4	66,67
Cotul	9	10,23	1	11,11	8	88,89
Talocrurală	18	20,45	0	0,0	18	100,0
Mici ale mâinii	3	3,41	0	0,0	3	100,0
Radio - carpiană	6	6,82	0	0,0	6	100,0
Coxo - femurală	3	3,41	0	0,0	3	100,0
IFP ale mâinii	1	1,14	0	0,0	1	100,0
IFD ale mâinii	1	1,14	0	0,0	1	100,0
Mici ale piciorului	1	1,14	0	0,0	1	100,0
Halucelui	0,0	100	0	0,0	0	0,0
Policelui	0,0	100	0	0,0	0	0,0
Total	117	100,0	11	9,40	106	90,60

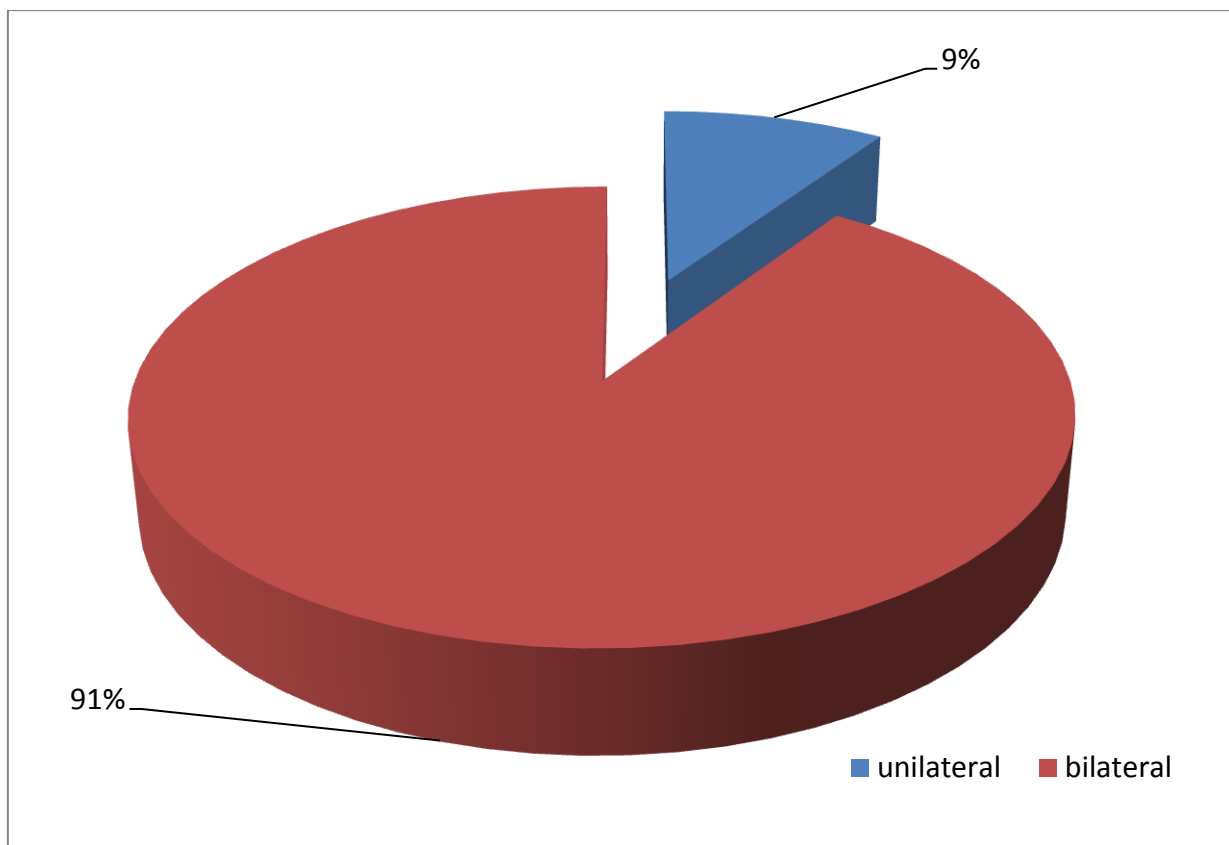


Fig. 3.7. Ponderea fenomenului unilateral și bilateral al crepitațiilor în articulațiile afectate la pacienții cu hipotiroidie

În rezultatul studierii tipurilor, de afectări ale aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară s-a 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 stenozantă 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 s-a 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 stenozantă a degetelor (20,00%), osteoporoza și osteopenia - câte 13,33%, capsulita adezivă și boala Dupuytren - câte 6,67% (Tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. 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 stenozantă a degetelor	0	0,00	28	31,82	3	20,00

Reișind 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 s-a constatat diagnosticul de necroză aseptică de cap femural.

În rezultatul evaluării istoricului bolii s-a 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 s-a 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 relevată statistic ca fiind nesemnificativă,

comparativ cu debutul poliarticular: $p < 0,05$ (tabel 3.10, figura 3.8). Totodată, s-a constatat, că debutul bolii la 9 (10,23%) de pacienți a fost acut, iar la 79 (89,77%) pacienți debutul bolii a fost insidios. Fără o adresare prealabilă anterior la medicul reumatolog din cei 88 de pacienți 37 participanți în studiu au menționat administrarea nesistematică a antiinflamatoarelor nesteroidiene și doar 3 pacienți - administrare sistematică pentru cuparea sindromului articular.

Tabelul 3.10. Indicele clinic sumar în dependență de numărul articulațiilor implicate la debutul bolii

Indice	Monoarticular	Oligoarticular	Poliarticular	Total
Abs. (%)	37 (42,05%)	39 (44,32%)	12 (13,64%)	88 (100%)
Testul statistic t	$t = 0,20, p > 0,05$			
	Monoarticular vs Poliarticular $t = 2,16, p < 0,05$ Oligoarticular vs Poliarticular $t = 2,35, p < 0,05$			

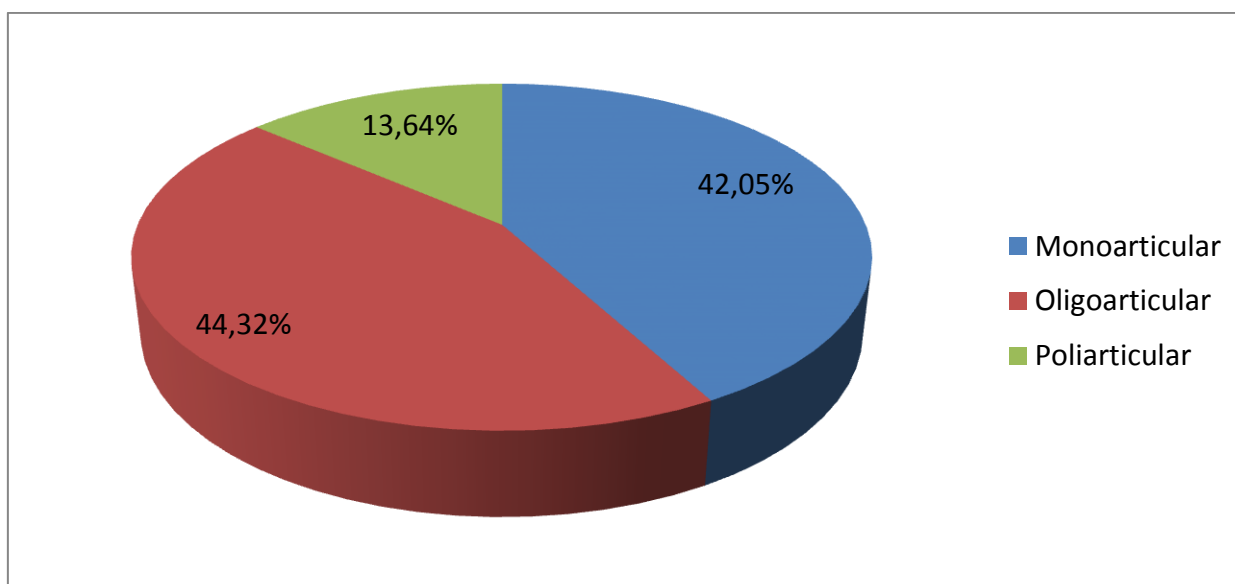


Fig. 3.8. Ponderea afectărilor monoarticulare, oligoarticulare și poliarticulare la pacienții cu hipotiroidie primară ($n = 88$)

În rezultatul studiului în lotul de bază s-a constatat că la debutul bolii reumatice afectările aparatului locomotor în dependență de localizarea articulară implicată pot fi atât unilaterale, cât și bilaterale. Articulațiile genunchiului de exemplu s-au dovedit a fi afectate de artralgie unilateral în 48,84% cazuri și bilateral în 51,16% de cazuri; respectiv, articulația umărului - în

66,67% și 33,33% cazuri, articulația cotului - în 50,0% și 50,0% cazuri, articulația talocrurală - în 20,0% și 80,0% de cazuri, articulațiile mici ale mâinilor - în 0,0% și 100% de cazuri, articulația policelui - în 0,0% și 0,0% de cazuri, articulațiile interfalangiene proximale ale mâinilor - în 15,38% și 84,62% cazuri, articulațiile interfalangiene distale ale mâinilor - în 0% și 100,0% cazuri, articulația radio - carpiană - în 15,38% și 84,62% cazuri, articulația coxo - femurală - în 50,0% și 50,0% cazuri, articulațiile mici ale picioarelor - în 50,0% și 50,0% cazuri, articulația sacroiliacă - în 40,0% și 60,0% cazuri, articulațiilor intervertebrale - în 4,0% și 96,0% cazuri (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. Afectarea articulară în dependență de localizare în lotul de bază la debutul bolii

Articulația implicată	Total		Unilateral		Bilateral	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Genunchiul	43	48,86	21	48,84	22	51,16
Umărul	6	6,82	4	66,67	2	33,33
Cotul	4	4,55	2	50,0	2	50,0
Talocrurală	10	11,37	2	20,0	8	80,0
Mici ale mâinii	12	13,64	0	0,0	12	100,0
Radio-carpiană	13	14,77	2	15,38	11	84,62
Coxo-femurală	2	2,28	1	50,0	1	50,0
IFP ale mâinii	13	14,77	2	15,38	11	84,62
IFD ale mâinii	1	1,14	0	0,0	1	100,0
Mici ale piciorului	4	4,54	2	50,0	2	50,0
Halucelui	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Policelui	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Sacroiliacă	5	5,68	2	40,0	3	60,0
Intervertebrală	25	28,41	1	4,0	24	96,0

În rezultatul studiului s-a mai constatat că afectarea articulațiilor intervertebrale debutează cu regiunea lombară - în 64,0%, urmată de regiunea cervicală - în 20,0% cazuri și regiunea toracală - în 8,0% cazuri, regiunea sacrală 4,0%. Sau observat asocieri dintre regiuni cervicală și toracală în 4,0% cazuri (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Frecvența afectării articulațiilor intervertebrale la pacienții cu hipotiroidie primară la debutul bolii (n = 88)

Articulațiile intervertebrale regiunea	Abs.	%
Cervicală (C)	5	20,0
Toracală (T)	2	8,0
Lombară (L)	16	64,0
sacrală	1	4,0
C - T	1	4,0
Total	25	28,41

Intensitatea durerii în loturile de studiu conform scalei vizuale analogice pentru evaluarea durerii articulare a constituit $6,13 \pm 0,21$ - în lotul de bază și $4,47 \pm 0,28$ - în lotul martor, diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,001$), ceea ce ne confirmă faptul ca în hipotiroidia primară intensitatea sindromului articular este mai elevat în comparație cu populația generală care prezintă afectarea aparatului locomotor în absența prezenței hipotiroidiei primare. În acelaș timp prezintă interes și numărul de articulații tumefiate în lotul de bază unde sa constatat valori medii de $3,22 \pm 0,26$, comparativ cu lotul martor - $1,93 \pm 0,28$ ($p < 0,05$).

Nu s-a constatat diferență statistic semnificativă la evaluarea numărul de articulații dureroase care în lotul de bază au acumulat valori medii de $7,03 \pm 0,42$, comparativ cu lotul martor - $7,53 \pm 0,62$ ($p > 0,05$) și numărul de articulații cu sinovită - $0,49 \pm 1,14$, comparativ cu - $0,53 \pm 0,17$ ($p > 0,05$) (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Repartiția valorilor indicilor de inflamație, durere, sinovită în loturile de studiu

Indice	Lotul de bază (M±m) n = 88	Lotul martor (M±m) n = 15	p
SVA	$6,13 \pm 0,21$	$4,47 \pm 0,28$	$p < 0,001$
NAT	$3,22 \pm 0,26$	$1,93 \pm 0,28$	$p < 0,05$
NAD	$7,03 \pm 0,42$	$7,53 \pm 0,62$	$p > 0,05$
NA cu sinovită	$0,49 \pm 1,14$	$0,53 \pm 0,17$	$p > 0,05$

După rangul de suferințe reumatismale în lotul de bază pe locul I sa clasat - osteoartrita, locul II - fenomenul Raynaud secundar, locul III - artrită inflamatorie, locul IV - capsulită adezivă, locul V - sindromul de tunel carpian, locul VI - tenosinovita stenozantă a degetelor, locul VII - osteopenia, locul VIII - boala Dupuytren, locul IX - sindromul de tunel tarsian, locul X - osteoporoza. În total au fost constatate 300 de diagnostice, ceea ce revine unui pacient 3,41% (Tabelul 3.14).

Tabelul 3.14. Spectrul suferințelor reumatismale după rangul ocupat în lotul de bază

Nr. d/o	Diagnosticul	Lotul de bază (n = 88)		Rangul
		Abs.	%	
1.	Osteoartrită	75	85,23	I
2.	Fenomenul Raynaud secundar	44	50,00	II
3.	Artrită inflamatorie	38	43,18	III
4.	Capsulită adezivă	37	42,05	IV
5.	Sindrom de tunel carpian	35	39,77	V
6.	Tenosinovita stenozantă a degetelor	28	31,82	VI
7.	Osteopenie	21	23,86	VII
8.	Boala Dupuytren	8	9,10	VIII
9.	Sindrom de tunel tarsian	8	9,09	IX
10.	Osteoporoză	6	6,82	X
Total		300:88	3,41:1	

În rezultatul studiului s-a 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 3.10). La pacienții cu hipotiroidie au fost constatate alterări ale aparatului locomotor de la 2 până la 7, inclusiv: 2 afectări - în 21,59% cazuri, 3 afectări 21,59% cazuri, 4 afectări - 25,0% cazuri, 5 afectări - 13,64% cazuri, 6 afectări 4,55% cazuri și 7 afectări - în 3,41% cazuri. În comparație cu lotul de bază, în lotul martor (populația generală) au fost depistate alterări numai din 2 - 4 asocieri, inclusiv: 33,33%, 13,33%, și 6,67% (Tabelul 3.15, figura 3.11).

Tabelul 3.15. Afectări ale aparatului locomotor singulare și în asociere la pacienții cu hipotiroidie primară (lotul de bază) și populația generală (lotul martor)

Afectări	Lotul de bază		Lotul martor	
	abs.	%	abs.	%
1 afectare	9	10,23	7	46,67
2 afectări	19	21,59	5	33,33
3 afectări	19	21,59	2	13,33
4 afectări	22	25,0	1	6,67
5 afectări	12	13,64	0	0,0
6 afectări	4	4,55	0	0,0
7 afectări	3	3,41	0	0,0
Total	88	100%	15	100%

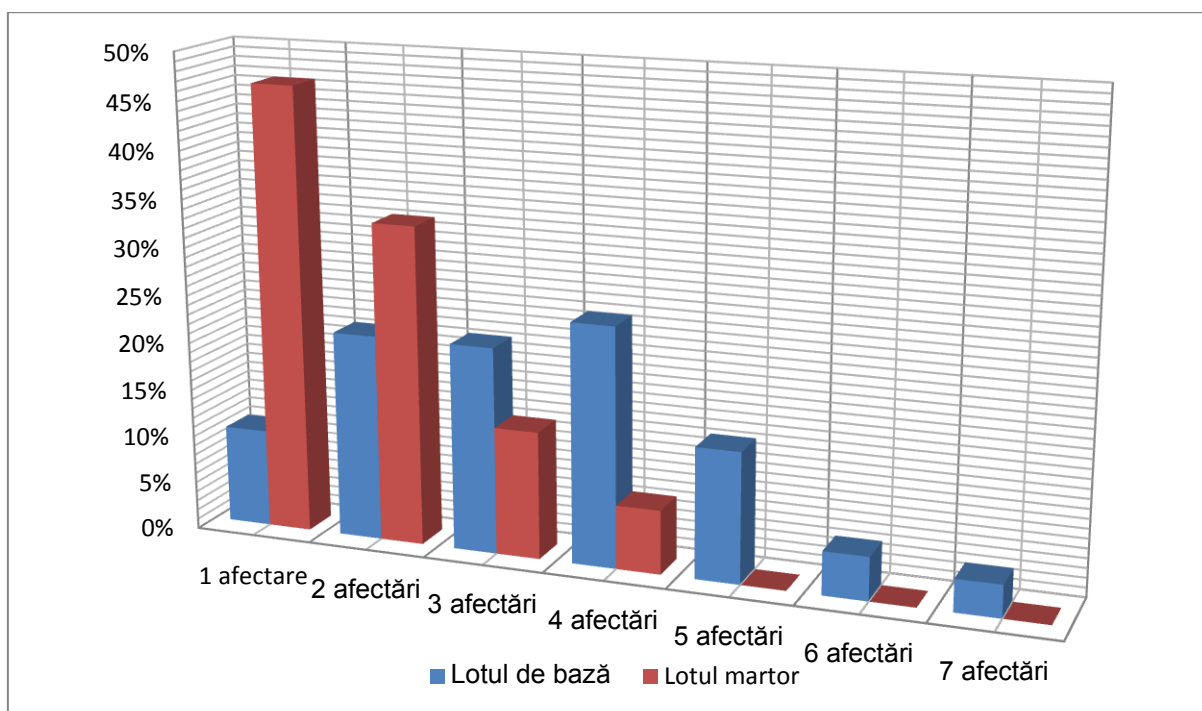


Fig. 3.10. Incidența afectărilor singulare și în asociere ale aparatului locomotor în loturile de studiu

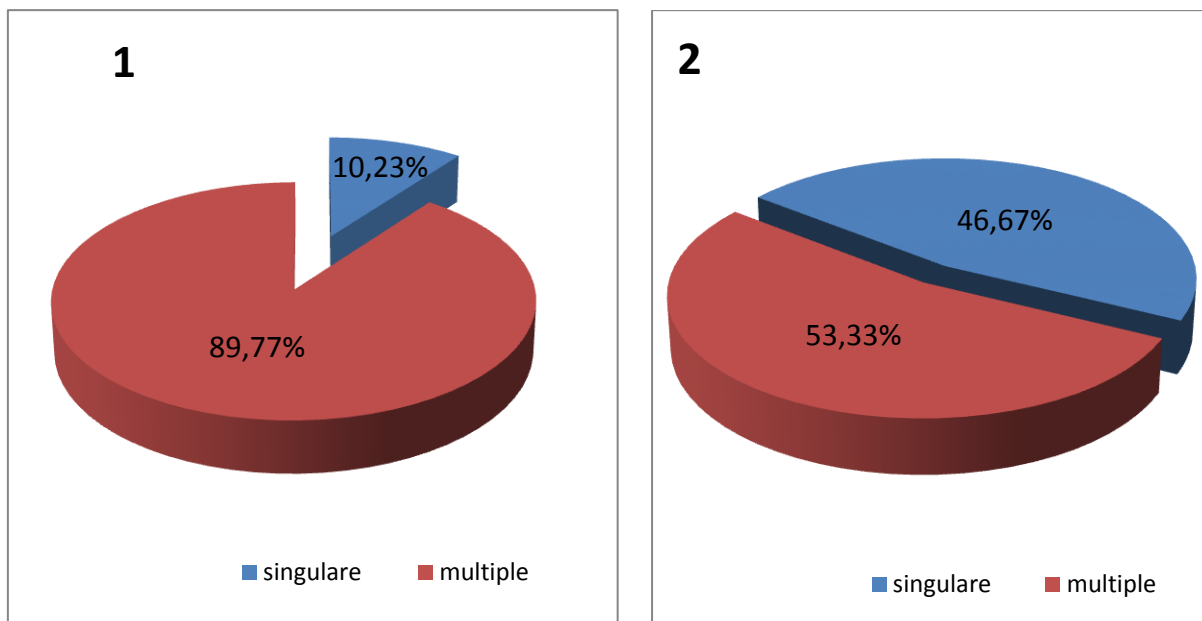


Fig. 3.11. Ponderea afectărilor singulare și în asociere a aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie (1) și populația generală (2)

În rezultatul analizei manifestărilor clinice (poliartralгии de tip mecanic sau inflamator, redoare matinală, dorsolombalgii, blocarea în flexie a degetelor, parestezii în primele trei degete, crepitații, epizoade de vasospasm a degetelor, entezopatii, psoriazis, testul Tinel/Phalen, îngroșarea aponevrozei palmare, dureri la rotația umărului) depistate în cazul afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară (lotul de bază), în dependență de tipul diagnosticului (Tabelul 3.16) s-a constatat: în osteoartrroză semnele clinice s-au manifestat preponderent prin - poliartralгии de tip mecanic - în 100,0% cazuri, redoare matinală (< 30 min) și dorsolombalgii - în 96,0% cazuri fiecare și prin crepitații - în 85,33% cazuri. În artrita inflamatorie - au fost constatate de asemenea poliartralгии însă de tip inflamator - în 100,0% cazuri, dorsolombalgii - 97,36% cazuri, redoare matinală (30 - 60 sau > 60 min) - în 89,19% cazuri, entezopatii - în 63,20% cazuri, ceea ce denotă faptul importanței specificării tipului de poliartralgie și a duratei redorii matinale în aprecierea diagnosticului de osteoartrită sau artrită inflamatorie în hipotiroidia primară. Pentru osteoporoză, din semnele clinice cu impact diagnostic important s-a dovedit a fi dorsolombalgiile - în 100,0% cazuri. Pentru diagnosticul de osteopenie: specifice s-au dovedit a fi dorsolombalgiile, constatate în 90,48% cazuri. Pentru fenomenul Raynaud specific sa dovedit a fi epizoade de vasospasm a degetelor - în 100,0% cazuri. În boala Dupuytren semnul clinic caracteristic este îngroșarea aponevrozei palmare, constatată în 100,0% cazuri. În STC și STT o importanță diagnostică deosebită prezintă paresteziile în primele trei degete ale mâinilor (STC) sau picioarelor (STT), poliartralgiile de tip inflamator și testul Tinel/Phalen, constatate - la 100% din pacienții cu hipotiroidie primară

asociată cu STC sau STT. În tenosinovita stenozantă preponderent au fost determinate poliartralgiiile de tip inflamator - în 71,43% cazuri și blocarea în flexie a degetelor - în 100,0% cazuri. În rezultatul putem constata faptul că frecvența și tipurile de manifestări clinice sunt diverse, evidențiate prin procentajul majorat de semne modificate, și au importanță majoră în diagnosticarea diferențială a tipurilor alterărilor reumatice la pacienții cu hipotiroidie primară, ce necesită a fi cunoscute nu numai de medicul reumatolog dar și de medicii endocrinologi și medicii de familie în constatarea asocierii afectărilor aparatului locomotor, la pacienții cu hipotiroidie primară.

Tabelul 3.16. Frecvența și tipurile de manifestări clinice în afectările aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară (lotul de bază)

Diagnosticul	Tipurile de manifestări clinice: nr. abs. rezultate clinice modificate / nr. abs. total pacienți investigați (%)												
	poliartralгии		redoare matinală	dorsolombalgii	blocarea în flexie a degetelor	parestezii primele 3 degete	crepitații	epizode de vasospasm a degetelor	entezopatii	psoriazis	testul Tinel / Phalen	îngroșarea aponevrozei palmare	dureri la rotația umărului
	mecanic	inflamator											
Osteoartrita	75/75 (100,0)	-	72/75 (96,0)	72/75 (96,0)	-	-	64/75 (85,33)	-	4/75 (5,33)	-	-	-	-
Artrita inflamatorie	-	38/38 (100,0)	33/37 (89,19)	37/38 (97,36)	-	-	10/38 (26,32)	-	24/38 (63,20)	4/38 (10,53)	-	-	-
Osteoporoză	-	-	-	6/6 (100,0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Osteopenie	-	-	-	19/21 (90,48)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fenomenul Raynaud	-	-	-	-	-	-	-	44/44 (100,0)	-	-	-	-	-
Capsulită adezivă	-	37/37 (100,0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	37/37 (100,0)
Boala Dupuytren	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8/8 (100,0)	-
STC	-	35/35 (100,0)	-	-	-	35/35 (100,0)	-	-	-	-	35/35 (100,0)	-	-
STT	-	8/8 (100,0)	-	-	-	8/8 (100,0)	-	-	-	-	8/8 (100,0)	-	-
Tenosinovita stenozantă	-	20/28 (71,43)	-	-	28/28 (100,0)	-	-	-	-	-	-	-	-

Concluzii

Hipotiroidia primară este o boală complexă, evedențiind o prevalență netă a ponderii sexului feminin (91,92%), ceea ce confirmă o dată în plus datele din literatura de specialitate. Incidența reală a afectărilor aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară (88,89%) este mult mai înaltă în comparație cu cea înregistrată oficial (21,98%), diferența fiind statistic semnificativă ($t = 7,62$; $p < 0,001$). Caracterul polimorf în afectările aparatului locomotor cât și frecvența acuzelor atât la debut cât și pe parcursul evoluției hipotiroidiei - impune minuțiozitate în efectuarea și confirmarea diagnosticului corect prin alterări reumatice la acești pacienți. Reieșind din studiile efectuate afectările aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară predomină în asocieri (89,77%), ceea ce demonstrează riscul înalt de dezvoltare a acestei patologii secundare și necesitatea constatării lor pentru un tratament eficient.

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

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. Întru confirmarea diagnosticului în alterările aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară (lotul de bază) au fost determinați următorii indici de laborator: VSH, acidul uric, PCR, $1,25 - (OH)_2$ - Vitamina D₃, Ca, fosfataza alcalină, ASLO. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 3.17.

Tabelul 3.17. Rezultatele investigațiilor paraclinice (de laborator) la pacienții cu afectarea aparatului locomotor în hipotiroidia primară

Indicii	Valori normale			Valori modificate			Nr. total pacienți investigați
	M±m	abs.	%	M±m	abs.	%	abs.
VSH, mm/oră	8,29±0,50	66	75,0	20,77±1,26	22	25,0	88
Acidul uric, mmol/l	0,261±0,007	81	92,05	0,481±0,019	7	7,95	88
PCR, mg/l	1,81±0,17	61	69,32	10,98±2,02	27	30,68	88
1,25 - (OH) ₂ - Vit. D ₃ , pg/mL	53,41±4,36	22	75,86	12,36±1,94	7	24,14	29
Ca, mmol/L	2,32±0,02	73	82,95	1,99±0,03	15	17,05	88
Fosfotaza alcalină, u/l	68,61±2,17	84	95,45	34,45±2,10	4	4,55	88
ASLO, IU/L	87,44±5,61	76	86,36	359,8±43,42	12	13,64	88

Din tabelul prezentat, putem observa că valori majorate ale VSH - au fost constatate la 25,0% dintre pacienți, media valorilor constituind 20,77±1,26, acidului uric - la 7,95% pacienți, valoarea medie constituind 0,481±0,019, PCR - la 30,68% pacienți, valoarea medie constituind 10,98±2,02, ASLO - la 13,64% pacienți, valoarea medie constituind 359,8±43,42 și invers valori modificate micșorate de la nivelul de referință sau constatat pentru: 1,25 - (OH)₂ - Vitamina D₃ - la 24,14% pacienți, valoarea medie constituind 12,36±1,94, Ca - la 17,05% pacienți, valoarea medie constituind 1,99±0,03 și fosfotaza alcalină în medie - la 4,55% pacienți, valoarea medie constituind 34,45±2,10.

În comparație cu persoanele din populația generală cu afectarea aparatului locomotor (lotul martor) în rezultatul evaluării indicilor de laborator s-a constatat o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$) pentru acidul uric valoarea medie pentru lotul de bază constituind 0,279±0,009, pe când în lotul martor - 0,232±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)₂ - 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 3.18.

Tabelul 3.18. Rezultatele investigațiilor de laborator ale pacienților cu afectarea aparatului locomotor în loturile de studiu

Indicii imuni	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) ₂ - Vitamina D ₃ 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 **indicilor imunologici** determinate la pacienții cu afectări ale aparatului locomotor pe fond de hipotiroidie primară: factorul reumatoid, complexe imune circulante (CIC), Anti. CCP, Ig. A, G și M.

Valori majorate ale factorului reumatoid au fost constatate la 7,95% dintre pacienți, 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 constatat pentru: Ig. A - la 100,0% pacienți, valoarea medie constituind 2,12±0,08 (Tabelul 3.19).

Tabelul 3.19. Rezultatele investigațiilor imunologice la pacienții cu afectarea aparatului locomotor în hipotiroidia primară

Indicii	Valori normale			Valori modificate			Total pacienți investigați
	M±m	abs.	%	M±m	abs.	%	abs.
Factoru reumatoid, IU/ml	8,21±0,35	81	92,05	60,50±21,71	7	7,95	88
CIC	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

Tabelul 3.20. Rezultatele investigațiilor paraclinice (imunologice) în loturile de studiu cu afectarea aparatului locomotor

Indicii	Lotul de bază, M±m (n =88)	Lotul martor, M±m (n =15)	Testul statistic t
Factorul reumatoid, IU/ml	12,37±2,23	8,31±0,63	t=0,72, p>0,05
CIC	64,44±3,42	45,21±9,68	t=2,07, p<0,05
Ig. A, g/l	2,12±0,08	3,67±0,84	t=3,96, p<0,05
Ig. G, g/l	13,16±0,30	12,11±0,90	t=1,27, p>0,05
Ig. M, g/l	1,52±0,14	4,18±2,91	t=2,21, p<0,05
Anti CCP	71,63±31,97	7,00±0,0	t=1,40, p>0,05

Evaluarea indicilor imunologici ale pacienților din lotul de bază în comparație cu persoanele din populația generală cu afectarea aparatului locomotor (lotul martor) la evaluarea indicilor imunologici s-a constatat o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$) pentru CIC valoarea medie pentru lotul de bază constituind 64,44±3,42, pe când în lotul martor - 45,21±9,68, Ig. A - valoarea medie constituind 2,12±0,08 și 3,67±0,84, Ig. M - valoarea medie constituind 1,52±0,14 și 4,18±2,91. În ce constă factorul reumatoid, Ig. G și Anti. CCP la

compararea lor între aceste două loturi n-a fost determinată nici o diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$). Rezultatele sunt prezentate în tabelul 3.20.

În ce privește **indicii hormonal** valoarea medie pentru pacienții din lotul de bază constituie - $7,17 \pm 3,02$ pentru fT3, $13,30 \pm 0,99$ pentru fT4, $23,53 \pm 3,56$ pentru TSH, $234,2 \pm 22,45$ pentru anti -TPO, $41,74 \pm 1,54$ pentru parathormonul, în urma căruia sa constatat hipotiroidie clinică la 33 (37,5%) pacienți și hipotiroidie subclinică la 55 (62,5%) (Figura 3.12).

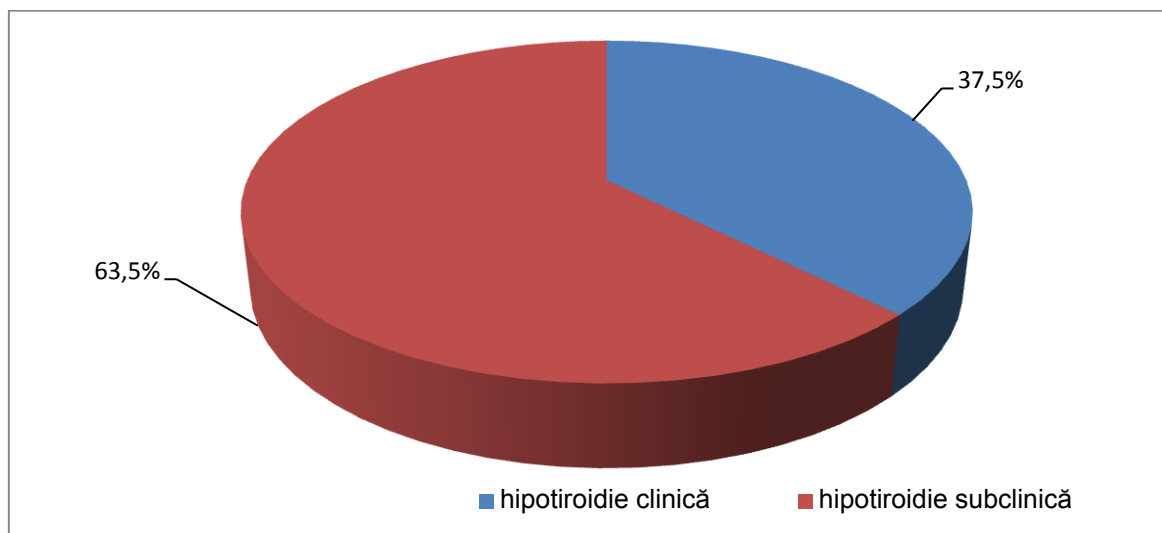


Fig 3.12. Distribuția hipotiroidiei primare în dependență de evoluție la pacienții cu afectarea aparatului locomotor

Este important de menționat că nivelele mai mari de TSH au fost asociate cu un 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 apți de muncă.

Investigațiile paraclinice al pacienților din lotul de bază a continuat cu efectuarea **examenului instrumental** (radiografia și US articulațiilor afectate, osteodensitometria DEXA, EMG), ceea ce a permis confirmarea sau infirmarea afectării aparatului locomotor la acești pacienți (Tabelul 3.21).

Tabelul 3.21. Evaluarea radiologică în lotul de bază, n = 88

Articulațiile evaluate	Stadiul radiologic, abs (%)					Total Pacienți investigați
	St. 0	St. I	St. II	Sat. III	St. IV	
Mâinilor	9 (64,29)	5 (35,71)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14
Genunchiilor	3 (8,82)	10 (29,41)	14 (41,18)	7 (20,60)	0 (0,0)	34
Sacroiliace	9 (25,71)	18 (51,43) (3 bilater)	8 (22,86) (3bilater)	0 (0,0)	0 (0,0)	35
Coxofemorale	4 (50,0)	3 (37,5) (3 bilater)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	8
Plantelor	7 (31,82)	15 (68,18)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	22
Coloana vertebrală cervicală	3 (13,04)	3 (13,04)	9 (39,13)	8 (34,78)	0 (0,0)	23
Coloana vertebrală toracală	0 (0,0)	1 (16,67)	3 (50,0)	2 (33,33)	0 (0,0)	6
Coloana vertebrală lombară	1 (4,35)	2 (8,70)	14 (60,90)	5 (21,74)	1 (4,35)	23
Total	36	57	48	22	2	165

Analiza rezultatelor examenului radiologic constituie unul dintre reperele de diagnostic al afectării articulare și servește drept criteriu al evoluției bolii și severității. În studiul nostru au fost examinate un număr de 165 de imagini radiologice comparative ale articulațiilor care au prezentat o dizabilitate funcțională semnificativă (în medie la fiecare pacient a fost efectuată câte doua radiografii și maxim trei). În rezultatul analizei, dacă ne referim la stadiile radiologice ale articulațiilor afectate înregistrate la pacienții incluși în studiu, au fost constatate unele particularități. În lotul de bază, modificări osteoarticulare ale articulațiilor mâinilor predomină cele de stadiul radiologic I - la 35,71% pacienți, genunchilor predomină modificările ale stadiul radiologic I - 29,41% pacienți, stadiul radiologic II - la 41,18% pacienți, și stadiul radiologic III - la 20,60% pacienți. În articulațiile sacroiliace predomină modificările stadiului radiologic I - la 51,43% (dintre care la 3 pacienți afectarea a fost bilaterală) pacienți, și stadiul radiologic II - la 22,86% (dintre care la 3 pacienți afectarea a fost bilaterală) pacienți, pe când în cele coxofemorale predomină modificările stadiului radiologic I - la 37,5% (la toți a predominat afectarea bilaterală) pacienți, și stadiul radiologic IV - la 12,5% pacienți, plantelor cu predominarea modificărilor stadiului radiologic I - 68,18% pacienți, coloana vertebrală cervicală

cu predominarea modificărilor stadiului radiologic I - la 16,67% pacienți, stadiul radiologic II - la 39,13% pacienți, și stadiul radiologic III - la 34,78% pacienți, coloana vertebrală toracală cu predominarea modificărilor stadiului radiologic I - la 16,67% pacienți, stadiul radiologic II - la 50,0% pacienți, și stadiul radiologic III - la 33,33% pacienți, coloana vertebrală lombară cu predominarea modificărilor stadiului radiologic I - la 8,70% pacienți, stadiul radiologic II - la 60,90% pacienți, stadiul radiologic III - la 21,74% pacienți, și stadiul radiologic IV - la 4,35%.

În comparație cu persoanele din populația generală la pacienții din lotul de bază s-a 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 (Tabelul 3.22, figura 3.13).

Tabelul 3.22. Valorile stadiilor radiologice în loturile de studiu

Stadiul radiologic	Lotul de bază (n =88)		Lotul martor (n =15)	
	abs.	%	abs.	%
St. I	19	21,60	7	46,66
St. II	43	48,86	5	33,33
St. III	24	27,27	3	20,0
St. IV	2	2,27	0	0,0

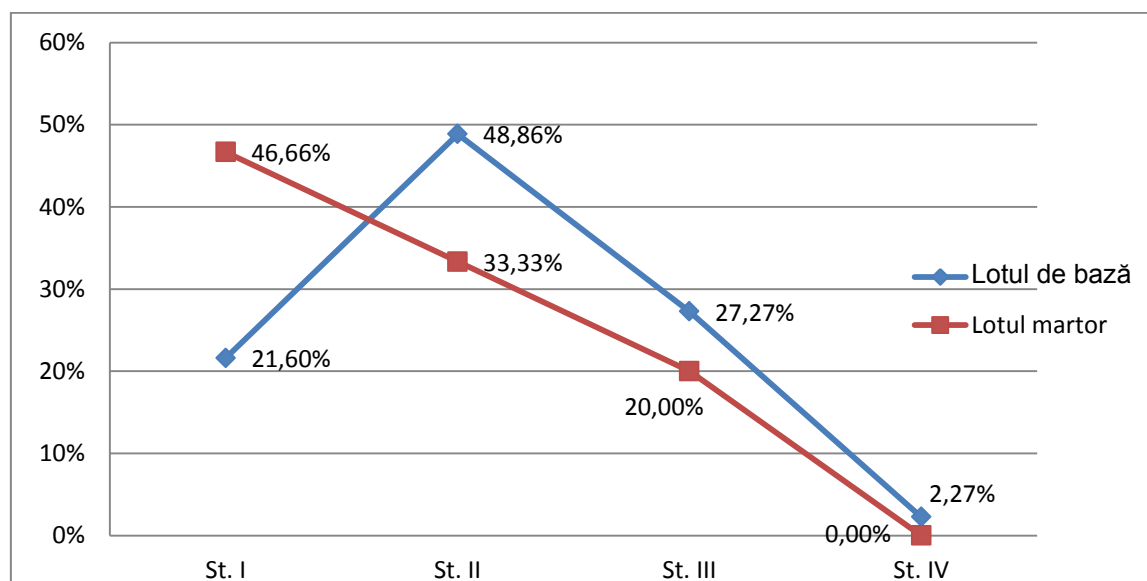


Fig. 3.13 Repartizarea incidenței stadiilor radiologice de afectare articulară în loturile de studiu

Examenul radiologic constată modificările osoase și chiar unele semne indirecte de afectare a cartilajului, însă US articulațiilor este metoda extrem de valoroasă și de înaltă precizie în constatarea cu exactitate a modificărilor atât articulare cât și cele periarticulare. În studiul nostru investigația prin US articulară a fost efectuată la 42 de pacienți din lotul de bază și la 10 persoane din lotul martor cu afectări ale următoarelor articulații: talocrurală, genunchiului și umărului. Modificări articulare și periarticulare preponderent au fost depistate la pacienții cu hipotiroidie primară, articulațiile gheunghiului și umărului, precum urmează: lichid intraarticular în cantități sporite - la 52,38% și 11,90% pacienți, capsula articulară îngroșată - 42,86% și 9,52% pacienți, cartilajul hialinic subțiat - 78,57% și 19,05% pacienți, sinovită - 42,86% și 11,90% pacienți, tenosinovită - 9,52% și 11,90% pacienți. Tot prin US la articulația gheunghiului s-au mai constatat: chistul Baker - 32,81% pacienți, corp osteocondromic - 14,29% pacienți, protuzia meniscului - 54,76% și leziunea meniscului - 50,0% pacienți. Într-un procentaj mai mic, modificări articulare și periarticulare sa constatat în articulația talocrurală: lichid intraarticular în cantități sporite - 6,98%, capsula articulară îngroșată - 9,52%, cartilajul hialinic îngustat - 9,52% (tabelul 3.23). Grosimea cartilajului hialinic pentru articulația talocrurală în medie a constituit $1,27 \pm 0,22$, respectiv pentru articulația genunchiului - $2,05 \pm 0,13$, iar pentru articulația umărului - $1,48 \pm 0,08$, ceea ce ne demonstrează că hipotiroidia primară are un impact negativ asupra cartilajului prin îngustare la aceste articulații.

Tabelul 3.23. Incidența modificărilor articulare depistate prin US la pacienții din lotul de bază, n = 42

Tipul modificărilor	Articulațiile evaluate					
	Talocrurale		Genunchilor		Umărului	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Lichid intraarticular în cantități sporite	3	6,98	22	52,38	5	11,90
Capsula articulară îngroșată	4	9,52	18	42,86	4	9,52
Cartilajul hialinic îngustat	4	9,52	33	78,57	8	19,05
Chistul Baker	-	-	10	23,81	-	-
Corp osteocondromic	-	-	6	14,29	-	-
Protuzia meniscului	-	-	23	54,76	-	-
Leziunea meniscului	-	-	21	50,0	-	-
Leziunea aparatului capsulo - ligamentar	-	-	-	-	0	0,0
Sinovită	-	-	18	42,86	5	11,90
Tenosinovită	-	-	4	9,52	5	11,90

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 3.14).

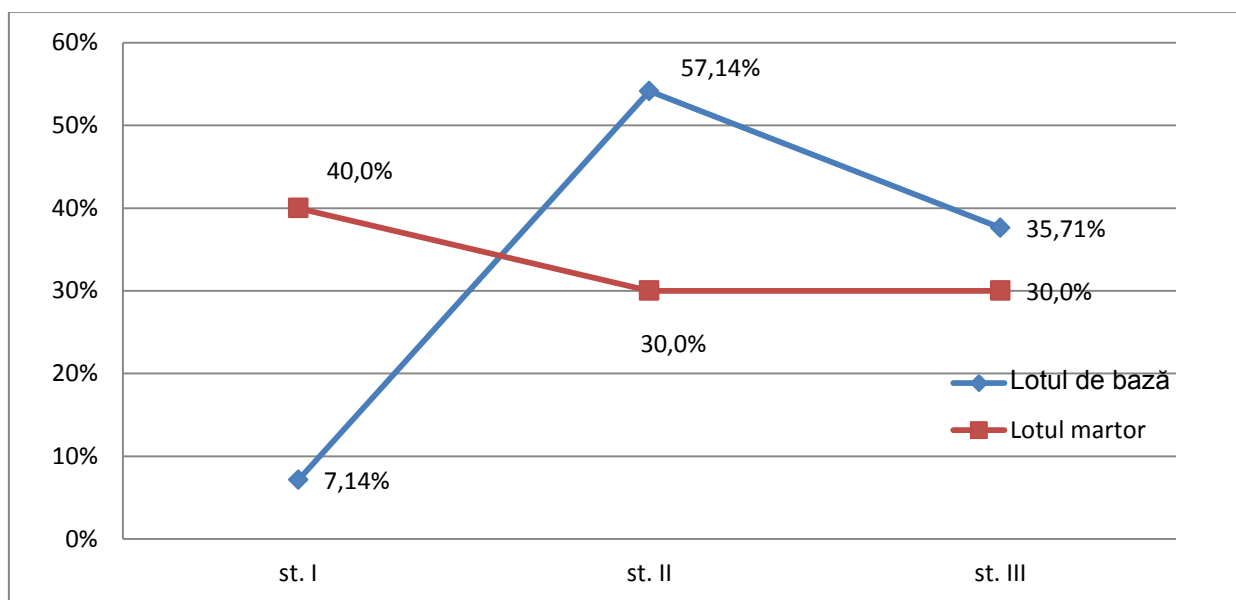


Fig. 3.14. Repartizarea incidenței conform stadiilor ultrasonografiei de afectare articulară în loturile de studiu

Un interes deosebit prezintă rezultatele prin măsurarea densității mineral osoase. Osteodensitometria DEXA reprezintă principala metodă în diagnosticul osteoporozei și osteopeniei. În studiul nostru osteodensitometria DEXA a fost efectuată la 60 de pacienți din lotul de bază și la 15 persoane din lotul martor la nivelul coloanei vertebrale lombare (L1 - L4), șoldului și la nivelul regiunii distale a antebrațului. În lotul de bază - scorul T -1 și -2,5 deviații standart a fost constatat la 35,0% pacienți cu scorul T mediu = $-1,7 \pm 0,10$ și scorul T < 2,5 deviații standart - la 10,0% pacienți cu scorul T mediu = $-2,84 \pm 0,11$; iar în lotul martor - scorul T -1 și -2,5 deviații standart - la 13,33% persoane și scorul T < 2,5 deviații standart - la 13,33% persoane, cu un scor T mediu = $-1,55 \pm 0,45$ și $-2,70 \pm 0,10$. Așadar rezultatele studiului demonstrează faptul că scăderea densității minerale osoase, atât a osteopeniei și osteoporozei, se înregistrează 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 ($p < 0,001$) (Tabelul 3.24).

Tabelul 3.24. Caracteristica osteodensitometriei DEXA prin scorului T în loturile de studiu

Scorul T	Lotul de bază			Lotul martor		
	M±m	abs.	%	M±m	abs.	%
-1 și -2,5 deviații standart	-1,78±0,11	21	35,0	-1,55±0,45	2	13,33
< 2,5 deviații standart	-2,96±0,12	6	10,0	-2,70±0,10	2	13,33
general	-0,48±0,23	60	100,0	-0,14±0,36	15	100,0

Pentru confirmarea leziunilor de la nivelul tunelului carpian sau tarsian, concomitent cu examenul clinic și anamneza a fost utilizată investigația paraclinică - electromiografia, efectuată la 35 de pacienți din lotul de bază și la 15 persoane din lotul martor. În rezultat s-a 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 s-a constatat (Tabelul 3.25). Mai mult ca atât, majoritatea cazurilor de sindrom de tunel carpian în lotul de bază s-au 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.

Tabelul 3.25. EMG în constatarea sindromului canelar în loturile de studiu

Electroneurografia	Lotul de bază		Lotul martor	
	abs.	%	abs.	%
STC	35	100,0	4	26,66
STT	8	22,85	0	0,0
Total investigați	35	100,0	15	100,0

În rezultatul analizei modificărilor paraclinice redate în tabelul 3.26 (VSH, acidul uric, PCR, 1,25 - (OH)₂ - vitamina D3, Ca, fosfotaza alcalină, ASLO, Ig. G și M, factorul reumatoid, CIC, anti. CCP, radiografia, US, osteodensitometria DEXA, EMG) de la nivelele de referință în afectările aparatului locomotor la pacienții din lotul de bază, în dependență de tipul diagnosticului s-a constatat: în osteoartroză modificările au fost constatate mai preponderent prin

- radiografie și US - în 100% cazuri și CIC - în 37,33% cazuri. În artrita inflamatorie - la fel prin radiografie 100% și US - în 90,90% cazuri, ceea ce denotă faptul importanței acestor doua investigații în stabilirea diagnosticului afectării de osteoartroză și artrită inflamatorie la pacienții cu hipotiroidie primară, la fel important anti. CCP - în 100% cazuri, CIC - în 42,11% cazuri, osteodensitometria DEXA - în 33,33% cazuri, VSH - în 31,58% cazuri și PCR - în 29,0% cazuri. Pentru osteoporoză, din rezultatele paraclinice modificate, un impact diagnostic important s-a dovedit a fi osteodensitometria DEXA - în 100% cazuri, 1,25 - (OH)₂ - vitamina D3 - în 50% cazuri și radiografia - în 33,33% cazuri. Pentru diagnosticul osteopenie: mai sensibile s-au dovedit a fi deasemenea odensitometria DEXA - în 100% cazuri, radiografia - în 52,40% cazuri, cât și nivelul de calciu scăzut - în 23,81% cazuri. Pentru fenomenul Raynaud mai sensibile s-au dovedit a fi CIC - în 43,18% cazuri și anti. CCP - în 33,33% cazuri, iar în capsulita adezivă CIC - în 51,35% cazuri, US - în 50,0% cazuri, VSH - 37,84% cazuri și PCR - în 37,84%. În STC și STT o importanță deosebită are ENG, constatată - 100% în ambele cazuri, CIC - în 62,5% cazuri și 54,29% cazuri. În boala Dupuytren și tenosinovita stenoizantă examenul paraclinic a cedat celui clinic, demonstrând modificări neînsemnate ale rezultatelor paraclinice. Așadar examenele paraclinice evidențiate prin procentajul majorat de modificări, denotă importanță lor în diagnosticarea diferențială a alterărilor reumatice la pacienții cu hipotiroidie primară.

Tabelul 3.26. Frecvența și tipurile de manifestări paraclinice ale afectării aparatului locomotor la pacienții din lotul de bază

Diagnosticul	Rezultate paraclinice modificate															
	VSH	Acidul uric	PCR	1,25 -(OH)2 - vit. D3	Ca	Fosfotaza alcalină	ASLO	Ig. G	Ig. M	Factorul reumatoid	CIC	Anti. CCP	Radiografia	US	DEXA	ENG
Osteoartrita	13/75* (17,33)	4/75 (5,33)	16/75 (21,33)	4/21 (19,04)	13/75 (17,33)	-	4/75 (5,33)	2/72 (2,66)	2/72 (2,66)	4/75 (5,33)	28/75 (37,33)	-	75/75 (100,0)	39/39 (100,0)	-	-
Artrita inflamatorie	12/38 (31,58)	3/38 (7,90)	11/38 (29,0)	3/17 (17,64)	8/38 (21,05)	4/38 (10,53)	8/38 (21,50)	2/35 (5,71)	3/36 (8,33)	3/38 (7,90)	16/38 (42,11)	3/3 (100,0)	38/38 (100,0)	20/22 (90,90)	9/27 (33,33)	-
Osteoporoză	-	-	-	2/4 (50,0)	-	-	-	-	-	-	-	-	2/6 (33,33)	-	6/6 (100,0)	-
Osteopenie	-	-	-	1/7 (14,30)	5/21 (23,81)	1/21 (4,76)	-	-	-	-	-	-	11/21 (52,40)	-	21/21 (100,0)	-
Fenomenul Raynaud	10/44 (22,73)	-	14/44 (31,82)	-	-	-	5/44 (11,40)	2/38 (5,26)	2/39 (5,13)	2/44 (4,55)	19/44 (43,18)	1/3 (33,33)	-	-	-	-
Capsulită adezivă	14/37 (37,84)	-	14/37 (37,84)	-	-	-	-	2/36 (5,56)	2/36 (5,56)	-	19/37 (51,35)	-	-	5/10 (50,0)	-	-
Boala Dupuytren	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
STC	13/35 (37,14)	1/35 (2,86)	8/35 (22,86)	-	-	-	-	1/33 (3,03)	2/33 (6,06)	-	5/8 (62,5)	-	-	-	-	35/35 (100,0)
STT	3/8 (37,5)	-	3/8 (37,5)	-	-	-	-	1/7 (14,30)	1/7 (14,30)	-	19/35 (54,29)	-	-	-	-	8/8 (100,0)
Tenosinovita stenozantă	10/28 (35,71)	-	9/28 (32,14)	-	-	-	-	1/25 (4,0)	3/26 (11,54)	-	-	-	-	-	-	-

* Remarcă: nr. abs. rezultate paraclinice modificate / nr. abs. total pacienți investigați (%)

Pentru a elucida importanța nefastă a hipotiroidiei primare asupra aparatului locomotor propunem două cazuri clinice - pacienți cu hipotiroidie primară și tipurile de diagnostice constatate în rezultatul examenului clinic, confirmat prin rezultatele examenelor paraclinice, ce denotă faptul că ele pot servi ca determinanți importanți în diagnosticarea alterărilor reumatice.

Prezentare de caz

Caz clinic Nr. 1

Pacienta E. E., 23 ani, internată pe 26.10.15 în Spitalul Clinic Republican, secția “Artrologie” cu următoarele acuze:

- poliartralгии (frecvent ziua) în articulațiile mici ale mâinilor, umeri (disconfort și durere la finalul mișcării) - bilateral, simetric;
- tumefacția articulațiilor IFP, MCF;
- redoare matinală ≥ 2 ore;
- fatigabilitate;
- lipsa de îndemânare recentă a mișcărilor fine ale mâinilor;
- blocarea periodică a degetului II mâna dreaptă;
- edemul buzelor, pleoapelor;
- intoleranță la frig;
- creșterea în volum a glandei tiroide cu precădere în ultimii doi ani;
- dereglarea ciclului menstrual.

Intensitatea durerii prin scala vizuală analoagă 8 - 9 cm.

Din istoricul bolii: pacienta suferă de hipotiroidie de la vârsta de 14 ani în evoluția naturală a bolii, nu a urmat tratament decât în ultimele 5 luni (tab. L - Thyroxin 50 mcg/zi); duphaston, AINS. Manifestările articulare au apărut la un an de la debutul hipotiroidiei, cu localizare în articulațiile mici ale mâinii (IFP) și articulațiile coxofemorale bilateral. La medicul reumatolog până în prezent nu sa adresat.

Antecedentele eredo-colaterale - mama, bunica de pe mamă sunt cu hipotiroidie.

Examenul clinic: piele rece și uscată, păr uscat și fragil, unghii hipertrofice, hipotermie ($36,1^{\circ}\text{C}$). Glanda tiroidă palpator după OMS gradul I (Figura A). Numărul de articulații tumefiate - 5. Numărul de articulații dureroase - 8. Numărul de articulații cu sinovită - 2 (Figura B).

Examenul paraclinic

relevante la momentul internării au fost următoarele: fT4 - 23,93 pmol/L TSH - 0,045 $\mu\text{UI/mL}$, anti - TPO - 9,95 IU/mL, hemoglobina - 112 g/l, VSH - 15 mm/oră, PCR - 11,29 mg/L, factorul reumatoid 21,7 IU/mL, fibrinogenul - 5,6mg/dL, Ac- anti CCP >200 U/mL, 1,25 - (OH) 2 - vitamina D $_3$ - 19,4 pg/mL.

Radiografia mâinilor precizează osteoporoză juxta - articulară exprimată, subțierea plăcilor subcondrale, formațiuni chistice în epifizele metacarpienelor, îngustarea spațiilor în articulațiile carpo - radiale (figura C). *Radiografia plantelor* precizează: osteoporoză exprimată a oaselor plantare (Figura D).

Osteodensitometria DEXA regiunea lombară T-Score = -2,3 (Figura E)



Figura A Glanda tiroidă



Figura B Sinovită acută (articulațiilor IFP II mâna dreaptă și IFP III mâna stângă)



Figura C Radiografia mâinilor

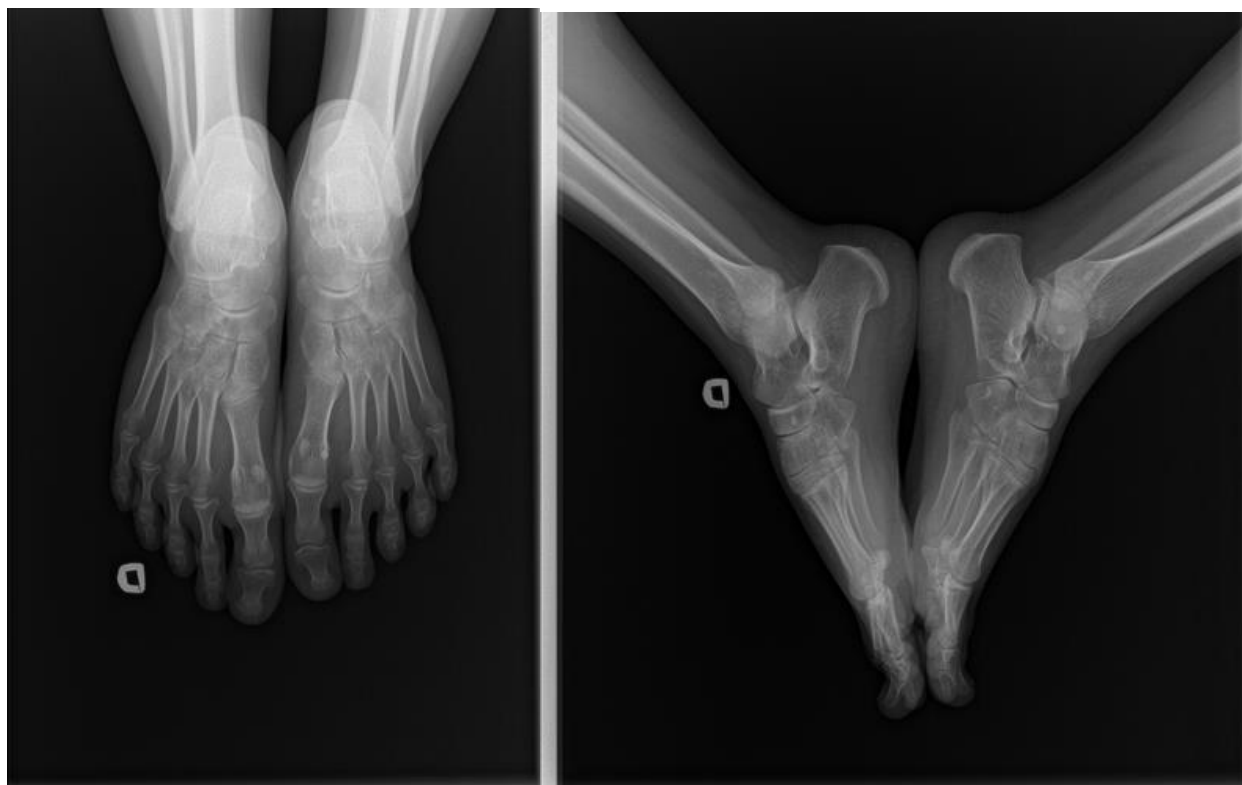
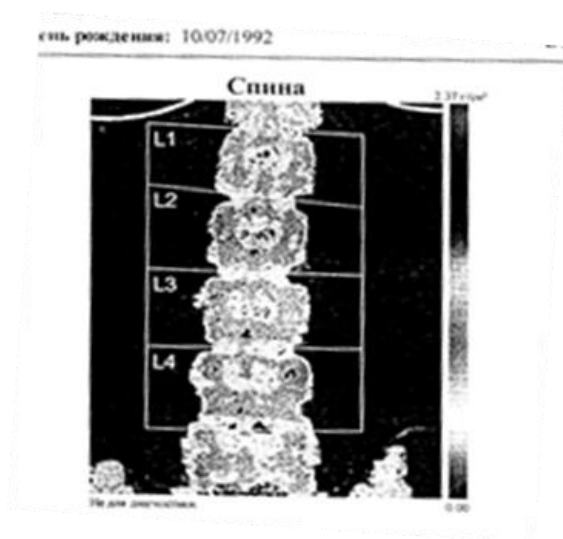


Figura D Radiografia plantelor



Дата рождения:	10/07/1992	Дата исследования:	28/10/2015
Пол:	Female	Аппарат:	DMS / Status DR
Результаты:			
Тип измерения	Регион	Дата исследования	Возраст
Спина	L1-L4	28/10/2015	23
		BMD	T-Score Z-Score
		0.793 g/cm²	-2.3 -2
ОБЪЕКТ			
* Измерение Минеральной плотности кости (BMD), измеренное в области: Спина / L1-L4, составляет: 0.793 g/cm², значение ошибки T-Score = -2.3, что <u>Нижняя граница нормы</u>. Риск перелома - высокий уровень. Рекомендуется профилактические меры жизни, лечение, снижающее возникновение риска перелома. Для контроля состояния Минеральной плотности кости рекомендуется провести повторное исследование не реже одного раза в год. С благодарностью к исследователям: Врач: <i>[Signature]</i>			

Figura E Ostodensitometria DEXA

Diagnosticul: Hipotiroidie primară pe fondal de tiroidită autoimună gradul I (supradozare de L-Thyroxină). Artrită reumatoidă, poliartrită seropozitivă, evoluție lent - progresivă, gradul de activitate III (Disease Activity Score (DAS 28) - 4,95), stadiul radiologic II, IFA II. Capsulită adezivă. Osteopenie (T scor = -2,3). Tenosinovita stenozanță.

Caz clinic Nr.2

Pacienta L. M., 53 ani, internată pe 21.10.2016 în Spitalul Clinic Republican, secția "Endocrinologie" cu următoarele acuze:

- poliartralgii (permanente) în articulațiile ghenunchilor, umerilor, policelui, articulațiile interfalangiene distale bilateral și coloana vertebrală regiunea toracală și lombară;
- tumefacția articulațiilor ghenunchilor, articulațiile mici ale mâinilor, radiocarpene;
- redoare matinală și după perioadele de repauz ≤ 30 minute;
- crepitații și mobilitate redusă în articulația ghenunchiului;
- lipsa de îndemânare recentă a mișcărilor fine ale mâinilor;
- mărirea în volum a ghenunchilor;
- intoleranță la frig;
- paretezii în primele două degete ale mâinilor și pe latura mediană a celui de al treilea pe timp de noapte sau la flexia încheieturii mâinii;
- crampe musculare.

Intensitatea durerii prin scala vizuală analoagă 8 cm.

Din istoricul bolii: pacienta suferă de hipotiroidie de la vârsta de 43 ani, urmează tratament cu tab. L - Thyroxin nesistematic. Manifestările articulare au apărut la 3 ani de la debutul hipotiroidiei, cu localizare în articulațiile ghenunchilor, mici ale mâinilor bilateral. La reumatolog nu sa adresat.

Antecedentele eredo-colaterale - neagravate.

Examenul clinic: piele rece și uscată, păr uscat și fragil, unghii hipertrofice. Glanda tiroidă palpator după OMS gradul I. Testul Phalen pozitiv. Îngroșarea marcată a aponevrozei palmare, ratatinarea pielii, contracturi în flexie a degetelor inelar și cel mic la mâna dreaptă. Numărul de articulații tumefiate - 10. Numărul de articulații dureroase - 14. Numărul de articulații cu sinovită - 2.

Examenul paraclinic

Relevante la momentul internării au fost următoarele: fT4 - 11,88 pmol/L TSH 6,99 μ UI/mL, anti - TPO - 600 IU/mL, hemoglobina - 117 g/l, VSH - 13 mm/oră, PCR - 1,71 mg/L, factorul reumatoid 4,0 IU/mL, fibrinogenul - 5,1 mg/dL, acidul uric 0,430 mmol/l, 1,25 - (OH)² - vitamina D3 - 46,1 pg/mL.

Radiografia mâinilor precizează semne moderate de poliosteoartroză articulațiilor mâinilor (figura F). *Radiografia ghenunchilor* precizează: artroza articulațiilor ghenunchiului drept st. II -III inclusiv femuro patelară. Semne de artroză incipientă a ghenunchiul stâng. Tendinoză patelară. (figura G).

Osteodensitometria DEXA regiunea lombară T-Score = -2,2.

EMG: sindrom de tunel carpian bilateral cu bloc moderat -sever de conducere (figura H).

US genunchiului drept: Gonartroză gradul III (clas. ecograf). Cartilajul hialinic de la 2,8 până la 0,5 mm, contur neregulat, structură neomogenă. Chist Baker = 33x8 ml, conținut neomogen - coloid. Sinovită reactivă .

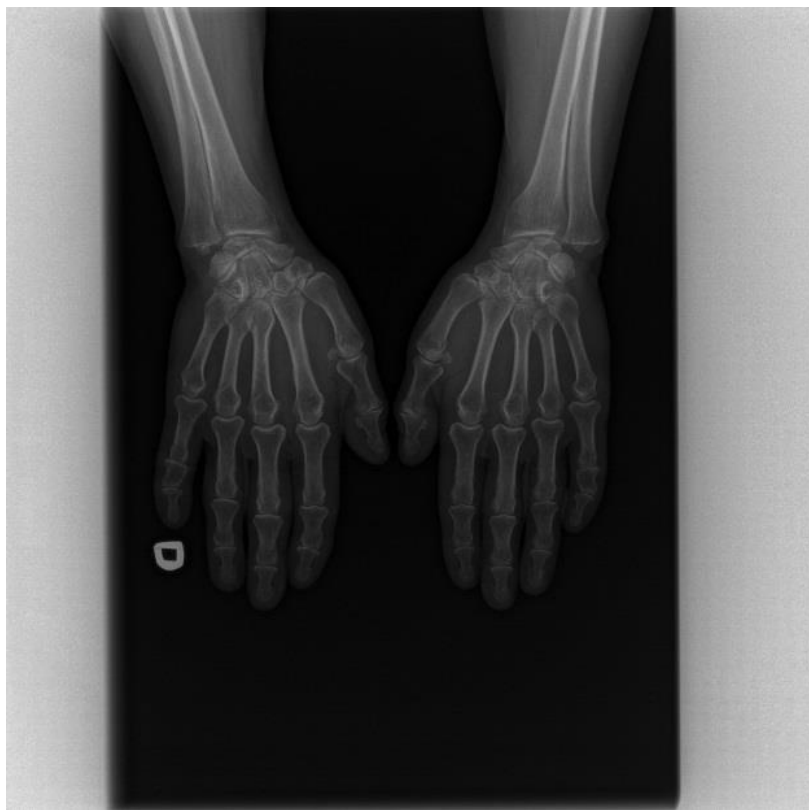
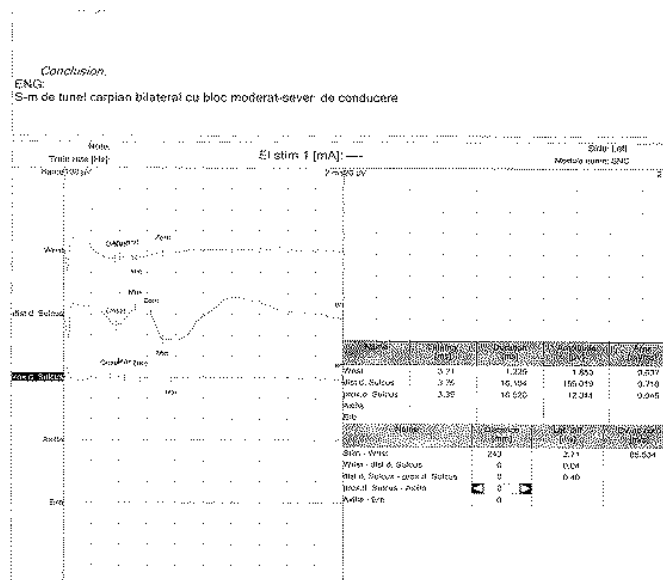


Figura F Radiografia mâinilor



Figura G Radiografia genunchilor



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 redată în tabelul 3.27. Condițiile de lucru precare au fost 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.

Tabelul 3.27. Estimarea factorilor de risc, asociați afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară

Factori de risc	Pacienți cu hipotiroidie primară				OR	95%CI
	cu afectarea aparaturii locomotor, n=88		fără afectarea aparaturii locomotor, n=11			
	abs.	%	abs.	%		
Ereditar	36	40,91	4	36,40	1,211	0,330-4,445
Tabagismul	8	90,10	0	0,0	2,428	0,131-44,955
Alcoolul	27	30,70	1	9,10	4,426	0,539-36,326
Stresul	69	78,41	6	54,55	3,026	0,832-11,004
Infecții bacteriene	52	59,10	5	45,45	1,733	0,491-6,114
Infecții virale	18	20,45	1	9,10	2,571	0,308-21,421
Condiții de lucru precare	44	50,0	1	9,10	10,00	1,227-81,474
Alimentația bogată în grăsimi	70	80,0	6	54,55	3,240	0,887-11,831
Obezitatea	48	54,55	3	27,27	3,200	0,795-12,869
TSH elevat	60	68,18	6	54,55	1,785	0,502-6,350
1,25-OH-vit D3	7	31,81	0	0,0	2,333	0,107-50,583
L-Thyroxin nesistematic	34	38,64	3	27,27	1,679	0,416-6,771
L-Thyroxin sistematic	46	52,27	6	54,55	0,912	0,259-3,212

Ca factor de risc major în dezvoltarea alterărilor reumatice la pacienții cu hipotiroidie primară, de asemenea 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 acurateții administrării preparatului antihipotiroidian - L-Thyroxina. S-a 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), constatat și în alte studii.

Impactul afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară asupra calității vieții a fost apreciat prin utilizarea chestionarului SF-36, care prezintă un instrument general, elaborat pentru a fi aplicabil unei varietăți mari de condiții. SF-36 este util pentru a monitoriza pacienți cu condiții patologice unice sau multiple și pentru a compara statusul lor cu cel al populației generale [3, 35]. Hipotiroidia primară are un impact socioeconomic major, astfel am fost interesați în relevarea impactului afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară. Cu atât mai mult acest chestionar este ușor de aplicat fără costuri suplimentare. Punctele din SF-36 derivă din chestionarul original MOS (Rand's Medical Outcome Study) ce cuprinde 245 de puncte. Chestionarul, SF-36 permite evaluarea stării generale de sănătate a pacienților prin analizarea unor domenii specifice: 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). Scorurile standartizate obținute prin aplicarea acestui instrument au fost notate pe o scală de la 0, în cazul cel mai prost scor, până la 100, în cazul celui mai bun. Scorurile fiecărei întrebări sunt codate în pași multipli, depinzând de numărul punctelor interogatorii.

Hipotiroidia primară duce la scăderea calității vieții pacienților constatat în literatura de specialitate, dar scopul nostru a fost să constatăm 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.

Tabel 3.28. Evaluarea calității vieții (SF-36) la pacienții cu afectarea aparatului locomotor în rândul pacienților cu hipotiroidie primară (lotul de bază) și în populația generală - persoane sănătoase (lotul martor)

Scala	Lotul de bază, n=99		Testul statistic t	Lotul martor, n=60
	fără afectarea aparatului locomotor	cu afectarea aparatului locomotor		populația generală sănătoasă (fără hipotiroidie și afectarea aparatului locomotor)
PF (M±m)	67,27±7,61	30,59±2,60	t=4,69, p<0,001	90,33±1,38
RP (M±m)	36,36±10,32	17,33±3,41	t=2,17, p<0,05	79,44±2,42
BP (M±m)	40,45±9,52	28,58±1,91	t=2,07, p<0,05	79,00±1,78
GH (M±m)	41,82±5,19	35,11±2,46	t=2,21, p<0,05	71,78±2,06
VT (M±m)	45,91±8,42	31,97±2,28	t=1,97, p>0,05	69,70±1,67
SF (M±m)	46,59±7,74	42,95±2,56	t=0,47, p>0,05	86,67±2,26
RE (M±m)	33,34±7,78	21,21±3,69	t=1,12, p>0,05	94,07±1,92
MH (M±m)	52,36±6,79	40,57±2,28	t=1,71, p>0,05	80,27±1,67
M±m	45,56±3,31	31,04±3,11	t=2,96, p<0,01	81,41±3,01

În rezultatul studiului s-a constatat că scorurile scalei pentru parametrii PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE și MH pentru pacienții cu hipotiroidie asociată cu afectarea aparatului locomotor au constituit: 30,59, 17,33, 28,58, 35,11, 31,97, 42,95, 21,21, 40,57, media scorului sănătății generale constituind $31,04 \pm 3,11$. În lotul pacienților cu hipotiroidie neasociată cu patologii ale aparatului locomotor scorurile scalei prezentând aceiași parametri a constituit: 62,27, 36,36, 40,45, 41,82, 45,91, 46,59, 33,34, 52,36, media scorului sănătății generale constituind $45,56 \pm 3,31$. Semnificativ statistic sa constatat a fi diferența dintre scorul sănătății generale al pacienților cu hipotiroidie și afectarea aparatului locomotor față de pacienții cu hipotiroidie fără afectarea aparatului locomotor - $t=2,96$, $p<0,01$ (Tabelul 3.28).

Din figura 3.15, devine evident faptul că calitatea vieții pacienților din lotul de bază cu hipotiroidie și afectarea aparatului locomotor este mult mai joasă în comparație cu pacienții din lotul de bază care fac hipotiroidie fără afectarea aparatului locomotor. Diferența între scale mai mare în lotul de bază la pacienții fără și cu afectarea aparatului locomotor a constituit pentru PF - 36,68, RP - 19,03 ceea ce denotă faptul că la pacienții ce prezintă și afectarea aparatului locomotor pe fondal de hipotiroidie primară impactul negativ al calității vieții se explică prin

limitări ale activităților fizice și astfel parvin probleme de muncă sau alte activități zilnice rezultate din sănătatea fizică.

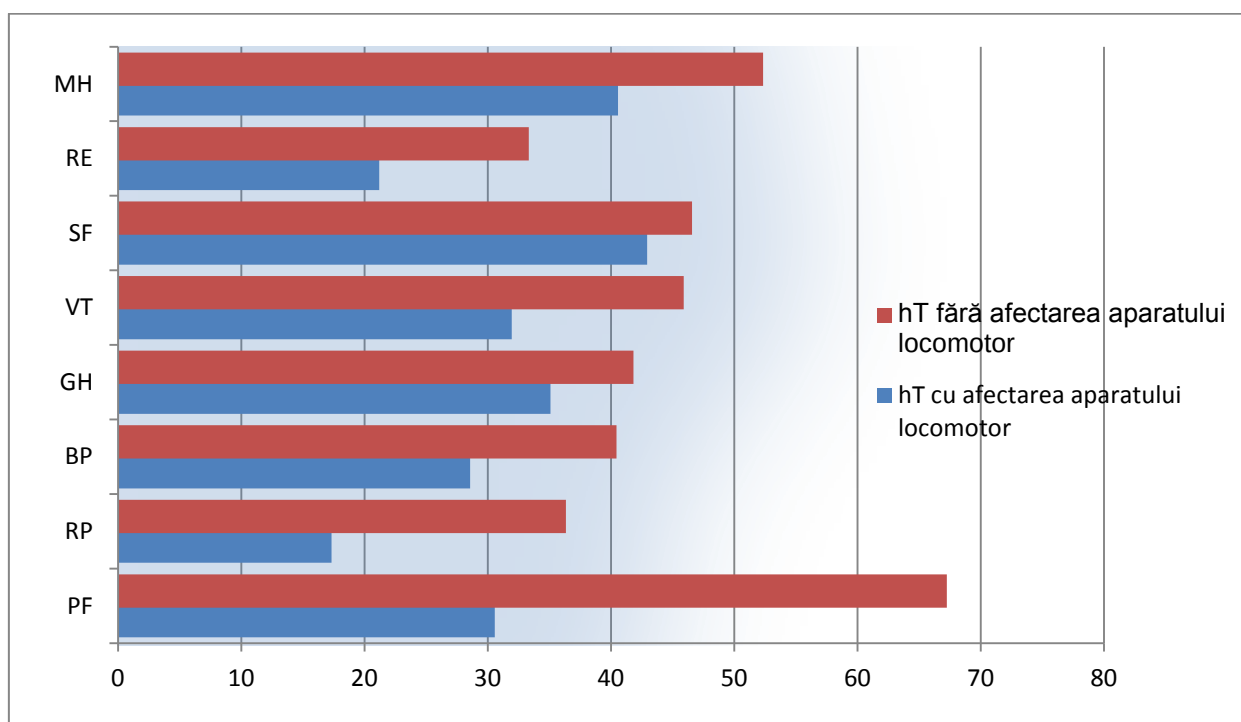


Fig. 3.15. Calitatea vieții apreciată la pacienții din lotul de bază prin chestionarul SF-36

Analiza comparativă a valorii medii a PF la pacienții cu hipotiroidie primară cu și fără afectarea aparatului locomotor, a constatat următoarele valori: $30,59 \pm 2,60$ și $67,27 \pm 7,61$ ($t = 2,77$, $p < 0,01$). În comparație cu lotul martor pe când în comparație cu lotul martor (persoane sănătoase fără hipotiroidie și fără afectarea aparatului locomotor), media PF constituie - $90,33 \pm 1,38$ ($t = 13,11$, $p < 0,001$), determinând o diferență statistică semnificativă în abele cazuri.

La evaluarea scalei RP ce relevă influența stării fizice asupra activităților cotidiene s-a constatat o diferență statistică semnificativă ($t = 2,17$, $p < 0,05$) la pacienții cu hipotiroidie primară asociată cu afectarea aparatului locomotor ($17,33 \pm 3,41$) și pacienții cu hipotiroidie primară fără afectarea aparatului locomotor ($36,36 \pm 10,32$). În comparație cu lotul martor (persoane sănătoase fără hipotiroidie și fără afectarea aparatului locomotor) RP constituie - $79,44 \pm 2,42$ rezultatul e înalt semnificativ statistic ($t = 12,22$, $p < 0,001$). Datele analizei statistice a valorii scalei ce relevă intensitatea durerii corporale (BP) au demonstrat o diferență statistică semnificativă ($t=2,07$, $p<0,05$) între loturile de studiu - pacienți cu hipotiroidie și afectarea aparatului locomotor ($28,58 \pm 1,91$) și pacienți cu hipotiroidie primară fără afectarea aparatului locomotor ($40,45 \pm 9,52$). În comparație cu lotul martor (persoane sănătoase fără hipotiroidie și fără afectarea aparatului locomotor) calitatea vieții prin acest indice (BP) este mult mai bun - $79,00 \pm 1,78$ și cu un indice semnificativ statistic ($t = 17,03$, $p < 0,001$).

Perceperea propriei stări de sănătate un parametru la fel important ce reflectă calitatea vieții, inclus în acest chestionar (GH), la pacienții cu hipotiroidie și afectarea aparatului locomotor valorile scorului constituie $35,11 \pm 2,46$, în comparație cu pacienții cu hipotiroidie fără afectarea aparatului locomotor - $41,82 \pm 5,19$ diferența rezultatelor fiind statistic semnificativă ($t = 2,21$, $p < 0,05$), fiind totuși mult mai joase, în comparație cu lotul martor (persoane sănătoase fără hipotiroidie și fără afectarea aparatului locomotor) media valorii GH constituie $71,78 \pm 2,06$ ($t = 9,79$, $p < 0,001$).

Nivelul de energie (VT) comparat în lotul de bază la pacienții cu hipotiroidie și afectarea aparatului locomotor ($31,97 \pm 2,28$) și cei fără afectarea aparatului locomotor ($45,91 \pm 8,42$) a fost nesemnificativ statistic ($t = 1,97$, $p > 0,05$), pe când în comparație cu lotul martor ($69,70 \pm 1,67$, $t = 11,07$, $p < 0,001$) s-a dovedit a fi statistic semnificativ.

Valorile scalei în privința extinderii și frecvența obstacolelor în activitățile sociale datorate problemelor fizice și emoționale (SF) nu au demonstrat diferență statistică semnificativă la pacienții cu hipotiroidie cu și fără afectarea aparatului locomotor ($42,95 \pm 2,56$ și $46,59 \pm 7,74$; $t = 0,47$, $p > 0,05$), constatându-se totuși o diferență statistică semnificativă cu lotul martor ($86,67 \pm 2,26$, $t = 11,17$, $p > 0,001$).

Starea emoțională (RE) la pacienții cu hipotiroidie cu afectarea aparatului locomotor a fost apreciată la nivelul scalei de $21,21 \pm 3,69$, iar la pacienții cu hipotiroidie la care nu s-a diagnosticat alterări reumatice - $33,34 \pm 7,78$, diferența statistică fiind nesemnificativă ($t = 1,12$, $p > 0,05$), pe când în comparație cu lotul martor unde valorile scalei constituie $94,07 \pm 1,92$, diferența este statistic semnificativ ($t = 13,62$, $p < 0,001$). Sentimente de nervozitate și depresie (MH) comparat în lotul de bază la pacienții cu hipotiroidie cu și afectarea aparatului locomotor deasemenea nu a constatat o diferență statistică semnificativă ($40,57 \pm 2,28$ și $52,36 \pm 6,79$; $t = 1,71$, $p > 0,05$), invers, comparat cu lotul martor ($80,27 \pm 1,67$) diferența statistică sa dovedit a fi semnificativă ($t = 11,67$, $p > 0,001$).

În rezultatul analizei corelaționale după metoda Person la pacienții cu hipotiroidie și afectarea aparatului locomotor (lotul de bază) funcționalitatea fizică (PF) a corelat moderat cu capacitatea de muncă (RP) ($r = 0,45$, $p < 0,001$), starea emoțională (RE) ($r = 0,47$, $p < 0,001$), senzația de epuizare (VT) ($r = 0,40$, $p < 0,001$) și sănătatea mentală (MH) ($r = 0,49$, $p < 0,001$), și o corelație mai slabă sa constatat, cu funcționalitatea socială (SF) ($r = 0,37$, $p < 0,001$), durerea corporală (BP) ($r = 0,25$, $p < 0,05$), și cu sănătatea generală (GH) ($r = 0,36$, $p < 0,001$). La pacienții numai cu hipotiroidie primară fără afectarea aparatului locomotor sa constatat o corelație puternică a PF cu sănătatea mentală (MH) ($r = 0,79$, $p < 0,001$), corelație moderată cu funcționalitatea socială (SF) ($r = 0,52$, $p < 0,05$), și o corelație slabă cu durerea corporală (BP) ($r = 0,36$, $p > 0,05$), sănătatea generală (GH) ($r = 0,31$, $p > 0,05$). Corelație slabă însă indirectă s-a

constatat între funcționalitatea fizică și capacitatea de muncă (RP) ($r = -0,20$, $p > 0,05$). Cele expuse denotă faptul că la pacienții cu hipotiroidie primară cu afectarea aparatului locomotor activitățile fizice obișnuite zilnice efectuate de-a lungul zilei influențează capacitatea de muncă prin reducerea timpului acordat muncii sau altor activități din cauza dificultății de realizare, ceea ce la pacienții cu hipotiroidie primară fără afectarea aparatului locomotor capacitatea de muncă este influențată mai slab, dar cu un accent mai mult pe starea emoțională manifestat prin depresie, neliniște, nefericire.

Privitor la capacitatea de muncă (RP) a pacienților cu hipotiroidie primară și afectarea aparatului locomotor în rezultatul analizei corelaționale Person s-a constatat o asociere puternică cu starea emoțională (RE) ($r = 0,76$, $p < 0,001$) și o corelare moderată cu sănătatea generală (GH) ($r = 0,44$, $p < 0,001$), pe când la pacienții cu hipotiroidie primară fără afectarea aparatului locomotor - cu RE ($r = 0,09$, $p > 0,05$) nu s-a constatat corelare, iar cu GH ($r = 0,30$, $p < 0,001$) s-a constatat un coeficient mai mic în comparație cu pacienții cu hipotiroidie și afectarea aparatului locomotor. Acestea sunt un argument în plus că capacitatea de muncă din cauza problemelor afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară este nefastă, ce are ca consecință diminuarea ritmului de muncă din cauza limitării activității fizice și a sindromului dureri, în comparație cu pacienții cu hipotiroidie fără afectarea aparatului locomotor, la care nu s-a constatat asociere neglijabilă. La pacienții cu hipotiroidie primară și afectarea aparatului locomotor deasemenea sa constatat corelație slabă a RP cu senzația de epuizare (VT) ($r = 0,32$, $p < 0,01$), sănătatea mentală (MH) ($r = 0,29$, $p < 0,01$) și durerea corporală (BP) ($r = 0,33$, $p < 0,01$), iar la pacienții cu hipotiroidie fără afectarea aparatului locomotor - o corelație slabă directă cu sănătatea mentală (MH) ($r = 0,21$, $p > 0,05$) și indirectă cu durerea corporală (BP) ($r = -0,29$, $p > 0,05$), și corelație neglijabilă cu senzația de epuizare (VT).

La pacienții cu hipotiroidie și afectarea aparatului locomotor extinderea dureri, sau limitarea cauzată a durerii (BP), a corelat moderat cu probleme de munca sau alte activități emotionale (RE) ($r = 0,42$, $p < 0,001$), senzația de epuizare (VT) ($r = 0,61$, $p < 0,001$), sentimente de nervozitate și depresie (MH) ($r = 0,41$, $p < 0,001$) și cu perceperea propriei stări de sănătate (GH) ($r = 0,42$, $p < 0,001$), și corelație slabă - cu funcționalitatea socială (SF) ($r = 0,29$, $p < 0,05$), pe când la pacienții cu hipotiroidie, neasociată cu afectarea aparatului locomotor sa constatat asociere puternică numai cu SF ($r = 0,87$, $p < 0,001$), datorate nu atât problemelor fizice cât celor emoționale în extinderea și frecvența obstacolelor în activitățile sociale. Totodată o corelație mai slabă la acești pacienți sa constatat cu senzația de epuizare (VT) ($r = 0,32$, $p > 0,05$), și au sentimente de nervozitate și depresie (MH) ($r = 0,32$, $p > 0,05$).

La pacienții cu hipotiroidie primară și afectarea aparatului locomotor s-a constatat o corelare moderată pentru valorile de percepere a propriei stări de sănătate (GH) cu probleme de

muncă zilnică sau alte activități emotionale (RE) ($r = 0,45$, $p < 0,001$), senzația de epuizare (VT) ($r = 0,45$, $p < 0,001$) și a sentimentele de nervozitate și depresie (MH) ($r = 0,43$, $p < 0,001$), pe când la pacienții cu hipotiroidie fără afectarea aparatului locomotor sa constatat o corelație moderată cu RE ($r = 0,41$, $p < 0,05$) și MH ($r = 0,56$, $p < 0,05$), dar o corelație puternică cu VT ($r = 0,69$, $p < 0,05$). La pacienții cu hipotiroidie și afectarea aparatului locomotor s-a constatat o corelație moderată a stării emoțională (RE) cu senzația de epuizare (VT) ($r = 0,41$, $p < 0,001$) și sentimentele de nervozitate și depresie (MH) ($r = 0,40$, $p < 0,001$), și o corelație slabă cu funcționalitatea socială (SF) ($r = 0,26$, $p < 0,01$), pe când în lotul pacienților cu hipotiroidie fără afectarea aparatului locomotor nu sa constatat asemenea asocieri. Funcționalitatea socială (SF) la pacienții cu hipotiroidie și afectarea aparatului locomotor corelează moderat cu sentimentele de nervozitate și depresie (MH) ($r = 0,42$, $p < 0,001$) și slab cu senzația de epuizare (VT) ($r = 0,34$, $p < 0,001$), pe când la pacienții cu hipotiroidie fără afectarea aparatului locomotor nu sa constatat asemenea corelări. Sentimentul de nervozitate și tristețe (MH) în lotul de bază la pacienții cu hipotiroidie cu și fără afectarea aparatului locomotor a corelat puternic cu senzația de epuizare (VT) ($r = 0,70$, $p < 0,001$; $r = 0,77$, $p < 0,001$).

Comparând scorurile loturilor studiate (pacienți cu hipotiroidie cu și fără afectarea aparatului locomotor) luând ca bază lotul control (persoane sănătoase) ca standart de 100%, calitatea vieții pacienților cu hipotiroidie asociată cu afectarea aparatului locomotor constituie 38,13%, iar pentru pacienții cu hipotiroidie neasociată cu afectarea aparatului locomotor - 55,96% în comparație cu persoanele sănătoase (figura 3.16).

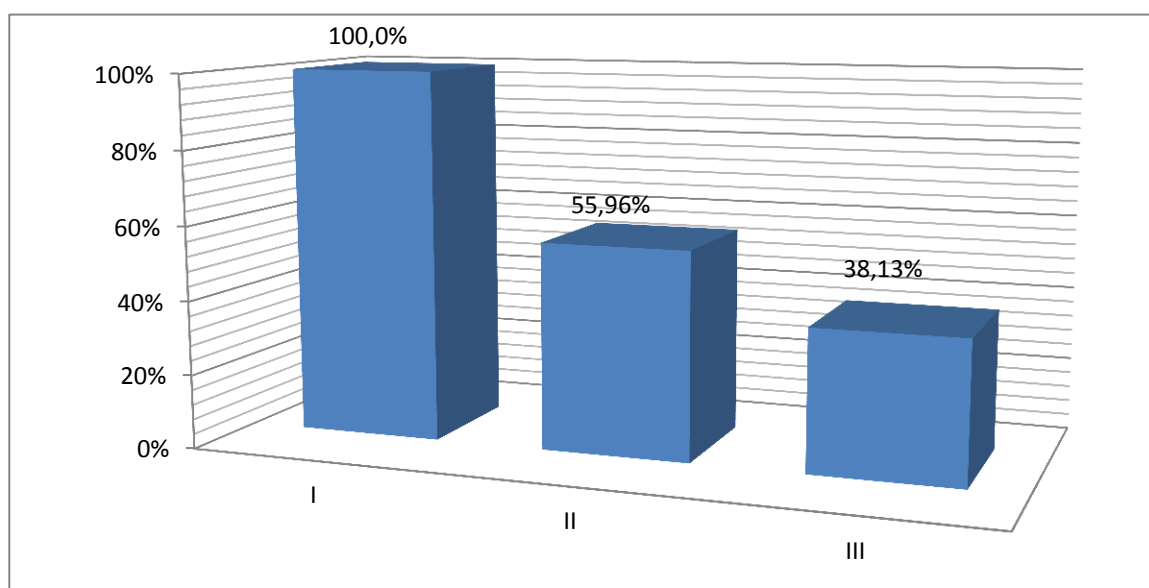


Fig. 3.16. Nivelul comparativ al scorurilor calității vieții SF - 36: I persoane sănătoase (fără hipotiroidie și fără afectarea aparatului locomotor), II pacienți cu hipotiroidie fără afectarea aparatului locomotor, III pacienți cu hipotiroidie asociată cu afectarea aparatului locomotor

Așadar, hipotiroidia primară asociată cu afectarea aparatului locomotor conduce la diminuarea evidentă a calității vieții care constituie 38,13% din standartul populației generale sănătoase, semnificativ din punct de vedere statistic în comparație cu pacienții cu hipotiroidie fără afectarea aparatului locomotor - 55,96% ($t = 2,96$, $p < 0,01$) și în comparație cu lotul martor ($t = 11,94$, $p < 0,001$).

În rezultatul analizei rezultatelor obținute prin forma prescurtată a chestionarului SF-36 la fel utilizat, la pacienții cu hipotiroidie primară, cu afectări ale aparatului locomotor singulare și în asociere (lotul de bază) și populația generală (lotul martor), s-a constatat că calitatea vieții pacienților diagnosticați cu hipotiroidie primară și afectări ale aparatului locomotor în asociere (de la 2 până la 7 tipuri de alterări) este mai scăzută ($30,67 \pm 3,11$) în comparație cu pacienții cu hipotiroidie primară și afectarea aparatului locomotor prin alterări singulare ($34,28 \pm 3,71$), și mult mai scăzută în comparație cu lotul martor (persoane sănătoase fără hipotiroidie și fără afectarea aparatului locomotor) - $81,41 \pm 3,01$, diferența fiind statistic semnificativ atât al pacienților cu hipotiroidie primară cu afectarea aparatului locomotor singulare ($t = 10,50$, $p < 0,001$) cât și în asociere ($t = 11,07$, $p < 0,001$), la fel semnificativ statistic calitatea vieții din punct de vedere al afectărilor singulare ($34,28 \pm 3,71$) și în asociere ($30,67 \pm 3,11$) al pacienților cu hipotiroidie primară comparat cu lotul martor pacienți cu afectarea aparatului locomotor fără hipotiroidie ($80,0 \pm 3,14$ și $73,0 \pm 4,65$; $t = 4,13$, $p < 0,01$ și $t = 3,99$, $p < 0,01$) (Tabelul 3.29).

Tabelul 3.29. Calitatea vieții la pacienții cu afectări articulare singulare și în asociere

Scala	Lotul martor (populația generală sănătoasă), n=60	Lotul de bază (pacienți cu hT și afectarea aparatului locomotor), n=88		Lotul martor (populația generală cu afectarea aparatului locomotor), n=15	
		singulare	asociere	singulare	asociere
PF (M±m)	90,33±1,38	28,89±5,70	30,78±2,82	55,71±6,01	52,50±7,73
RP (M±m)	79,44±2,42	22,22±14,70	16,77±3,45	39,29±10,71	34,38±12,44
BP (M±m)	79,00±1,78	40,26±8,75	27,25±1,89	49,29±6,65	39,06±3,09
GH (M±m)	71,78±2,06	47,22±7,86	33,73±2,56	56,29±8,85	34,06±5,50
VT (M±m)	69,70±1,67	32,22±8,62	31,95±2,36	79,29±4,55	58,75±3,75
SF (M±m)	86,67±2,26	44,44±8,36	42,78±2,70	66,07±4,49	57,81±4,68
RE (M±m)	94,07±1,92	18,51±11,26	21,52±3,92	85,71±6,73	75,0±12,20
MH (M±m)	80,27±1,67	40,44±7,61	40,59±2,39	80,0±3,14	73,0±4,65
M±m	81,41±3,01	34,28±3,71	30,67±3,11	63,95±5,85	53,07±5,73

Comparând scorurile loturilor, luând ca bază lotul control (persoane sănătoase) ca standart 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 3.17).

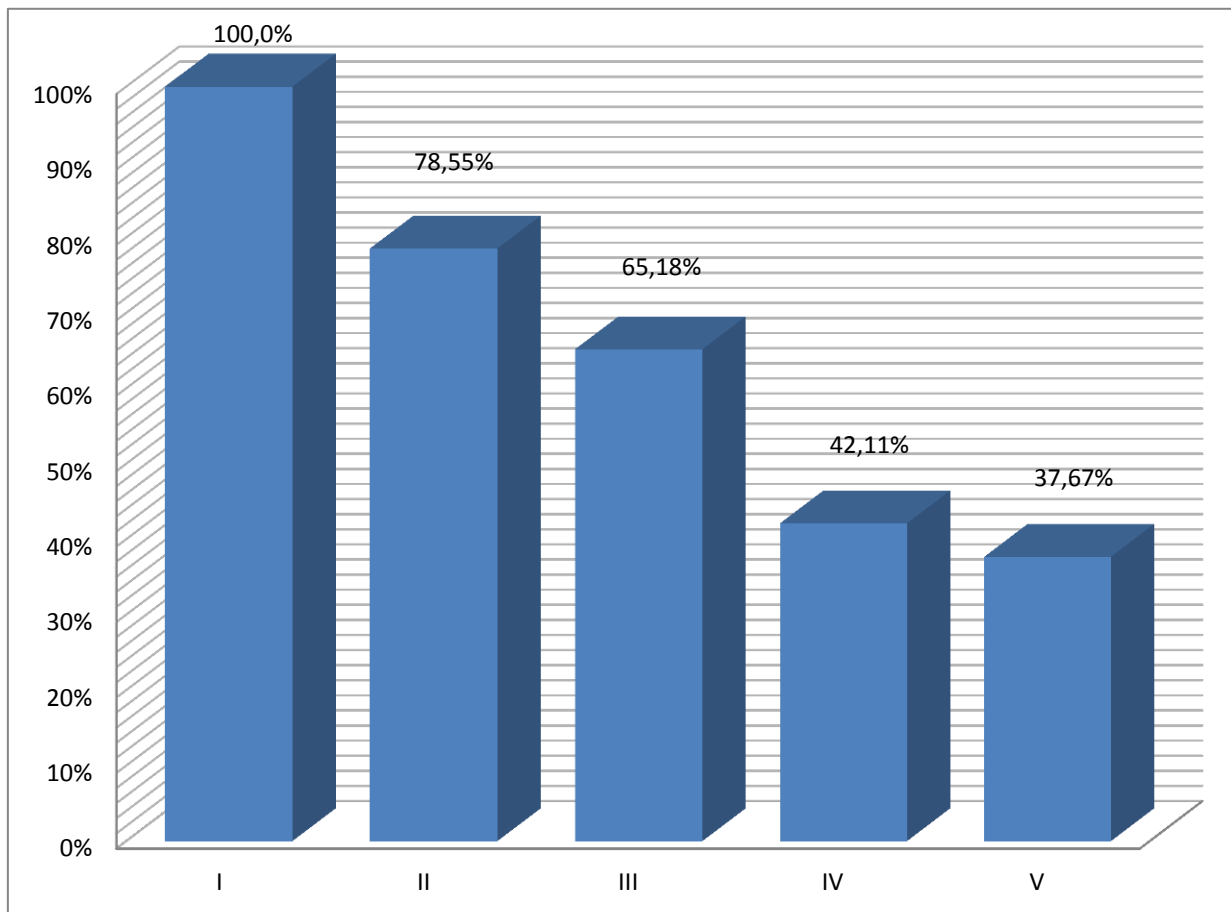


Fig. 3.17. Nivelul comparativ al scorurilor calității vieții SF - 36: I persoane sănătoase (fără hipotiroidie și fără afectarea aparatului locomotor), II persoane din populația generală fără hT cu afectări singulare ale aparatului locomotor, III persoane din populația generală fără hT cu afectări în 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.

Tabelul 3.30. Scorul obținut în urma aplicării formulei scurte SF-36 la pacienții cu hT primară în dependență de afectarea aparatului locomotor singular sau în asociere

Scala	Pacienți cu hT și afectarea aparatului locomotor, n=88																				
	singulare			2 asocieri			3 asocieri			4 asocieri			5 asocieri			6 asocieri			7 asocieri		
	70-100	40-70	<40	70-100	40-70	<40	70-100	40-70	<40	70-100	40-70	<40	70-100	40-70	<40	70-100	40-70	<40	70-100	40-70	<40
PF	0	3	6	3	5	11	3	4	12	3	4	15	-	-	12	-	-	4	-	1	2
RP	2	-	7	3	-	16	1	1	17	5	1	16	-	-	12	-	-	4	-	-	3
BP	2	2	5	-	6	13	-	6	13	-	3	19	-	1	11	-	1	3	1	-	2
GH	2	3	4	2	5	12	1	9	9	3	8	11	-	4	8	-	2	2	-	1	2
VT	1	1	7	2	5	12	2	4	13	1	7	14	-	4	8	-	2	2	1	1	1
SF	1	3	5	1	7	11	3	5	11	5	9	8	1	6	5	2	-	2	-	1	2
RE	1	-	8	3	-	16	-	3	16	6	1	15	-	-	12	1	-	3	-	1	-
MH	1	4	4	4	6	9	1	6	12	3	13	6	1	6	5	-	2	2	-	2	1

De menționat că rezultatele studiului actual, prin răspunsurile oferite de pacienții cu hipotiroidie primară și afectarea aparatului locomotor singulare sau în asociere (Tabelul 3.30) au predominat în toate cele 8 scale, scorul fiind grav modificat (<40), față de scorul ușor modificat (70-100) și scorul moderat modificat (40-70) ceea ce demonstrează încă o dată în plus că hipotiroidia primară și afectarea aparatului locomotor reprezintă statusuri nefavorabile prin răspunsurile oferite la îndeplinirea chestionarului SF-36.

Concluzii

Administrarea nesistematică a preparatului antihipotiroidian prezintă un factor de risc major în dezvoltarea alterărilor din partea aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară (OR 1,679, 95%CI -0,416 - 6,771), pe când administrarea sistematică, conform indicației medicului endocrinolog, constituie un factor protector (OR 0,912, 95%CI - 0,259-3,212). Alți factori 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)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).

Pacienții cu hipotiroidie primară, asociată cu afectarea aparatului locomotor, au fost apreciați cu scoruri mult mai scăzute a calității vieții în comparație cu pacienții cu hipotiroidie fără afectarea aparatului locomotor. Cele mai afectate domenii atât la pacienții fără, cât și la cei cu afectarea aparatului locomotor s-au dovedit a fi PF - 36,68, RP - 19,03. Comparând scorurile loturilor studiate (pacienți cu hipotiroidie cu și fără afectarea aparatului locomotor) luând ca bază lotul control (persoane sănătoase) ca standart 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%, ce denotă faptul că la pacienții ce prezintă afectări ale aparatului locomotor pe fondal de hipotiroidie primară impactul negativ al calității vieții este mult mai pronunțat și sa manifestat prin limitări ale activităților fizice, probleme de muncă sau alte activități zilnice rezultate din sănătatea fizică.

3.4. Concluzii la capitolul 3

1. Incidența alterărilor reumatice confirmate la pacienții cu hipotiroidie primară (lotul de bază) comparativ cu populația generală (lotul martor) este mult mai înaltă, constituind 88,89%, în comparație cu 25,0% în populația generală.
2. După rangul de suferințe reumatismale asociate hipotiroidiei primare în lotul de bază pe locul I se clasează osteoartrita, locul II - fenomenul Raynaud secundar, locul III - artrită inflamatorie, locul IV - capsulită adezivă, locul V - sindromul de tunel carpian, locul VI - tenosinovita stenoizantă a degetelor, locul VII - osteopenia, locul VIII - boala Dupuytren, locul IX - sindromul de tunel tarsian, locul X - osteoporoza.
3. Hipotiroidia primară conduce la afectarea precoce a aparatului locomotor. Vârsta medie de debut a afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară constituie $41,60 \pm 1,14$ ani, în comparație cu lotul martor - $47,60 \pm 2,42$ ani.
4. Debutul manifestărilor reumatice după instalarea hipotiroidiei primare constituie în medie $5,49 \pm 0,78$ ani, iar formele de debut întâlnite în afectarea articulară sunt diferite: monoarticular - la 42,05% pacienți, oligoarticular la 44,32% de pacienți și poliarticular la 13,64% pacienți.

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 stenozantă 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 eficace.

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 constatat: 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)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). 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 standartul 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 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 anexa 7.

2. Indicarea investigațiilor paraclinice, de laborator și instrumentale, este rațional de a fi interpretate 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. Vudu L. Viziuni moderne asupra clinicii, diagnosticul și terapiei hipotiroidismului (Revista literaturii). Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2014, 4(45), p. 197-205.
2. Anestiadi Z. Epidemiologia patologiei glandei tiroide în Republica Moldova. Arta Medica. Ediție specială, 2007; p. 263-264.
3. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G. et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. Archives of internal medicine. 2000, vol. 4, no. 160, p. 526-534.
4. Van Trotsenburg A.S., Vulsma T., Van Santem H.M. et al., Lower neonatal screening thyroxine concentrations in down syndrome newborns. J.Clin.Endocrinol. Metab. 2003; 88(4): p. 1512-1515.
5. Duncea I., Ghervan C., Gheorgescu C., Valea A., Lencu C., Ilie I. Endocrinologie. Cluj-Napoca, 2011; p. 102-111.
6. Susan R. Rose, Rosalind S. Brown, Lawson Wilkins. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. American academy of pediatrics, 2006; 129(4): p. 1103.
7. Zbranca E. Ghid de diagnostic și tratament în bolile endocrine, Polirom, 2007.
8. Anestiadi Z., Zota L., Vudu L. et al. Hipotiroidia. Protocol clinic Național, Chișinău 2010; 80p.
9. Vîrtosu A., Anestiade Z., Alexa Z. et. al. Hipotiroidia subclinică – aspecte clinice și de diagnostic. Anale științifice. Probleme actuale în medicina internă. Ediția a X-a, Chișinău, 2009, vol. 3, p. 157-160.
10. Муравьева Г. В., Девликамова Ф. И. Нервно-мышечные осложнения при заболеваниях щитовидной железы, ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА 2013; 01(13). <http://mfvt.ru/nervno-myshechnye-oslozhneniya-pri-zabolevaniyah-shhitovidnoj-zhelezy/>.
11. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab., 2002; 87(2): 489-499.
12. Bjoro T., Holmen J., Kruger O. et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population, The Health Study of Nord-Trondelag (HUNT). Eur J Endocrinol, 2000; 143(5): 639-647.
13. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М., Фундаментальная и клиническая тироидология. Москва, 2007, с.546.

14. Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379:1142–1154.
15. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H., Sawin C.T., Col N.F., Cobin R.H., Franklyn J.A., Hershman J.M., Burman K.D., Denke M.A., et al. Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *J. Am. Med. Assoc.* 2004;291:228–238.
16. Vanderpump M. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011, 99 (1): p. 39-51.
17. Leese GP, Flynn RV, Jung RT, et al. Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: The Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:311-16.
18. Flynn RV, MacDonald TM, Morris AD, et al. The thyroid epidemiology, audit and research study; thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3879-84
19. Bezer G., Vudu L., Dumanschi C. et. al. Clinical presentation, diagnosis and treatment of primary hypothyroidism including statins. *Curierul Medical*, 2015, vol.58, nr. 2, p. 40-44.
20. Branisteanu D., Dimitriu A., Vieru M. et. al. Cutaneous manifestations associated with thyroid disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2014, 118(4), p. 953-958.
21. Galofré JC, García-Mayor RV. *Epidemiología de Las Enfermedades Del Tiroides*. Santiago de Compostela: Tórculo Edicions; 1996:95–118
22. Madariaga A., Palacios S., Guillén-Grima F. et. al. The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2014, vol. 99, (3):923–931
23. Braunwald E., Fauci S. A., Kasper D. L., Hauser S. L., Longo D. L., Jameson J. L. Harrison. *Manual De Medicină Internă (15^a Ed.)*. Editura științelor medicale, 2002; 944-847
24. Groppa L., Vudu L., Radu Iu. Tiroida și hipotiroidia primară. *Buletinul academiei de științe a Moldovei Științe medicale*, 1(50), 2016, p. 351-355.
25. Tunbridge W., Evered D., Hall R. et. al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham Survey. *Clin. Endocrinol*. 1977, Volume 7, Issue 6, p. 481–493
26. Vanderpump M., Tunbridge W. The epidemiology of thyroid disease. Braverman LE, Utiger RD eds. *The Thyroid* 9th ed. Philadelphia, Pa Lippincott-Raven Publishers 1996; 474- 482
27. Eggersten R, Petersen K, Lundberg P, Nystrom E, Lindstedt G. Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit. *BMJ*. 297(6663), 1988, p. 1586-1592.

28. Sawin CT, Chopra DA, Zizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid: increased prevalence of serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA*. 1979;242:247-250. Article
29. Sawin C., Castelli W., Hershman J., Namara P., Bacharach P. The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med*. 1985;145(8) 1386- 1388
30. Okamura K, Ueda K, Sone H et al. A sensitive thyroid stimulating hormone assay for screening of thyroid functional disorder in elderly Japanese. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37:317- 322
31. Livingston EH, Hershman J, M, Sawin CT, Yoshikawa T. Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid tests in older hospitalized and ambulatory persons. *J Am Geriatr Soc*. 1987;35:109- 114
32. Roti E, Montermini M, Robuschi G et al. Prevalence of hypothyroidism and Hashimoto's thyroiditis in two elderly populations with different dietary iodine intake. Pinchera A, Ingbar SH, McKenzie JF, Fenzis GF, eds. *Thyroid Autoimmunity* New York, NY Plenum Press 1987;555- 557
33. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French J. et. al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43(1):55-68.
34. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E. et. al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(2):561-6.
35. Delitala A., Pilia M., Ferrel L. Prevalence of unknown thyroid disorders in a Sardinian cohort. *Eur J Endocrinol*. 2014 Jul; 171(1): 143–149.
36. Völzke H., Lüdemann J., Robinson D. et. al. The Prevalence of Undiagnosed Thyroid Disorders in a Previously Iodine-Deficient Area. *Thyroid*. July 2004, 13(8): 803-810.
37. Knudsen N, Jørgensen T, Rasmussen S, et al. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:361-67.
38. Pillai M., Kumaravel V., Nisha B. et. al. Prevalence of musculoskeletal manifestations in thyroid disease. 2009, vol. 6, Issue 1. p. 12-16
39. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosén I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999; 282(2): 153-158.
40. Cakir M, Samanci N, Balci N, Balci MK. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59(2): 162-167.

41. Ionescu R, Abobului M, Bălănescu A et al. *Esențialul în reumatologie*. București: Editura Medicala Amaltea, 2006. p. 566-567.
42. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000; 68(6): 750-755.
43. 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.
44. Кудрявцева ИВ, Долгалева АА Ревматические маски эндокринной патологии. <http://www.rusmedserv.com/rheumatology/endocr.htm>.
45. Rezuș E, *Reumatologie*. Editura “ Gr. T. Popa”, U.M.F. Iași, 2014. 287p.
46. Bazzichi L, Rossi A, Giuliano T et al. Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgic disease severity. *Clin Rheumatol* 2007; 26(12): 2115-2120.
47. Pamuk ON, Cakir N The frequency of thyroid antibodies in fibromyalgia patients and their relationship with symptoms. *Clin Rheumatol* 2007; 26(1): 55-59.
48. Bazzichi L, Rossi A, Zirafa C et al. Thyroid autoimmunity may represent a predisposition for the development of fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2010; 32(2): 335-341.
49. Alakes KK, Rammohan R, Dalia CK Rheumatic manifestations in primary hypothyroidism. *Ind J Rheumatol* 2013; 8(1): 8-13.
50. Anwar S, Gibofsky A Musculoskeletal Manifestations of Thyroid Disease. *Rheum Dis Clinic* 2010; 36(4): 637-646.
51. Hartl E, Finsterer J, Grossegger C, Kroiss A, Stöllberger C Relationship between thyroid function and skeletal muscle involvement in subclinical and overt hypothyroidism. *Endocrinol* 2001; 11(3): 217-221.
52. Soy M., Guldiken S., Arikan E. et. al. Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatol Int* 2007; 27(6): 575-577.
53. Troncone L., Shapiro B., Satta M. et. al. *Thyroid Diseases: Basic Science, Pathology, Clinical and Laboratory Diagnoses*. CRC Press. 1994. p. 131-132.
54. Gillan M., Scofield R., Harley J. Hashimoto's thyroiditis presenting as bilateral knee arthropathy. *J Okla State Med Assoc.*, 2002; 95: 323-5.
55. Longato L., Tarocco R., Anania A. et al. Arthropathies and thyroid diseases. *Minerva Endocrinol.*, 2004; 29: 55-62.

56. Chaabouni L., Ben Hadj Y., Frini S. *et al.* Rheumatologic manifestations of hypothyroidism. *Tunis Med.*, 2004; 82(6): 479-83.
57. Weetman A. The genetics of autoimmune thyroid disease. *Horm Metab Res.*, 2009; 41: 421-425.
58. Cho J., Gregersen P. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *N Engl J Med.*, 2011; 365(17): 1612-23.
59. Oliva F., Berardi A., Misiti S. *et al.* Thyroid hormones enhance growth and counteract apoptosis in human tenocytes isolated from rotator cuff tendons. *Cell Death and Disease.*, 2013; 4: 705.
60. Soy M., Guldiken S., Arikan E. *et al.* Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatol Int.*, 2007; 27: 575-7.
61. Atzeni F., Doria A., Ghirardello A. *et al.* Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value. *Autoimmunity.*, 2008; 41: 111-5.
62. Tektonidou M., Anapliotou M., Vlachoyiannopoulos P. *et al.* Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid disease. *Ann Rheum Dis.*, 2004; 63: 1159-61.
63. Lazúrová I., Benhatchi K., Rovenský J. *et al.* Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders: a two sided analysis. *Ann N Y Acad Sci.*, 2009; 1173: 211-6.
64. Biró E., Szekanecz Z., Czirják L. *et al.* Association of systemic and thyroid autoimmune disease. *Clin Rheumatol.* 2006; 25: 240-5.
65. Jara L., Navarro C., Brito-Zerón M. *et al.* Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2007;26(10):1601-6.
66. Alfari N, Curiel R, Tabbara S, Irwing MS. Autoimmune thyroid disease and Sjögren syndrome. *J Clin Rheumatol* 2010;16(3):146-7
67. Hansen B., Lindgren S, Eriksson S, Henricsson V, Larsson A, Manthorpe R *et al.* Clinical and immunological features of Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis with emphasis on focal sialadenitis. *Acta Med Scand* 1988;224(6):611-9
68. Berghea F, Suțeanu St, Annelies Boonen Revista sistemică a datelor curente privind impactul socio- economic al bolilor reumatice din perspectiva pacientului. *Rev Română Reumatol* 2008; 17(2): 93-97.
69. Vîrtosu A., Harea D., Alexa Z. *et al.* Sindromul bolii eutiroidiene – între teorie și practică. *Arta Medica* nr2(53), 2014, p. 102-106

70. Groppa L., Vudu L., Radu Iu. Asocierea hipotiroidiei primare cu suferințe reumatismal. Al XXIII-lea Congres Național de Reumatologie, 13-15 octomb. 2016, București, România. În: Romanian Journal of Rheumatology. Vol. XXV, 2016, p. 63-64.
71. Zbranca E, Mogoș V, Găleşanu C, Vulpoi C *Endocrinologie clinică*. Editura Cutia Pandorei, 1997.
72. Parasca I, Manifestări reumatologice în bolile tiroidei. Revista Română de Reumatologie iulie, 2008; <https://www.emcb.ro/article.php?story=2008063015341797730>.
73. Tagoe C, Zezion A, Khattri S Rheumatic Manifestations of Autoimmune Thyroid Disease: The Other Autoimmune Disease. J Rheumatol 2012; 39(6): 1125-1129.
74. Groppa L, Rotaru L, Agachi S et al. Reumatologie și Nefrologie. Chișinău, Centrul Editorial-Poligrafic Medicina, 2014.
75. Klein I, Levey GS. Unusual Manifestations of Hypothyroidism. Arch Intern Med 1984; 144(1): 123-128.
76. Насонова В.А., Бунчук Н.В Ревматические болезни. Руководство для врачей. М. Медицина, 1997.
77. Tagoe CE, Zezion A, Khattri S, Castellanos P Rheumatic manifestations of euthyroid, anti-thyroid antibody-positive patients. Rheumatol Int 2013; 33(7): 1745-1752.
78. Chisholm JC Jr. Hypothyroidism: a rare cause of the bilateral carpal tunnel syndrome—a case report and a review of the literature. J Natl Med Assoc 1981; 73(11): 1082-1085.
79. Purnell DC., Daly DD., Lipscomb PR Carpal-tunnel syndrome associated with myxedema. Arch Intern Med 1961; 108(5): 751-756.
80. Rotaru L, Groppa L, Deseatnicova E Cercetarea aparatului musculoscheletar Indicație metodică. Chișinău 2010.
81. Dorwart BB, Schumacher HR Joint effusions, chondrocalcinosis and other rheumatic manifestations in hypothyroidism. A clinicopathologic study. Am J Med 1975; 59(6): 780-790
82. Gerster JC, Valceschini P Destructive arthropathy of fingers in primary hypothyroidism without chondrocalcinosis. Report of 3 cases. J Rheumatol 1992; 19(4): 637-641.
83. Shiroky JB Destructive arthropathy of primary hypothyroidism, J Rheumatol 1993; 20(9): 1629-1631.
84. Waltuck J Musculoskeletal manifestations of thyroid disease. Bull Rheum Dis 2001; 49: 11-15.

85. Alexander GM, Dieppe PA, Doherty M, Scott DG Pyrophosphate arthropathy. A study of metabolic associations and laboratory data. *Ann Rheum Dis* 1982; 41(4): 377-381.
86. Job-Deslandre C, Menkes CJ, Guinot M, Luton JP Does hypothyroidism increase the prevalence of chondrocalcinosis? *Br J Rheumatol* 1993; 32(3): 197-198.
87. McCarty DJ. Crystal identification in human synovial fluids. Methods and interpretation. *Rheum Dis Clin Noth Am* 1988; 14(2): 253-267.
88. Igwe R, Kleerekoper M Bone and joint abnormalities in thyroid disorders. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M. eds. *Rheumatology*: Mosby, 2003; 1973-1975.
89. Acotto CG, Niepomniszcze H, Vega E, Mautalen CA Ultrasound parameters and markers of bone turnover in hyperthyroidism: a longitudinal study. *J Clin Densitom* 2004; 7(2): 201-208.
90. Schneider R, Reiners C The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111(8): 455-470.
91. Bland JH, Frymoyer JW, Newberg AH, Revers R, Norman RJ Abstract et al. Rheumatic syndromes in endocrine disease. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 9(1): 23-65.
92. McLean RM, Podell DN Bone and joint manifestations of hypothyroidism. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24(4): 282-290
93. Groppa L, Rotaru L, Agachi S et al. *Reumatologie și Nefrologie*. Chișinău, Centrul Editorial-Poligrafic Medicina, 2014. p. 133 , 143-147.
94. Rubinstein HM, Brooks MH Aseptic Necrosis of Bone in Myxedema. *Ann Intern Med* 1977; 87(5): 580-581.
95. Cruz MW, Tendrich M, Vaisman M, Novis SA Electroneuromyography and neuromuscular findings in 16 primary hypothyroidism patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1996; 54(1): 12-18.
- 96.. Klein I, Levey GS. Unusual Manifestations of Hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1984; 144(1): 123-128.
97. Astrom K, Kugelberg E, Muller R Hypothyroid Myopathy. *Arch Neurol* 1961; 5: 472-482.
98. Fessel WJ Myopathy of Hypothyroidism. *Ann Rheum Dis* 1968; 27: 590-596.
99. Wilke WS., Sheeler LR., Makarowski WS Hypothyroidism with presenting symptoms of fibrositis. *J Rheumatol* 1981; 8(4): 626-631.
100. Carette S, Lefrancois L Fibrositis and primary hypothyroidism. *J Rheumatol* 1988; 15(9): 1418-1421.
101. Grigorie D *Endocrinologia clinică*. Ediția a II-a revizuită și adăugită, Editura universitară "Carol Davila" București , 2008.

102. Klein I, Parker M, Shebert R, Ayyar DR, Levey GS Hypothyroidism presenting as muscle stiffness and pseudohypertrophy: Hoffmann's syndrome. *Am J. Med* 1981; 70(4): 891-894.
103. Cicuttini F.M., Baker J., Spector T.D., The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women; a twin study. *J. Rheumatol.*, 1996; 23: 1221-6.
104. Jonsson H. et al., Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68: 1696–1700.
105. McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf BJ. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid*. 2011;21:837-843.
106. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88:2438–2444.
107. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *American Journal of Medicine*. 2006;119:541–551.
108. Ongphiphadhanakul B, Puavilai G, Rajatanavin R. Effect of TSH-suppressive doses of levothyroxine on bone mineral density in Thai women. *J Med Assoc Thai*. 1996 Sep;79(9):563-567.
109. Schindler AE. *Gynecol Endocrinol*. Thyroid function and postmenopause. 2003 Feb;17(1):79-85].
110. 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). *Thyroid*. 2007 Dec. 17 (12):1211-23.
111. Orlander P. Hypothyroidism. Jul 12, 2016, <http://emedicine.medscape.com/article/122393-overview#a5>
112. Das C., Sahana P, Sengupta N,. et. al. Etiology of anemia in primary hypothyroid subjects in a tertiary care center in Eastern India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Dec; 16(Suppl 2): S361–S363.
113. Bezer G. Tabloul clinic, diagnosticul și tratamentul hipotiroidiei primare (revista literaturii). *Arta Medica*, Ediție specială, 2014, nr. 2(53), p. 62-64.

114. Smith E., Hoy D., Cross M. The global burden of other musculoskeletal disorders: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study *Ann Rheum Dis* 2014;73:1462-1469.
115. Tintiuc D., Grejdian T., Margine L. et. al. Factorii determinanți – ce contribuie la o speranță de viață longevivă printr-un mod de viață sănătos. *Buletinul academiei de științe a Moldovei Științe medicale*, 2014, 4(45), p. 212-216.
116. Schneider D., Barrett-Connor E., Morton D. Thyroid Hormone Use and Bone Mineral Density in Elderly Men. *JAMA*. 1994;271(16):1245-1249.
117. Mithal A., Dharmalingam M., Tewari N. Are patients with primary hypothyroidism in India receiving appropriate thyroxine replacement? An observational study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014 Jan-Feb; 18(1): 83–88.
118. Vairamanikandan., Sathyamurthy P., Rajkumar M. et. al. Clinico-laboratory Profile of Hypothyroidism with Emphasis on Cardiovascular Manifestations. *Panacea Journal of Medical Sciences*, May-August,2016;6(2): 59-65.
119. Darshan S., Vijay P., Vishnu P. Clinical spectrum of hypothyroidism: a cross sectional study in Puducherry, South India. *Int J Res Med Sci*. 2016 Mar;4(3):931-935
120. Saha P., Baur B., Gupta S. Thyroid stimulating hormone measurement as the confirmatory diagnosis of hypothyroidism: A study from a tertiary-care teaching hospital, Kolkatta. *Indian Journal of Community Medicine*. 2007;32:139.
121. Ahmad N., Panthari M., Gupta A. et. al. Prevalence of hypothyroidism among patients of Meerut, Uttar Pradesh-A hospital based study. 2013.
122. Laurberg P, Bülow Pedersen I, Pedersen KM, Vestergaard H. Low incidence rate of overt hypothyroidism compared with hyperthyroidism in an area with moderately low iodine intake. *Thyroid*. 1999, 9(1), p. 33-38
123. BoseA., SharmaN., Hemvani N. et. al. A Hospital Based Prevalence Study on Thyroid Disorders in Malwa region of Central India. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci* (2015) 4(6): 604-611
124. Nimmy NJ, Aneesh PM, Narmadha MP, Udipi RH, Binu KM. (2012) A Survey on Prevalence of Thyroid Disorders Induced by Demography and Food Habits in South Indian population. *Indian Journal of Pharmacy Practice*, 5:49-52
125. Kochupillai N. (2000) Clinical endocrinology in India. *Current Science*. 79: 1061- 1067
126. Heuck CC, Kallner A, Kanagasabapathy AS, Riesen W. WHO Document (WHO/DIL/00.4) on Diagnosis and monitoring of diseases of the thyroid , (2000).

127. Орлов В.А., Гиляревский С.Р. Проблемы изучения качества жизни в современной медицине. М.: Союзмединформ, 1992. - 65 с.
128. Моргунова Т., Мануйлова Ю., Мадиярова М. Качество жизни пациентов с гипотиреозом. Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2010, том 6, №2. с. 62-67.
129. Karner-Huțuleac A. Aspecte etice ale cercetării calității vieții pacienților cronici. Revista Română de Bioetică. 2013; 1(11), p. 79-87
130. Borda I. L., Pop L., Onac I. Interrelația dintre forța musculară și calitatea vieții la pacienții cu artroplastie totală de genunchi. 2012; 3(85), p. 470-475
131. Chișlari L. Afectarea calității vieții la pacienții cu osteoartropatie diabetică prin chestionarul SF-36. Arta Medica. 2010; 4(43), p. 35-37
132. Sinescu I., Manu M.A., Hârza M. et al. Studiul calității vieții folosind “SF-36 HEALTH SURVEY TEST” la pacienții transplantați, pacienții hemodializați, pacienții anefrici după neoplasme renale și pacienții uremici cu urolitiază malignă. Revista Română de Urologie, 2008; 3, p. 1- 6. http://revista-urologia.ro/wp-content/uploads/2008/12/4_studiul-calitatii-vietii-folosind-e2809csf-36-health-survey-teste2809d.pdf
133. Pojarov I. The defeat of the musculoskeletal system in diseases of the thyroid gland. Med-Info. World News Health., 2011; <http://med-info.ru/content/view/444>.
134. Katz J., Larson M., Sabra A. et al. The carpal tunnel syndrome: diagnostic utility of the history and physical examination findings. Ann Intern Med., 1990; 112(5): 321-7
135. Kecici H., Degirmenci Y. Hormone replacement therapy in hypothyroidism and nerve conduction study. Neurophysiol Clin., 2006; 36(2): 79-83.
136. Sergent J., Arthritis accompanying endocrine and metabolic disorders. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, editors. Kelleys Textbook of Rheumatology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders WB Company., 2001; 1581-1583.
137. Graig F., Ross G. Serum creatine-phosphokinase in thyroid disease. Metabolism ., 1963; 12: 57-9.
138. Griffiths P. Serum enzymes in diseases of the thyroid gland. J. Clin Pathol., 1965; 18(5): 660-3.
139. Giampietro O., Clerico A., Buzzigoli G., et al. Detection of hypothyroid myopathy by measurement of various serum muscle markers—myoglobin, creatine kinase, lactate dehydrogenase and their isoenzymes. Correlations with thyroid hormone levels (free and total) and clinical usefulness. Horm Res., 1984; 19(4): 232-42.

140. Madariaga M. Polymyositis-like syndrome in hypothyroidism: review of cases reported over the past twenty-five years. *Thyroid.*, 2002; 12(4): 331-6.
141. Scott K., Simmons Z., Boyer P. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. *Muscle Nerve.*, 2002; 26(1): 141-4.
142. McKeran R., Ward P., Slavin G. et al. Central nuclear counts in muscle fibres before and during treatment in hypothyroid myopathy. *J. Clin Pathol.*, 1979; 32(3): 229-33.
143. Scarpalezos S., Lygidakis C., Papageorgiou C. et al. Neural and muscular manifestations of hypothyroidism. *Arch Neurol.*, 1973; 29(3): 140-4.
144. Norris F., Panner B. Hypothyroid myopathy. Clinical, electromyographical, and ultrastructural observations. *Arch Neurol.*, 1966; 14(6): 574-89.
145. Khaleeli A., Griffith D., Edwards R. The clinical presentation of hypothyroid myopathy and its relationship to abnormalities in structure and function of skeletal muscle. *Clin Endocrinol (Oxf).*, 1983; 19(3): 365-76.
146. Evans R., Watanabe I., Singer P. Central changes in hypothyroid myopathy: a case report. *Muscle Nerve.*, 1990; 13(10): 952-6.
147. Ono S., Inouye K., Mannen T. Myopathology of hypothyroid myopathy. Some new observations. *J. Neurol Sci.*, 1987; 77(2-3): 237-48.
148. Saravanan P., Chau F., Roberts N. et al. Psychological wellbeing in patients on 'adequate' doses of Lthyroxine // *Clin. Endocrinol.* 2002. V. 57. N5. P. 577–585.
149. Oliva F., Osti L., Padulo J. et. al. Epidemiology of the rotator cuff tears: a new incidence related to thyroid disease. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014 Jul-Sep; 4(3): 309–314.
150. Harvie P, Pollard TC, Carr AJ. Tendinita calcificata: istorie naturala si asociere cu tulburari endocrine. *J Umăr Cot Surg.* 2007; 16 (2): 169-17
151. Matsen FA, Titelman RM, Lippitt SB, Wirth MA, Rockwood CA. In: Rotator cuff. In *The Shoulder*. Third Edition. Rockwood C A Jr, Matsen F A III, editors; Wirth M A, Lippitt S B, editors. W B Saunders; Company, Philadelphia, PA: 2004. pp. 695–790
152. Yamaguchi K, Tetro AM, Blam O, Evanoff BA, Teefey SA, Middleton WD. Natural history of asymptomatic rotator cuff tears: a longitudinal analysis of asymptomatic tears detected sonographically. *J Shoulder Elbow Surg.* 2001;10(3):199–203
153. Vogt MT, Simonsick EM, Harris TB, și colab. Gât și umăr dureri la bărbați și femei , în vârstă de 79 de ani , 70- la: descoperiri din Sanatate, imbatranire si compozitia corpului de studiu. *Coloanei vertebrale J.* 2003; 3 (6): 435-441

154. White JJ, Titchener AG, Fakis A, Tambe AA, Hubbard RB, Clark DI. An epidemiological study of rotator cuff pathology using The Health Improvement Network database. *Bone Joint J.* 2014;96-B(3):350–353
155. Jensen I, Nygren A, Gamberale F, Goldie I, Westerholm P. Coping with long-term musculoskeletal pain and its consequences: is gender a factor? *Pain.* 1994;57(2):167–172
156. Chimes G., Patel S., Galmer L. et. al. Endocrine abnormalities affecting the musculoskeletal system. *PM&R Knowledge NOW* ®2013/09/20 <http://me.aapmr.org/kn/article.html?id=122#>
157. Aronow WS. The heart and Thyroid disease (1995). *Clin. Geriatr. Med.* 11:219-229.
158. Westphal SA (1997). Unusual presentations of hypoThyroidism. *Am. J. Med. Sci.* 314:333-337.
159. Bello F., Bakar A. Hypothyroidism in adults: A review and recent advances in management. *Journal of Diabetes and Endocrinology* Vol. 3(5), pp. 57-69, November 2012
160. Ramsey I. Thyroid disease and muscle dysfunction. London. Whitefrairs Press. 1974. p. 126-171.
161. Eleishi H. The Vague Patient. The patient with too many symptoms and too little signs. 2010. <http://www.hatemeleishi.com/fordoctorspages/rheumatology/thevaguepatient.htm>
162. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiological Reviews.* 2001;81:1097–1142.
163. West S. Rheumatology secrets. Chapter 48. Endocrine associated arthropathies. Elsevier. 2015. P.357-358.
164. Müller-Ladner U., Meier F., Wöhrle R. et. al. Compendiu de reumatologie. *FarmaMedia* 2014, p.129.
165. Anestiade Z., Caradja G., Vudu L. et. al. Realizări în tratamentul patologiilor tiroidiene. *Anale științifice. Probleme actuale în medicina internă.* ediția VI, vol. IIIA, Chișinău 2005, p.414-419.
166. Popescu E., Ionescu R. Compendiu de reumatologie. Editura Tehnică, București, 1995, p.262-263
167. Radu D., Panait M., Simionescu O. et. al. Dicționar imunologie medicală, ediția II-a. Editura Universitară Carol Davila, 2010. p. 2-4, 10-11.
168. Prummel M, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:605–618

169. Lehmann HW, Lutterbuse N, Plentz A, Akkurt I, Albers N, Hauffa BP, Hiort O, Schoenau E, Modrow S. Association of parvovirus B19 infection and Hashimoto's thyroiditis in children. *Viral Immunol.* 2008;21:379–383.
170. Hammond CJ, Hobbs JA. Parvovirus B19 infection of brain: Possible role of gender in determining mental illness and autoimmune thyroid disorders. *Medical Hypothesis.* 2007;69:113–116
171. Desailoud R., Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virol J.* 2009; vol. 6 p.5.
172. Beltran Sonia., Lescure F., Desailoud R. et. al. Increased Prevalence of Hypothyroidism among Human Immunodeficiency Virus - Infected Patients: A Need for Screening. *Clin Infect Dis.* 2003, 37 (4), p. 579-583.
173. Nyström E., Bengtsson C., Lapidus L. et. al. Smoking--a risk factor for hypothyroidism. *J Endocrinol Invest.* 1993 Feb;16(2):129-31.
174. Müller B., Zulewski H., Huber P. et. al. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1995 Oct 12;333(15):964-9.
175. Carlé A., Pedersen I., Knudsen N. Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism – A population-based, case–control study. *Clinical Endocrinology.* Vol.77,issue 5, 2012. p. 764-772.
176. Литвицкий П.Ф. Клиническая патофизиология. Учебник: Учебное пособие. 2015, p. 725-730.
178. Păun D.,Petriș R., Carșote M. et. al. Particular aspects in autoimmune thyroid diseases. *Practica medicală.* 2013, Vol. VIII, nr. 3(31), p. 173-177.
179. Wilber J., Baum D. Elevation of plasma TSH during surgical hypothermia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1970. 31:372-375.
180. Fisher D., Odell W. Acute release of thyrotropin in the newborn. 1969. *J Clin Invest* 48:1670-1677.
181. Hershman J., Read D., Bailey A. et. al. Effect of cold exposure on serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1970. 30(4), p.430-434.
182. Nagata H., Izumiyama T., Kamata K. et. al. An increase of plasma triiodothyronine concentration in man in a cold environment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976. 43(5):1153-1156.
183. Golstein-Golaire J., Van Haelst L., Bruno O. et. al. Acute effects of cold on blood levels of growth hormone, cortisol, and thyrotropin in man. 1970. *J Appl Physiol* 29(5), p. 622-626.

184. Do V., Mino L., Merriam G. et. al. Elevation in serum thyroglobulin during prolonged Antarctic residence: Effect of thyroxine supplement in the polar 3,5,3'-triiodothyronine syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004. 89(4), p. 1529-1533.
185. Reed H., Reedy K., Palinkas L. et. al. Impairment in cognition and exercise performance during prolonged Antarctic residence: effect of thyroxine supplementation in the polar T3 syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):110-116.
186. O'Malley B., Davies T., Rosenthal F. TSH responses to temperature in primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980. 13(1). p. 87-94.
187. Cohen K., Swigar M. Thyroid function screening in psychiatric patients. *JAMA*. 1979, 242(3):254-7.
188. Levy R., Jensen J, Laus V. et. al. Serum thyroid hormone abnormalities in psychiatric disease. *Metabolism* 1981, 30(11):1060-4.
189. Kostoglou-Athanassiou K., Ntalles K. Hypothyroidism - new aspects of an old disease. *Hippokratia*. 2010, 14(2): 82–87.
190. Roos A., Linn-Rasker S., Domburg R. et. al. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Archives of Internal Medicine* 2005;165:1714-1720.
191. Brent G., Larsen P., Davies T. Hypothyroidism and Thyroiditis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
192. Paul R., Raychaudhuri P., Sinha P. et. al. Prevalence of systemic lupus erythematosus among patients of hypothyroidism in a tertiary care center. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Jul-Aug; 16(4): 569–574.
193. Guarneri F, Benvenga S. Environmental factors and genetic background that interact to cause autoimmune thyroid disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14:398–409.
194. Krupsky M., Flatau E., Yarom R. Musculoskeletal symptoms as a presenting sign of long-standing hypothyroidism. *Isr J Med Sci*. 1987 Nov;23(11):1110-3.
195. Brix T., Kyvik K., Hegedüs L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Feb;85(2):536-9.
196. Manji N., Carr-Smith J., Boelaert K. et. al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec;91(12):4873-80.

197. Третьяк С., Хрыщанович В. Современные методы лечения гипотиреоза. Минск : БГМУ, 2011. p. 8
198. Kostoglou-Athanassiou I., Ntalles K. et. al. Hypothyroidism - new aspects of an old disease. Hippokratia. 2010 Apr-Jun; 14(2): 82–87.
199. Давыдова Л. Остеопенический синдром при нарушении функции щитовидной железы и некоторые методы его коррекции. диссертация, 2004.
200. Perețianu D., Carșote M., Poiană C. et. al. Asocieri imune în tiroidita Hashimoto și bolile înrudite. Revista Societatii de Medicina Interna. Nr.4 , 2014.
201. 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. Arch Med Sci. 2015 Oct 12; 11(5): 1008–1014.
202. Ribot C, Tremollieres F., Pouilles J. Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. Clin Endocrinol (Oxf) 1990; 33: 143-53.
203. Greenspan SL. Greenspan F., Resnick N., Block J., Friedlander A., Genant H. Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving long-term L-thyroxine therapy. Am J Med 1991; 91: 5-14.
204. Ross D. Bone density is not reduced during the short-term administration of levothyroxine to postmenopausal women with subclinical hypothyroidism: a randomized, prospective study. Am J Med. 1993 Oct;95(4):385-8.
205. Unnikrishnan A., Kalra S., Sahay R. et. al. Prevalence of hypothyroidism in adults: An epidemiological study in eight cities of India. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2013;17:647
206. 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.
207. 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.
208. Tuchendler D., Bolanowski M. The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism. Thyroid Res. 2014; Vol. 7: p. 12.

ANEXE

Anexa 1

Chestionar: Calitatea vieții, forma scurtă SF-36

Acest studiu investighează punctul dumneavoastră de vedere asupra propriei sănătăți. Informațiile obținute ne vor permite să înțelegem cum vă simțiți și în ce măsură sunteți capabili să vă îndepliniți activitățile de zi cu zi.

Vă mulțumim pentru că ați acceptat să răspundeți la aceste întrebări!

Sanatatea dumneavoastra

1. În general, ați putea spune că sănătatea Dvs. este: (bifați o singură căsuță, cea care descrie cel mai bine situația Dvs. - [x])

excelentă	foarte bună	bună	acceptabilă	proastă
▼	▼	▼	▼	▼
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

2. Comparativ cu un an în urmă, cum ați aprecia în general sănătatea Dvs. în clipa de față?

mult mai bună	ceva mai bună	aproximativ la	ceva mai rea	mult mai rea
acum decât	acum decât	fel ca acum	decât acum	decât acum
acum un an	acum un an	un an	un an	un an
▼	▼	▼	▼	▼
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

3. Următoarele întrebări se referă la activitățile pe care Dvs. le-ați putea desfășura de-a lungul unei zile obișnuite. Sănătatea Dvs. de acum vă împiedică în efectuarea acestor activități? Dacă da, cât de mult? (bifați o singură căsuță de pe fiecare rând - [x])

	Mă împiedică mult ▼	Mă împiedică puțin ▼	Nu mă împiedică ▼
a. Activități solicitante (alergare, ridicarea unor obiecte grele, participarea la sporturi grele)	☐ 1	☐ 2	☐ 3
b. Activități moderate (mutarea unei mese, împingerea unui aspirator, practicarea unui joc mai puțin solicitant - popice)	☐ 1	☐ 2	☐ 3
c. Ridicarea sau transportul unor cumpărături curente	☐ 1	☐ 2	☐ 3
d. Urcarea mai multor etaje pe scări	☐ 1	☐ 2	☐ 3
e. Urcatul unui singur etaj pe scări	☐ 1	☐ 2	☐ 3
f. Aplecatul, îngenunchatul	☐ 1	☐ 2	☐ 3
g. Mers pe jos mai mult de 1 km	☐ 1	☐ 2	☐ 3
h. Mers pe jos câteva sute de metri	☐ 1	☐ 2	☐ 3
i. Mers pe jos cca 100 de metri	☐ 1	☐ 2	☐ 3
j. Propria îmbăiere sau îmbrăcare	☐ 1	☐ 2	☐ 3

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

	Da ▼	Nu ▼
a. Ați redus timpul acordat muncii sau altor	☐ 1	☐ 2

activități?

b. Ați realizat mai puține activități decât ☐1 ☐2

ați fi dorit?

c. Nu ați putut face orice tip de activitate ☐1 ☐2

sau muncă ați fi dorit?

d. Ați avut dificultăți în desfășurarea ☐1 ☐2

activităților sau muncii Dvs. (de exemplu

a necesitat mai mult efort)?

5. În ultimele 4 săptămâni, ați avut vreuna din următoarele probleme în munca sau activitățile Dvs. zilnice ca urmare a unor probleme emoționale (cum ar fi deprimare sau neliniște)?

Da

Nu



a. Ați redus timpul petrecut muncind sau cu alte ☐1 ☐2

activități?

b. Ați realizat mai puține activități decât ați fi ☐1 ☐2

dorit?

c. V-ați desfășurat munca sau activitatea mai puțin ☐1 ☐2

atent decât de obicei?

6. În ultimele 4 săptămâni în ce măsură starea Dvs. de sănătatea fizică sau problemele emoționale au afectat activitățile Dvs. sociale obișnuite legate de familie, prieteni, vecini sau alte persoane?

deloc

puțin

moderat

mult

foarte mult



☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5

7. Cât de tare ați simțit dureri corporale în ultimele 4 săptămâni?

deloc foarte slab slab moderat intens foarte intens

▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼

☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐6

8. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult a influențat durerea resimțită munca Dvs. obișnuită (atât munca în afara casei cât și activitățile casnice)?

deloc puțin moderat mult foarte mult

▼ ▼ ▼ ▼ ▼

☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5

9. Aceste întrebări se referă la felul în care v-ați simțit și la lucrurile care vi s-au întâmplat în ultimele 4 săptămâni. La fiecare întrebare vă rugăm să alegeți răspunsul care se apropie cel mai mult de felul în care v-ați simțit.

Cât de mult timp pe parcursul ultimelor 4 săptămâni ...

Tot	Majori-	O mare	O parte	O mică	Nicio
timpul	tatea	parte	din timp	parte	dată
	timpului	din		din	
		timp		timp	

	▼	▼	▼	▼	▼	▼
a. V-ați simțit plin de viață?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
b. Ați fost foarte nervos?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
c. V-ați simțit atât de deprimat încât nimic să nu vă poată înveseli?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
d. Ați fost calm și liniștit?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
e. Ați avut multă energie?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
f. V-ați simțit descurajat și întristat?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
g. V-ați simțit extenuat?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
h. Ați fost o Persoană fericită?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
i. V-ați simțit obosit?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6

10. Cât de mult timp în ultimele 4 săptămâni, sănătatea Dvs. fizică sau problemele emoționale v-au influențat activitățile Dvs. sociale (de exemplu întâlniri cu prietenii, rudele, etc)

Tot timpul	În cea mai mare parte din timp	Uneori	Rareori	Deloc
▼	▼	▼	▼	▼
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

11. Vă rugăm să alegeți răspunsul care descrie cel mai bine cât de adevărată sau falsă este pentru Dvs. fiecare dintre următoarele afirmații?

	Absolut adevărat	În mare parte adevărat	Nu știu	În mare parte fals	Absolut fals
	▼	▼	▼	▼	▼
a. Mi se pare că mă îm- bolnăvesc mai ușor decât alți oameni	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b. Sunt la fel de sănătos ca orice cunoscut de-al meu	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c. Mă aștept ca starea sănătății mele să se înrautățească	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
d. Sănătatea mea este excelentă	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

Chestionarul de colectare a datelor

Nr. Fișei de observație _____

Numele, Prenumele, Patronimic _____

Num. telefon _____

1. Genul 1. Masculin 2. Feminin

2. Vârsta _____ ani

3. Perioada aflării în staționar _____ zi/pat

4. Locul de trai 1. sat 2. oraș

5. Zona geografică 1. nord 2. centru 3. sud

6. Starea socială 1. intelectual 2. muncitor 3. țăran 4. student, școlar 5. Invalid 6. pensionar 7. șomer 8. altele

7. Vârsta pacientului la debutul maladiei (hT) _____ ani

8. Durata bolii (hT) _____ ani

9. Tratament anterior L Thyroxină: 0- Nu 1- Da, sistematic 2- Da, nesistematic

10. Hipotiroidie 1- clinică 2- subclinică

11. Clasificarea gușei după O.V.Nicolaev gradul 0- 0 1- I 2- II 3- III 4-IV 5-V

12. Clasificarea gușei după OMS gradul 0- 0 1- I 2-II

13. Grad de invaliditate 0- Nu 1- invaliditate de gradul I 2- gradul II 3-gradul III

14. Cauza hipotiroidiei 1- autoimună 2- postoperatorie

Studiul clinic

Acuzele bolnavului

15. Poliartralгии (reumatism hipotiroidian) 0- Nu 1- Da, ziua, rar 2-Da, ziua, frecvent 3-Da, noaptea, rar 4- Da, noaptea, frecvent 5- permanent

Poliartralгии la care articulații

16. Art. genunchilor	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral
17. Art. umerilor	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral
18. Art. coatelor	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral
19. Art. talo-crurale	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral
20. Art. mici ale mâinii	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral
21. Art. intf proximale	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral
22. Art. intf distale	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral
23. Art. policelui	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral
24. Art. radio-carpene	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral

25. Art. coxo-femorale 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
26. Art. haluce 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
27. Art mici ale picioarelor 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
28. At sacroiliacă 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
29. Lipsa de îndemânare recentă a mișcărilor fine ale mâinilor 0- Nu 1- Da
30. Miopatia francă (mialgie proximală, însoțită de slăbăciune) 0- Nu 1-Da, simetrică 2- Da, asimetrică
31. Pseudohipertrofie musculară atât proximală cât și distală 0- Nu 1- Da
32. Dureri și parestezii în primele doua degete și pe latura mediană a celui de al treile (sindromul de tunel carpian) 0- Nu 1- Da
33. Durere vagă în talpa piciorului ca o arsură percepută ca o senzație de furnicătură agravată de activitate (sindromul de tunel tarsian) 0- Nu 1- Da
34. Crampe musculare 0- Nu 1- Da
- Mobilitatea articulară limitată
35. Art. genunchilor 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
36. Art.umerilor 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
37. Art. coatelor 0. Nu 1.Unilateral 2. Bilateral
38. Art. talo-crurale 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
39. Art. mici ale mâinii 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
40. Art. intf proximale 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
41. Art. intf distale 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
42. Art. policelui 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
43. Art. radio-carpene 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
44. Art. coxo-femorale 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
45. Art. haluce 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
46. Art mici ale picioarelor 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
47. Regiunea cervicală 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
48. Regiunea toracală 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
49. Regiunea lombară 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
50. Blocarea temporară a degetului afectat într-o poziție îndoită - sinonime deget de declanșare, tenosinovită stenoizantă, degetul ” în resort”, trigger finger) 0- Nu 1- Da
51. Limitarea mișcărilor umărului (capsulită adezivă sau sindromul umărului înghețat)
0- Nu

1- Da, Faza dureroasă (debutul gradual al durerii difuze de umăr la mobilizare iradiată mai ales la nivelul mușchiului trapez. Ulterior durerea devine nocturnă, trezând pacientul din somn-sapptămâni- luni)

2- Da, Faza adezivă (de redoare) (Durerea devine mai puțin severă, nu mai apare în repauz sau în cursul nopții , dar persistă disconfortul și durerea la finalul mișcării. Limitarea mișcărilor glenohumerale de rotație externă, internă și abducție devine mai evidente – până la un an)

3- Da, Faza rezolutivă (de dezghețare) (durerea este mai puțin intensă, ameliorarea graduală a mișcărilor)

52. Dureri de spate

1Regiunea cervicală 0- Lipsește 1. Prezentă

2Regiunea toracală 0- Lipsește 1. Prezentă

3Regiunea lombară 0- Lipsește 1. Prezentă

4Regiunea sacrală 0- Lipsește 1. Prezentă

5-1+2, 0- Lipsește 1. Prezentă

6- 1+3, 0- Lipsește 1. Prezentă

7- 1+4, 0- Lipsește 1. Prezentă

8- 2+3, 0-

Lipsește 1. Prezentă

9- 2+4, 0- Lipsește 1. Prezentă

10- 3+4, 0- Lipsește 1. Prezentă

11- 1+2+3,0- Lipsește 1. Prezentă

12- 1+2+4, 0-Lipsește 1. Prezentă

13- 1+3+4,0- Lipsește 1. Prezentă

14- 2+3+4, 0- Lipsește 1. Prezentă

15- 1+2+3+4,0- Lipsește 1. Prezentă

53. Redoare matinală 0- Nu 1- Da, ≤ 30 min 2- Da, 30- 60min 3- Da, >60 min

54. Febră _____

55. Durere articulară de tip 1-inflamator 2- mecanic Localizarea

56. Art. genunchilor 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral

57. Art.umerilor 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral

58. Art. coatelor 0. Nu 1.Unilateral 2. Bilateral

59. Art. talo-crurale 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral

60. Art. mici ale mâinii 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral

61. Art. intf proximale 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral

62. Art. intf distale 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
63. Art. policelui 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
64. Art. radio-carpene 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
65. Art. coxo-femorale 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
66. Art. haluce 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
67. Art mici ale picioarelor 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
68. Scăderea secreției lacrimale (xeroftalmie) 0- Nu 1- Da
69. Scăderea secreției de salivă (xerostomie) 0- Nu 1____luni 2____ani
70. Pielea uscată (xeroza cutanata) 0- Nu 1- Da
71. Fatigabilitate 0- Nu 1- Da
72. Durere în călcâi 0- Nu 1- Da
73. Durere fesieră 0- Nu 1- Da
74. Crepitații la mișcare activă a articulațiilor 0- Nu 1- Da

Localizarea crepitațiilor

75. Art. genunchilor 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
76. Art.umerilor 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
77. Art. coatelor 0. Nu 1.Unilateral 2. Bilateral
78. Art. talo-crurale 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
79. Art. mici ale mâinii 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
80. Art. intf proximale 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
81. Art. intf distale 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
82. Art. policelui 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
83. Art. radio-carpene 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
84. Art. coxo-femorale 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
85. Art. haluce 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
86. Art mici ale picioarelor 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
87. Înălțimea. _____ cm
88. Greutatea _____ kg
89. Masa ponderală , evoluția 1- fără modificări 2- scădere 3- adăugare
90. Slăbiciune musculară proximală, simetrică 0- Nu 1- Da, simetrică 2- Da, asimetrică
91. Îngroșarea articulațiilor 0- Nu 1- Da

Îngroșarea căror articulații

92. Art. genunchilor 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
93. Art.umerilor 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
94. Art. coatelor 0. Nu 1.Unilateral 2. Bilateral

95. Art. talo-crurale	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral
96. Art. mici ale mâinii	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral
97. Art. intf proximale	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral
98. Art. intf distale	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral
99. Art. polixelui	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral
100. Art. radio-carpene	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral
101. Art. coxo-femorale	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral
102. Art. haluce	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral
103. Art mici ale picioarelor	0. Nu	1. Unilateral	2. Bilateral

Examenul obectiv

Evaluarea generală

104. Starea generală 1- satisfăcătoare 2- gravitate medie 3- gravă 4- extrem de gravă

105. Piele rece 0- Nu 1- Da

106. Piele palidă 0- Nu 1- Da

107. Piele uscată cu aspect de ihtioză/ mată (xeroză cutanată) 0- Nu 1- Da

108. Părul uscat/ fragil 0- Nu 1- Da

109. Unghii hipertrofice 0- Nu 1- Da

110. Fenomenul Raynaud 0- Nu 1- Da

111. Livedo reticularis 0- Nu 1- Da

112. Leziuni ulcerative nedureroase la nivelul mucoasei orale 0- Nu 1- Da

113. Leziuni cutanate 0- Nu 1- Da

114. Prezența edemelor 0- Nu 1- Da

Manifestări din partea sistemului osteoarticular/ muscular

115. Intensitatea durerii prin Scala vizuală analoagă (SVA) _____ mm

116. Infiltrare mucoidă a mușchilor (cu aspect pseudoatletic) 0- Nu 1- Da

117. Lentoare a contracției (contractură întârziată a mușchilor) și relaxării musculare 0- Nu 1- Da

118. Restricții dureroase a mișcărilor glenohumerale pasive și active a mișcărilor periscapulare a umărului (capsulită adezivă (umărul înghețat sau pericapsulita) 0- Nu 1- Da

119. Testul Tinel (sindromul de tunel carpian) pozitiv + (percuția nervului median la nivelul ligamentului transvers al carpului (în dreptul canalului carpian) – declanșează parestezii distale pe teritoriul nervului) 0- Nu 1- Da

120. Testul Tinel (sindromul de tunel tarsian) pozitiv + (când pielea de deasupra nervului e atinsă – senzație de furnicătură sau o senzație de șoc electric ce se propagă spre antipicior 0- Nu 1- Da

121. Contractura Dupuytren (îngroșarea marcată a aponevrozei palmare) 0- Nu 1- Da

122. Numărul de articulații tumefiate (NAT) _____

123. Numărul de articulații dureroase (NAD) _____

124. Numărul de articulații cu sinovită _____

125. Entezopatii 0- Nu 1- Da

Deformări articulare ale mâinilor

126 -în “gât de lebădă” 0- Nu 1- Da

127 - deviație ulnară a degetelor 0- Nu 1- Da

128 - aspectul “fusiform” 0- Nu 1- Da

129 - deformare în “butonieră” 0- Nu 1- Da

130 -police în Z 0- Nu 1- Da

131 - noduli Heberden 0- Nu 1- Da

132. noduli Bouchard 0- Nu 1- Da

133. Deformări articulare ale picioarelor 0- Nu 1- halus valgus 2- deget în “ciocan” 3- 1+2

134. Mâini edimațiate (tumefierea degetelor sau edemul întregii mâini (“mâini pufoase”) 0- Nu 1- Da

Manifestări din partea sistemului respirator

135. Uscăciune mucoasei căilor superioare (xerorinie, xerotrahee) 0- Nu 1- Da

136. Pleurizie 0- Nu 1- Da

137. Bronșiolită 0- Nu 1- Da

138. Fibroză pulmonară interstițială 0- Nu 1- Da

139. Pneumonită lupică 0- Nu 1- Da

140. Pneumonie de aspirație 0- Nu 1- Da

141. Hipertensiune arterială pulmonară 0- Nu 1- Da

Manifestări din partea sistemului cardiovascular

142. Endocardită 0- Nu 1- Da

143. Pericardită 0- Nu 1- Da

144. Miocardită 0- Nu 1- Da

145. Insuficiența aortică 0- Nu 1- Da

146. Hipertensiune pulmonară 0- Nu 1- Da

147. Boală arterial coronariană 0- Nu 1- Da

148. Cardiomiopatie 0- Nu 1- Da

149. Insuficiență cardiacă congestivă 0- Nu 1- Da

150. Hidropericard 0- Nu 1- Da

151. Insuficiența cardiacă 0- Nu 1- Da

Manifestări din partea sistemului digestiv

152. Disfagiei 0- Nu 1- Da

153. Dispepsia 0- Nu 1- Da

154. Nevoie de a bea lichide pentru a putea înghiți alimentele uscate 0- Nu 1- Da

155. Reflux gastroesofagian 0- Nu 1- Da

Manifestări din partea sistemului urogenital

156. Amiloidoză renală 0- Nu 1- Da

157. Glomerulonefrită membranoasă 0- Nu 1- Da

158. Nefrită lupică 0- Nu 1- Da

159. Infecții aparatului urogenital 0- Nu 1- Da

Manifestări din partea sistemului nervos

160. Polineuropatie mixtă 0- Nu 1- Da

161. Subluxație atlanto- axială 0- Nu 1- Da

162. Tulburări de dispoziție 0- Nu 1- Da

163. Cefalee severă cu caracter migrenos 0- Nu 1- Da

164. Tulburări psihiatrice 0- Nu 1- Da

165. Convulsii 0- Nu 1- Da

Manifestări din partea sistemului endocrin

166. Intoleranță la frig 0- Nu 1- Da

167. Apatie 0- Nu 1- Da

168. Pierderea interesului pentru lumea înconjurătoare 0- Nu 1- Da

169. Căderea părului 0- Nu 1- Da

170. Hipoacuzie 0- Nu 1- Da, pe stânga 2- Da, pe dreapta 3- bilateral

171. Funcții intelectuale încetinite 0- Nu 1- Da

172. Reducerea vederii 0- Nu 1- Da

Examenul paraclinic

Analiza generală a sângelui:

173. Hemoglobină, (B130-160g/l, F 120-140g/l) _____

174. Eritrocite, (B4,0-5,0×10¹²/l, F 3,7-4,7×10¹²/l) _____

175. Trombocite (180- 400× 10⁹/l) _____

176. Leucocite (4,0- 9,0× 10⁹/l) _____

177. Nesegmentate (1- 6%) _____

178. Segmentate (47- 72%) _____

179. Euzinofile (0,5- 5 %) _____

180. Limfocite (19- 37%) _____

181. Monocyte (3- 11%)_____
182. VSH (2-10mm/oră)_____

Analiza biochimică

183. Proteina C reactivă (PCR) (0- 5mg/l)_____
184. Ureea (2,5- 9,2 mmol/l)_____
185. ALAT (0,0- 55,0 u/l)_____
186. ASAT (5,0- 46,0 u/l)_____
187. Bilirubina totală (3,4- 20,5 umol/l)_____
188. Bilirubina directă (0,0- 8,6 umol/l)_____
189. Acidul uric în ser (0,150- 0,420 mmol/l)_____
- 190.1,25- (OH)₂- Vitamina D₃_____
191. Calciu în ser (0,150- 0,420 mmol/l)_____
192. Fosfotaza alcalină (40,0- 150,0 u/l)_____
193. ASL-O (0- 200 IU/L)_____
194. Colesterol (0,0- 5,2 mmol/l)_____
195. Trigliceride (0,0- 1,7 mmol/l)_____
196. HDL (1,04- 1,55 mmol/l)_____
197. LDL (0,00- 4,80 mmol/l)_____

Analiza hormonală

198. FT₃ _____
199. FT₄_____
200. TSH_____
201. Anti- TPO_____
202. Parathormonul (PTH)_____

Analiza imunologică

203. Imunoglobulina A (Ig A 0,63- 4,84 g/l)_____
204. Imunoglobulina G (Ig G 5,40- 18,22 g/l)_____
205. Imunoglobulina M (Ig M 0,22- 2,93 g/l)_____
206. CIC_____
207. Factorul reumatoid (0-14 IU/ml)_____
208. Anticorpi anti peptide ciclic- citrinate (CCP)_____
209. Anti SS-A_____
210. Anti SS-B_____
211. ANA_____
212. Anti ADN_____

Test ADN

213. Test ADN Chlamidie _____

214. Test ADN Ureoplasmă _____

215. Test ADN Mycoplasmă _____

Instrumentali

Osteodensitometria DEXA (Norma- Tscore $\uparrow$ -1,0, Osteopenie Tscore între -1,0- -2,5, Osteoporoză Tscore $\leq$ -2,5- și mai jos)

216. Regiunea radiocarpiană Tscore _____

217. Regiunea coxofemurală Tscore _____

218. Art umărului Tscore _____

219. Coloana vertebrală lombară Tscore _____

220. Coloana vertebrală toracală Tscore _____

221. T score general _____

222. USG (Volumul) glandei tiroid - _____

ECG

223. Ritmul sinusal 0- Nu 1- Da

224. AEC 0- Normală 1- Verticală 2- Orizontală 3- Verticală 4- Deviată spre dreapta 5- Deviată extrem spre dreapta 6- Deviată spre stânga 7- Deviată extrem spre stânga

225. FCC (b/minut) _____

226. Dereglarea proceselor de repolarizare 0- Nu 1- Da

227. Semne de hipertrofie a atriului stâng 0- Nu 1- Da

228. Semne de hipertrofie a atriului drept 0- Nu 1- Da

229. Semne de hipertrofie a ventriculului stâng 0- Nu 1- Da

230. Semne de hipertrofie a ventriculului drept 0- Nu 1- Da

231. Bloc de ramură dreaptă 0- Nu 1- Da

232. Bloc de ramură stângă 0- Nu 1- Da

233. Bloc sinoatrial 0- Nu 1- Da

234. Bloc atrio- ventricular 0- Nu 1- gr. I 2-gr. II 3-gr. III

235. Bradicardie sinusală 0- Nu 1- Da

236. Tahicardie sinusală 0- Nu 1- Da

237. Extrasistole atriale 0- Nu 1- Unice 2- Multipe

238. Extrasistole joncționale 0- Nu 1- Unice 2- Multipe

239. Extrasistole ventriculare 0- Nu 1- Monomorfe 2- Polimorfe 3- Mono- și polimorfe

240. Extrasistole ventriculare 0- Nu 1- Bigeminie 2- Trigeminie 3- Cvadrigeminie 4- cuplate(în perechi)

Echo- CG

241. AS (20- 40mm)_____
242. VD (7-26mm)_____
243. AD (20-40mm)_____
244. Ventriculul stâng DTD (35-56mm)_____
245. Ventriculul stâng DTS (25-41mm)_____
246. PPVS (6-11mm)_____
247. SIV (6-11mm)_____
248. FE (>50%)_____
249. Insuficiența valvei mitrale 0- Nu 1- Da_____
250. Insuficiența valvei tricuspide 0- Nu 1- Da_____
251. Insuficiența valvei aortice 0- Nu 1- Da_____
252. Insuficiența valvei pulmonare 0- Nu 1- Da_____
253. Stenoza valvei mitrale 0- Nu 1- Da_____
254. Stenoza valvei tricuspide 0- Nu 1- Da_____
255. Stenoza valvei aortice 0- Nu 1- Da_____
256. Hipertensiune pulmonară 0- Nu 1- Da, moderată 2- Da, severă

Microbiologică

257. Frotiu bacteriologic faringe 0- Nu 1- Da
258. Agentul patologic depistat 0- Str. Viridans 1 altele_____

Prbele funcționale renale

259. Filtrația glomerulară (80- 120 ml/min)_____
260. Reabsorbția apei (97-99%)_____
261. Creatinina în singe (57-115mcmol/l)_____
262. Creatinina în urină (0,6- 2,0 g/24h)_____
263. Ureia în singe (2,5- 7,5 mmol/l)_____
264. Diureza in 24 ore _____ ml

Istoricul actualii boli

265. Debutul manifestărilor articulare (peste câți ani de la debutul hT) _____

Localizarea (Cu care articulații a debutat boala)

- | | | | |
|---------------------------|-------|---------------|--------------|
| 266. Art. genunchilor | 0. Nu | 1. Unilateral | 2. Bilateral |
| 267. Art.umerilor | 0. Nu | 1. Unilateral | 2. Bilateral |
| 268. Art. coatelor | 0. Nu | 1. Unilateral | 2. Bilateral |
| 269. Art. talo-crurale | 0. Nu | 1. Unilateral | 2. Bilateral |
| 270. Art. mici ale mâinii | 0. Nu | 1. Unilateral | 2. Bilateral |

271. Art. intf proximale 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
272. Art. intf distale 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
273. Art. polixelui 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
274. Art. radio-carpene 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
275. Art. coxo-femorale 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
276. Art. haluce 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
277. Art mici ale picioarelor 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
278. At sacroiliac 0. Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
279. 1Regiunea cervicală 0- Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
280. 2Regiunea toracală 0- Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
281. 3Regiunea lombară 0- Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
282. 4Regiunea sacrală 0- Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
283. 5-1+2, 0- Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
284. 6- 1+3, 0- Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
285. 7- 1+4, 0- Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
286. 8- 2+3, 0- Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
287. 9- 2+4, 0- Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
288. 10- 3+4, 0- Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
289. 11- 1+2+3, 0- Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
290. 12- 1+2+4, 0- Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
291. 13- 1+3+4, 0- Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
292. 14- 2+3+4, 0- Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
293. 15- 1+2+3+4, 0- Nu 1. Unilateral 2. Bilateral
294. Diagnosticul primar patologiei articulare (anul) _____
295. Durata bolii articulare (luni/ani) 0.(luni)_____ 1.(ani)_____
296. Altele tratamente 0- Nu 1- Da
297. Tratament cu AINS (antialgice) 0-Nu 1- Da, sistematic 2- Da, nesistematic
298. Tipul debutului bolii 0- insidios 1- acut 2- lent
299. Adresarea la reumatolog până în prezent 0- Nu 1- Da
- Factorii de risc
300. Predispoziția ereditară de hT la rude de gradul 0- Nu 1-I 2-II 3-III 4-1+2 5- 1+3 6- 2+3 7 1+2+3
301. Sarcini 0- Nu 1- Da , dacă da câte_____
302. Avorturi 0- Nu 1- Da , dacă da câte_____
303. Menopauza 0-Nu 1-Da, dacă da de la ce vârstă (ani) _____

304. Alcool 0-Nu, 1- 2-3 ori/sapt, 2- 2-3 ori/lună, 3-2-3 ori/an, 4- a consumat
305. Durata consumului de alcool(ani) _____
306. Fumător 0- Nu 1- Da
307. A fumat 0- Nu 1- Da
308. Durata fumatului (ani) _____
309. A abandonat fumatul de cât timp (ani) _____
310. Cantitatea la moment (țigări/zi) _____
311. Cantitatea maximă, țigări/zi (anterior sau la moment) _____
- Consum de produse bogate în grăsimi ☐ carne grasă, ☐ unt, ☐ untură, ☐ ouă
312. carne grasă 0-Nu consumă 1. 2-3 ori/ an 2. 2-3 ori/lună 3. 2-3 ori/săpt 4. zilnic
313. unt 0-Nu consumă 1. 2-3 ori/ an 2. 2-3 ori/lună 3. 2-3 ori/săpt 4. zilnic
314. untură 0-Nu consumă 1. 2-3 ori/ an 2. 2-3 ori/lună 3. 2-3 ori/săpt 4. zilnic
315. ouă 0-Nu consumă 1. 2-3 ori/ an 2. 2-3 ori/lună 3. 2-3 ori/săpt 4. zilnic
316. Stres emoțional 0- Nu 1- Da
317. Traumatizme 0- Nu 1- Da
318. Condiții de lucru 0- bune, 1- supraîncălzire, 2- suprarăcire, 3- umezeală, 4- chimizare, 5- praf, 6- zgomot puternic
319. Infecții bacteriene 0- Nu 1- Da, dacă da care _____
320. Infecții virale 0- Nu 1- Da, dacă da care _____
321. Anamneza profesională in zone de iradiere 0- Nu 1- Da
- Chestionar: Calitatea vieții, forma scurtă SF-36
322. [1] (1-5)_____
323. [2] (1-5)_____
324. [3] 1.a (1-3)____
2. b____
3. c____
4. d____
5. e____
6. f____
7. g____
8. h____
9. i____
10. j____
325. [4] 1.a(1-2)____
2. b____

3. c____
4. d____
326. [5] 1.a(1-2)____
2. b____
3. c____
327. [6] (1-5)_____
328. [7](1-6)_____
329. [8](1-5)_____
330. [9] 1.a (1-6)____
2. b____
3. c____
4. d____
5. e____
6. f____
7. g____
8. h____
9. i____
331. [10] (1-5)_____
332. [11] 1.a (1-5)____
2. b____
3. c____
4. d____

Radiografia Mâinilor

333. Aspect radiologic Normal 0 -Nu 1-Da
334. Artrită 0-Nu 1-Da, unilateral 2-Da, bilateral
335. Osteoporoză 0-Nu 1-Da, difuză, evidentă 2-Da, difuză ușoară 3- Da, pătată 4-Da, juxta-articulară
336. Osteofite 0-Nu 1-Da,minimale unilateral 2-Da,minimale bilateral 3-Da, multiple unilateral 4-Da, multiple, bilateral
337. Chisturi 0-Nu 1-Da,minimale unilateral 2-Da,minimale bilateral 3-Da, multiple unilateral 4-Da, multiple, bilateral
338. Erozii 0-Nu 1-Da, unilateral 2-Da, bilateral
339. Anchiloză 0-Nu 1-Da, unilateral 2-Da, bilateral
340. Îngustarea spațiului articular 0-Nu 1-Da, IFD unilateral 2-Da, IFD bilateral 3-Da, IFD unilateral 4-Da, IFP bilateral 5-1+3 6-2+4 7-Da, carpo-radială unilateral 8-Da, carpo-radial bilateral
341. Artroză 0 -Nu 1-Da

342. Hiperostoză 0 -Nu 1-Da

Radiografia Plantelor

343. Aspect radiologic Normal 0 -Nu 1-Da

344. Artrită 0-Nu 1-Da, unilateral 2-Da, bilateral

345. Chisturi 0-Nu 1-Da,minimale unilateral 2-Da,minimale bilateral 3-Da, multiple unilateral 4-Da, multiple, bilateral

346. Picior plat 0 -Nu 1-Da

347. Tendinita (entezopatii) 0 -Nu 1-Da

348. Pintenii calcanieni 0 -Nu 1-Da

349. Osteoporoză 0-Nu 1-Da, difuză, evidentă 2-Da, difuză ușoară 3- Da, pătată

350. Osteofite 0-Nu 1-Da,minimale unilateral 2-Da,minimale bilateral 3-Da, multiple unilateral 4-Da, multiple, bilateral

351. Îngustarea spațiului articular 0-Nu 1-Da, unilateral 2-Da, bilateral

352. Halus valgus 0-Nu 1-Da, unilateral 2-Da, bilateral

353. Oedastoză 0 -Nu 1-Da

354. Picior lat 0 -Nu 1-Da

355. Artroză 0 -Nu 1-Da

Radiografia Genunchilor

356. Aspect radiologic Normal 0 -Nu 1-Da

357. Osteoporoză 0-Nu 1-Da, difuză, evidentă 2-Da, difuză ușoară

358. Corpi reziduali 0-Nu 1-Da,unilateral 2-Da,bilateral

359. Osteofitoză 0-Nu 1-Da,unilateral 2-Da,bilateral

360. Îngustarea spațiului articular 0-Nu 1-Da, simetric 2-Da, asimetric

361. Tendinopatie patelară 0 -Nu 1-Da

362. Artrită 0-Nu 1-Da, unilateral 2-Da, bilateral

363. Sinovită 0-Nu 1-Da, unilateral 2-Da, bilateral

364. Sindrom Pellegrini stieda 0-Nu 1-Da

365. st Rg Kellgren _____

Radiografia articulațiilor Sacroiliace

366. Sacroileită 0-Nu 1-unilateral st. Rg___ 2-bilateral st. Rg___

367. Entezopatia creasta iliacă 0-Nu 1-Da

Radiografia articulațiilor coxofemorale

368. Aspect radiologic Normal 0-Nu 1-Da

369. Coxartroză 0-Nu 1- unilateral st Rg___ 2-bilateral st. Rg___

370. Osteoporoză 0-Nu 1-Da, difuză, evidentă 2-Da, difuză ușoară

371. Necroză aseptică 0-Nu 1-Da, unilateral 2-Da, bilateral

372. Entezopatie trohanteriană 0-Nu 1-Da

Radiografia coloanei vertebrale regiunea cervicală

373. Aspect radiologic Normal 0-Nu 1-Da
374. Osteofite 0-Nu 1-Da
375. Instabilitatea discului articular 0-Nu 1-Da _____
376. Diminuarea înălțimii corpurilor vertebrale 0-Nu 1-Da _____
377. Anomalia kimerly 0-Nu 1-Da, complet 2-Da, incomplet
378. Dereglări de statică 0-Nu 1-Da
379. Sindesmofite 0-Nu 1-Da _____
380. Osteoporoză 0-Nu 1-Da, difuză, evidentă 2-Da, difuză ușoară
381. Hernii de disc 0-Nu 1-Da _____
382. Spondiloartroză (discartroză) 0-Nu 1-Da _____
383. Scolioză 0-Nu 1-Da _____
384. Retrolisteză 0-Nu 1-Da _____
385. Fixație motorică 0-Nu 1-Da _____
386. Osteocondroză 0-Nu 1-Da _____
387. Unghiu anterior-posterior șters 0-Nu 1-Da _____

Radiografia coloanei vertebrale regiunea toracală

388. Aspect radiologic Normal 0-Nu 1-Da
389. Osteofite 0-Nu 1-Da
390. Instabilitatea discului articular 0-Nu 1-Da _____
391. Diminuarea înălțimii corpurilor vertebrale 0-Nu 1-Da _____
392. Dereglări de statică 0-Nu 1-Da
393. Sindesmofite 0-Nu 1-Da _____
394. Osteoporoză 0-Nu 1-Da, difuză, evidentă 2-Da, difuză ușoară
395. Hernii de disc 0-Nu 1-Da _____
396. Tasări 0-Nu 1-Da _____
397. Osteocondroză 0-Nu 1-Da _____
398. Scolioză 0-Nu 1-Da _____

Radiografia coloanei vertebrale regiunea lombară

399. Aspect radiologic Normal 0-Nu 1-Da
400. Osteofite 0-Nu 1-Da
401. Instabilitatea discului articular 0-Nu 1-Da _____
402. Diminuarea înălțimii corpurilor vertebrale 0-Nu 1-Da _____
403. Dereglări de statică 0-Nu 1-Da
404. Sindesmofite 0-Nu 1-Da _____
405. Osteoporoză 0-Nu 1-Da, difuză, evidentă 2-Da, difuză ușoară
406. Retrolisteză 0-Nu 1-Da _____
407. Hernii de disc 0-Nu 1-Da _____

408. Tasări 0-Nu 1-Da_____
409. Hipertrofia discurilor intervertebrale 0-Nu 1-Da
410. Discartroză 0-Nu 1-Da_____
411. Sclerozarea suprafețelor subcondrale 0-Nu 1-Da_____
412. Scolioză 0-Nu 1-Da_____
413. Anterolisteză 0-Nu 1-Da
414. Spondiloliză 0-Nu 1-Da
415. Osteocondroză 0-Nu 1-Da_____

US art TC

416. Aspect ecografic normal 0-Nu 1-Da
417. Arită 0-Nu 1- Da_____
418. Artroză 0-Nu 1-Da_____
419. Lichid intraarticular 0-Nu 1- cantitate usor sporita
420. Capsula articulară îngroșată 0-Nu 1-Da_____
421. Cartilajul hialinic _____

US art MTF

422. Aspect ecografic normal 0-Nu 1-Da
423. Arită 0-Nu 1- Da_____
424. Artroză 0-Nu 1-Da_____
425. Lichid intraarticular 0-Nu 1- cantitate usor sporita
426. Capsula articulară îngroșată 0-Nu 1-Da_____
427. Cartilajul hialinic _____
428. Corp osteocondromic 0-Nu 1-Da_____
429. Tenosinovită 0-Nu 1-Da_____

US art genunchiului

430. Aspect ecografic normal 0-Nu 1-Da
431. Arită 0-Nu 1- Da_____
432. Artroză 0-Nu 1-Da_____
433. Lichid intraarticular 0-Nu 1-Da, cantitate usor sporita
434. Capsula articulară îngroșată 0-Nu 1-Da_____
435. Cartilajul hialinic _____
436. Corp osteocondromic 0-Nu 1-Da_____
437. Tenosinovită 0-Nu 1-Da_____
438. Gonartroza gr_____
439. Chist Baker 0-Nu 1-Da_____

440. Protuzia meniscului 0-Nu 1-Da_____
441. Leziune meniscului 0-Nu 1-Da_____
442. Sinovită reactivă 0-Nu 1-Da
- US art umărului
443. Aspect ecografic normal 0-Nu 1-Da
444. Atrită 0-Nu 1- Da_____
- 445.Lichid intraarticular 0-Nu 1-Da, cantitate usor sporita 2-Da, Cantitate minimală
446. Capsula articulară îngroșată 0-Nu 1-Da_____
447. Cartilajul hialinic _____
448. Tenosinovită 0-Nu 1-Da_____
449. Artroză gr_____
- 450.Leziuni a aparatului capsulo-ligamentar 0-Nu 1-Da_____
451. Sinovită reactivă 0-Nu 1-Da



Juliana Radu

Se decernează Dnei/Dlui

pentru performanțe în cadrul Conferinței științifice anuale
a cadrelor științifico-didactice,
doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților
18-21 octombrie 2016



Rector
Ion Ababii,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al ASM



DIPLOMA

Se acordă d-nei dr. **Iuliana RADU**

pentru participarea la prima ediție a

Școlii de Vară a Tinerilor Reumatologi,

desfășurată la Poiana Brașov, în perioada 12-18 iulie 2015

18.07.2015

Președintele Societății Române de Reumatologie
Prof. Dr. Ruxandra Ionescu

A handwritten signature in black ink, likely belonging to Prof. Dr. Ruxandra Ionescu, is located in the bottom right corner of the diploma.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

"Нижегородская государственная медицинская академия"
Министерства здравоохранения Российской Федерации



ДИПЛОМ

III Всероссийской XIV Межрегиональной
с международным участием
Научной сессии молодых ученых и студентов
**«СОВРЕМЕННОЕ РЕШЕНИЕ АКТУАЛЬНЫХ
НАУЧНЫХ ПРОБЛЕМ МЕДИЦИНЫ»**

Награждается

Радуга Юлияна Юрьевна

занявший(ая) I-ое место
в секции

*"Внутренние болезни, кардиология,
токсикология, аллергология,
эндокринология, фармакология"*

15-16 марта 2017г.
г. Нижний Новгород

Primăria municipiului Chișinău
Direcția generală educație, tineret și sport
a Consiliului municipal Chișinău

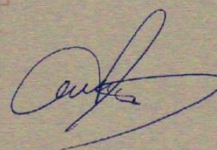
DIPLOMĂ

se acordă

*deținătoarei Premiului municipal
pentru tineret în domeniul științei
(medicină), ediția 2017*

Iuliana RADU

Primar general interimar
Silvia RADU



Chișinău





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5571

Pentru inovația cu titlul

**APLICAREA CHESTIOANARULUI SF-36 LA
PACIENȚII CU HIPOTIROIDIE ASOCIATĂ CU
AFECTAREA APARATULUI LOCOMOTOR**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

RADU Iuliana, GROPPA Liliana, VUDU Lorina



11 mai 2017 a.

(Semnătura autorizată)

"APROB"

Prorector pentru activitatea științifică

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

" _____ 2017 a.

ACTUL nr. 30

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* "ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC AL AFECTĂRII APARATULUI LOCOMOTOR LA PACIENȚII CU HIPOTIROIDIE PRIMARĂ".

2. *Autorii:* RADU Iuliana, doctorand, GROPPA Liliana, prof. univ., dr. hab. în șt. med., VUDU Lorina, dr. în șt. med., conf. univ.

3. *Numarul inovației 5570 din 11 mai 2017 a.*

4. *Unde și când a fost implementată:* Materialul clinic a fost selectat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican, secția Endocrinologie, în perioada septembrie 2015 - august 2016a.

5. *Eficacitatea implementării:* La toți pacienții cu diagnosticul confirmat de hipotiroidie primară a fost aplicat algoritmul de diagnostic al afectării aparatului locomotor. Ca rezultat sa constatat o îmbunătățire esențială a diagnosticului precoce, tratamentului selectiv și îmbunătățirea calității vieții acelor pacienți.

6. *Obiecții/Propuneri:* Pe lângă, cunoașterea spectrului de manifestări clinice extraglandulare (inclusiv afectările aparatului locomotor) se recomandă aplicarea algoritmului de diagnostic al afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie pentru constatarea precoce a alterărilor reumatice în hipotiroidia primară cât și prevenirea complicațiilor, determinând o evoluție și dinamică favorabilă a bolii.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP SCR
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Anatol CIUBOTARU

Șef departament știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Ghenadie CUROCICHIN

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică

IMSP MF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

„22” iunie 2017 a.

ACTUL nr. 31

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico- practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: “APLICAREA CHESTIONARULUI SF-36 LA PACIENȚII CU HIPOTIROIDIE ASOCIATĂ CU AFECTAREA APARATULUI LOCOMOTOR”.

2. Autorii: RADU Iuliana, doctorand, GROPPA Liliana, prof. univ., dr. hab. în șt. med., VUDU Lorina, dr. în șt.med., conf. univ.

3. Numarul inovației 5571 din 11 mai 2017 a.

4. Unde și când a fost implementată: Materialul clinic a fost selectat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican, secția Endocrinologie, Artrologie în perioada septembrie 2015 - august 2016a.

5. Eficacitatea implementării: Aplicarea chestionarului SF-36, de evaluare a calității vieții pacienților cu hipotiroidie primară asociată cu afectarea aparatului locomotor a permis constatarea gradului de dificultate funcțională, de activitate cotidiană, de activitate socială și a stresului emoțional conturând gradul de dependență care a stabilit tactica de corijare a tratamentului de recuperare.

6.Obiecții/Propuneri: Aplicarea chestionarului SF-36, instrument de lucru util de evaluare a calității vieții pentru stabilirea gradului de afectare a diferitor domenii ale vieții pacienților și pentru stabilirea tratamentului de recuperare în vederea prevenirii handicapului la toți pacienții cu hipotiroidie primară asociată cu afectarea aparatului locomotor.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP SCR
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Anatol CIUBOTARU

Șef departament știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Ghenadie CUROCICHIN

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA
DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
«NICOLAE TESTEMIȚANU»
DIN REPUBLICA MOLDOVA



MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

PUBLIC INSTITUTION
STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
«NICOLAE TESTEMIȚANU»
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165; tel. (+37322) 24-34-08; fax: (+37322) 24-23-44; rector@usmf.md; www.usmf.md

nr. _____
la nr. _____ din _____

APROB

Prorector pentru asigurarea calității și integrității
în învățământ a USMF „Nicolae Testemițanu”,
Olga Cernetchi,
Doctor habilitat, profesor universitar



ACT DE IMPLIMENTARE

Prin prezentul, se confirmă faptul implementării materialelor elaborate de
doctorandul Radu Iuliana la tema tezei de doctor în științe medicale „Afectarea
aparaturii locomotor în hipotiroidie” în procesul didactic în cadrul Catedrei de
endocrinologie, pentru instruirea secundarilor clinici, rezidenților-endocrinologi, și
studenților anilor IV - facultatea Medicină în cadrul cursului Endocrinologie.

Șef catedră, Catedra de endocrinologie,
Dr. șt. med., conferențiar universitar

L. Vudu L. Vudu

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA
DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
«NICOLAE TESTEMIȚANU»
DIN REPUBLICA MOLDOVA



MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

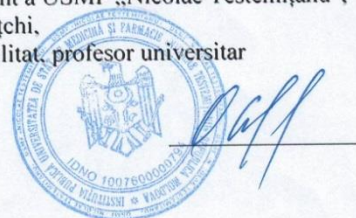
PUBLIC INSTITUTION
STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
«NICOLAE TESTEMIȚANU»
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165; tel. (+37322) 24-34-08; fax: (+37322) 24-23-44; rector@usmf.md; www.usmf.md

nr. _____
la nr. _____ din _____

APROB

Prorector pentru asigurarea calității și integrității
în învățământ a USMF „Nicolae Testemițanu”,
Olga Cernetchi,
Doctor habilitat, profesor universitar



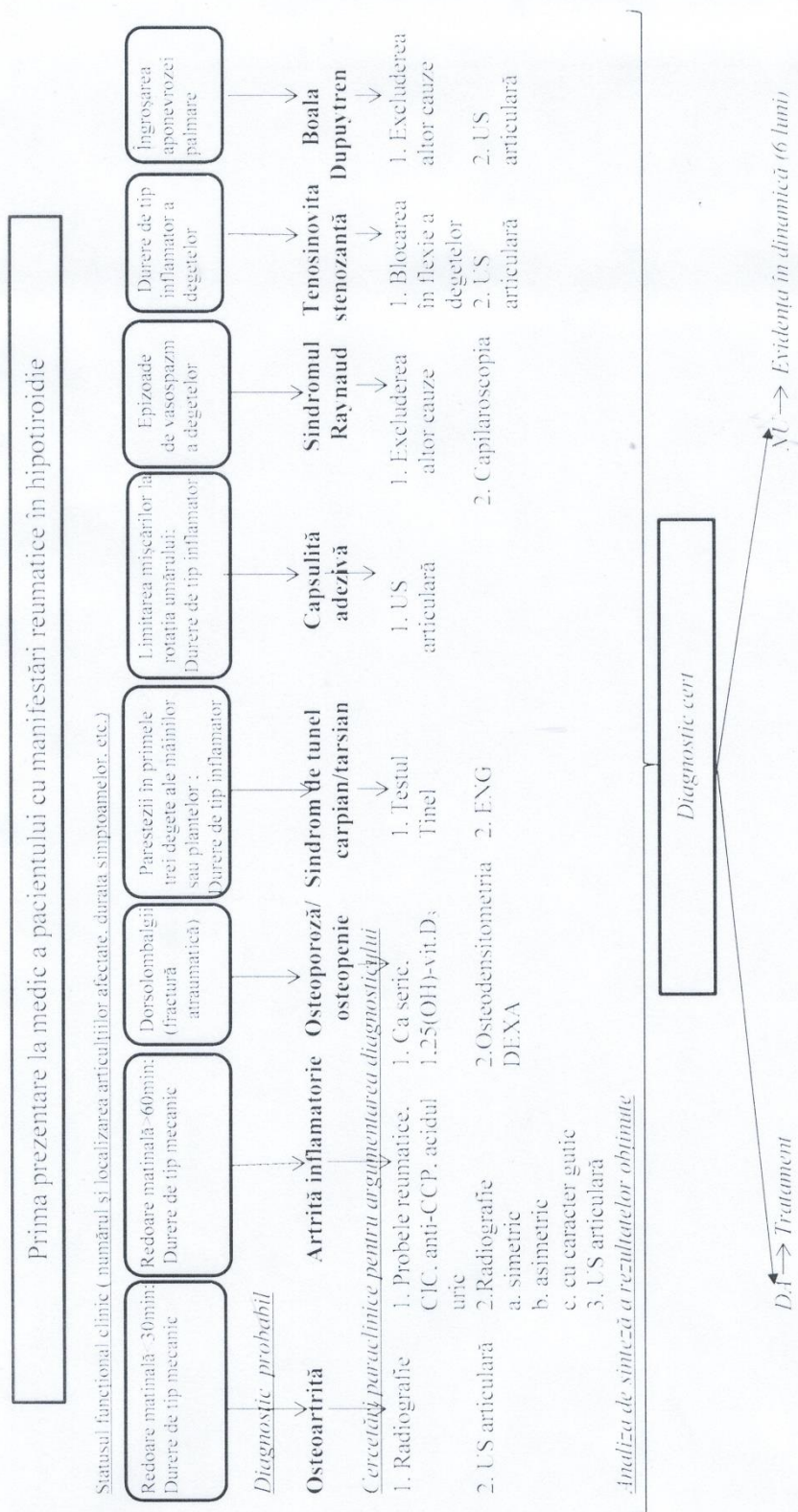
ACT DE IMPLIMENTARE

Prin prezentul, se confirmă faptul implementării materialelor elaborate de doctorandul Radu Iuliana la tema tezei de doctor în științe medicale „Afectarea aparatului locomotor în hipotiroidie” în procesul didactic în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de reumatologie și nefrologie, pentru instruirea secundarilor clinici, rezidenților-reumatologi, rezidenților-medicină internă, și studenților anilor IV - facultatea Medicină în cadrul cursului Reumatologie.

Șef Departament Medicină Internă,
Disciplina de reumatologie și nefrologie
Dr. habilitat, profesor universitar



L. Groppa



Algoritm de diagnostic precoce al afectării aparatului locomotor în hipotiroidia primară

CRITERIILE DE CLASIFICARE ACR/EULAR A ARTRITEI REUMATOIDE (AR) 2010

NB: Criteriile ACR/EULAR 2010 constituie un scor care se compune din următoarele componente (scor maxim posibil = 10):

1. Afectarea articulară
2. Rezultatele testelor serologice
3. Rezultatele reactanților de fază acută
4. Durata semnelor și a simptomelor raportată de pacient

Afectarea articulară - durere și tumefacție la examenul fizic (prezența sinovitei poate fi confirmată prin studii imagistice).

- ☐ 0 puncte: 1 articulație mare (umar, cot, sold, genunchi, glezna)
- ☐ 1 punct: 2-10 articulații mari
- ☐ 2 puncte: 1-3 articulații mici (cu sau fără afectarea articulațiilor mari): MCF, IFP, MTF 2-5, IF police, pumni
- ☐ 3 puncte: 4-10 articulații mici (cu sau fără afectarea articulațiilor mari)
- ☐ 5 puncte: mai mult de 10 articulații (cel puțin 1 articulație mica plus orice combinație de articulații mari cu articulații mici sau articulații precum articulația temporomandibulară, acromioclaviculară sau sternoclaviculară.

Este necesar cel puțin 1 **test serologic** pentru clasificarea AR!

- ☐ 0 puncte - FR (factor reumatoid) negativ și Ac anti CCP negativi
- ☐ 2 puncte - FR slab pozitiv sau Ac anti CCP slab pozitivi
- ☐ 3 puncte - FR înalt pozitiv sau Ac anti CCP înalt pozitivi

NB: Rezultatul serologiei este definit în UI. Un rezultat este considerat negativ dacă valoarea nu depășește limita superioară a normalului. Un rezultat este considerat slab pozitiv dacă valoarea depășește limita superioară a normalului dar este $< 3 \times$ limita superioară a normalului. Un rezultat este considerat înalt pozitiv dacă valoarea depășește de peste 3 ori limita superioară a normalului. Atunci când rezultatul pentru FR este disponibil numai ca pozitiv sau negativ el va fi încadrat ca FR slab pozitiv.

Pentru clasificare este nevoie de cel puțin un test pentru **reactanții de fază acută**: VSH și/sau PCR.

- ☐ 0 puncte - PCR normal și VSH normal
- ☐ 1 punct - PCR anormal sau VSH anormal

Pentru durata **semnelor sau simptomelor** de sinovita în articulațiile afectate așa cum sunt ele raportate de către pacient :

- ☐ 0 puncte = $\leq$ de 6 săptămâni
- ☐ 1 punct = $>$ sau = 6 săptămâni

NB: Un scor de 6/10 sau mai mare - AR definită

NB: Un scor $<$ de 6/10 necesită reevaluare în timp

NB: Dacă pacienții au deja modificări erozive caracteristice AR aplicarea acestor criterii nu este necesară deoarece ei îndeplinesc definiția de AR.

Pentru a stabili diagnosticul de AR este necesar un scor > 6 din 10.

Criterii de diagnostic al osteoartritei (OA) (ACR)**OA mâinii**

1. Durere în mână, sensibilitatea la durere sau mișcări limitate în majoritatea zilelor pe parcursul lunii precedente.

2. Tumefacție dură, ≥ 2 din 10, a diferitelor articulații ale mâinilor.*

3. Tumefierea a mai puțin de 3 articulații metacarpofalangiene.

4. Tumefiere osoasă a țesuturilor a 2 sau a mai multe articulații interfalangiene distale.

5. Deformarea a 2 sau a mai multe din cele 10 articulații selectate ale mâinilor.

Diagnosticul OAD se stabilește în baza existenței punctelor 1, 2, 3 și 4 sau a punctelor 1, 2, 3, și 5. Sensibilitatea = 92%, specificitatea = 98%.

* 10 articulații selectate ale mâinii include art. IFP II și III bilateral, art. IFD II și III bilateral și art. carpometacarpene bilaterale.

OA șoldului (coxartroza)

1. Dureri în șold majoritatea zilelor pe parcursul lunii.

2. VSH ≤ 20 mm/oră.

3. Existența osteofitelor în șold și/sau în acetabulus (la examen radiologic).

4. Îngustarea spațiului articular femural (la examen radiologic).

Diagnosticul OAD se stabilește în baza existenței punctelor 1, 2 și 3 sau punctelor 1, 2 și 4 sau punctelor 1, 3 și 4. Sensibilitatea = 91%, specificitatea = 89%.

OA genunchiului (gonartroza)

1. Dureri în genunchi majoritatea zilelor în decurs de o lună.

2. Craement articular la mișcări active.

3. Redoarea matinală ≤ 30 min.

4. Vîrsta > 38 ani.

5. Existența osteofitelor marginale în articulație (la examen clinic).

6. Analiză lichidului sinovial, caracteristică pentru OAD.

Diagnosticul OAD se stabilește în baza existenței punctelor 1 și 2 sau a punctelor 3, 5 și 6 sau a punctelor 1, 4, 5 și 6. Sensibilitatea = 94%, specificitatea = 88%.

Criterii Amor și ESSG pentru spondiloartrite

Criterii Amor

Simptome clinice actuale sau în antecedente:	
Durere dorsală sau lombară nocturnă și/sau redoare matinală	1
Oligoartrită asimetrică	2
Durere fesieră	1
Durere fesieră alternantă	2
Degete „în crenvurșcă”	2
Talalgie sau alte dureri entesopatie	2
Irită	2
Uretrită negonococică sau cervicită cu cel mult o lună înaintea debutului artritei	1
Diaree acută cu cel mult o lună înaintea debutului artritei	1
Psoriazis, balanită sau boală inflamatorie intestinală	2
Modificări radiologice:	
Sacroiliită (bilaterală bilaterală, gradul II, sau unilateral, gradul III)	3
Predispoziția genetică:	
prezența HLA-B27 sau istoric familial de spondilită anchilozantă, uveită, psoriazis sau boală inflamatorie intestinală	2
Răspuns la tratament:	
Ameliorare după 24 de ore după administrarea de AINS	2

Diagnosticul de spondiloartrită se stabilește dacă punctajul adunat este ≥ 6 .

Criteriile de diagnostic ale Grupului de Studiu European al Spondilartropatiilor (ESSG)

Durere inflamatorie la nivelul coloanei
sau

Sinovită asimetrică predominant la membrele inferioare

PLUS una sau mai multe dintre următoarele:

- durere fesieră alternantă;
- sacroileită;
- entezopatie;
- antecedente familiale de spondilartropatie;
- psoriazis;
- boală inflamatorie intestinală;
- uveită, cervicită sau diaree apărute cu cel mult o lună înaintea artritei.

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

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

Numele, prenumele,

Radu Iuliana

Semnătura

Data

CURRICULUM VITAE



Nume / Prenume - Radu Iuliana

Data și locul nașterii - 01.06.1985, raionul Edineț, satul Fetești, RM

Cetățenia - Republica Moldova

Educație și formare:

2017- până în prezent Asistent universitar în Departamentul Medicină Internă, Disciplina reumatologie și nefrologie, IP USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova.

2014 - 2017 Doctorand, specializarea - Reumatologie, IP USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

2012 - 2014 Studii posuniversitare prin secundariat clinic, specializarea - Reumatologie, IP USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

2009 - 2012 Studii postuniversitare prin rezidențiat, specializarea - Medicină Internă, IP USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

2005 Liceul teoretic Iulia Hașdeu , or. Chișinău (prin externat)

2003 - 2009 Studii universitare, IP USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, facultatea - Medicină Generală

1992 - 2003 Școala medie satul Fetești, raionul Edineț

Participări la conferințe științifice naționale și internaționale:

- Conferința științifico-practică "Actualități în reumatologie", 8 mai, 2018, Chișinău, Republica Moldova

- International internal medicine training meetings - 13, "Updates on rheumatology, diabetes and hypertension", March 16-18, 2018 in Bucharest, Romania

- Zilele Universității și Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu, 16-20 octombrie, 2017, Chișinău, Republica Moldova

-25th Congress of the Romanian Society of Endocrinology, Cluj-Napoca, Romania, 2017

- VII съезда ревматологов 26-28 апреля, 2017, России, Москва

- Congresul Național de Medicină Internă, 29 martie - 01 aprilie, 2017, Călimănești - Căciulata, România
- Третья всероссийская и 14-я межрегиональная с международным участием научная сессии молодых учёных и студентов «Современное решение актуальных научных проблем медицины», 15-16 марта 2017, Нижний Новгород, Россия
- Zilele Universității și Conferința științifică anuală cadrelor științifico - didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților, 18-21 octombrie, 2016, Chișinău, Republica Moldova
- A XXIII-lea Congres Național de Reumatologie, 13-15 octombrie, 2016, București, România
- Al VI-lea Congresul Internațional pentru Studenți și Tineri Medici - MedEspera, 12-14 mai, 2016, Chișinău, Republica Moldova
- Congresul internațional de osteoporoză, osteoartrită și boli musculoscheletale, 14-17 april, 2016, Malaga, Spania
- Conferința finală a proiectului “Rețeaua Est-Europeană de Excelență pentru Cercetare și Dezvoltare în domeniul Bolilor Cronice CHRONEX-RD”, 18-19 decembrie, 2015, Chișinău, Republica Moldova.
- Conferința “Problemele actuale în Reumatologie”, 05 iunie, 2015, Chișinău, Republica Moldova
- Congresul Național de Medicină Internă, 3-5 aprilie, 2014, Călimănești- Căciulata, România
- Simpozionul Performed “ Formarea profesională pentru implimentarea noilor tehnologii în sistemul de sănătate” , 10 - 13 septembrie, 2013, Iași, România
- Al IV-lea Congresul Internațional pentru Studenți și Tineri Medici - MedEspera, 17-19 aprilie, 2012, Chișinău, Republica Moldova
- Conferința științifico practică “ Actualități în cardiologie”, desfășurată în cadrul Expoziției Specializate “ MoldMedizin & MoldDent- ediția a XV-a, 13-16 septembrie, 2011, Chișinău, Republica Moldova
- Ședința Societății Naționale a Imunologilor, Alergologilor și Imunoreabilitologilor din Republica Moldova, cu tema: Imunomodulatorii: Clasificare, utilizare și monitorizare, 30 octombrie, 2008, Chișinău, Republica Moldova

Lucrări științifice: Au fost publicate 17 publicații științifice, inclusiv 5 articole în reviste recenzate, 2 lucrări fără coautori, și 10 teze ale comunicărilor naționale și internaționale.

Burse, diplome:

- Diplomă, Premiului municipal pentru tineret în domeniul științei (medicină), ediția 2017, Chișinău, Republica Moldova
- Bursa Nominală (pe domenii) „Nicolae Anestiadi” pentru doctoranzi pe anul 2017
- Diplomă, locul I pentru participarea la cea de-a treia sesiune științifică interregională a tuturor tinerilor cercetători și studenților "Soluția modernă a problemelor științifice actuale ale medicinei", 15-16 martie 2017, Nizhny Novgorod, Rusia
- Diplomă pentru performanțe în cadrul Conferinței științifice anuale a cadrelor științifico - didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților, 18-21 octombrie, 2016, Chișinău, Republica Moldova
- Diplomă pentru participarea la prima ediție a Școlii de Vară a Tinerilor Reumatologi, 12-18 iulie, 2015, Poiana Brașov, România

Participarea stagiilor:

- “The East European Network of Excellence for Research and Development in Chronic Diseases CHRONEX-RD”, 9-13 noiembrie, 2015, Odessa, Ucraina.
- Prima ediție a Școlii de Vară a Tinerilor Reumatologi, 12-18 iulie, 2015, Poiana Brașov, România
- “Clinical Skills for Chronic Diseases Management”, 22-23, mai, 2015, “CHRONIC DISEASES MANAGEMENT”, 25-28, noiembrie, 2014, Chișinău, Republica Moldova

Limbi cunoscute: româna - C2, rusa - C1, franceza - B1, engleza - B2

Date de contact: Republica Moldova, MD 2072, Chișinău, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165. Telefon de serviciu: (+373) 22 205 530.
E-mail: iuliana.radu@usmf.md