

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

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 616.721-002.77-055.2(043.2)

**PARTICULARITĂȚILE DE EVOLUȚIE, CALITATEA VIEȚII ȘI PRONOSTICUL
SPONDILOARTRITEI ANCHILOZANTE LA FEMEI**

321.04 REUMATOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific: Liliana Groppa,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Specialitatea: 321.04 Reumatologie

Autor: Oxana Sârbu

Chișinău, 2022

CUPRINS

ADNOTARE	4
АННОТАЦИЯ	5
SUMMARY	6
LISTA ABREVIERILOR	7
LISTA TABELELOR	8
LISTA FIGURILOR	9
INTRODUCERE	10
Actualitatea temei	10
Scopul lucrării	11
Obiectivele.....	11
Ipoteza de cercetare	11
Noutatea științifică și originalitatea datelor obținute	12
Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării	12
Implementarea rezultatelor	12
Aprobarea rezultatelor științifice	13
Publicații la tema tezei.....	13
Sumarul compartimentelor tezei.....	14
1. ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE ȘI DE DIAGNOSTIC AL SPONDILOARTRITEI ANCHILOZANTE	16
1.1. Date generale privind spondiloartrita anchilozantă și conjugarea bolii cu sexul	16
1.2. Particularitățile de debut ale spondiloartritei anchilozante la femei	20
1.2.1. Afectarea axială (implicarea în proces a coloanei vertebrale și/sau a articulațiilor sacroiliace).....	20
1.2.2. Afectarea periferică	21
1.2.3. Specificul afectărilor extraarticulare la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă	22
1.3. Expresia sindromului imunoinflamator la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă.....	24
1.4. Impactul antigenului HLA-B27 asupra dezvoltării spondiloartritei anchilozante la femei	25
1.4.1. Aspectele imunopatogenetice ale spondiloartritei anchilozante	25
1.4.2. Rolul determinantelor HLA-B27 în evoluția spondiloartritei anchilozante.....	26
1.5. Influența fonului hormonal asupra dezvoltării spondiloartritei anchilozante la femei	26
1.6. Diagnosticul diferențial al durerilor lombare la femei.....	27
1.6.1. Sindromul de algie miofascială	36
1.6.2. Sindromul durerii artropatice.....	36
1.6.3. Sindromul de instabilitate segmentară a coloanei vertebrale.....	42
1.7. Rolul RMN în diagnosticul spondiloartritei anchilozante	44
1.8. Impactul asupra pronosticului pacienților cu spondiloartrită anchilozantă.....	49
Concluzii la capitolul 1	50
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	52
2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu	52
2.2. Criteriile de diagnostic al spondiloartritei anchilozante (New-York 1984).....	52
2.3. Criterii de includere în studiu:	53
2.4. Criterii de excludere din studiu:	54
2.5. Evaluarea sindromului articular și a activității bolii	57
2.6. Alterarea capacității funcționale.....	58
2.7. Examinarea radiologică articulară	59
2.8. Evaluarea indicilor de inflamație.....	59
2.9. Identificarea configurației antigenice a HLA-B27	60
2.10. Aprecierea calității vieții	60
2.11. Examinarea RMN a articulațiilor sacroiliace.....	62
2.12. Metode de evaluare statistică a rezultatelor obținute	63
Concluzii la capitolul 2.....	64
3. CARACTERISTICA COMPARATIVĂ CLINICĂ, RADIOLOGICĂ ȘI DE LABORATOR ÎN SPONDILOARTRITA ANCHILOZANTĂ LA FEMEI ȘI BĂRBAȚI.....	66
3.1. Variantele manifestărilor inițiale	66
3.2. Caracteristica clinică a pacienților la momentul studiului	69
3.2.1. Semnele clinice de afectare a coloanei vertebrale	70
3.2.2. Afectarea articulațiilor periferice.....	74
3.2.3. Examinarea radiologică în SA a aparatului osteoarticular la pacienții de diferite sexe	76
3.3. Modificările articulațiilor sacroiliace conform datelor RMN	79
3.4. Afectarea viscerală în SA	80
3.4.1. Afectarea oculară în SA.....	80

3.4.2. Afectarea sistemului cardiovascular în SA	80
3.4.3. Afectarea sistemului respirator în SA	81
3.4.4. Afectarea sistemului renourinar în SA	81
3.4.5. Afectarea sistemului nervos în SA	81
3.4.6. Afectarea mușchilor în SA	81
3.5. Caracteristica de laborator la pacienții cu SA de diferit sex	82
3.5.1. Indicii comparativi paraclinici la pacienții cu SA.....	82
3.5.2. Indicii imunologici la pacienții cu SA	84
3.5.3. Modificarile la pacienții cu SA în dependență de prezența antigenului HLA B-27	85
3.6. Particularitățile SA în dependență de vârstă	88
3.6. Calitatea vieții și pronosticul spondiloartritei anchilozante la femei.....	90
3.6.1. Impactul asupra calității vieții pacienților cu spondiloartrită anchilozantă prin expresia chestionarului SF-36	90
3.6.2. Impactul asupra pronosticului pacienților cu spondiloartrită anchilozantă.....	92
Concluzii la capitolul 3.....	97
DISCUȚIA REZULTATELOR OBTINUTE.....	99
BIBLIOGRAFIE	111
Anexa 1. Chestionar ASAS pentru evaluarea pacienților cu SA	128
Anexa 2. Instrumente de evaluare și monitorizare a pacienților cu SA	129
Anexa 3. Durerea spinală la pacienții cu SA	130
Anexa 4. Scala vizuală analogică – Scor global pacient (VAS).....	131
Anexa 5. Scor redoare matinală (BASDAI)	132
Anexa 6. Chestionar BASFI (Chestionar de evaluare a statutului funcțional)	133
Anexa 7. Indice funcțional DOUGADOS (DFI – DOUGADOS FUNCTIONAL INDEX)	134
Anexa 8. Scorul BASMI (BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS METROLOGY INDEX)	135
Anexa 9. Aprecierea activității bolii, scorul BASDAI (BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX)	137
Anexa 10. Evaluarea activității SA: ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY SCORE (ASDASPCR/VSH).....	138
Anexa 11. Evaluarea articulațiilor periferice în SA (recomandări ASAS, 2012)	139
Anexa 12. Chestionarul SF 36 pentru evaluarea stării de sănătate	140
Anexa 13. Chestionarul calității vieții (HAQ).....	144
Anexa 14. Modificările RMN caracteristice SA.....	145
DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	146
CURRICULUM VITAE	147

ADNOTARE

SÂRBU Oxana, „Particularitățile de evoluție, calitatea vieții și pronosticul spondiloartritei anchilozante la femei”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2022.

Lucrarea este expusă pe 110 pagini de text electronic și include introducere, revista literaturii, 3 capitole, concluzii și recomandări practice, bibliografia cu 200 de surse din literatura de specialitate. Teza este ilustrată cu 35 de tabele, 21 figuri, 14 anexe. Rezultatele obținute au fost redată în 22 de publicații științifice.

Cuvinte-cheie: spondiloartrita anchilozantă (SA), predictorii clinici și paraclinici, HLA-B27, algoritm de diagnostic precoce.

Scopul studiului a fost cercetarea comparativă a manifestărilor clinice la debut și în stadiul manifest, cercetarea alterărilor imunogenetice și imagistice (radiologice și prin rezonanță magnetică nucleară), a calității vieții și determinarea pronosticului pacienților de sex feminin și masculin în SA în vederea propunerii criteriilor de diagnostic precoce al spondiloartritei anchilozante la femei.

Obiectivele studiului. 1. Analiza comparativă de gender a manifestărilor clinice la debut și în stare manifestă a bolii la sexul feminin și masculin în SA. 2. Cercetarea comparativă de gender a indicilor radiologici și prin rezonanță magnetică nucleară ai bolii în debut și în stadiul manifest și corelarea lor cu antigenul de histocompatibilitate HLA-B27 în SA. 3. Evaluarea calității comparative a vieții la femei și bărbați cu spondiloartrită anchilozantă. 4. Aprecierea pronosticului spondiloartritei anchilozante la femei comparativ cu bărbații. 5. Propunerea algoritmului de diagnostic precoce al spondiloartritei anchilozante la femei.

Noutatea și originalitatea științifică. În cadrul studiului analitic au fost evaluate particularitățile evoluției, manifestările articulare și extraarticulare, calitatea vieții și pronosticul spondiloartritei anchilozante la femei.

Problema științifică importantă soluționată în teză. Evaluarea particularităților clinice evolutive ale spondiloartritei anchilozante la femei în contiguitate cu estimarea predictorilor paraclinici pentru a consolida un algoritm de diagnostic și pronostic al maladiei, precum și de abordare a tratamentului personalizat.

Semnificația teoretică a lucrării. Prin evidențierea reperelor clinice, imagistice, imunologice și genetice sunt aduse dovezi importante în apanajul conceptual de evoluție a spondiloartritei anchilozante la femei în debut și stadiul manifest.

Valoarea aplicativă a lucrării. Determinarea semnelor și simptomelor timpurii caracteristice acestor maladii, în relație cu modificările imunologice, imunogenetice și imagistice de debut este necesară pentru orientarea spre un diagnostic precoce al spondiloartritei anchilozante la femei și tratament personalizat. În acest sens, lucrarea reprezintă, în premieră, un studiu integral al caracteristicilor spondiloartritei anchilozante.

Implementarea rezultatelor. Rezultatele studiului au fost implementate în procesul didactic al Disciplinei de reumatologie și nefrologie din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu”, precum și în activitatea practică a secției de Reumatologie a IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime” și secțiilor Artrologie și Reumatologie ale IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

АННОТАЦИЯ

СЫРБУ Оксана, «Особенности развития, качество жизни и прогноз анкилозирующего спондилоартрита у женщин», диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук, Кишинев, 2022.

Работа представлена на 110 страницах электронного текста и состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографии из 200 источника, 14 приложений, иллюстрирована 35 таблицами и 21 рисунками. Полученные результаты были опубликованы в 22 научных работах.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит (АС), клинические и параклинические предикторы, HLA-B27, алгоритм ранней диагностики.

Цель исследования: сравнительное исследование клинических проявлений в начале заболевания и в стадии развертывания клинических симптомов, иммуногенетических и радиографических изменений (рентгенологических и по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), качества жизни и прогноза у женщин и мужчин с АС, с целью разработки критериев ранней диагностики АС у женщин.

Научно-исследовательские цели: 1. Гендерный сравнительный анализ клинических проявлений в дебюте и манифестном течении болезни у женщин и мужчин при АС. 2. Гендерное сравнительное исследование рентгенологических показателей и МРТ заболевания в начальной и манифестной стадиях и их взаимосвязь с антигеном гистосовместимости HLA-B27 при АС. 3. Сравнительная оценка качества жизни женщин и мужчин с АС. 4. Оценка прогноза АС у женщин по сравнению с мужчинами. 5. Составление алгоритма ранней диагностики АС у женщин.

Научная новизна и оригинальность: В аналитическом типе исследования были оценены клинические особенности течения, суставные и внесуставные проявления, качество жизни и прогноз АС у женщин.

Важная научная проблема, решённая в диссертации. Оценка клинико-эволюционных особенностей АС у женщин в сочетании с оценкой параклинических предикторов для определения алгоритма диагностики и прогноза заболевания, а также подхода к персонализированному лечению.

Теоретическая значимость: В результате исследования клинических, радиографических, иммунологических и генетических предикторов получены важные доказательства для концептуального обзора эволюции АС у женщин в начале и в стадии разгара заболевания.

Практическая значимость: Определение ранних признаков и симптомов, характерных для этих заболеваний, в отношении иммунологических, иммуногенетических и радиографических изменений в дебюте необходимых для ранней диагностики АС у женщин и индивидуального лечения. В этом смысле исследование впервые представляет собой всестороннее исследование характеристик АС.

Внедрение научных результатов: Результаты исследования были внедрены в учебный процесс на кафедре ревматологии и нефрологии Кишиневского Государственного Медицинского и Фармакологического Университета имени «Николая Тестемицану», а также в практической деятельности ревматологического отделения «Свято Троицкой» городской клинической больницы и артрологического и ревматологического отделений республиканской клинической больницы имени Тимофея Мошняги.

SUMMARY

SARBU Oxana, „Features of the evolution, quality of life and prognosis of ankylosing spondylitis in women”, doctoral thesis, Chisinau, 2022.

The work is exposed on 110 pages of electronic text and includes introduction, literature review, 3 chapters, conclusions and practical recommendations, bibliography from 200 literary sources. The thesis is illustrated with 35 tables, 21 figures, 14 annexes. The results were presented in 22 scientific publications.

Key words: ankylosing spondylitis (AS), clinical and paraclinical predictors, HLA-B27, early diagnosis algorithm.

The aim of the study was the comparative research of clinical manifestations at the beginning and in the manifest stage, immunogenetic and imaging alterations (radiological and by MRI), quality of life and prognosis, of female and male patients in AS in order to propose criteria for early diagnosis of ankylosing spondylitis in women.

Objectives of the study. 1. Gender comparative analysis of clinical manifestations at the onset and manifest state of the disease in females and males in AS. 2. Gender comparative research of radiological indices and MRI of the disease in the onset and manifest stage and their correlation with the HLA-B27 histocompatibility antigen in AS. 3. Comparative assessment of quality of life in women and men with ankylosing spondylitis. 4. Assessment of the prognosis of ankylosing spondylitis in women compared to men. 5. Proposal of the algorithm for early diagnosis of ankylosing spondylitis in females.

Scientific novelty and originality. The analytical study assessed the features of the evolution, the articular and extra-articular manifestations, the quality of life and the prognosis of ankylosing spondylitis in women..

The important scientific problem solved in the thesis. Assessment of the clinical and evolutionary features of ankylosing spondylitis in women in conjunction with the estimation of paraclinical predictors to strengthen an algorithm for diagnosis and prognosis of the disease, as well as approach to personalized treatment.

The theoretical significance of the thesis. By highlighting the clinical, imaging, immunological and genetic landmarks, an important evidence is provided in the conceptual prerogative of the evolution of ankylosing spondylitis in women in onset and manifest stage.

The applicative value of the work. The determination of the early signs and symptoms characteristic of these diseases, in relation to the immunological, immunogenetic and imaging changes of the onset is necessary, in order to guide towards an early diagnosis of ankylosing spondylitis in women and personalized treatment. In this sense, the work is, for the first time, a comprehensive study of the characteristics of ankylosing spondylitis.

Implementation of results. The results of the study were implemented in the teaching process of the Discipline of Rheumatology and Nephrology of Nicolae Testemitanu SUMPh, as well as in the practical activity of the Rheumatology department of PHI Holy Trinity Municipal Clinical Hospital and the arthrology and rheumatology departments of PHI Republican Clinical Hospital

LISTA ABREVIERILOR

- SA** – spondiloartrita anchilozantă
- AINS** – antiinflamatoare nesteroidiene
- AMP** – asistență medicală primară
- ANA** – anticorpi antinucleari
- anti MCVs** – anticorpi împotriva vimentinei citrinate mutante
- ASAS** – Assessment of SpondyloArthritis (Evaluarea Spondiloartritelor – societate internațională)
- ASI** – articulație sacroiliacă
- BASRI** – Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (Indexul Radiologic al Spondiloartritei Anchilozante)
- BII** – boli inflamatorii intestinale
- CASPAR** – Classification criteria for Psoriatic Arthritis (Clasificarea Artritei Psoriatice – criterii de diagnostic)
- CT** – tomografie computerizată
- HLA** – human leucocyte antigen (antigen leucocitar uman)
- IFD** – articulații interfalangiene distale
- IFP** – articulații interfalangiene proximale
- IgA** – imunoglobulina A
- IL** – interleukină
- LCR** – lichid cefalorahidian
- M** – medie
- MCF** – articulații metacarpofalangiene
- MTF** – articulații metatarsofalangiene
- OMERACT** – Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials/Outcome Measures in Rheumatology (rezultatul măsurărilor în reumatologie)
- PCR** – proteina C reactivă
- RMN** – rezonanță magnetică nucleară
- RPL** – reacție de polimerizare în lanț
- SA** – spondiloartrita anchilozantă
- SASN** – spondiloartrite seronegative
- SD** – deviație standard
- USG** – ultrasonografie
- VSH** – viteză de sedimentare a hematiilor

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.1	Criterii de clasificare a spondiloartritelor Amor, 1990.....	p. 15
Tabelul 1.2	Criterii ASAS de clasificare a spondiloartritei axiale	p. 16
Tabelul 1.3	Criterii ASAS de clasificare a spondiloartritei periferice.....	p. 17
Tabelul 1.4	Criterii New York modificate de clasificare a spondiloartritei anchilozante.....	p. 17
Tabelul 1.5	Particularitățile SA în dependență de sex	p. 19
Tabelul 1.6	Frecvența uveitei anterioare acute (în %) în SA la femei și bărbați.....	p. 21
Tabelul 1.7	Conținutul imunoglobulinelor în sângele pacienților cu SA.....	p. 13
Tabelul 1.8	Particularitățile clinice în SA în dependență de HLA-B27.....	p. 25
Tabelul 1.9	Diagnosticul diferențial al durerilor de spate locale, reflexe și iradiate.....	p. 48
Tabelul 2.1	Caracteristica generală a pacienților cu spondiloartrită anchilozantă (SA).....	p. 59
Tabelul 3.1	Factorii declanșatori în SA la femei și bărbați.....	p. 69
Tabelul 3.2	Variantele de debut al SA la femei și bărbați.....	p. 71
Tabelul 3.3	Afectarea articulațiilor periferice în SA.....	p. 71
Tabelul 3.4	Forma SA la momentul examinării.....	p. 73
Tabelul 3.5	Afectarea în dependență de sex a regiunii lombare a coloanei vertebrale la pacienții cu SA.....	p. 74
Tabelul 3.6	Afectarea în dependență de sex a regiunii toracice a coloanei vertebrale la pacienții cu SA.....	p. 74
Tabelul 3.7	Afectarea în dependență de sex a regiunii cervicale a coloanei vertebrale la pacienții cu SA.....	p. 75
Tabelul 3.8	Afectarea funcțională a pacienților cu SA.....	p. 76
Tabelul 3.9	Frecvența afectării articulațiilor periferice.....	p. 76
Tabelul 3.10	Frecvența afectării articulațiilor periferice la pacienții cu SA.....	p. 78
Tabelul 3.11	Stadializarea radiologică a sacroileitei.....	p. 79
Tabelul 3.12	Caracteristica modificărilor radiologice în coloana vertebrală la pacienții cu SA de ambele sexe în dependență de durata bolii.....	p. 80
Tabelul 3.13	Afectarea extraarticulară în SA în dependență de sex.....	p. 82
Tabelul 3.14	Indicii hemodinamici și biochimici la pacienții cu SA.....	p. 84
Tabelul 3.15	Interrelația dintre sex și forma clinică a SA în dependență de markerii nespecifici ai inflamației.....	p. 85
Tabelul 3.16	Conținutul seric al markerilor inflamatori și imunologici la pacienții cu SA.....	p. 85
Tabelul 3.17	Valorile indicilor imuni humoralii la pacienții cu SA în dependență de sex.....	p. 86
Tabelul 3.18	Interdependența valorilor indicilor imuni humoralii la pacienții cu SA în dependență de sex și forma periferică.....	p. 86
Tabelul 3.19	Prezența antigenului HLA-B27 în dependență de sex.....	p. 87
Tabelul 3.20	Modificările radiologice ale articulațiilor sacroiliace în dependență de prezența antigenului HLA B-27.....	p. 88
Tabelul 3.21	Frecvența afectării articulațiilor periferice la pacienții cu SA cu HLA-B27 pozitiv.....	p. 88
Tabelul 3.22	Frecvența afectării articulațiilor periferice la pacienții cu SA în dependență de prezența HLA-B27.....	p. 89
Tabelul 3.23	Caracteristica clinică a pacienților cu vârsta mai mare de 31 de ani.....	p. 90
Tabelul 3.24	Modificările radiologice scheletale la pacienții cu SA cu vârsta mai mare de 31 de ani.....	p. 91
Tabelul 3.25	Evaluarea calității vieții (SF-36) pacienților cu spondiloartrită anchilozantă	p. 93

LISTA FIGURILOR

Figura 1.1	Sindromul „cozii de cal”	p. 29
Figura 1.2	Radiografia coloanei unui bolnav cu tuberculoză vertebrală.....	p. 32
Figura 1.3	Radiografia coloanei unui bolnav cu hemangiom al corpului vertebral.....	p. 33
Figura 1.4	RMN coloanei: tumoare longitudinală în canalul spinal. După injectarea substanței de contrast se atestă captarea masivă a radiotrasorului în cadrul unei formațiuni de volum.....	p. 34
Figura 1.5	Radiografia coloanei la un bolnav cu boala Paget.....	p. 40
Figura 1.6	Radiografia coloanei la un pacient cu boala Forestier.....	p. 41
Figura 1.7	Radiografia coloanei la un pacient cu boala Scheuermann-Mau.....	p. 41
Figura 1.8	Radiografia coloanei unui pacient cu hernie Schmorl.....	p. 42
Figura 1.9	Reprezentarea schematică a nivelului de poziționare a zonelor Zaharin-Head.....	p. 47
Figura 2.1	Designul studiului.....	p. 53
Figura 2.2	Structura lotului în dependență de vârsta la momentul examinării, ani.....	p. 56
Figura 2.3	Structura lotului în dependență de vârsta la debutul bolii, ani.....	p. 56
Figura 2.4	Structura lotului în dependență de durata bolii, ani.....	p. 57
Figura 3.1	Factorii declanșatori în SA la femei și bărbați.....	p. 66
Figura 3.2	Structura lotului de studiu în dependență de caracterul sindromului articular.....	p. 69
Figura 3.3	Structura lotului în dependență de forma SA la momentul examinării.....	p. 70
Figura 3.4	Structura lotului în dependență de frecvența afectării articulațiilor periferice.....	p. 75
Figura 3.5	Structura lotului de studiu în dependență de stadiul sacroileitei.....	p. 77
Figura 3.6	R-fia a articulațiilor sacroiliace.....	p. 95
Figura 3.7	RMN a articulațiilor sacroiliace.....	p. 95
Figura 3.8	RMN a articulațiilor sacroiliace (sacroileita bilaterală cronică).....	p. 96

INTRODUCERE

Actualitatea temei

Afecțiunea cunoscută astăzi ca spondiloartrită anchilozantă (SA) a fost descrisă încă în studiile paleontologice asupra mumiilor egiptene. Sporirea interesului față de SA, remarcată la mijlocul secolului XX, a oferit date noi, care au făcut posibilă înțelegerea profundă a profilului epidemiologic, etiologic, genetic, patogenetic și evolutiv al bolii. Datorită incidenței sporite, afecțiunea rămâne a fi și în secolul XXI o problemă medicală și socială de o importanță și actualitate majoră. Studiul finlandez realizat de Sjeper J. și coautorii comunică o rată de incidență egală cu aproximativ 8,9 la 100000 de locuitori. Alt studiu din SUA apreciază incidența de 7,3 la 100000 [136] de locuitori anual, prevalența fiind de 197 la 100000 locuitori SUA [55].

Implicarea populației tinere între 16 și 25 de ani cu dezvoltarea handicapului, afectarea organică, în primul rând, a cordului, rinichilor, ochilor, evoluția progresivă, invalidizantă cu importante costuri socioeconomice și impactul asupra calității vieții prin dizabilitățile caracteristice bolii fac ca spondiloartrita anchilozantă să fie obiectivul unor cercetări permanente.

Este bine cunoscut că în SA persoanele de sex masculin sunt de 2-3 ori mai afectate comparativ cu cele de sex feminin. Rata bărbaților afectați din totalul spondiloartritelor variază de la 65% până la peste 80%, după datele comunicate de Braun J. și coaut. [27]. Sexul pare a avea impact asupra manifestărilor clinice, tendinței evolutive și a pronosticului. Astfel, la bărbați mai frecvent se implică articulațiile ileosacrale și vertebrale, la femei mult mai expresivă este afectarea membrelor inferioare. Conform datelor oferite de C. Mercieca și coaut., 2012, la femei acutizările se schimbă cu remisii îndelungate, mai frecvent se depistează sacroileita unilaterală, frecvent se asociază insuficiența aortică, mai rar se dezvoltă aspectul radiologic de „coloană de bambus” [108]. În același timp, la femei rar apar complicații ale coloanei vertebrale, totodată, se întâlnește frecvent artrita erozivă, implicarea regiunii cervicale a coloanei vertebrale și simfizita [138]. Un studiu din SUA, care a analizat 302 bărbați și 100 de femei (Carol Eustice, 2017), a concluzionat că la femei SA debutează la o vârstă mai tânără, cu predispunere ereditară. Articulațiile implicate sunt coxofemoralele, genunchii, radiocarpene și oasele bazinului, iar uveitele acute se întâlnesc de 3,5 ori mai frecvent la femei comparativ cu bărbații.

Aceste date ne sugerează neconcordanța studiilor, lipsa criteriilor certe de diagnostic la femei cu SA, ceea ce îngreunează diagnosticul precoce și stabilirea tacticii de tratament. Drept dovadă este studiul lui Braun J., care relatează că la femei durata între apariția simptomelor și stabilirea diagnosticului este de zece ani (comparativ cu bărbații 2-5 ani) [27].

În Republica Moldova practic nu există studii în privința incidenței și particularităților manifestărilor clinice de debut și manifeste, de diagnostic și tratament al sexului feminin cu SA. Se impune de asemenea necesitatea unui algoritm fezabil de predictorii clinici și imagistici cu privire al diagsnoticul incipeint al AS la femei.

Scopul lucrării

Cercetarea comparativă de gender a manifestărilor clinice la debut și în stadiul manifest al alterărilor imunogenetice și imagistice (radiologice și prin rezonanță magnetică nucleară), a calității vieții și determinarea pronosticului pacienților de sex feminin și masculin în SA în vederea propunerii criteriilor de diagnostic precoce al spondiloartritei anchilozante la femei.

Scopul preconizat presupune soluționarea următoarelor obiective:

Obiectivele

1. Analiza comparativă de gender a manifestărilor clinice la debut și în stare manifestă a bolii la sexul feminin și masculin în spondiloartrita anchilozantă.
2. Cercetarea comparativă de gender a indicilor radiologici și prin rezonanță magnetică nucleară ai bolii în debut și în stadiul manifest și corelarea lor cu antigenul de histocompatibilitate HLA-B27 în spondiloartrita anchilozantă.
3. Evaluarea comparativă a calității vieții la femei și bărbați cu spondiloartrită anchilozantă.
4. Aprecierea pronosticului SA la femei comparativ cu bărbații.
5. Propunerea algoritmului de diagnostic precoce al SA la sexul feminin.

Ipoteza de cercetare

Spondiloartrita anchilozantă excelează prin mai multe particularități clinico-evolutive care fundamentează inteligibil actualitatea acestei probleme a medicinei și necesitatea studiilor în continuare la această noimă, cum ar fi: incidența relativ înaltă, evoluția cu sechele de handicap locomotor la persoanele tinere, afectarea altor organe vitale (eg, cordul, ochii, rinichii) și periclitarea calității vieții în contiguitate cu costul expansiv al tratamentului. Totodată, evoluția SA la femei debutează la o vârstă mai tânără, inclusiv sub aspectul unei predispoziții ereditare, predilect fiind afectate articulațiile coxofemoralele, radiocarpene, genunchii și oasele bazinului, iar uveitele acute se întâlnesc de 3,5 ori mai frecvent. Aceste aranjamente, cât și incidența bolii depreciată la femei față de bărbați de 2-3 ori, impune necesitatea cercetării complexe și comparative de gender a manifestărilor clinice de debut și manifeste, în asociere cu aranjamentele imagistice ale alterărilor iminente, precum și a calității vieții și pronosticului

maladiei. Calota finală a cercetării trebuie să se proiecteze pe consolidarea criteriilor de diagnostic precoce al SA la femei.

Noutatea științifică și originalitatea datelor obținute

Studiul a fost realizat pe un lot reprezentativ de pacienți cu SA și a evidențiat particularitățile de evoluție, calitatea vieții și pronosticul spondiloartritei anchilozante la femei. Printre factorii declanșatori asociați debutului SA la femei s-a menționat preponderent sarcina și nașterea. Sindromul articular la debut s-a caracterizat prin implicarea primordială a articulațiilor periferice mari cu caracter monoarticular. Caracteristicile sindromului articular în stadiul manifest au evidențiat un tablou poliarticular generalizat, implicând articulațiile sterno-claviculare și asocierea afectării articulațiilor membrelor superioare și inferioare, o mai ușoară afectare a articulațiilor ileosacrale și predominarea afectării cervicale a coloanei vertebrale. Manifestările extraarticulare asociate tabloului clinic la femeile cu SA au relevat o frecvență mai redusă comparativ cu bărbații, predominând afectarea sistemului nervos periferic și pulmonar. Studiul calității vieții, evaluând efectele maladiei asupra activităților fizice și sociale, a constatat că activitatea fizică la femeile cu SA a avut o corelație indirectă cu sănătatea mintală și o corelație medie indirectă cu valorile indicilor BASFI, BASDAI și BASRI. Astfel, s-au reliefat factorii de pronostic nefavorabil la femeile cu SA – implicarea articulațiilor coxofemorale, activitatea înaltă a procesului imunoinflamator (valorilor PCR și VSH) și prezența HLA-B27.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării

Stabilirea particularităților sindromului articular și afectării coloanei vertebrale la femei cu SA în perioada de debut și în stadiul manifest ar contribui la ameliorarea deficiențelor diagnostice chiar în perioada precoce, pentru o abordare terapeutică cu efecte maxime în evoluția bolii și ameliorarea calității vieții.

Criteriile de diagnostic precoce și factorii de pronostic negativ în SA la femei analizați în studiul prezent impun o monitorizare continuă, riguroasă și complexă necesară pacienților. Aceasta din urmă are drept scop final instituirea în termeni adecvați a tratamentului și metodelor de reabilitare adecvată pentru a preîntâmpina dizabilitatea.

Implementarea rezultatelor

Rezultatele studiului au fost implementate în procesul didactic al Disciplinei de reumatologie și nefrologie din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu”, precum și în activitatea practică a secției de Reumatologie a IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime” și a

secțiilor Artrologie și Reumatologie ale IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

Aprobarea rezultatelor științifice

Rezultatele au fost prezentate la foruri științifice internaționale și naționale: Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași „Pregătim viitorul promovând excelență”, Iași, România, 28 februarie 2020; al III-lea Congres al Medicilor Interniști din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, Republica Moldova, 24-25 octombrie 2017; al III-lea Congres al Medicilor Interniști din Republica Moldova cu participare internațională., Chișinău, Republica Moldova 24-25 octombrie 2017; al XXIV-lea Congres Național de Reumatologie. București, România, 2017; al XVI-lea Congres Național de Medicină Internă. România, Călimănești-Căciulata, 6-9 aprilie 2016; III Евразийский конгресс ревматологов. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. Республика Беларусь, Минск, 26-27 мая 2016; World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO). Osteoporosis International with other metabolic bone diseases. Malaga Spain, 14–17 April 2016; al XXII-lea Congres Național de Reumatologie, București, România, 23-26 septembrie 2015; World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO). Osteoporosis International with other metabolic bone diseases. Milan, Italy, 26-29 Martie 2015; European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO14-IOF), 2th-5th April 2014, Seville, Spain; Al XXI-lea Congres Național de Reumatologie. București, România, 1-4 octombrie 2014; Congresului Național de Reumatologie cu participare internațională. București, România, 25-28 septembrie 2013.

Rezultatele tezei au fost discutate, aprobate și recomandate spre susținere la ședința Disciplinei de medicină internă- semiologie și Disciplinei de reumatologie și nefrologie în cadrul Departamentului de Medicină Internă a IP USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 10 DIN 03.12.2019.) și la Seminarul științific de profil 321. Medicină generală, specialitatea 321.04 Reumatologie (proces-verbal nr. 1 din 15.06.2020).

Publicații la tema tezei

Materialele tezei au fost reflectate în 23 de publicații științifice, dintre care un articol în reviste de date Web of Science și SCOPUS, 2 articole în reviste din străinătate recunoscute, 2 articole de monoautor și 16 de teze publicate în materialele forurilor științifice internaționale și naționale.

Sumarul compartimentelor tezei

Manuscrisul tezei este expus pe 110 pagini de text electronic și include introducere, revista literaturii, 4 capitole, concluzii și recomandări practice, bibliografia din 200 de surse din literatura de specialitate. Teza este ilustrată cu 36 de tabele, 19 figuri și 14 anexe. Rezultatele obținute au fost redată în 23 de publicații științifice și 2 certificate de inovator.

Cuvinte-cheie: spondiloartrita anchilozantă (SA), predictorii clinici și paraclinici, HLA-B27, algoritm de diagnostic precoce.

În **Introducere** este analizată și întemeiată actualitatea și autenticitatea subiectului de cercetare, care a vizat studiul comparativ de gender al manifestărilor clinice de debut și manifeste, alterărilor imunogenetice și imagistice, calității vieții, precum și pronosticului maladiei la femei. Sunt expuse obiectivele de cercetare și ipoteza de lucru, noutatea și originalitatea științifică a datelor obținute, importanța teoretică, valoarea aplicativă și implementarea acestora, cât și este jalonați aprobarea cronologică a rezultatelor.

Capitolul 1. „Aspecte clinico-evolutive și de diagnostic al spondiloartritei anchilozante (revista literaturii)” impune o exegeză complexă și sinteză a datelor din literatura de specialitate privind aspectele generale al SA în contextul adeziunii acesteia la gender, precum și diferite clasificări acceptate ale maladiei după criteriile Amor, ASAS, New-York, etc. Este prezentată paleta particularităților de debut, genetice și clinice ale SA la femei și bărbați. Sunt descrise diferite zone de leziuni inerente SA, cum ar fi afectarea axială (implicarea în proces a coloanei vertebrale și/sau a articulațiilor sacroiliace) și cea periferică, precum și afectările extra-articulare (eg, oculare, cardiovasculare, pulmonare, reno-urinare, ale sistemului nervos). Este adus la apel de asemenea sindromul imuno-inflamator în cadrul SA, fiind în acest context relatat panoul de markeri cu valoare predictivă asupra diagnosticului și pronosticului. Într-un format deosebit este relatat impactul antigenului HLA-B27 asupra dezvoltării spondiloartritei anchilozante la femei și particularitățile clinice asociate cu prezența acestuia, precum și impactul fonului hormonal. În final este analizat diagnosticul diferențial al durerilor lombare la femei, apanajul diagnostic imagistic (eg, rolul rezonanței magnetice nucleare în diagnosticul spondiloartritei anchilozante) și oportunitățile tratamentului farmacologic.

Capitolul 2. „Material și metode de cercetare” cuprinde descrierea loturilor de studii și a criteriilor de diagnostic aplicate clinice și radiologice (examinarea rezonanță magnetică nucleară a articulațiilor sacroiliace), expunerea criteriilor de includere și excludere a pacienților din studiu. Este relatată caracteristica generală a celor 2 loturi de studiu (50 de bărbați și 50 de femei cu SA) la conotația vârstei la momentul examinării, vârstei la debutul bolii și duratei maladiei jalonați la diferite segmente de vârstă. Este expusă componenta principală a tabloului

clinic al spondiloartritei anchilozante, sindromul articular; este analizat algoritmul activității SA și al calității vieții prin intermediul al mai multor scoruri contemporane. Sunt indicați markerii ai răspunsului imuno-inflamator și apreciat antigenul HLA-B27 prin testul de limfocitotoxicitate. Sunt indicate metodele și manevrele de evaluare statistică a rezultatelor obținute.

Capitolul 3. „Caracteristica comparativă clinică, radiologică și de laborator în spondiloartrita anchilozantă la femei și bărbați” cuprinde descrierea factorilor de risc al SA la femei și bărbați identificați în acest studiu, precum și a variantelor de debut al maladiei (afectarea axială și periferică) în dependență de gender. Este expusă caracteristica clinică comparativă la etapa de debut a SA, fiind în acest context relatate particularitățile clinice ale afectării coloanei vertebrale (eg, regiunea cervicală, toracică și lombară). Este indicată afectarea funcțională la bărbați și femei (eg, simptomul Tomayer, simptomul Shober). La conotația afectărilor periferice este specificată frecvența acestora la nivelul membrelor superioare, inferioare sau mixte. Este evidențiat rezultatul examinării radiologice a aparatului osteoarticular la pacienții cu SA în relație cu gender. Sunt relatate particularitățile modificărilor radiologice în coloana vertebrală la pacienții cu SA de ambele sexe în dependență de durata bolii. Un subcapitol aparte este dedicat expunerii afectărilor viscerale la nivelul ochiului, sistemului cardiovascular, respirator, nervos și muscular. De asemenea este demonstrat panoul multi-marker format din markerii principali ai inflamației și răspunsului imun celular atât la bărbați, cât și la femei. În final sunt specificate modificările la pacienții cu SA în dependență de prezența antigenului HLA B-27 pentru a justifica rolul predispoziției ereditare în geneza Sa la femei și bărbați. Impactul asupra calității vieții și pronosticul spondiloartritei anchilozante la femei

Concluzii și recomandări practice include Concluziile generale ale studiului și valoarea aplicativă a rezultatelor obținute.

1. ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE ȘI DE DIAGNOSTIC AL SPONDILOARTRITEI ANCHILOZANTE

1.1. Date generale privind spondiloartrita anchilozantă și conjugarea bolii cu sexul

Studierea dependenței de sex în cadrul maladiilor reumatice este una din direcțiile importante ale reumatologiei contemporane. Aceasta se explică prin faptul că patologiile reumatice sunt distribuite neuniform între bărbați și femei și deseori evoluează diferit în dependență de sex [5, 28, 29, 61].

Spondiloartrita anchilozantă (SA) este inflamația sistemică a articulațiilor, preponderent a coloanei vertebrale, cu limitarea mobilității din cauza anchilozării articulare, formarea sindesmofitelor și calcificarea ligamentelor spinale [18, 84]. Problema SA, în pofida istoriei de lungă durată, nu și-a pierdut actualitatea medicală și, conform datelor literaturii, doar 6% din toți bolnavii reumatologici sunt invalizi, totodată, partea predominantă a acestora o constituie bolnavii cu SA (36%) și artrită reumatoidă (21,5%) [5]. SA ocupă locul central în grupul spondilopatiilor seronegative, incluzând actualmente: artrita psoriazică, artrita reactivă, artritele reactive, artritele enterocolitice (din boala Crohn, Wiple, colita ulceroasă nespecifică), artritele juvenile. În ultimii ani, a fost propusă includerea sindromului SAPHO (Kalm Chamo, 1992) – boală manifestată prin sinovite, ostită (incluzând articulațiile sacroiliace), acnee vulgară, pustule ale palmelor și tălpilor, hiperostoză, prezența HLA-B27 (la 30-40%) [175]. Grupul artritelor seronegative se caracterizează prin asemănarea manifestărilor clinice, mecanismelor patologice, predispoziției genetice, prezenței la pacienți a antigenului HLA-B27 [1, 36, 37, 43, 113, 116, 118].

Criteriile de clasificare a spondiloartritelor: după Amor, 1990 (Tabelul 1.1); în funcție de localizare – forma axială (Tabelul 1.2); în funcție de localizare – forma periferică (Tabelul 1.3); criterii New York modificate de clasificare a spondiloartritei anchilozante (Tabelul 1.4).

Tabelul 1.1. Criterii de clasificare a spondiloartritelor Amor, 1990

Criterii de clasificare a spondiloartritelor Amor, 1990	
<i>Criteriu</i>	<i>Punctaj</i>
Simptome clinice sau anamnestice:	
Durere lombară sau dorsală noaptea, sau redoare matinală lombară sau dorsală	1
Oligoartrită asimetrică	2
Durere fesieră	1


Durere fesieră alternantă, dreapta/stânga	2
Degete „în cârnați”/„în crenvurști” (dactilită)	2
Durere calcaneee sau altă formă de entezopatie (entezită)	2
Irită	2
Uretrită sau cervicită non-gonococică (concomitentă sau la o lună după debutul artritei)	1
Diaree acută (concomitentă sau la o lună după debutul artritei)	1
Prezență sau istoric de psoriazis, balanită sau boală inflamatorie intestinală (boala Crohn, colită ulceroasă)	2
Modificări radiologice:	
Sacroiliită: grad ≥ 2 bilaterală sau ≥ 3 unilaterală	3
Markeri genetici:	
Prezența anti-HLA-B27 sau istoric familial de AS, artrită reactivă, uveită, psoriazis sau enteropatii cronice	2
Răspuns la tratament:	
Răspuns bun la AINS în mai puțin de 48 de ore sau reactivare după cca 48 de ore după întreruperea AINS	2
<i>Pacientul se consideră că are spondiloartrită în prezența unui scor de 6 și mai mare</i>	

Tabelul 1.2. Criterii ASAS de clasificare a spondiloartritei axiale

Criterii ASAS de clasificare a spondiloartritei axiale la un pacient cu durere spinală inflamatorie > 3 luni și vârsta < 45 de ani, 2009	
Criterii ASAS pentru SpA axială la pacienți cu lombalgie ≥ 3 luni și debut < 45 de ani	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Sacroileită determinată imagistic* plus ≥ 1 manifestare SpA# </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> HLA-B27 plus ≥ 2 manifestări SpA# </div>
<p>Manifestări SpA (SPINACHE)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ dactilită (Sausage digit), ▫ psoriazis/Istoric familial de SpA; ▫ durere spinală inflamatorie (IBP); ▫ răspuns bun la AINS (NSAID good response); ▫ entezită (calcaneee); ▫ artrită; 	<p>Sacroileită decelată imagistic</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ inflamație activă (acută) la RMN este înalt sugestivă pentru SpA asociată cu sacroiliită; ▫ sacroiliită definită conform criteriilor New York.

<ul style="list-style-type: none"> ▫ colită ulceroasă/Boala Crohn, proteină C-reactivă crescută; ▫ HLA-B27; ▫ uveită (Eye). 	
--	--

Tabelul 1.3. Criterii ASAS de clasificare a spondiloartritei periferice

Criterii ASAS de clasificare a spondiloartritei periferice, 2009	
Pacient cu artrită periferică (dacă sunt manifestări axiale, se aplică criteriile pentru SpA axială)	
Artrită sau entezită sau dactilită	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Plus \geq 1 criteriu din următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ psoriazis; ▫ boala inflamatorie intestinală; ▫ infecții în antecedente; ▫ HLA-B27; ▫ uveită; ▫ sacroileită (RMN/Rx). </div>	
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Plus \geq 2 criterii din restul:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ artrită; ▫ entezită; ▫ dactilită; ▫ durere vertebrală inflamatoare; ▫ antecedente familiale de SpA. </div>

Tabelul 1.4. Criterii New York modificate de clasificare a spondiloartritei anchilozante

Criterii New York modificate de clasificare a spondiloartritei anchilozante, 1984	
<p>Criterii clinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - durere lombară joasă și redoare cu durată mai mare de 3 luni ameliorate de exerciții, fără schimbare după odihnă; - limitarea mișcărilor lombare, în plan sagital și frontal; - limitarea expansiunii toracice vs. valori normale conform vârstei și sexului. 	<p>Criterii radiologice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sacroileită grad \geq 2 bilateral sau grad 3-4 unilateral; - aspect radiologic normal, suspect; - scleroză, unele eroziuni, aspect cvadratic; - eroziuni severe, îngustare spațiu articular, unele anchiloze; - anchiloză completă.
<p>Gradare:</p> <p>SA definită – prezența criteriului radiologic și cel puțin un criteriu clinic.</p> <p>SA probabilă – în prezența a trei criterii clinice.</p> <p style="text-align: center;">Criteriu radiologic prezent, dar fără semne sau simptome ce satisfac criteriile clinice.</p>	

La pacienții cu spondiloarită anchilozantă, HLA-B27 se depistează în 90% cazuri, la 75% dintre pacienții cu artrită reactivă, mai puțin de 50% în artrita psoriazică și în patologiile inflamatorii intestinale (88%), adică frecvența HLA-B27 în cadrul spondiloartritelor seronegative prevalează semnificativ în comparație cu populația obișnuită [32, 35, 38].

În SA factorii etiologici sunt necunoscuți [18, 19, 21, 61]. În etiologia și patogenia spondiloartritei anchilozante un rol important îl are factorul genetic cu o frecvență de 90% la pacienți, 20-30% la rudele de gradul întâi, iar în populația generală 7-8%. Probabil gena sensibilității față de SA are o legătură directă cu prezența genei HLA-B27 [8, 10, 14, 52, 68, 75, 98]. Patologia se întâlnește cu o frecvență de 2:1000 în populație [9, 10, 19, 36, 61, 117]. Corelația frecvenței la bărbații și femeile ce suferă de SA, conform datelor diferitor autori, variază în limitele 4-5:1 [5, 59, 95].

Diagnosticul SA este destul de dificil din cauza polimorfismului semnelor clinice, afectării articulațiilor puțin mobile și periferice, prezenței interferențelor clinice cu alte spondiloartropatii negative, precum și activității bolii și gradului progresiei patologiei [2, 7, 13, 21, 27, 33, 34, 56, 62, 64, 78, 80, 83].

Diagnosticul tardiv la femei are mai multe cauze. Unii autori evidențiază următoarele cauze posibile:

- atitudinea tradițională față de SA ca fiind o patologie ce afectează bărbații;
- refuzul de a expune iradierii radiologice organele reproductive feminine;
- adresarea mai rară a femeilor după ajutor medical din cauza durerilor și a limitării mișcărilor în coloana vertebrală;
- evoluția mai ușoară și manifestarea mai slabă a simptomelor bolii la femei;
- frecvența înaltă a artritelor periferice la femei, ceea ce duce la ideea diagnosticelor alternative;
- modificări radiologice mai puțin exprimate la femei;
- sacroileita este tratată ca osteita osului ileac.

În pofida atenției cercetătorilor față de evoluția SA la femei [22, 42, 45, 51, 68, 88, 90, 96, 97, 102], publicațiile existente nu ne oferă întotdeauna un tablou clinic cert al dezvoltării bolii. Mai mult ca atât, studiile efectuate au deseori un caracter contradictoriu. Conform observațiilor unor autori. [61], SA la femei evoluează mai lent, schimbările în schelet progresând încet. Se raportează o implicare mai frecventă a articulațiilor periferice în procesul inflamator (în legătură cu aceasta, deseori sunt diagnosticate alte patologii reumatice) [13, 16, 29], ale regiunii

cervicale a coloanei vertebrale și simfizei. Vârsta femeilor la debutul bolii variază între 20 și 40 de ani (70%) (Tabelul 1.5).

Tabelul 1.5. Particularitățile SA în dependență de sex

Caracteristica	Femei	Bărbați
HLA-B27	90%	90%
Stabilirea diagnosticului	10 ani	3 ani
Progresarea bolii	+	+++
Activitatea bolii	+	+++
Afectarea articulațiilor periferice		
• la debut	++	+
• mai târziu	+++	
Anchiloza vertebrală	+	++
Simptomele afectării regiunii cervicale	++	+
Simfizită	+++	+

Conform observărilor cercetătorilor, femeile mai des decât bărbații se îmbolnăvesc la vârsta de până la 20 de ani – 61% din femei și 36% din bărbați [140], pe când în alte studii se demonstrează contrariul, autorii susținând că boala debutează mai tardiv la femei – la 25 de ani decât la bărbați – la 20 de ani [137]. Pornind de la cele expuse mai sus, putem concluziona că o părere comună referitoare la vârsta debutului SA nu există.

1.2. Particularitățile de debut ale spondiloartritei achilozante la femei

1.2.1. Afectarea axială (implicarea în proces a coloanei vertebrale și/sau a articulațiilor sacroiliace)

În literatura de specialitate nu există o părere comună „în ceea ce privește manifestarea simptomelor inițiale ale SA la femei și bărbați. Majoritatea cercetătorilor susțin că deosebiri esențiale în stadiile inițiale ale bolii la reprezentanții ambelor sexe nu se observă. În același timp, alți autori au demonstrat prevalența afectării coloanei vertebrale în debutul bolii la femei – 80% față de 47% la bărbați. Cele mai studiate manifestări ale SA la femei se referă la stadiul manifest al bolii” [15, 16, 22, 25, 34, 41, 58, 60, 64, 77, 99, 100].

„O atenție deosebită se acordă caracterului afectării scheletului axial, gradului manifestării schimbărilor radiologice în articulațiile sacroiliace, stării funcționale a coloanei vertebrale, dezvoltării deformărilor. Autorii susțin unanim că la femei este afectată mai des regiunea cervicală a coloanei vertebrale, iar deformarea coloanei vertebrale este mai caracteristică pentru bărbați” [14, 22, 41, 61, 119, 162, 196].

„Este necesar să menționăm că deseori se observă o necoordonare între manifestările clinice și radiologice. În cadrul examinării clinice a 60 de femei cu SA s-a evidențiat afectarea regiunii cervicale a coloanei vertebrale în 68% din cazuri, iar schimbări radiologice au fost atestate doar în 25% din cazuri” [41, 121].

„Rata afectării regiunii cervicale a coloanei vertebrale este mai înaltă la femeile ce se îmbolnăvesc în vârsta tânără, comparativ cele ce se îmbolnăvesc la o vârstă mai înaintată” [6, 41, 63].

„Punctul de reper în diagnosticarea bolii este examenul radiologic. Totuși, e necesar de concretizat că deseori diagnosticul SA se efectuează în stadiile tardive ale bolii, când este prezentă anchiloza și „coloana de bambus”. Doar calificarea înaltă a radiologului permite depistarea sacroileitei în stadiile precoce ale bolii. Conform Dall, la unii bolnavi, preponderent la femei, la o evoluție îndelungată a bolii se atestă stadiul radiologic II-III. Gran G.T. et al. au evidențiat anchilozarea articulațiilor ileosacrale la 28% de bărbați și 16% de femei la o durată a bolii de 15 ani [96]. Cercetătorii Kidd B. et al. vorbesc despre faptul că, în cazul pacienților cu o durată a afecțiunii de 18 ani [110], stadiile radiologice IV-V ale sacroileitei se întâlnesc mai des la femei (23%) decât la bărbați (39%). Luând în considerare cele expuse mai sus, se poate observa relația evidentă între durata bolii și gradul schimbărilor din coloana vertebrală în SA” [41].

„La examinarea a 122 de pacienți cu SA, printre care erau 92 de bărbați și 30 de femei, Vinje O. et al. au demonstrat că, la o durată a bolii de 21 de ani, sacroileita stadiul radiologic IV-V este prezentă la 85% de bărbați și 67% de femei, stadiul III – la 5% de bărbați și 10% de femei, stadiul II – la 10% de bărbați și 23% de femei. Astfel, la femei procesul în articulațiile ileosacrale progresează mai lent decât la bărbați” [41, 190].

„Frecvența sindesmofitelor, conform datelor oferite de Vinje O. et al., a alcătuit 46,1% la bărbați și 24,1% la femei la aceeași durată a bolii, anchiloza articulațiilor interapofizare a constituit 45,6% și 41,3%, respectiv [110]. Simptomul „coloanei de bambus” a fost evidențiat, conform Kidd B. et al., în 14% din cazuri la bărbați și în 7% din cazuri la femei la o durată a bolii de 18 ani”[41].

1.2.2. Afectarea periferică

„Pe baza observațiilor proprii, numeroși autori au ajuns la concluzia că la femei sunt afectate mai des articulațiile periferice decât la bărbați. Totodată, există și un alt punct de vedere. Dacă Resnick P. et al. și Mekenna F. et al. au arătat că artrita periferică la femei se întâlnește de 2 ori mai frecvent decât la bărbați, atunci, conform datelor oferite de Gran J.T. et al. și Kidd B. et

al., diferențe în afectarea articulațiilor periferice la bărbați și femei nu există. Unii autori presupun că articulațiile coxofemorale sunt afectate mai des la bărbați decât la femei” [41]. Excepție sunt observările lui Swescy R.L. et al., care a remarcat dezvoltarea coxitei la 57% dintre femei cu SA [111]. S-a observat că există o anumită „legitate cu privire la vârsta la începutul bolii și afectarea articulațiilor coxofemorale. Conform observărilor unor autori 15-20% din femei, la care patologia a debutat la vârsta de 13-19 ani, după 15 ani necesitau protezarea unei sau a ambelor articulații coxofemorale. Dacă debutul SA la femei este la 22 de ani și mai mult, atunci practic niciodată nu apare necesitatea protezării acestor articulații” [41, 63].

Pe baza celor expuse mai sus, ajungem la concluzia că nu există o părere unanimă asupra afectării coloanei vertebrale și a articulațiilor periferice.

1.2.3. Specificul afectărilor extraarticulare la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă

Analiza literaturii cu referire la afectarea extraarticulară în SA, de asemenea, a arătat că datele sunt, într-o anumită măsură, contradictorii. Cea mai frecvent descrisă afectare extraarticulară în SA este uveita anterioară acută (UAA) [61, 81, 117]. Pentru prima dată afectarea oculară în SA a fost descrisă de către Brodie D.S. încă în anul 1850. Frecvența UAA în populație alcătuiește 0,19% și 1% la pacienții cu antigenul HLA-B27 [118]. Unii autori propun examinarea UAA și constatarea prezenței în sânge a antigenului HLA-B27 drept una din variantele de evoluție a SA [82, 118]. În majoritatea cazurilor în SA se întâlnește UAA unilaterală, mai rar, afectarea bilaterală a ochilor. De asemenea, este evidențiată uveita torpidă, care evoluează grav și duce în unele cazuri la pierderea vederii [61, 101, 108].

1.2.3.1. Afectarea oculară

Conform datelor majorității autorilor, afectarea oculară se întâlnește cu aceeași frecvență la subiecții ambelor sexe și constituie 25% în diferite perioade ale bolii [45]. Totuși, în cercetările lui Varke et al., afectarea oculară la femei și la bărbați se întâlnește în proporție de 10:1. În literatura de specialitate părerea cercetătorilor cu privire la afectarea oculară la subiecții ambelor sexe diferă în funcție de autor (Tabelul 1.6.) [44, 46, 50, 54, 88, 98, 169, 194, 197].

Tabelul 1.6. Frecvența uveitei anterioare acute (în %) în SA la femei și bărbați

Autorii	Frecvența uveitei anterioare în SA		Anul
	Femei (%)	Bărbați (%)	
Varke et al. (98)	40	4	2003
Granetal (76)	24	24	2004
McKenna et al. (28)	19	26	2006
Kiddetal (91)	31	24	2008
Mathew et al. (34)	10	0	2010

1.2.3.2. Afectarea sistemului cardiovascular

Este studiată amănunțit și afectarea cardiovasculară la pacienții cu SA [17, 20, 47, 53, 54, 92, 94, 149, 151, 173, 180, 182]. Conform majorității autorilor, o frecvență înaltă au avut: aortitele, insuficiențele valvei aortale, dereglările de conductibilitate; totuși, nu sunt excluse și blocurile atrioventriculare complete [148, 193]. Cu o frecvență mai joasă sunt relatate următoarele afectări cardiovasculare: insuficiența mitrală, pericardita, cardiomiopatia. „Unii autori susțin că insuficiența aortală în SA se întâlnește la 1-10% din pacienți [192]. Riscul afectării sistemului cardiovascular crește odată cu vârsta și durata bolii. O serie de autori presupun existența unei relații între frecvența afectării cardiovasculare și antigenul HLA-B27 pozitiv la pacienții cu SA” [41, 122, 148].

În aspect comparativ, frecvența afectării sistemului cardiovascular în dependență de sex este puțin studiată.

1.2.3.3. Afectarea sistemului respirator

Afectarea pulmonară face parte din complicațiile extraarticulare rar întâlnite în SA [85]. Modificările caracteristice din partea pulmonilor sunt considerate: schimbările infiltrative și fibrotice cronice din lobii superiori, care se întâlnesc la 1-1,3% din pacienți [39, 117]. Bouhea D. R. et al. au descris schimbările din pulmoni la examenul radiologic al cutiei toracice la 11 din 32 de pacienți cu SA, dintre care la 5 bărbați a fost depistată fibroza pulmonară apicală [50].

1.2.3.4. Afectarea sistemului reno-urinar

Afectarea renală este o altă patologie care se întâlnește la 10-20% din pacienții cu SA [109]. Afectarea renală poate fi determinată atât de patologia de bază (glomerulonefrită, amiloidoză), cât și de acțiunea toxică a preparatelor antiinflamatoare (nefropatia analgetică) [76].

Cel mai ridicat interes al cercetătorilor este suscitată de nefropatia cu IgA în SA [89, 124, 157, 159]. Nefropatia cu IgA este starea patologică, la baza căreia stă fixarea în țesutul renal a complexelor imune ce conțin IgA. Aceasta se manifestă clinic prin hematurie, proteinurie, depistarea în sânge a nivelului mărit de IgA. Lai K. H. et al. au descris 2 cazuri de nefropatie cu IgA, demonstrate prin biopsia renală, unde a fost depistată glomerulonefrita difuză proliferativ-mezangială fără afectarea structurii tubulo-interstițiale și vasculare. La examinarea imunofluorescentă au fost depistate IgA (3+) și C3 (+) în țesutul renal [124].

Conform datelor unor autori, amilodoza renală secundară este o complicație rară a SA, cu o frecvență de 4-5% din cazuri [39, 40]. Am constatat că nu există lucrări privind frecvența amiloidozei renale în dependență de sex.

1.2.3.5. Afectarea sistemului nervos

În SA, de asemenea, au fost constatate și descrise dereglări ale sistemului nervos [39, 117]. În unele cazuri, au fost determinate de compresia sau iritarea rădăcinilor nervoase, care se manifestă clinic prin apariția durerii acute în anumite zone reflexogene, dereglarea sensibilității și prin areflexie. În alte cazuri, se manifestă prin paraplegia convulsivă sau sindromul „cozii de cal”, ca urmare a compresiei măduvei spinării. În anul 1973, Cordon A. L. și Fudell A., pentru prima dată, au descris sindromul „cozii de cal” la pacienții cu SA, care se caracteriza prin dureri în membrele inferioare și în regiunea bazinului cu dereglări motrice și senzoriale în asocieră cu disfuncția intestinului și a vezicii urinare. Frecvența dereglărilor nervoase în SA constituie aproximativ 5% [39].

1.3. Expresia sindromului imunoinflamator la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă

Sunt cunoscute cazuri de afectare a musculaturii scheletale în SA [72, 146]. La studierea biotatelor mușchilor paraspinali la 8 pacienți cu SA, Cooper R.C. et al. au observat tipul 2 de atrofie musculară cu fibroză. Mărirea nivelului creatinfosfochinazei serice și modificările ultrastructurale în mușchii scheletari la unii pacienți cu SA au fost descrise în studiile lui Khan M. et al. În SA se întâlnește afectarea tractului gastrointestinal de tipul ulcerelor gastrointestinale în 5-23% din cazuri, probabil, datorate administrării antiinflamatoarelor nesteroidiene [72, 117].

În literatura de specialitate nu există multe studii privind particularitățile indicilor de laborator la pacienții cu SA, în aspect comparativ la bărbați și femei. O mare importanță este acordată indicilor inflamației, cum ar fi viteza de sedimentare a hematiilor [VSH] și reactanților de fază acută (proteina C reactivă, haptoglobulina, fibrinogenul etc.) [126, 130, 147, 182]. În 75% din cazuri, la pacienții cu SA, se determină o creștere a VSH, chiar dacă acest indice nu întotdeauna corelează cu activitatea clinică a bolii [117]. Cercetătorii manifestă un interes deosebit față de rolul proceselor imune în SA, în special, față de diferite clase de imunoglobuline [8, 24, 30, 57, 73, 86, 104] (Tabelul 1.7).

Tabelul 1.7. Conținutul imunoglobulinelor în sângele pacienților cu SA

Anul	Autorul	Numărul pacienților	Imunoglobuline		
			A	M	G
2013	Veys et al. (148)	48	↑↑	↑	↑
2015	Kinsella et al. (92)	48	↑↑	Norma	Norma
2016	Covling et al. (60)	122	↑↑	Norma	Norma
2016	Lauront et al. (95)	80	↑↑	Norma	Norma

Din tabel se observă că majoritatea autorilor relevă o mărire a nivelului IgA seric, care indică o mărire a producerii lor în ganglionii limfatici intestinali, în special într-o inflamație cronică. Cowling P. et al. au determinat o anumită legătură corelativă între nivelul IgA serice și indicii inflamației, cum ar fi VSH și PCR [73]. Unii autori consideră că după gradul creșterii IgA seric se poate determina activitatea procesului inflamator din SA în general. Totodată, se discută problema privind participarea în procesul inflamator a complexelor imune circulante (CIC). Nivelul CIC în SA este strâns legat de activitatea procesului inflamator și durata bolii [16]. La examinarea a 121 de pacienți (60 de femei și 61 de bărbați) cu SA, McKenna F. et al. au observat că la bărbați concentrația IgA a fost cu mult mai înaltă decât la femei. În același timp, nivelul VSH și PCR a fost aproximativ același la ambele sexe (100). Totuși, Gran G. et al. au arătat că proteina C reactivă a fost ridicată mai des la bărbați (66%) decât la femei (35%) [115].

1.4. Impactul antigenului HLA-B27 asupra dezvoltării spondiloartritei anchilozante la femei

1.4.1. Aspectele imunopatogenetice ale spondiloartritei anchilozante

Importanța antigenului HLA-B27 ca factor genetic care participă în dezvoltarea SA este certă [32]. Gena sensibilității față de SA este legată de antigenul HLA-B27. Importanța asocierii SA și HLA-B27 rămâne incomplet elucidată. Până în prezent sunt descrise 9 subtipuri ale HLA-B27, de la HLA-B2701 până la B2709 [3, 4, 32], care se întâlnesc cu o frecvență diferită la diferite popoare. Cea mai răspândită alelă este HLA-B2705, care se depistează în 85-90% la europoizii B27-pozitivi și la 45% dintre mongoloizii B27-pozitivi [32, 55, 94, 95]. Frecvența depistării HLA-B27 la pacienții europoizi cu SA alcătuiește 90%, la rasa negroidă – 50% [117]. La pacienții HLA-B27-negativi, probabil, există o anumită asociere de gene, ce reacționează încrucișat. La „grupul ce reacționează încrucișat” B27 Creg se referă B7, B22, B35, B40, Bm [115]. Conform observațiilor lui Khan M., SA reprezintă un grup heterogen de patologii fenotipic asemănătoare și mecanismele patogenetice la pacienții HLA-B27-pozitivi se pot deosebi de pacienții B27-negativi [41, 114, 116, 118]. „Particularitățile evoluției SA în dependență de prezența sau absența antigenului B27 nu sunt până la sfârșit studiate și prezintă un mare interes [89, 105, 127, 158, 165, 193]. Cercetătorii, în particular, Reynolds T.L. et al., comparând grupurile B27-pozitivi și B27-negativi ai pacienților cu SA în perioada acutizării și remisiunii, au observat diferențe semnificative în concentrația de PCR, IgA serice și haptoglobulinei. La pacienții B27-pozitivi s-a constatat că activitatea procesului corela cu nivelul

concentrației de PCR și haptoglobulină, nivelul IgA serice era înalt, indiferent de activitatea procesului inflamator. La pacienții B27-negativi, dimpotrivă, se constatau niveluri mai mici ale IgA serice în perioada acutizării clinice a bolii. Bazându-se pe aceste date, cercetătorii presupun prezența diferitor mecanisme patogenetice de dezvoltare a inflamației la pacienții B27-pozitivi și B27-negativi cu SA” [41, 114].

1.4.2. Rolul determinantelor HLA-B27 în evoluția spondiloartritei anchilozante

În procesul de studiere a unui lot format din 357 de pacienți cu SA și pacienți cu patologii inflamatorii ale intestinului cu spondiloartropatii manifestate, cercetătorii Ueys E. M. et al. [35, 133, 166, 189, 196] au găsit antigenul HLA-B27 la 70% din pacienții cu SA și la 49% din persoanele cu spondiloartropatii, dar fără modificări structurale la colonoscopie la pacienți în dependență de prezența antigenului HLA-B27. Totodată, „autorii ajung la concluzia că pacienții B27-negativi cu sacroileită și spondiloartrită prezintă un risc sporit de dezvoltare a patologiilor inflamatorii intestinale [31, 32, 41].

În raportul OMS din anul 1992, dedicat spondiloartropatiilor, au fost prezentate particularități clinice certe la pacienții B27-negativi” [41, 108] (Tabelul 1.8).

De menționat că o serie de autori constată o legătură între frecvența afectărilor extraarticulare în SA și prezența HLA-B27 [46, 106].

Tabelul 1.8. Particularitățile clinice în SA în dependență de HLA-B27

Caracteristica	HLA-B27(+)	HLA-B27(-)
Rasa	Toate rasele	Preponderent rasa europoidă
Vârsta la debutul SA	Tânără	Puțin mai mare
Anamneza familială	Prezentă	Absentă
Uveita	++	+
Modificări în coloana vertebrală	++	++

Particularitățile evoluției SA la femei în dependență de prezența și absența antigenului HLA-B27 au fost puțin studiate și reprezintă un interes teoretic și practic deosebit. Un rol important îl are studierea profilului hormonal la pacienții cu SA [41, 70].

1.5. Influența fonului hormonal asupra dezvoltării spondiloartritei anchilozante la femei

O serie de autori menționează existența unui dezechilibru al hormonilor sexuali, care pot avea influență semnificativă în patogeneza și evoluția SA [112]. Fluctuații ale nivelului hormonilor sexuali sunt prezente la subiecții ambelor sexe în SA. La examinarea a 20 de bărbați cu SA cu vârsta de 35±8 ani, Dougados M. et al. (1986) au constatat o diferență semnificativă în

concentrația serică a androgenilor și estrogenilor. La compararea cu grupul de control, s-a depistat nivelul scăzut de estradiol (Ed), nivelul crescut de estron (En), raportul crescut al testosteronului T:Ed și Ed:En. La studierea conținutului hormonilor sexuali în sângele a 20 de femei cu SA, Barbas E. et al. au arătat că nivelul corticosteroizilor, testosteronului (T) și dehidroepiandrosteronului-sulfat al acestora a fost semnificativ scăzut comparativ cu grupul de control [48]. La aceleași concluzii au ajuns și Javier F. et al. care, studiind funcția ovariană la 17 femei cu SA, au găsit niveluri scăzute ale estradiolului (Ed) și progesteronului (P) în faza secretorie și menstruală și scăderea nivelului estradiolului la pacientele în menopauză cu SA. Se stabilește o corelație certă între nivelul VSH și nivelul estrogenilor. Posibil că aceste cercetări explică parțial o evoluție mai lentă a SA la femei, legată de variațiile active ale hormonilor în timpul ciclului menstrual [107].

Luând în considerare faptul că apogeul afectării femeilor se atinge în perioada fertilă (20-35 de ani), unii autori au studiat interacțiunea dintre graviditate și SA [22, 42, 88]. La analiza retrospectivă a evoluției a 87 de gravidități la 50 de paciente cu SA, Qestensen M. et al. au stabilit că primele semne de SA în timpul gravidității s-au manifestat la 20% din paciente, la 20% a survenit remisia, la 24% – acutizarea, iar la 56% evoluția bolii nu s-a schimbat. S-a stabilit că SA nu are o influență negativă nici asupra gravidității, nici asupra nou-născuților [155].

Studiind funcția reproductivă și evoluția bolii la 369 de femei cu SA, Carret et al. au ajuns la concluzia că graviditatea nu are influență considerabilă asupra evoluției SA, dar în unele cazuri influențează simptomatologia inițială [88]. Se presupune că sarcina poate fi unul din factorii predispozanți în dezvoltarea SA la femei.

1.6. Diagnosticul diferențial al durerilor lombare la femei

Diferențierea diagnostică a dursalgiilor este o sarcină foarte complexă, dată fiind cauzalitatea extrem de diversă a acestor dureri, în multe cazuri condiționată de specificul structurii anatomice a coloanei vertebrale [23, 26, 58, 131].

Pentru diagnosticul diferențial al dursalgiilor, examenul radiologic este un test mult mai valoros decât pentru alte genuri de dureri resimțite în articulațiile periferice, în special, dacă se poate realiza o tomografie computerizată sau o rezonanță magnetică nucleară. Când se suspectează o tumoră sau un proces infecțios, se impune și utilizarea/realizarea altor teste, cum ar fi biopsia cu examenul bacteriologic și histologic al materialului prelevat, eventual, niște teste serologice și alte tehnici care să detecteze infecția. Sub aspect tactic, diagnosticul diferențial coincide cu cel adoptat în durerea resimțită pe aria articulațiilor periferice [23, 26, 58, 115].

Inițial, se identifică sau se exclud cauzele nonvertebrogene ale durerii de spate, în special, maladiile care prezintă un pericol maxim pentru viața pacientului: tumorile organelor intratoracice și abdominale, cele din zona retroperitoneală, organele genitale, infecțiile și îndeosebi leziunile supurative din aceste organe, penetrațiile și rupturile organelor cavitare, anevrismul disecant de aortă etc. [58, 106].

Următoarea etapă a diagnosticului diferențial pentru durerea spinală este identificarea sau excluderea cauzelor vertebrogene severe, adică a maladiilor și sindroamelor care comportă pericole pentru viața și sănătatea pacientului. La acestea se referă:

1. tumorile maligne de coloană și canal vertebral, inclusiv cele metastatice;
2. leziunile infecțioase (osteomielita, abcesul epidural, tuberculoza);
3. fracturile compresionale de vertebre, inclusiv din cauza osteoporozei;
4. sindromul „cozii de cal” .

Spondiloartritele seronegative, mai ales SA reprezintă adesea cauze vertebrogene severe ale durerii de spate. SA răspunde cel mai adecvat la terapia de bază anume în primele luni de la debutul bolii, dar ulterior devine frecvent cauză de invalidizare [97, 115, 131].

Cu deosebită atenție se vor cerceta semnalmentele de alertă, la care se referă:

I. Datele anamnestice: prezența formațiunilor tumorale și pierderile nemotivate în greutate, imunosupresia, inclusiv tratamentele îndelungate cu glicocorticoizi, narcomania și consumul de droguri injectabile, infecțiile căilor urinare, durerile care se accentuează sau nu se calmează în repaus, febrilitatea sau simptomele constituționale (slăbiciunea, astenia, inapetența), coagulopatiile (trombocitopenia, tratamentul cu anticoagulate, se cere a fi exclus hematumul retroperitoneal sau epidural ș.a.), vârsta înaintată și invocarea unei dureri noi în spate, dereglările metabolice osoase (de ex., osteoporoza), existența unui traumatism (cădere de la înălțime sau o contuzie puternică la un pacient tânăr, căderea de la înălțimea propriului corp sau ridicarea unei greutăți la un pacient vârstnic cu o probabilă osteoporoză) [115, 131].

II. Statutul prezent:

1. vârsta sub 20 sau de peste 50 de ani;
2. durerea exacerbată în orele nocturne, în decubit dorsal, care nu se calmează în nicio poziție;
3. suspiciunea sindromului „cozii de cal” sau de compresiune medulară (dereglări de micțiune și defecație, distezie în zona inghinală, tulburări de mișcare în membrele inferioare);
4. o altă patologie neurologică în progresie [115, 131].

III. Datele examenului fizic și ale testelor de laborator:

1. formațiune pulsatilă în cavitatea abdominală (suspiciune de anevrism al aortei abdominale);
2. febră;
3. dereglări neurologice care nu se explică printr-o radiculopatie banală și care persistă sau se amplifică în cursul lunii;
4. accelerarea VSH, majorarea PCR, anemie inexplicabilă.

IV. Tabloul ce nu se încadrează în limitele unei leziuni mecanice benigne în coloana inferioară.

V. Ineficiența tratamentului conservativ uzual pe parcursul unei luni.

Frecvența cauzelor serioase ale durerilor de spate acuzate, de regulă, la adresările primare nu depășește 1%, dar, indiferent de acest detaliu, fiecare bolnav va trebui examinat în vederea excluderii acestora. Simptomele care indică probabilitatea unei afectări infecțioase a coloanei vertebrale sunt:

1. febra, sensibilitatea dureroasă locală și creșterea temperaturii în zona paravertebrală;
2. semnalmentele de laborator ale activității inflamatorii, în special pe fundalul unei terapii imunosupresive;
3. infectarea cu HIV;
4. narcomania cu droguri injectabile.

Se va suspecta o tumoare primară sau metastatică în caz de diminuare nemotivată a apetitului și a masei corporale, la prezența anamneșticului de tumoare malignă, apariția unor dureri de natură nouă la un pacient de peste 50 de ani [127, 131].

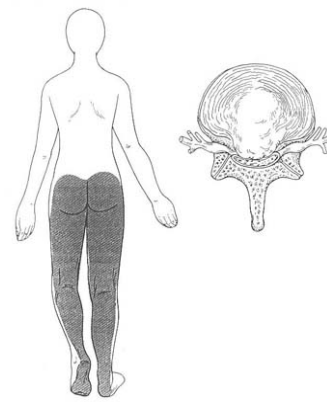


Fig. 1.1. Sindromul „cozii de cal” [131]

Sindromul „cozii de cal” se anunță prin dereglarea funcțională a organelor din cavitatea pelviană, hipoestezie sau anestezie în zona inghinală, prin dereglări motorii și de sensibilitate în membrele inferioare (Figura 1.1) [115, 131].

Decelarea simptomelor de alertă în cazul durerii de spate impune ordonarea unui examen multilateral (radiografie, TC, RMN), urmând ca la elaborarea diagnosticului și indicarea tratamentului să se implice neurologul, iar la necesitate și neurochirurgul, ortopedul și alți specialiști.

Cele mai periculoase pentru sănătate sunt leziunile locale ale coloanei produse de afectarea infecțioasă și neoplasică [88, 131].

Afectarea infecțioasă a coloanei include spondiloartrita și spondilodiscita bacteriană, spondiloartrita tuberculoasă, precum și cazurile rarissime de spondilite sifilitice (gumoase în sifilisul terțiar), bruceleaze, micotice și parazitare. Sindromul febril ca marker al unei posibile spondilite infecțioase se atestă în cazul durerii de spate cu o frecvență mai mică de 2%. Sensibilitatea acestui semnăment în contextul proceselor infecțioase prezente în teritoriul vertebral constituie de la 27% în atingerile tuberculoase până la 83% în cazul abcesului epidural [58, 131].

Spondiloartrita bacteriană acută, de regulă, debutează subit. Cea mai frecventă localizare a durerii și, respectiv, a leziunii este zona lombară, mai rar segmentul vertebral toracic și foarte rar zona cervicală. Sunt caracteristice durerea locală intens exprimată, proiecția corpului vertebral afectat și semnele toxice generale. Durerea este mai frecvent persistentă, nu scade în repaus, noaptea, dar se intensifică la mers. La examenul fizic al bolnavului se detectează durere vie pe zona procesului spinos vertebral și în perimetrul paravertebral, semnele sindromului miofascial, inclusiv pe teritorii relativ îndepărtate, de exemplu, pe peretele abdominal anterior, dacă procesul infecțios este angajat pe coloana toracică. Depistarea fistulei externe anunță un diagnostic întârziat al spondiloartritei infecțioase [76, 131].

Apariția focarelor de supurație metastatică în diferite organe și țesuturi, endocardita infecțioasă acută datorată septicemiei în diagnostice tardive și tratamente inadecvate adresate spondiloartritei bacteriene sunt principalele cauze de evoluție letală a acestei afecțiuni. În cadrul studiului întreprins de noi, am participat la expertiza clinico-anatomică a unui caz sugestiv sub acest aspect, în care cauza decesului a fost endocardita infecțioasă, ce s-a dezvoltat la un pacient adult cu osteomielită bacteriană, care avea în anamneza vârstei de copil evoluția unei osteomielite tuberculoase pe același corp vertebral [66, 131].

Cele mai multe dificultăți diagnostice ridică spondilitele infecțioase acute, în special, spondilodiscitele, pe fundalul cărora datele de laborator ale activității procesului inflamator pot

lipsi sau sunt de expresie minimă. Modificările locale distinse la analiza acuzelor, datele anamnestice și cele ale examenului fizic pot fi foarte sumare. Semnele radiologice pot anunța eventuale modificări degenerativ-distrofice ale corpului vertebral și discului intervertebral, iar eficiența terapiei standard pentru sindromul dureros poate fi nulă sau insuficientă (lipsa efectului în urma terapiei standard cu AINS și miorelaxante în cursul a 2-4 săptămâni). TC, în special RMN sunt tehnicile în stare să deceleze în aceste situații clinice lezarea discului intervertebral și edemul medular, mai frecvent angajat pe traseul Lv – S₁ [111, 131].

Formarea abceselor de sinterizare (aglomerare) pe fundalul infecției minivirulente din corpii vertebrali survine destul de rar. Dar, odată ce se suspectează o spondilodiscită infecțioasă, se impune obligatoriu căutarea sursei infecțioase: inflamații ale organelor pelviene, rectului, vezicii urinare ș.a. Este indicată consultația ginecologului, proctologului, urologului, examinarea cu ultrasunete a organelor pelviene. Nu întotdeauna, însă, aceste examene sunt și sugestive, de aceea, în cazul unei spondilodiscite cronic evolutive, examinările menționate mai sus se vor repeta.

În cazul unui pacient observat de noi, paraproctita clinic relevantă cu fistulă pararectală s-a dezvoltat la un an după primele manifestări de spondilodiscită pe segmentul Lv – S₁, de altfel, tratată adecvat cu antibiotice. În calitate de medic reumatolog practician, am avea de remarcat că problema spondilodiscitelor infecțioase localizate este destul de sumar reflectată în literatura de specialitate și se cere a fi studiată în detaliu, cu prezentarea publică a acestor rezultate [115, 131].

În primele 2-3 săptămâni de evoluție a spondiloartritei infecțioase acute semnele radiologice de lezare a corpilor vertebrali sunt absente. Apoi, pe fundalul osteoporozei Spotted, e posibilă detectarea unuia sau câtorva focare de destrucție, iar ulterior este posibilă formarea de sechestre. Sunt tipice reacțiile periostale secundare. După 1,5-2,5 luni în proces se poate implica și discul intervertebral cu îngustarea spațiului intervertebral. Dacă infecția interesează primar discul, atunci la început se atestă reducerea înălțimii discului și doar mai apoi, la explorarea prin rezonanță magnetică nucleară, se profilează semne de destrucție a corpului vertebral sau de edem medular [67, 79, 131].

Prin urmare, în primele 2-3 săptămâni, dacă se suspectează sorginea infecțioasă a maladiei, TC și RMN sunt cele mai informative metode de diagnostic. În special, ultima din aceste tehnici moderne este informativă pentru detectarea edemului medular al corpului vertebral, al abceselor Spotted și al celor epidurale [71, 76, 131].

În prezent, spondiloartrita tuberculoasă este atestată foarte rar, în principal, când pacienții sunt copii. Boala poate interesa orice segment al coloanei, dar mai frecvent este prins segmentul toracic. Procesul se dezvoltă lent, în decursul câtorva ani. Sunt caracteristice durerile locale de

spate puțin manifeste și ușoare limitări de mobilitate în coloana vertebrală. Cu trecerea timpului, durerea se intensifică și devine permanentă. Principiile de suport ale diagnosticului în spondiloartrita tuberculoasă sunt cele adoptate pentru lezarea articulațiilor periferice. Pe clișeul radiografic se atestă mai întâi reducerea înălțimii discului, iar semnele de lezare a corpului vertebral la această etapă se pot identifica doar cu ajutorul TC și RMN. Ulterior, focarele de destrucție osoasă și sechestrile se vizualizează și la examinarea radiologică. Acestea din urmă se poziționează pe fața anterioară a corpurilor vertebrale. Tipice pentru spondiloartrita tuberculoasă sunt abcesele Setton (abcesele reci), care sunt mai bine diagnosticate prin RMN. Suspiciunea de spondiloartrită tuberculoasă (Figura 1.2) solicită consultația specialistului pentru tuberculoza extrapulmonară [49, 65, 74, 131].



Fig. 1.2. Radiografia coloanei unui bolnav cu tuberculoză vertebrală

În corpul vertebrei L₃ se distinge o cavernă poziționată excentric, destrucția plăcii de capăt superioare, infiltrație inflamatorie a ligamentului longitudinal la nivelul L₂₋₃ al segmentului motor, semne de mobilitate patologică a vertebrei L₂ [131].

Cele mai frecvente tumori vertebrale sunt leziunile metastatice. Metastazele vertebrale sunt întâlnite mai des în cancerul de prostată, cel mamar, renal, pulmonar, tiroidian, suprarenal și digestiv. Uneori metastazele se manifestă la nivel de coloană după mai multe luni de la extirparea radicală a acestor tumori. Simptomele de alertă expuse anterior nu sunt obligatoriu puse în evidență, în schimb pe radiografii leziunea tumorală devine suspectă când destrucțiile corpurilor vertebrale nu interesează discurile intervertebrale [65, 131]. În caz de hemangiom al corpului vertebral (Figura 1.3) radiografia relevă chistul osos fără semne de sechestrație, fără reacții periostale și deformații de corpi vertebrale. Totuși, chiar având un diagnostic sigur de hemangiom, se cere examinarea corpului vertebral interesat prin TC sau RMN [103, 131].



Fig. 1.3. Radiografia coloanei unui bolnav cu hemangiom al corpului vertebral [131]

Mielomul ar fi cea mai frecventă cauză prin care se detectează focare de defecte multiple de țesut osos al corpurilor vertebrale (comparativ cu neoplasmale maligne primare). Pentru diagnosticul de precizie al mielomului este mai importantă reperarea paraproteinelor în serul sangvin prin metodele cunoscute, a plasmocitelor medulare și relevarea focarelor luminoase ovalare pe radiografii nu doar în vertebre, ci și în oasele craniului și cele ale pelvisului [120, 131].

În fiecare din cazurile suspecte pentru tumori primare sau metastatice în coloană se indică TC și RMN, care permit detalierea modificărilor prezente în corpii vertebrale, în discurile intervertebrale și marcarea sectoarelor de prelevare biopsică a țesuturilor afectate, care pot furniza cele mai precise informații diagnostice [96, 131].

În cazul depistării unei fracturi de compresiune a unui corp vertebral sau a câtorva corpi vertebrale la o persoană vârstnică se impune obligatoriu diferențierea între osteoporoză, ca fiind cea mai frecventă cauză a unor asemenea incidente la această vârstă, și lezarea metastatică a vertebrei sau, mai rar, osteomielita corpului vertebral. TC și RMN aplicate în fractura de compresiune a corpurilor vertebrale nu întotdeauna pot exclude sorgintea metastatică sau infecțioasă a fracturii. În asemenea situații este mai sugestivă puncția biopsică ghidată, care ține de competența neurochirurgului și a ortopedului [87, 91, 93, 131].

Sindromul „cozii de cal” se atestă rar, la mai puțin de 4 cazuri din 10 000 de pacienți cu dureri în partea inferioară a spatelui. Prezența semnelor specifice acestui sindrom, cum ar fi dereglările de micțiune și defecație, slăbiciune în mușchii picioarelor, diminuarea sensibilității pe zona inghinală, denotă compresiunea pe *cauda equina* în canalul medular. Cauza acestei compresiuni o pot reprezenta niște hernii de disc, tumori în canalul medular, stenoza canalului

medular prin modificări distrofice. Suspiciunea sindromului „cozii de cal” indică examinarea prin TC și RMN a coloanei lombare. TC ajută la diagnosticarea herniilor de disc, a stenozei canalului spinal. Informativitatea RMN este și mai înaltă sub acest aspect. În afara modificărilor enumerate, cu ajutorul celei din urmă se poate releva o tumoră situată în canalul vertebral și alte patologii eventuale ale membranelor medulo-spinale. Se indică consultul medicului neurolog sau al neurochirurgului [107, 123, 131].

Tumorile canalului spinal sunt foarte rare, dar acestea sunt însoțite de aceleași însemne clinice ca și herniile mari de disc:

1. durere lombară, care asociază și dureri în picior;
2. durere ce se accentuează la efort tusic, strănut, râs;
3. intensificarea durerii în ortostatism și atenuarea ei în poziție orizontală;
4. diminuarea unghiului de ridicare a piciorului până la 50°;
5. imitarea flexiei și extensiei în timpul încălțării.

În cazul constatării acestor semne, RMN este o indicație absolută pentru diagnosticul de hernie de disc sau, cel mai important – pentru excluderea unei tumori eventual poziționate în canalul medular. Când planează suspiciunea de anevrism disecant, se va indica în regim de alertă un examen cu ultrasunete Doppler al aortei abdominale, care se va completa la necesitate cu aortografia de contrast [125, 128, 131].

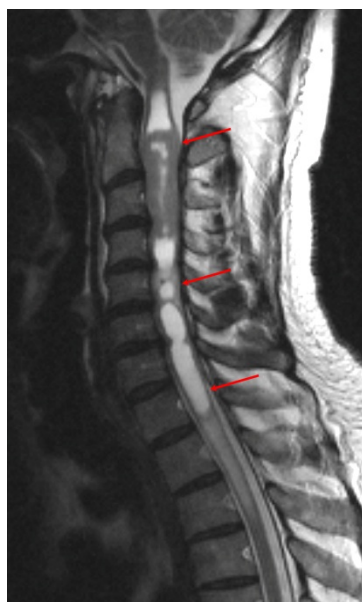


Fig. 1.4. RMN coloanei: tumoră longitudinală în canalul spinal

După injectarea substanței de contrast se atestă captarea masivă a radiotrasorului în cadrul unei formațiuni de volum [131].

Prin urmare, tactica diagnostică adoptată în cazul durerilor de spate este similară, la etape incipiente, cu cea de abordare a leziunilor articulațiilor periferice: inițial se exclud sau se

identifică maladiile ce implică cel mai mare pericol pentru sănătatea și/sau viața pacientului. Însă, dacă în cazul atingerilor articulare periferice diagnosticul ulterior se rezumă la delimitarea variantei nosologice de afect articular, atunci în durerea de spate nu întotdeauna este posibilă decelarea formei nosologice concrete drept cauză nemijlocită a acestora, deși spre asta se va tinde mereu. Anume din aceste considerente diagnosticul diferențial ulterior se va efectua în cadrul unui anumit cerc de maladii și sindroame [129, 131].

În acest context, se disting *dureri spinale specifice și nespecifice*. Durerile dorsale specifice sunt cele care reprezintă simptomul unei anumite forme nosologice. În cazul durerilor spinale nespecifice nu se poate defini un diagnostic nosologic precis.

De pe poziția unor abordări diagnostice și pronostice este importantă divizarea durerilor în acute (care durează mai puțin de 12 săptămâni) și cronice (care persistă pe o perioadă mai lungă de 12 săptămâni). De asemenea, se disting durerile recidivante, dacă acestea reapar după 6 și mai multe luni de la acutizarea precedentă, precum și acutizarea unei dureri cronice de spate după mai puțin de 6 luni de la episodul anterior [7, 131, 134].

În majoritatea cazurilor, durerea acută aparentă în partea inferioară a spatelui poartă un caracter nespecific benign și finalizează cu vindecare după cca 6 săptămâni la peste 90% din pacienți. De regulă, acestea semnifică niște dereglări musculo-scheletice și nu asociază modificări de stare generală, care se poate altera doar în cazul durerilor violente, în special la bolnavii predispuși la reacții psiho-afective exagerate. Pentru cele mai multe din durerile acute de spate, care nu asociază simptomele de alertă expuse anterior, nu se impun examinări diagnostice de laborator și instrumentale speciale [76, 131, 136].

Luând drept criteriu diagnosticul clinic și diferențial, considerăm foarte importantă clasificarea durerilor de spate în *dureri locale, reflexe și iradiate* [88, 131]

Sunt calificate ca fiind niște senzații dureroase resimțite pe zona de leziune tisulară: pe tegument, mușchi, fascii, tendoane, pe articulațiile sinoviale vertebrale. Durerile sunt caracterizate ca fiind difuze și persistente. Termenul de dureri locale este într-o anumită măsură formulat convențional, deoarece leziunea poate fi de caracter extins, de exemplu, în spondiloartita anchilozantă.

Cele mai frecvente cauze ale durerilor locale sunt:

1. sindromul durerii miofasciale (SMF);
2. sindromul artropatic;
3. sindromul de instabilitate segmentară în coloana vertebrală [131, 135].

1.6.1. Sindromul de algie miofascială

Fără a pune în discuție din ce considerente, consemnăm faptul că obișnuim să trasăm echivalențe între sindromul durerii miofasciale și sindromul miotonic. Unii autori consideră, aducând argumente plauzibile, că sindroamele algice miofasciale din zona spinală sunt principala cauză a durerilor de spate (până la 85% din totalul sindroamelor dureroase din zona spatelui).

Termenul de *sindrom algic primar* anunță că acesta este cauzat de factori mecanici, precum urmează:

1. disfuncția aparatului musculo-ligamentar (de fapt, un sindrom miofascial);
2. spondiloza;
3. hernia de disc intervertebral [131, 139].

Unii autori includ la cauzele sindromului secundar de durere spinală o serie de anomalii congenitale (*spina bifida*, spondilolisteza), traumatismele, spondiloartritele, alte afecțiuni: tumori, leziuni infecțioase, dureri posturale (cifoscolioza displastică), afecțiunile psihice, osteoporoza, maladiile neurologice, inclusiv durerile difuze, iradiante din contextul maladiilor viscerale [86, 142, 144].

1.6.2. Sindromul durerii artropatice

Cu o anumită doză de convenționalitate se poate afirma că sursa principală a durerii de spate din acest sindrom o constituie articulațiile intervertebrale sau cele sacroiliace [33, 156]. Artroza articulațiilor intervertebrale este cea mai frecventă cauză a durerii artropatice de spate la bolnavii vârstnici. Durerile, ca și artrozele periferice, sunt de caracter mecanic: se accentuează la solicitarea repetată, spre seară, se calmează în repaus. Particularitatea diagnostică a acestor dureri este declanșarea sau intensificarea la staționare carpopedală și atenuarea lor la mers sau în poziție șezândă. De asemenea, este caracteristică intensificarea durerii la extensiune, în timp ce flexiunea nu produce durere. Durerea este localizată în zona paravertebrală, dar nu pe linie mediană, uneori poate iradia în zona inghinală, coccis, pe fața exterioră a șoldului, ceea ce impune diferențierea diagnostică cu lezarea articulației coxofemorale (uneori sindromul fațetar se poate asocia la coxartroză), cu trohanterita, durerile iradiate din sindromul radicular etc. [117, 131, 154]. Durerea are caracter inflamator în maximum 10% din cazuri și mai frecvent se manifestă prin spondiloartrite seronegative, iar în cazuri rare este vorba de o spondiloartrită sau spondilodiscită infecțioasă. Diferențierea diagnostică a acestora a fost prezentată anterior.

Spondiloartritele seronegative, la care cel mai frecvent sunt referite:

1. spondiloartrita anchilozantă;
2. spondiloartrita psoriatică;

3. spondiloartritele din contextul Are;

4. spondiloartritele asociate colitelor ulceroase, maladiei Crohn se vor suspecta în prezența următoarelor semnalmente (criterii), recomandate de Grupul European pentru Studiul Spondiloartritelor (a. 1991) [131].

• **Criteriile majore:**

1. durerea vertebrală de geneză inflamatorie;
2. artrita asimetrică preponderent poziționată pe articulațiile membrelor inferioare.

• **Criteriile minore:**

1. antecedente familiale de maladie – la rude de gradul I și II (spondiloartrită anchilozantă, psoriazis, artrită reactivă, uveită acută, colită ulceroasă, boala Crohn).
2. psoriazis în antecedente sau curent;
3. colită ulceroasă sau boala Crohn în antecedente sau în prezent – diagnostic confirmat prin examen radiologic sau endoscopic;
4. dureri intermitente (ba pe o parte, ba pe cealaltă) pe zona fesieră, resimțite în trecut sau în prezent;
5. entezopatii (durere sau sensibilitate dureroasă pe zona de inserție a tendonului Achile pe oasele calcaneale sau aponevroza plantară) în antecedente sau curente;
6. un episod de diaree acută consumat pe parcursul lunii anterioare apariției semnelor artritice;
7. uretrită sau cervicită nongonococică suportată în cursul ultimei luni;
8. sacroileită (bilaterală de st. II-IV sau unilaterală de st. III-IV).

Boala se va califica drept spondiloartrită seronegativă în prezența unuia din criteriile majore sau a cel puțin unuia dintre criteriile minore.

Recomandările clinice în reumatologie (2005) stipulează următoarea succesiune pentru diagnosticul timpuriu al spondiloartritelor la persoanele tinere ce invocă dureri spinale cu caracter inflamator [93, 160].

La prima etapă se confirmă caracterul inflamator al durerilor, dacă sunt prezente 4 din cele 5 semne ce urmează: durerea scade după exercițiu fizic, rigiditate matinală în spate cu durata de peste 30 min., durerile persistă de cel puțin 3 luni, durerile au debutat treptat, vârsta de debut al durerii – peste 45 de ani.

La etapa a doua se caută detecția semnelor specifice spondiloartritelor (prezente și anterioare): dureri în călcâie (entezită), dactilită (deget în formă de cârnaț), uveită, antecedente familiale de spondiloartrită, dureri intermitente pe zona fesieră, psoriazis, artrită asimetrică, în special, la picioare.

Dacă la un pacient cu dureri de spate s-au detectat 3 sau mai multe din aceste semne, probabilitatea spondiloartritei anchilozante constituie 80-95%. Dacă există doar unul sau două semne, se indică determinarea HLA-B27. Dacă s-a detectat HLA-B27, diagnosticul se poate considera confirmat (probabilitate de cca 90%), dacă nu – acesta este puțin probabil. În cazul pacientului care invocă dureri cu caracter inflamator, dar nu are alte simptome și HLA-B27 este absent, atunci suspiciunea de spondiloartrită se abrogă, iar dacă testul a ieșit pozitiv – este indicat să se facă un examen RMN al articulațiilor sacroiliace. Identificarea prin RMN a semnelor de sacroileită la un bolnav ce prezintă dureri de spate de gen inflamator și HLA-B27 pozitiv, dar fără alte semne de spondiloartrită (entezite, dactilite, uveite, artrită asimetrică la picioare ș.a.) va spori brusc probabilitatea unei SA (până la 80-95%) [96, 131, 161].

La etape mai avansate de proces diagnosticul SA nu mai creează dificultăți serioase. Pe fundalul sindromului de inflamație dureroasă în spate se adaugă rigiditatea mișcărilor din coloană în toate proiecțiile, este limitată excursia respiratorie a cutiei toracice, apar modificările tipice de ținută (hipercifoză toracică și cervicală în poza de cerșetor). Este tipic caracterul ascendent al afectării coloanei vertebrale, care se dezvoltă lent, pe parcursul a câtorva ani. Când se suspectează o SA, este obligatoriu să se realizeze un clișeu radiologic al bazinului în proiecție frontală cu prinderea articulațiilor coxofemorale. Semnele incipiente de sacroileită presupun asocierea zonelor de dilatare a fisurii articulare (erodări) cu osteoscleroză subcondrală extinsă. Îngustarea parțială, apoi completă a spațiilor articulare se referă la semnele tardive ale SA.

Modificările radiologice prezente în coloană nu se referă la semnalmente inițiale de maladie [96, 131, 163].

Modificări caracteristice se consideră: spondiloartrita anterioară – destrucție pe teritoriul unghiurilor anterioare ale corpilor vertebrale din segmentul lombar cu diminuarea concavității conturului frontal al vertebrei în proiecție laterală, sindesmofite (punți osoase fine între corpii vertebrale) aparente mai întâi la limita dintre segmentul vertebral toracic și lombar, osificarea ligamentelor interosoase și a celor galbene, anchilozarea articulațiilor fațetare cu osificarea capsulelor, anchilozarea articulațiilor costovertebrale, osteoporoza vertebrală.

Sindesmofitoza difuză creează imaginea unei vergele de bambus. Uneori spondiloartrita anterioară stimulează calcifierea ligamentului longitudinal, defect care duce la ștergerea concavității conturului vertebral anterior, semn care are o semnificație diagnostică la fel de importantă ca și spondiloartrita anterioară [131, 164].

Dacă lipsesc semnele radiologice de sacroileită, iar suspiciunea de spondiloartrită persistă, atunci se indică RMN a articulațiilor sacroiliace, care poate evidenția semne de edem medular în zonele tangente cu fisura articulară [97, 131, 167].

Creșterea VSH este un semn frecvent atestat, dar aceasta nu are valoare la determinarea activității procesului inflamator, deși tradițional această probă se utilizează ca test de screening în suspiciunea pentru o SA la pacienții cu dureri de spate.

În debutul unei ARe, simptomele de lezare a scheletului axial sub formă de dureri cu caracter inflamator în proiecția articulațiilor sacroiliace și/sau în coloana inferioară cu rigiditate matinală și limitarea mobilității acesteia se atestă la jumătate dintre bolnavi. De obicei, aceste semne nu se asociază cu modificări radiologice în coloană. În majoritatea cazurilor, însă, spondiloartrita prezentă în contextul ARe are valoare nu atât pronostică, cât mai mult diagnostică, deoarece la 35% din bolnavi ARe finalizează cu vindecare în decursul a 4-6 luni (evoluția acută). În alte 35% din cazuri boala va recidiva. La unii bolnavi evoluția ARe se tergiversează (persistă 6-12 luni) sau devine cronică (la 25%), depășind termenul de 12 luni. La asemenea bolnavi (în 10-15% din cazuri) se atestă spondiloartrită cu modificări radiologice sub aspect de sindesmozite asimetrice și/sau osificate paravertebrale. Cele din urmă vizual nu par legate de corpii vertebrali. Se crede că osificatele paravertebrale sunt specifice doar pentru ARe și Aps [131, 168, 172].

La mai puțin de 5% dintre bolnavi ARe evoluează grav pe parcursul a mai multor ani, cu dezvoltarea artritelor destructive sau a SA, care practic nu se deosebesc de SA idiopatică.

Sacroileita uni- sau bilaterală se atestă la 35-45% dintre bolnavii cu ARe și, de obicei, prezintă semne clinice sărace. Mai caracteristic este procesul bilateral, deși în debutul maladiei acesta apare mai frecvent unilateral [89, 131, 187].

Diferențierea ARe de SA și APs poate fi sugerată de un episod de uretrită sau cervicită, ce s-a consumat cu vreo 8 săptămâni înaintea maladiei prezente, sau de o enterită acută, ce a survenit cu 6 săptămâni înaintea bolii curente. Sugestive sub aspect diagnostic sunt și manifestările extraarticulare ale ARe: conjunctivita, balanita inelară, stomatita aftoasă nedureroasă, keratoderma (nedureroasă, în focar, sub formă de papule, pete sau hiperkeratoză palmară și plantară), absența erupțiilor psoriatice pe tegument. Pentru confirmarea diagnosticului și identificarea agentului infecțios se utilizează metode de cercetare microbiologică, imunologică și teste molecular-biologice.

Spondiloartrita se detectează la 40% dintre bolnavii psoriatice, asociind, de regulă, o artrită periferică, și doar foarte rar se atestă ca afect singular (la 2-4% dintre bolnavi). Cea mai frecventă manifestare este sacroileita; este posibilă, de asemenea, dezvoltarea sindesmozitelor și a osificatelor paravertebrale. La majoritatea bolnavilor afecțiunea evoluează relativ benign, deoarece spondiloartrita nu induce dereglaje funcționale semnificative. La 5% poate să se dezvolte o SA, clinic și radiologic manifestă, cu formarea unui tablou radiologic al vergelei de

bambus, dar această patologie se cere a fi tratată ca o SA secundară [82, 131, 171].

Sacroileita se atestă, de asemenea, la 10-26% dintre pacienții cu boală Crohn și colită ulceroasă, spondiloartrita – la 7-12% dintre aceștia. Spondiloartrita din acest context clinic se conformează criteriilor de clasificare a spondiloartopatiilor, recomandate de Grupul European pentru Studiarea spondiloartritelor seronegative (1991), și criteriilor diagnostice de SA idiopatică. Particulară pentru această maladie este proporția de bărbați/femei de 1:1. Spondiloartrita se asociază cu artrite pe articulațiile periferice, inclusiv articulațiile palmare și plantare mici, ceea ce nu este caracteristic pentru SA idiopatică, se întâmplă și dactilite. Evoluția spondiloartritei nu asociază și afectarea intestinului și, mai frecvent, anticipează apariția enteropatiei. De altfel, tratamentul enteropatiei nu influențează evoluția spondiloartritei [131, 174].

Boala Crohn se va suspecta în cazul durerii de spate inflamatorii, dacă este prezentă o diaree cronică, durere abdominală (preponderent pe hipoabdomenul drept), temperatură subfebrilă, scădere ponderală, fisuri anale. Simptomele de suport ale colitei ulceroase sunt tenesmele, scaunele frecvente sangvinolente, eliminările de mucus fără diaree, fatigabilitatea, inapetența și scăderea în greutate. Sunt posibile febra, deshidratarea, anemia. Odată ce se suspectează maladia menționată, se va proceda neamânat la o fibrocolonoscopie, irigoscopie, urmând consultația gastroenterologului și proctologului [92, 131, 177].

Pacienții ar trebui să fie examinați și pentru boala Paget, care este prezentată cu sindrom dolo în coloana vertebrală (Figura 1.5).



Fig. 1.5. Radiografia coloanei la un bolnav cu boala Paget [131]

Printre alte maladii, care adesea se manifestă cu sindrom artropatic spinal local și care se cere a fi diferențiată de SA, este și hiperostoza idiopatică difuză (afectarea coloanei vertebrale în această maladie este denumită și boala Forestier (Figura 1.6)) [76, 178].

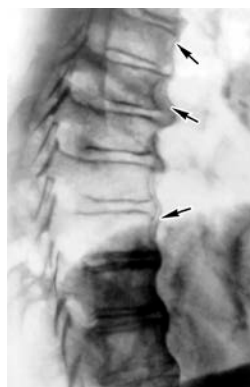


Fig. 1.6. Radiografia coloanei la un pacient cu boala Forestier [131]

Boala nu se referă la maladiile rare, precum se credea anterior, și se caracterizează prin osificarea intensă și generalizată a entezelor de la tendoane, ligamente, capsulele articulare pe locul de inserție la oasele din perimetrul coloanei vertebrale și scheletul periferic la persoanele de peste 40-50 de ani. Cea mai frecventă manifestare este durerea și rigiditatea în coloana toracică, accentuate după un interval de imobilitate, la rece, dar care trece după câteva exerciții de înviorare și masare. Se poate profila și o disfagie, determinată de compresiunea esofagului prin ligamentul longitudinal vertebral indurat la nivelul segmentului cervical inferior [131, 176].

Diagnosticul se deduce din indiciile radiologice, care denotă osificarea continuă a ligamentului longitudinal anterior la nivelul a cel puțin 4 segmente vertebrale adiacente, în absența sacroileitei și a reducerii înălțimii corpurilor vertebrale. De consemnat dificultatea diagnostică a sacroileitei la persoanele de peste 60 de ani, deoarece la această vârstă se produc și modificări degenerativ-distrofice în articulațiile sacroiliace. Un criteriu diagnostic suplimentar ar fi depistarea frecventă a osificatelor periferice multiple fără semne de erodare pe zona osului calcaneu, patelă, pe tuberozitatea tibiei, pe olecran etc. [131, 181].

La adolescenți cauza durerilor locale de spate este boala Scheuermann-Mau (Figura 1.7), referită de clasificarea OMS (CIM-10) la spondilite juvenile [83, 131, 186].



Fig. 1.7. Radiografia coloanei la un pacient cu boala Scheuermann-Mau [131].

Diagnosticul se face simplu, dacă cifoza patologică de pe segmentul vertebral toracic se combină cu următoarele relevanțe radiologice: deformarea cuneiformă a cel puțin trei corpi vertebrali adiacenți, plăcile limitante discontinue, și herniile Schmorl (Figura 1.8) osoase (un semn neobligatoriu).

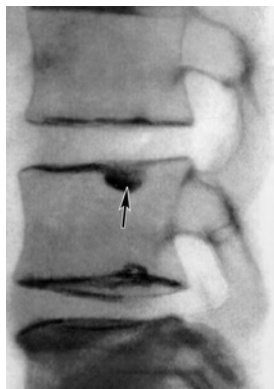


Fig. 1.8. Radiografia coloanei unui pacient cu hernie Schmorl [131].

În cazul adulților, la semnalmentele enumerate se mai adaugă semnele modificărilor degenerative ale coloanei vertebrale: diminuarea înălțimii discale, osteofitoza corpurilor vertebrali, osteoscleroza subcondrală [179].

1.6.3. Sindromul de instabilitate segmentară a coloanei vertebrale

Cauza durerii în acest sindrom se crede dislocarea corpului vertebral, mai frecvent din zona lombară, în raport cu axul coloanei vertebrale.

Durerea se accentuează după un efort static major, după staționare carpedală, când apare senzația de oboseală în spate, care suscită repaus în decubit dorsal. Durerea bilaterală este generată de solicitarea excesivă a articulațiilor fațetare, a mușchilor și ligamentelor și se calmează în decubit dorsal.

Adesea acest sindrom este, de fapt, manifestarea sindromului de hipermobilitate, a spondilopatiei degenerative, se atestă frecvent la femeile de vârstă medie ușor supraponderale și suferinde de dureri de spate, ce au apărut în premieră pe parcursul sarcinii [96, 131, 184].

Semnele caracteristice sindromului: accentuarea durerii la staționare verticală îndelungată și diminuarea ei în repaus pe spate, absența limitării de mobilitate a flexiunii, la extensie apare o mișcare impulsivă reflexă, definită de mișcarea înapoi a vertebrei dislocate, adesea asemenea pacienți la dezdoire sunt forțați să se ajute agățându-se cu mâinile de propriul corp, pe clișeul radiografic al coloanei se poate evidenția îngustarea spațiilor intervertebrale.

Pentru formularea diagnosticului definitiv se cere efectuarea unei radiografii cu teste funcționale [82, 131, 185].

Analizate ca mecanism fiziopatologic determinant, durerile iradiate sunt de gen neuropatic, adică incitate prin lezarea structurilor nervoase periferice – rădăcini sau nervi (inclusiv și durerile fantomă) [99]. Durerea radiculară are mai frecvent caracter bont și sâcâitor, dar mișcările tipice care intensifică acțiunea pe rădăcini, de exemplu, proba Lasegue, modifică și accentuează durerea, care devine acută, iradiind pe traiectul nervului sau al nervilor respectivi. În membrele pelvine aceasta se extinde până sub articulația genunchiului. Orientativ durerea radiculară din sindromul miofascial poate fi diferențiată, rugând bolnavul să indice locul apariției durerii și zonele spre care aceasta se extinde ulterior. Dacă este prezentă o durere radiculară, bolnavul trasează sigur cu degetele de la locul de inițiere a durerii spre punctul final de iradiere, de exemplu, zona plantară. În cazul unui sindrom miofascial, bolnavul indică zona de iradiere mai des cu toată palma, fiind mai nesigur în marcarea sensului de iradiere [131, 198].

Durerea radiculară se intensifică, de obicei, la mișcarea care solicită nervul inculpat, de exemplu, la înclinarea trunchiului, la ridicarea piciorului întins, la tuse, râs etc.

Dacă durerea radiculară are caracter ardent, de împunsătură sau furnicătură, se prezumă implicarea în sindromul radicular a fibrelor nervoase simpatice, ceea ce specifică compresiunea intensă asupra rădăcinilor nervoase, de exemplu, în cazul herniei discale sau la îngustarea canalului medular.

Simptomele așa-numitului deficit neurologic se anunță prin: dereglări ale sensibilității cutanate și proprioceptive, atenuarea sau abolirea reflexelor, slăbirea forței mușchilor respectivi denotă și mai sigur prezența unei radiculopatii de compresiune.

Pentru diferențierea diagnostică a unei asemenea simptomatologii este obligatorie și antrenarea neurologului, dar și un examen mai detaliat al bolnavului: radiografia coloanei vertebrale, examenul de laborator clinic general, TC și/sau RMN [141].

Durerile iradiante sunt specifice și stenozei de canal medular, definite mai frecvent de hipertrofia ligamentului galben, de osteofitoza posterioară manifestă, de artroza articulațiilor intervertebrale, spondilolisteza (de obicei, pe segmentul L_v-S₁). Pentru stenoza canalului vertebral se consideră caracteristică claudicația neurogenă intermitentă, care se anunță prin dureri într-un picior sau în ambele în timpul mersului (în tibie și/sau femur), care, spre deosebire de claudicația intermitentă angiogenă, se sting în repaus mult mai lent, dar în schimb se calmează rapid la înclinarea înainte a trunchiului, mișcare ce crește diametrul canalului vertebral [199].

Uneori drept echivalent al durerii sau un asociat al acesteia în claudicația intermitentă neurogenă este apariția subită a unei slăbiciuni sau senzații de greutate în picioare. Este caracteristică și diminuarea reflexelor tendinoase, precum și semnele de mono- sau parapareză. Flexia spatelui se realizează în volum integru, în schimb, extensia este limitată. Volumul de

acțiuni diagnostice întreprinse este similar cu cel indicat în alte dureri radiculare. Se impune consultul specialistului neurolog și al chirurgului [63, 131].

Durerile iradiate spre segmentul vertebral cervical pot fi cauzate de sindromul de tunel muscular al mușchiului oblic inferior al capului. Sindromul este rar întâlnit. Durerile pulsatile, paresteziile, hipoestezia zonei cervicale și a celei occipitale și sensibilitatea dureroasă pe locul de inserție a mușchiului la procesul spinos al vertebrei cervicale III sunt reperatele de orientare diagnostică (Tabelul 1.9) [46, 131].

Tabelul 1.9. Diagnosticul diferențial al durerilor de spate locale, reflexe și iradiate

Caracteristici	Durerea locală	Durerea reflexă	Durerea iradiată
Caracterul senzației	Indicare exactă a punctului dureros.	O senzație incertă, venind din interior spre suprafață.	Durerea se extinde pe traiectul rădăcinii sau al nervului.
Deregări de mobilitate	Limitarea volumului de mișcări ale gâtului, trunchiului, membrelor.	Mișcările nu sunt limitate.	Limitarea mișcărilor la nivelul cervical, pe trunchi și în membre.
Factori incitanți	Mișcarea accentuează durerea.	Mișcarea nu influențează expresia durerii.	Mișcările capului, trunchiului, sarcina axială suscită durere lancinantă pe traiectul radicular sau al nervului.
Palparea zonei de sensibilitate dureroasă	Sursa durerii se atestă în țesuturile aparatului locomotor (mușchi, tendoane), presiunea pe acestea accentuează durerea.	Pe zona de sensibilitate dureroasă nu se poate detecta sursa durerii.	Sursele durerii se regăsesc pe teritoriul spatelui, în membre acestea nu se pot detecta.

1.7. Rolul RMN în diagnosticul spondiloartritei anchilozante

„Radiografia standard reprezintă baza diagnosticului de certitudine în SA. Lipsa explorării radiologice este deseori cauza principală a unui diagnostic întârziat cu minim cinci ani

în raport cu primele semne clinice. Evoluția schimbărilor structurale, de asemenea, se stabilește în temeiul radiografiei. Scorul New-York se bazează pe sacroileita radiologică și scorul mSASS modificat pentru afectarea rahidiană, la fel, se cuantifică/calculează pe principiul schimbărilor radiologice. Cel din urmă permite depistarea progresiei la pacienți după doi ani de la debut, ceea ce definește ritmul monitorizării radiologice” [11,141].

„În SA, RMN face posibilă precizarea leziunilor structurale în locurile greu accesibile, adică în articulațiile sacroiliace și, uneori, în torace, pentru a diagnostica eroziunile și proliferările osoase, ceea ce permite stabilirea unui diagnostic al sacroileitei structurale în medie după doi ani de evoluție a bolii, comparativ cu cinci ani în cazul examenului radiografic. Rolul scintigrafiei rămâne destul de limitat, mai ales în formele axiale, datorită sensibilității joase de aproximativ 51,8%. Examenul scintigrafic permite o explorare completă a scheletului și oferă, în formele periferice, o cartografie a regiunilor inflamatorii (entezite, artrite, dactilite) axiale și periferice. În practică, tehnicile imagisticii convenționale nu oferă răspunsuri la principalele întrebări ale pacienților cu SA: stabilirea timpurie a diagnosticului, scoaterea în evidență a semnelor obiective de activitate a bolii și a factorilor predictivi de răspuns la tratament, pentru a adapta strategia terapeutică. În 2009, recunoașterea RMN ca instrument de diagnostic major în SA a fost stabilită de către o comisie de experți, prin elaborarea criteriilor noi de clasificare și a recomandărilor pentru un diagnostic precoce al leziunilor” [12, 141].

„Rezonanța magnetică nucleară este unica metodă de investigație capabilă să furnizeze informații esențiale despre leziunile inflamatorii de tipul osteitei care caracterizează SA. În plan tehnic, protocolul a fost standardizat și examenul trebuie să includă secvențe T1 pentru studiul structurilor tisulare, T2 sau echivalentul (STIR) pentru a vizualiza edemul osos și T1 cu injectarea de gadolinium pentru obiectivizarea inflamației tisulare (entezite, sinovite). Examenul RMN poate fi unul complex sau local, în funcție de solicitarea medicului, de acordul și de posibilitățile financiare ale pacientului, investigația fiind una costisitoare. Osteita este afecțiunea cu cea mai mare valoare diagnostică și se caracterizează prin edemul osos, prin hiposignal în pondere T1 și prin hipersignal pe secvențele T2 și T1 injectate. Edemul osos este observat la 50-80 % dintre pacienții cu SA în medie cu trei leziuni inflamatorii. Aceasta corespunde histologic unei infiltrații cu limfocite și macrofagi. Topografia, numărul de localizări, extinderea pe o singură secțiune sau pe mai multe secțiuni adiacente, precum și intensitatea semnalului trebuie luate în considerare în interpretarea investigației. În afectările axiale e vorba de leziunile cele mai frecvente și cele ce oferă o reproductibilitate mai bună. Alte leziuni inflamatorii ca sinovitele, entezitele sau leziunile capsuloligamentare pot coexista, dar sunt mai puțin reproductibile, datorită frecvenței mai mici, pe de o parte, și caracterului nesistematic, pe de altă

parte. De obicei, aceste leziuni sunt vizualizate mai bine pe secțiunile în pondere T1 după injectarea de gadolinium” [13,141].

„Leziunile structurale sunt definite ca rupturi corticale vizibile pe două planuri de secțiuni diferite. Scleroza osoasă cu hiposignal T1 și T2 este considerată semnificativă începând de la 5 mm grosime. Infiltrația grăsoasă apare cu hipersignal spontan pe secvențele T1, fiind mai evocatoare în sediul regiunilor subcondrale și subligamentare. Entezopatiile corespund neoformațiunilor osoase care fac un pod între versanții osoși și articulari” [25,141].

„RMN, ca tehnică de diagnostic, este considerată mai relevantă pentru diagnosticul și clasificarea SA axiale precoce infraradiografice. Edemul osos este suficient pentru a defini sacroileita dacă este prezent în minim două secțiuni consecutive, în caz de localizare unică, și pe o singură secțiune, în caz de localizări multiple. Prezența sacroileitei la RMN contribuie semnificativ la diagnosticul SA axiale. Conform noilor criterii ASAS, diagnosticul SA este stabilit cu o sensibilitate de 97,2% și o specificitate de 94,2% înainte de asocierea sacroileitei RMN la un criteriu clinic, cu o pondere la fel de mare ca prezența HLA-B27, dar absența celei din urmă nu exclude diagnosticul de SA” [32,141]. Studiile recente arată că un grad mic al edemului osos poate fi observat la subiecții sănătoși sau la cei cu o lombalgie cronică, în 30% din cazuri [141]. Sinovita, entezita și inflamația capsuloligamentară, fixate izolat, nu au valoare diagnostică suficientă, dar pot confirma diagnosticul de sacroileită [141]. Astfel, asocierea edemului osos și eroziunilor are o specificitate de 94% și o sensibilitate de 75% în diagnosticul sacroileitei [43, 141].

„Pe coloana vertebrală osteita este localizată în partea anterioară și posterioară a corpului vertebral și poate fi comparată, după Romanus, cu osteita radiologică. Edemul poate fi, de asemenea, situat în partea centrală, dar și pe tot spațiul discovertebral, luând aspect de discită inflamatorie. Acest edem nu este specific și poate fi observat în artroza vertebrală sau tumorală, pentru ultima, predominant în regiunile posterioare. La subiecții mai tineri de 45 de ani, prezența a minim 3 leziuni inflamatorii de tipul „osteitei magnetice este puternic evocatoare pentru SA” [141]. Osteita, predominant în afectarea axială, are aceeași frecvență ca și sinovita (67%) și inflamația ligamentară în formele periferice. Edemul osos localizat lângă structurile tendino-ligamento-capsulare este mai important în prezența HLA-B 27” [13,141].

„Inflamația RMN vertebrală sau sacroileică nu corelează cu parametrii clinico-biologici obișnuiți de activitate a SA (redoare matinală, BASDAI, VSH sau PCR), în timp ce un studiu recent arată o corelație bună între scorul de activitate a maladiei ASDAS și inflamația vertebrală și sacroileita depistată la RMN. Doar inflamația vertebrală de la RMN poate fi predictivă pentru răspunsul clinic la anti-TNF α , cu atât mai mult, dacă este asociată unei inflamații biologice, unei

maladii recente sau, în toate cazurile de evoluție, mai puțin de zece ani. În plan de pronostic structural, edemul osos sacroiliac este predictiv pentru dezvoltarea sacroileitei radiologice. Pentru coloană, studiile recente demonstrează că probabilitatea de a dezvolta sindesmofite este de patru ori mai mare în locurile cu o inflamație precedentă. Totodată, formarea sindesmofitelor este de trei ori mai frecventă pe locurile fără inflamație sau degenerescență osoasă în ultimii doi ani. Cercetările actuale țin să demonstreze absența efectului structural potențial pe durata tratamentului cu anti-TNF în spondiloartrită. Aceste rezultate sugerează că procesele de osificare ligamentară pot fi parțial decupate de procesul inflamator” [43, 87, 141].

„Astfel, conchidem că rezonanța magnetică nucleară permite incontestabil ameliorarea diagnosticului în SA, prin vizualizarea localizării inflamației. Pe lângă interesul în diagnosticul și evoluția bolii, nu trebuie neglijat și rolul fiziopatologic. Progresele realizate în ultimii ani privind înțelegerea modalităților evolutive și dezmembrarea elementelor maladii sunt datorate în mare parte RMN, după cum arată ipotezele recente despre decuplajul inflamație/osificație” [58, 141].

„Totodată, numeroase întrebări rămân suspendate, în special, privitoare la specificitatea și sensibilitatea noilor criterii ASAS și, în particular, la sacroileita RMN. Utilizarea acestor criterii la pacienții suspecți cu SA în debut se bazează, mai ales, pe prezența sacroileitei la RMN, dar, conform ultimelor date, acest criteriu nu este suficient de unul singur, în special, la pacienții HLA-B27 negativi sau la cei cu lombalgie cronică. De aici reiese că un diagnostic mai precis se bazează pe edemul subcondral, celelalte leziuni inflamatorii (edemul subligamentar, entezitele, capsulitele și sinovitele) și structurale (inflamația grăsoasă) pot doar în combinație să contribuie la diagnosticul de SA. Astfel, probabil, în viitor se vor descoperi tehnici imagistice care vor putea depista schimbările infra-RMN, poate mai specifice pe plan diagnostic” [43, 141].

Studiile coloanei vertebrale la pacienții cu SA care utilizează RMN au adus o contribuție deosebită la înțelegerea evoluției bolii, diagnosticarea precoce și au fost utilizate ca criteriu obiectiv pentru evaluarea eficacității în studiile clinice [45, 56, 93]. Odată cu introducerea acestei metode, a devenit posibilă diagnosticarea modificărilor substructurale ale țesutului osos care nu au fost detectate prin metoda cu raze X: inflamație (osteită) și degenerare (degenerare grasă) [33]. În ultimii ani, au fost efectuate cercetări științifice pentru a studia rolul RMN în diagnosticul precoce al SA, ale căror rezultate au arătat că este posibil să se detecteze semne timpurii de inflamație cu 3-7 ani înainte de detectarea modificărilor fiabile ale razelor X în RMN. Astfel, s-a dovedit posibilitatea diagnosticării precoce a SA [104]. În 2009, echipa de specialiști ASAS/OMERACT, formată din reumatologi și radiologi, a identificat mai întâi modificări ale scheletului axial, care au făcut posibilă identificarea inflamației active a țesutului osos și a elementelor postinflamatorii [98]. Pentru a detecta modificări inflamatorii active (edem de

măduvă osoasă / osteită), se recomandă utilizarea regimului ponderat T2 cu supresie obligatorie a grăsimilor (STIR); este necesar un regim ponderat T1 pentru a detecta modificările postinflamatorii, cum ar fi eroziunea, scleroza, anchilozele și modificările grase ale țesutului osos. Osteita este un semnal hiperintens în imaginile STIR: cu cât acest semnal este mai puternic, cu atât este mai probabil să reflecte inflamația activă. Infiltrarea grasă periarticulară este rezultatul esterificării acizilor grași în focarele inflamației, determinată de un semnal de intensitate crescută în modul ponderat T1 și poate indica focarele inflamației anterioare [98, 141]. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că relația dintre inflamația țesutului osos și progresia deteriorării sale structurale în SpA axială deocamdată nu este complet elucidată. În prezent, există mai mulți susținători ai teoriei, conform căreia se presupune o anumită succesiune de procese patologice în SIJ care determină evoluția axSpA. Inițial, inflamația apare în țesutul osos al SIJ, detectată prin RMN - SI activă/spondiloartrită, care la rândul său duce la eroziunea țesutului osos. După ce inflamația activă dispare la locul leziunii osoase, se formează osteoscleroza, iar apoi țesutul osos nou se caracterizează printr-o hiperproliferație crescută, care duce treptat la anchiloză a SIJ și / sau la creșterea sindesmofitelor/entezofitelor [15, 88, 123]. Rezultatele studiilor histologice efectuate pe un model experimental de șoareci (spondiloartrita indusă de proteoglicani – PIS) au arătat, de asemenea, o anumită secvență de procese fiziopatologice la nivelul coloanei vertebrale: inflamația activă a țesutului osos trebuie mai întâi să scadă sau să se rezolve și apoi are loc procesul de osteoproliferație [87, 128]. Unul dintre primele studii care confirmă aceste rezultate a fost publicat la sfârșitul secolului al XX-lea – Oostveen et al. [86]. Conform rezultatelor studiului, la pacienții cu HLA-B27 și VHD, dar fără sacroileită fiabilă conform datelor radiologice, cu 3 ani mai târziu s-a relevat că sacroileita activă, conform datelor RMN, este un predictor al progresiei radiologice în articulațiile sacroiliace. Cu 9 ani mai târziu, au apărut datele dintr-un studiu mai lung de 8 ani, care confirmă, de asemenea, efectul atât al inflamației active a articulațiilor sacroiliace la rezonanța magnetică nucleară, cât și al pozitivității pacienților pentru antigenul B27 asupra osteosclerozei ulterioare a scheletului axial [31, 141]. Conform studiilor lui W. Maksymowych, un predictor al anchilozei în articulațiile sacroiliace la pacienții cu SA a fost identificat ca alterare adipoasă a țesutului osos în articulațiile sacroiliace sau sacroileita cronică conform datelor RMN [79], care este, de asemenea, un factor de risc pentru progresia modificărilor structurale sub formă de sindesmofite în alte părți ale coloanei vertebrale [78]. Ulterior, a apărut o serie de lucrări științifice, potrivit cărora sindesmofitia la pacienții cu SA se formează mult mai des la colțurile vertebrelor cu edem de țesut osos deja rezolvat – inflamație cronică (conform RMN) [27, 77, 80]. Astfel, se poate presupune prezența unui stadiu precoce – prestructural și tardiv al AS [128].

1.8. Impactul asupra pronosticului pacienților cu spondiloartrită anchilozantă

Spondiloartrita anchilozantă cel mai adesea debutează în deceniile al doilea sau al treilea de viață, cu o medie de vârstă de 28,3 ani [2]. O concluzie comună a studiilor este aglomerarea semnificativă a cazurilor de debut în intervalul de vârstă 15-40 de ani. SA, prin evoluția sa spre anchiloză, afectează considerabil calitatea vieții și nivelul socioeconomic [14]. Debutul de tip central (70% din cazuri) se caracterizează prin durere lombară. Lombalgia ca primă manifestare a bolii se înregistrează în 80% din cazuri [167] și este tipic inflamatorie, al cărui substrat este sacroileita, identificată pe baza criteriilor Calin și coaut. [12, 37, 67]. Are debut insidios, sub vârsta de 40 de ani (tipic sub 20 de ani), durată de peste 3 luni, intensificare progresivă, asociere cu redoare matinală de peste 15 minute, ameliorare la mobilizare, iradiere caracteristică a durerii în fese de manieră basculantă [12, 175, 178]. Unii autori susțin că sacroileita este o manifestare obligatorie a SA [1, 20, 35, 66]. Leziunea inițială constă din țesut de granulație subcondral, conținând limfocite, plasmocite, mastocite, macrofage și condrocite. De obicei, cartilajul iliac, mai subțire, este erodat înaintea celui sacrat, care este mai gros. Marginile sclerotice ale articulațiilor erodate neregulat sunt înlocuite gradat de regenerarea fibrocartilajului și apoi de osificare. În final, articulația poate fi în totalitate anchilozată. Aceste modificări evolutive sunt evidente radiologic, conform unor studii, după 9 ± 6 ani, iar cele ale afectării coloanei vertebrale – după 11 ± 6 ani de durată medie a simptomelor maladiei [72, 121]. Conform datelor literaturii de specialitate, la acești pacienți redoarea matinală apare concomitent cu durerile articulare sau le precede. Durata redorii se prelungeste, conform unor autori, până la trei ore, are o cronologie nocturnă și se ameliorează la mobilizare și exerciții fizice. Redoarea matinală poate fi însoțită de limitarea mișcărilor la nivelul lombar al coloanei vertebrale. Conform studiilor clinice, afectarea coloanei vertebrale are un caracter ascendent, dar unele studii au demonstrat în 5% din cazuri afectări rahidiene semnificative (cervicale descendente și toracale) [15]. La nivelul coloanei vertebrale, leziunea inițială constă din prezența țesutului de granulație la joncțiunea dintre inelul fibros al discului cartilaginos și marginea corpului vertebral. Fibrele periferice ale inelului fibros sunt erodate și în final înlocuite cu țesut osos, formând începutul unei excrescențe osoase, denumite sindesmofit, care se dezvoltă apoi prin osificare endocondrală continuă, unind în final corpii vertebrali adiacenți. Progresia ascendentă a acestui proces dă aspectul de „coloană de bambus”, observat radiologic. Alte leziuni ale coloanei vertebrale sunt osteoporoza difuză și erodarea corpurilor vertebrali [2, 169]. Este bine cunoscut faptul că durerea toracică poate fi prima manifestare a bolii sau o succede pe cea lombosacrală. Este mai intensă noaptea, accentuată de tuse, strănut, cu iradiere pe traiectul nervilor intercostali până la nivelul articulațiilor manubriosternale. Ca o particularitate, rudele HLA-B27 pozitive ale spondiliticilor pot prezenta

relativ frecvent dureri toracice în absența unor modificări imagistice caracteristice sacroiliace sau vertebrale. Odată cu evoluția spre anchilozarea articulațiilor sternocostale, apare limitarea excursiei cutiei toracice [90, 108]. Afectarea regiunii cervicale a coloanei vertebrale se manifestă prin dureri, redoare la acest nivel și limitarea mișcărilor capului [104, 117]. Progresarea maladiei induce ștergerea lordozei lombare, cifozei dorsale, protractarea capului, cu accentuarea lordozei cervicale. Mișcărilor coloanei vertebrale sunt limitate în plan frontal, sagital și vertical (rotația). Implicațiile inflamatorii la nivelul articulațiilor sacroililace și articulațiilor vertebrale evoluează spre anchiloză a acestora [1, 22, 46]. Unii autori atribuie instalării anchilozei articulațiilor sacroiliace 15-20 de ani de evoluție. O evoluție severă a SA se caracterizează printr-un număr mare de sindesmofite, instalarea mai timpurie a anchilozei cu implicarea mai multor regiuni ale coloanei vertebrale (coloană de bambus) [108, 142, 169]. De asemenea, a fost stabilită prezența fracturilor vertebrale – 14% din cazuri la o durată a maladiei de peste 42 de ani [90]. Au fost determinate, conform literaturii de specialitate, unele particularități de evoluție a SA la femei. Astfel, pentru sexul feminin este caracteristică o evoluție mai lentă a procesului inflamator în articulații și în coloana vertebrală. Mai rar are loc deformarea coloanei. Mai frecvent sunt afectate articulațiile periferice, atât în perioada de debut, cât și de stare a maladiei. Cu o pondere mai înaltă la femei a fost raportată afectarea regiunii cervicale a coloanei vertebrale și inflamația simfizei [183]. Însă, conform studiului efectuat de Braun și coaut., evaluarea statusului funcțional al pacienților cu SA nu a prezentat diferențe în funcție de sex [22, 59]. Debutul SA de tip periferic, conform datelor literaturii de specialitate, se întâlnește în 15-30% din cazuri. Artrita periferică în SA constă în hiperplazia sinovialei, infiltrare limfoidă și formare de panus, fiind absente vilozitățile sinoviale excesive, depozitele de fibrină și aglomerările de plasmocite. Sunt frecvente în SA eroziunile cartilaginoase centrale, datorate proliferării țesutului de granulație subcondral [135]. Afectarea articulațiilor periferice și a entezelor în cadrul SA poate fi o manifestare temporară și poate dispărea odată cu evoluția bolii. Afectarea bilaterală a articulațiilor coxofemorale și humerale caracterizează debutul timpuriu al bolii [26, 103]. Afectarea timpurie a articulațiilor coxofemorale, după părerea unor savanți, reprezintă un factor de pronostic sever, din cauza evoluției relativ rapide spre anchiloză și invalidizare [46, 102]

Concluzii la capitolul 1

Studiul lucrărilor ce abordează problematica dimorfismului sexual permite observarea coincidenței în evoluția bolii la subiecții ambelor sexe, dar la femei se observă o evoluție și o progresare mai lentă a bolii. Cu referire la alte subiecte, părerile autorilor diferă, în particular, în

privința afectării articulațiilor periferice, a ochilor, a cordului la subiecții de sex diferit. Nu sunt echivalente nici datele privind aspectele biochimice și imunologice ale subiecților ambelor sexe. Aceste date sugerează neconcordanța studiilor, lipsa criteriilor certe de diagnostic în spondiloartrita anchilozantă la femei, ceea ce face dificil diagnosticul precoce și stabilirea tacticii de tratament. În această ordine de idei, cercetătorii Braun J. și coaut. 2005 relatează că la femei durata între apariția simptomelor și stabilirea diagnosticului este de zece ani, comparativ cu bărbații – 2-5 ani. În Republica Moldova practic nu există studii despre incidența particularităților manifestărilor clinice de diagnostic și tratament al femeilor cu SA.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu

Studiul descriptiv analitic de gender comparativ a fost realizat pe un lot de 100 pacienți în baza criteriilor internaționale de diagnostic, conform criteriilor spondiloartritei anchilozante (New-York 1984) . Lotul 1 de cercetare de bază a inclus 50 femei. Lotul 2 de cercetare (de referință) a inclus 50 bărbați cu diagnosticul de SA. Subiecții au fost identificați și recrutați pe loturi dintre pacienții secției de Reumatologie a IMSP Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” și Spitalul Clinic Republican din Chișinău pe parcursul anilor 2008-2016. Pacienții au fost examinați clinic, paraclinic și imagistic. Dintre metode de investigare specială au fost utilizate RMN a articulațiilor ileosacrale, tipizarea antigenului HLA B-27. Datele au fost codificate și analizate statistic. Pentru estimarea dimensiunii eșantionului necesar pentru studiu și pentru respectarea cerințelor de reprezentativitate a eșantionului a fost utilizată următoarea formulă de calcul:

$$ss = \frac{Z^2 \times p \times (1 - p)}{c^2}$$

unde:

Z = valoare tabelară (1,96 pentru Interval de Încredere 95%),

p = procentul de alegere, exprimat zecimal (0,5 folosit pentru dimensiunea eșantionului necesar)

c = interval de confidență, exprimat zecimal (e.g., 0,04 = ±4%).

Astfel, dimensiunea minimă a eșantionului a constituit 49 subiecți.

2.2. Criteriile de diagnostic al spondiloartritei anchilozante (New-York 1984)

Criterii Clinice:

- Durere lombară joasă și redoare cu durata mai mare de 3 luni, ameliorate de exerciții, fără schimbare după odihnă;
- Limitarea mișcărilor lombare, în plan sagital și frontal;
- Limitarea expansiunii toracice vs. valori normale conform vârstei și sexului.

Criterii Radiologice:

- Sacroileită grad ≥ 2 bilateral sau grad 3-4 unilateral.

SA definită:

- Prezența criteriului radiologic și cel puțin a unui criteriu clinic.

SA probabilă:

- În prezența a trei criterii clinice.
- Criteriu radiologic prezent, dar fără semne sau simptome ce satisfac criteriile clinice.

Conform designului studiului (Figura 2.1), pacienții au fost examinați clinic și paraclinic în conformitate cu programul care includea acuzele bolnavului la momentul examinării, la debut, caracterul evoluției până la examinare și la momentul examinării. Gradul afectării coloanei vertebrale a fost apreciat în baza probelor Shober, Tomaier, a excursiei cutiei toracice, a mobilității regiunii cervicale a coloanei vertebrale și a radiografiei bazinului și coloanei vertebrale. Toate schimbările depistate au fost comparate cu durata bolii. Starea funcțională a articulațiilor periferice, gradul de afectare la pacienții cu SA au fost stabilite cu ajutorul cercetărilor funcționale și, la necesitate, prin examenul radiografic al palmelor și plantelor.

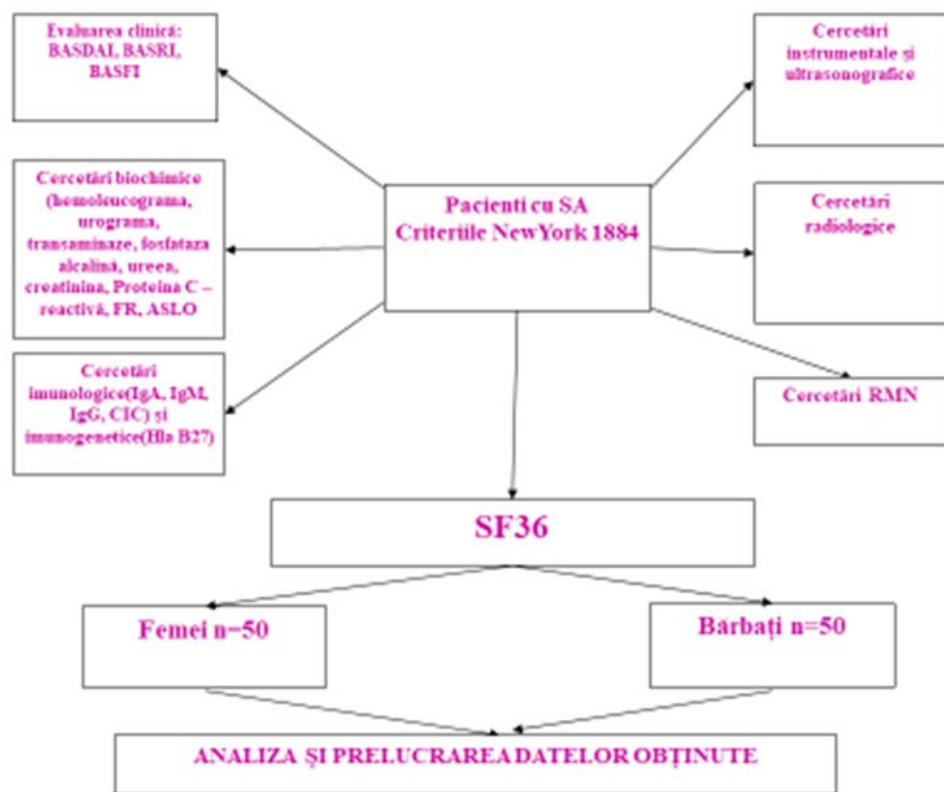


Fig. 2.1. Designul studiului

2.3. Criterii de includere în studiu:

- corespunderea criteriilor: New-York 1984;
- vârsta: 18-60 de ani;
- lipsa maladiilor concomitente grave;
- acordul pacientului.

2.4. Criterii de excludere din studiu:

- prezența maladiilor psihice;
- vârsta mai mică de 18 ani și mai mare de 60 de ani;
- prezența maladiilor concomitente grave: patologii cardiace decompensate, patologii renale decompensate diabet zaharat netratat;
- refuzul pacientului.

În baza criteriilor enumerate mai sus se poate spune că un rol foarte important în stabilirea diagnosticului îl joacă confirmarea radiologică – prezența sacroileitei. Pentru aprecierea modificărilor în articulațiile sacroiliace am folosit criteriile divizării sacroileitei în stadii, după Dale (1979), care includ:

- Stadiul 0* Dimensiunile normale ale spațiului articular și suprafețe articulare clare. Poate fi prezentă scleroza pe partea iliacă a articulației.
- Stadiul I* Modificări posibile. Radiologul nu este sigur dacă aceste schimbări seamănă cu cele descrise în stadiul II.
- Stadiul II* Modificări evidente. Pseudolărgirea spațiului articular și/sau sectoare limitate de erozii. Scleroza osului, de obicei, este prezentă pe ambele părți ale articulației. Deseori se observă suprafețe articulare neclare.
- Stadiul II a* – Modificări unilaterale.
- Stadiul II b* – Modificări bilaterale.
- Stadiul III* Modificări distructive. Eroziile și, frecvent, pseudolărgiri în una dintre articulații mai evidente decât în stadiul II. Schimbările sunt întotdeauna bilaterale. Pot fi punți osoase mici.
- Stadiul IV* Modificări regresive. Modificări bilaterale ale articulațiilor, descrise în stadiul III, dar cu semne suplimentare de îngustare a spațiului articular, deseori cu punți osoase în una sau în ambele articulații sacroiliace. Un oarecare regres al sclerozei în apropierea articulației.
- Stadiul V* Schimbări terminale. Semne evidente de anchiloză osoasă în ambele articulații sacroiliace. Regresia evidentă a sclerozei în apropierea articulației.

Lipsa altor patologii din grupul spondiloartitelor seronegative a constituit un criteriu de excludere din lotul de studiu. O caracteristică generală a pacienților cu SA conform sexului, vârstei (în momentul îmbolnăvirii și în momentul examinării) și duratei bolii este prezentată în

tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Caracteristica generală a pacienților cu spondiloartrită anchilozantă

Caracteristici	Femei (n= 50)		Bărbați (n= 50)		P
	Absolut	%	Absolut	%	
1. Vârsta la momentul examinării, ani					
• până la 20 de ani	7	14	6	12	> 0,05
• 21-40 de ani	32	64	34	68	> 0,05
• 41 de ani și mai mult	11	22	10	20	> 0,05
2. Vârsta la debutul bolii, ani					
• până la 16 ani	3	6	2	4	> 0,05
• 17-30 de ani	27	54	29	58	> 0,05
• 31 de ani și mai mult	30	60	29	58	> 0,05
3. Durata bolii, ani					
• până la 5 ani	9	18	8	16	> 0,05
• 6-10 ani	15	30	14	24	> 0,05
• 11-20 de ani	23	46	24	48	> 0,05
• 21 de ani și mai mult	3	6	4	8	> 0,05

Pacienții de ambele sexe au fost împărțiți în trei subgrupe în funcție de vârsta la debutul bolii (Figura 2.3) (subgrupa I – formată din cei ce s-au îmbolnăvit în vârsta de până la 16 ani; subgrupa a II-a – formată din pacienții care s-au îmbolnăvit în vârsta de la 17 până la 30 de ani, subgrupa a III-a – pacienți cu vârsta la debutul bolii mai mare decât 30 de ani) și în subgrupa a 4-a în funcție de durata bolii (subgrupa I – cu o durată a bolii de până la 5 ani, subgrupa a II-a – pacienți cu durata bolii de la 6 până la 10 ani, subgrupa a III-a – cu durata bolii de la 10 la 20 de ani și subgrupa a IV-a, formată din pacienți cu durata bolii mai mare de 20 de ani). Această divizare în subgrupe a facilitat studierea particularităților SA la pacienții de ambele sexe.

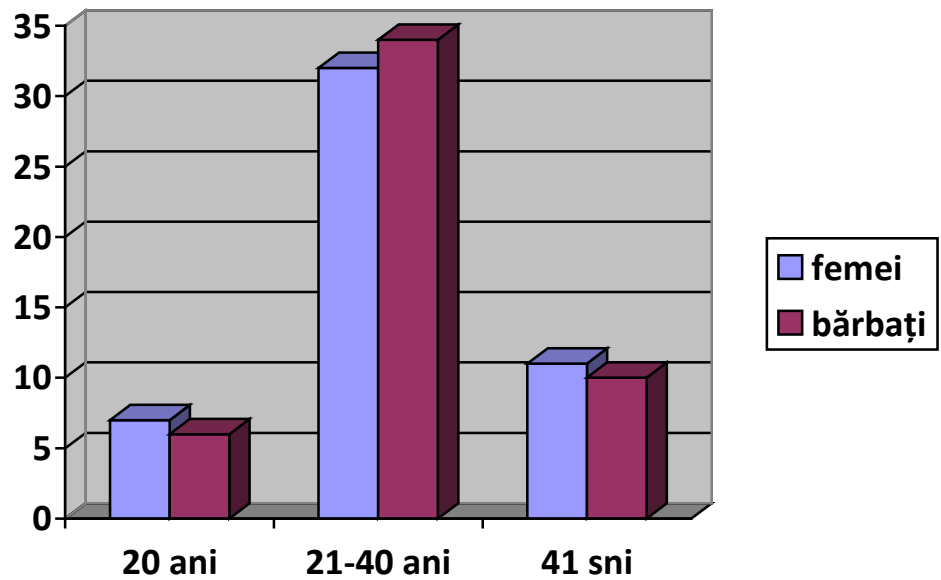


Fig. 2.2. Structura lotului în dependență de vârsta la momentul examinării, ani

După cum se vede, bărbații și femeile cu SA au fost divizați după durata bolii și au aproximativ aceeași vârstă la debutul bolii și la momentul examinării clinice (Figura 2.2, Figura 2.4) În grupul femeilor, vârsta la momentul examinării clinice a constituit de la 15 până la 77 de ani (în medie $32,3 \pm 2,2$ ani), vârsta la debutul bolii – de la 7 până la 39 de ani (în medie $25,6 \pm 1,4$ ani), durata bolii – de la 1 până la 45 de ani (în medie $6,6 \pm 1,5$ ani). La bărbați, vârsta la nivelul examinării a constituit de la 15 până la 60 de ani (în medie $35,3 \pm 1,8$ ani), vârsta la debutul bolii a fost de la 9 până la 39 de ani (în medie $26,1 \pm 1,1$ ani), durata bolii – de la un an până la 12 ani (în medie $9,3 \pm 1,5$ ani).

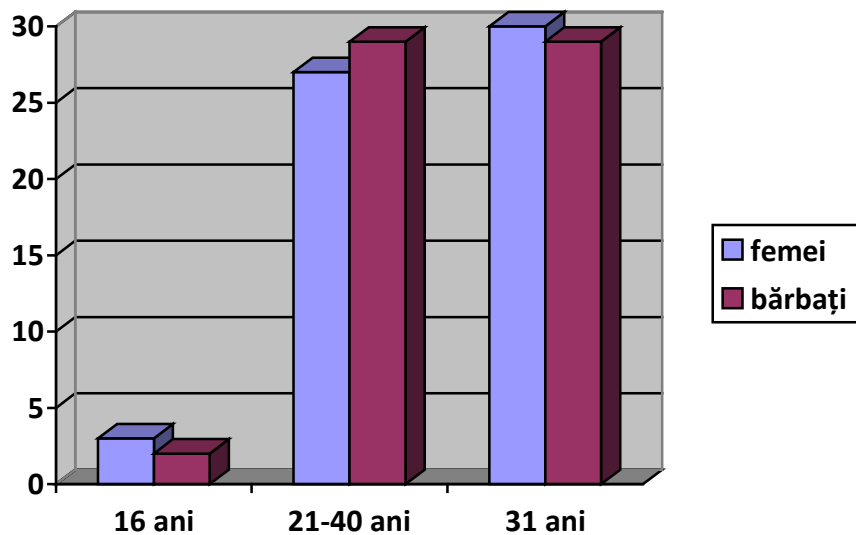


Fig. 2.3. Structura lotului în dependență de vârstă la debutul bolii, ani

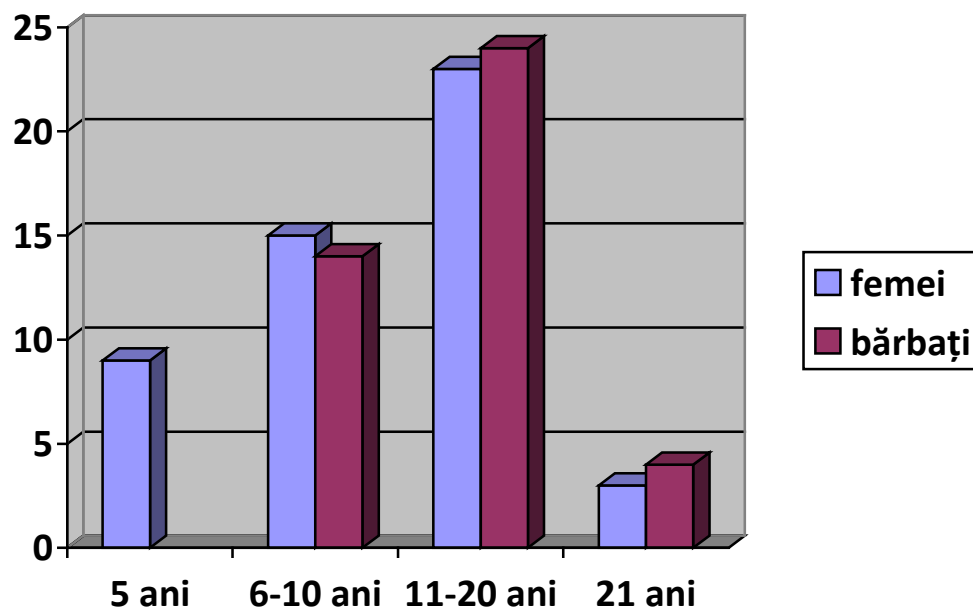


Fig. 2.4. Structura lotului în dependență de durata bolii, ani

Caracteristicile generale clinice ale pacienților din lotul de studiu au fost determinate conform indicilor de studiu și au inclus:

- particularitățile clinico-anatomice (accentul se pune pe caracteristicile sindromului articular și stabilirea variantei clinice a spondiloartritei anchilozante, precum și pe aprecierea gradelor de dereglare a funcției articulare; examinarea detaliată a acestora va fi descrisă mai jos);
- explorări paraclinice: hemoleucograma, analiza generală a urinei, fosfataza alcalină, transaminaze, ureea, creatinina, la necesitate, probele funcționale renale;
- explorări imunologice: proteina C reactivă, testul latex, ASLO, CIC, clasele imunoglobulinelor (IgA, IgM, IgG);
- tipizarea antigenelor HLA-B27;
- investigații instrumentale: radiografia cutiei toracice, radiografia și tomografia computerizată a articulațiilor afectate, scintigrafia scheletică, RMN.

2.5. Evaluarea sindromului articular și a activității bolii

Sindromul articular este principala parte componentă a tabloului clinic al spondiloartritei anchilozante, a cărui evaluare este de mare importanță pentru determinarea gradului de progresie a bolii, stadializarea funcțională și radiologică a pacientului, evaluarea calității vieții, precum și pentru monitorizarea eficacității tratamentului aplicat. Pentru atestarea sindromului articular la

toți cei 100 de pacienți a fost aplicat testul indicilor articulari (Indicele articular 28, DAS28-4, BASDAI) și efectuată examinarea radiologică articulară (vezi Anexa 2).

Pentru evaluarea sindromului algic s-au luat în calcul rezultatele metodei care estimează obiectiv intensitatea fenomenului dureros prin scala vizuală analogică a durerii (SVA) – așa-numita gradare a durerii în baza scalei de 10 cm (sau 100 mm). Pe o coală de hârtie se trasează o linie dreaptă cu divizare centimetrică (milimetrică) de la 0 la 10 cm (100 mm). Bolnavului i se propune să-și amintească cea mai puternică durere articulară pe care a avut-o pe parcursul vieții și să gradeze intensitatea acestei dureri în cm ale scorului de 10 cm (100 mm). Scala este indicată pentru evaluarea dinamică a durerii din articulație.

Examenele clinice de laborator au inclus hemoleucograma și aprecierea VSH, analiza generală a urinei, bilirubina și fracțiile ei, ureea serică, creatinina, glicemia, colesterolul total, trigliceridele, proteina C reactivă, fibrinogenul, protrombina, acidul uric, ionograma, care au fost apreciate cu ajutorul tehnicilor de rutină.

2.6. Alterarea capacității funcționale

Alterarea capacității funcționale a bolnavilor cu spondiloartrită anchilozantă s-a stabilit conform unui clasament elaborat de Steinbrocker O., (1949) [58, 115], „după clasa funcțională (CF):

- CF I: Funcție articulară adecvată, care nu afectează abilitățile profesionale;
- CF II: Funcție articulară normală, cu excepția durerii și a redorii matinale tranzitorii la nivelul unei sau al mai multor articulații;
- CF III: Mobilitate articulară compromisă care încadrează doar o mică parte dintre ocupațiile casnice și autoservirea;
- CF IV: Informație importantă: bolnavul este imobilizat la pat sau în fotoliu, nu se poate ocupa de propria îngrijire sau o face cu mare dificultate” [48, 58, 115, 127].

Pentru aprecierea incapacității funcționale în coloana vertebrală a fost aplicat chestionarul BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), format din 10 întrebări despre abilitățile mișcării în coloană, care se apreciază după scala vizuală analogică de la 0 la 10. Acest chestionar (Anexa 5) a fost completat de fiecare pacient în parte. Aprecierea se face după scala de 11 grade, de la 0 – „fără dificultate”, până la 10 – „imposibil de efectuat” și rezultatul se obține prin media sumei totale de puncte.

„Chestionarul Short Form 36 (SF-36) (Anexa 4) apreciază starea de sănătate, are opt scale: funcția fizică, funcția socială, limitarea rolului de cauză fizică, limitarea rolului de cauză

emoțională, sănătatea mentală, energie, durerea somatică, starea generală de sănătate. Acest model are trei niveluri:

- 36 de itemi (întrebări);
- 8 scale care agregă itemii;
- 2 concepte generice care agregă scalele” [58, 115].

Fiind succint, ușor de acceptat, de sensibilitate înaltă, chestionarul SF-36 permite evaluarea percepției asupra propriei sănătăți a pacienților cronici, în general, și compararea acestei percepții cu cea a restului populației.

2.7. Examinarea radiologică articulară

În scopul determinării semnelor radiologice de afectare articulară (îngustarea spațiului articular, osteoporoză epifizară, prezența și numărul eroziunilor, anchilozelor, deformărilor articulare) și pentru clasificarea ulterioară, conform stadiilor radiologice Steinbrocker, au fost examinate radiologic articulațiile palmare și plantare, sacroiliace și ale coloanei vertebrale ale celor 100 de pacienți din lotul de studiu. În unele cazuri, a fost necesar să fie studiate radiologic și alte articulații.

Clasificarea afectării structurale a articulațiilor periferice, depistate radiologic, s-a efectuat conform criteriilor Steinbrocker O. (1949), cu aprecierea a 4 stadii radiologice (Anexa 3). Pentru gradarea modificărilor radiologice din afectarea coloanei vertebrale s-a aplicat scorul BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) [83] (Anexa 4).

2.8. Evaluarea indicilor de inflamație

Hemoleucograma și numărul de trombocite au fost verificate cu ajutorul analizatorului automat de hematologie Abacus Junior. Această investigație se efectuează cu scopul aprecierii prezenței unora din criteriile de diagnostic și activitate a maladiei (leucopenie, limfopenie, trombocitopenie), anemiei și inflamației. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a fost apreciată prin metoda Westergren și prezintă o rată de sedimentare a hematiilor dintr-o probă de sânge cu anticoagulant, măsurată în timp de o oră.

Spectrul lipidic a fost evaluat cu scopul aprecierii dislipidemiei prin determinarea nivelului colesterolului total (metoda enzimatică fotometrică); lipoproteinelor de densitate joasă LDL (calculat după formula Friedewald); lipoproteinelor de densitate înaltă HDL și nivelului trigliceridelor (metoda enzimatică fotometrică). Indicele Protrombinic a fost apreciat prin metoda coagulometrică și măsurat în procente. Raportul protrombinic a fost convertit în INR (International Normalized Ratio) conform formulei: $INR = (PT_{pacient}/PT_{plasma\ normală})^{ISI}$.

Proteina C reactivă și Factorul reumatoid au fost determinate prin testul latex. Valorile PCR au fost considerate patologice la nivelul PCR mai mare de 6 mg/l.

Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor s-a efectuat după metoda Mancini.

Determinarea complexelor imune circulante (CIC). Principiul metodei de examinare a cantității CIC constă în precipitarea selectivă a complexelor antigen-anticorp în polietilenglicol de 3,75% cu aprecierea fotometrică ulterioară a densității precipitatului. Examinările de laborator au fost efectuate în cadrul laboratoarelor Spitalului Clinic Republican și Spitalului Clinic Municipal "Sfânta Treime".

2.9. Identificarea configurației antigenice a HLA-B27

La aprecierea antigenului HLA-B27 prin testul de limfocitotoxicitate s-au folosit plăcile de microtitrare cu serul anti-HLA-B27 aplicat în godeuri. Principiul testului este bazat pe faptul că serul anti-HLA-B27 reacționează cu antigenii limfocitari corespunzători. Adăugarea complementului modifică membrana celulară a limfocitelor, astfel încât eozina poate pătrunde în celule, modificându-le culoarea (reacție pozitivă). Limfocitele care nu reacționează nu se colorează (reacție negativă). Izolarea limfocitelor T și B se realizează prin amestecarea a cca 5 ml sânge heparinizat proaspăt recoltat cu același volum de soluție Hank. Se pune amestecul într-un tub Limfotest și se adaugă aceeași cantitate de probă diluată, în așa fel încât să nu se amestece cele două soluții, după care se centrifughează la 2800 rpm (1000 x g) timp de 20 min. Limfocitele se sedimentează sub forma unui inel alb, la limita dintre plasmă și Limfotest. Se extrage inelul celular, se pune într-o eprubetă ce conține soluție Hank și se spală limfocitele de două ori; se centrifughează la 1000 rpm (150 x g) și se aduc limfocitele la 2000-3000 celule/ml cu limfostabil [32, 78, 87, 94, 133, 166].

2.10. Aprecierea calității vieții

Calitatea vieții a fost estimată prin intermediul chestionarului autoadministrat Short Form-8 (SF-8), versiunea restrânsă a celui mai utilizat chestionar bazat pe pacienți SF-36. SF-8 reprezintă un instrument cu 8 itemi, care apreciază aspectul general al calității vieții legate de sănătate (*health related quality of life*). Fiecare administrare a SF-8 generează profilurile a opt dimensiuni, inclusiv sănătatea generală, funcția fizică, rolul fizic (limitări de rol din cauza sănătății fizice), durerea corporală, vitalitate, funcția socială, sănătate mintală și rolul emoțional (limitări de rol din cauza problemelor emoționale) [48, 59, 63, 64, 73, 75, 96, 121, 161].

„SF-36 Health Status Survey” 1 (SF-36) se referă la chestionare nespecifice pentru evaluarea calității vieții (QOL), este distribuit pe scară largă în SUA și în țările europene atunci când se efectuează studii QOL [48, 121, 161].

Chestionarul SF-36 a fost normalizat pentru populația generală a SUA și probe reprezentative din Australia și Italia. În SUA și țările europene s-au efectuat studii asupra populațiilor individuale și s-au obținut rezultate conform normelor pentru o populație sănătoasă și pentru grupuri de pacienți cu diverse boli cronice (cu identificarea grupurilor în funcție de sex și vârstă) 2. Chestionarul este format din 36 de itemi, grupați în 8 scări: funcționare fizică, joc de rol, dureri corporale, sănătate generală, vitalitate, funcționare socială, stare emoțională și sănătate mentală. Indicatorii fiecărei scări variază între 0 și 100, unde 100 reprezintă sănătatea deplină, toate scările formează doi indicatori: bunăstarea mentală și fizică 3.4 [73, 75, 96, 121, 161].

„Rezultatele sunt prezentate sub formă de scoruri pe 8 scări, concepute astfel încât să se indice un scor mai mare:

1. Funcționarea fizică (PF), care reflectă gradul în care condiția fizică limitează desfășurarea activităților fizice (îngrijire de sine, mers, urcarea scărilor, transport cu sarcini grele etc.). Indicatorii mici pe această scară indică faptul că activitatea fizică a pacientului este limitată semnificativ de starea sa de sănătate.

2. Funcționarea prin rol fizic (RP) – influența condiției fizice asupra activităților de jocuri de rol de zi cu zi (munca, îndeplinirea îndatoririlor zilnice). Ratele mici pe această scară indică faptul că activitățile zilnice sunt semnificativ limitate de starea fizică a pacientului.

3. Intensitatea durerii (Durere corporală – BP) și efectul acesteia asupra capacității de a se angaja în activități zilnice, inclusiv treburile casnice și în afara casei. Scorurile scăzute pe această scară indică faptul că durerea limitează semnificativ activitatea pacientului.

4. Sănătate generală (GH) – o evaluare a pacienților cu starea lor actuală de sănătate și perspectivele de tratament. Cu cât scorul este mai mic, cu atât scorul de sănătate este mai mic.

5. Activitatea vitală (Vitalitatea – VT) implică un sentiment de a fi plin de forță și energie sau, invers, epuizat. Scorurile scăzute indică oboseala pacientului, scăderea activității vitale.

6. Funcționarea socială (SF) este determinată de gradul în care o stare fizică sau emoțională limitează activitatea socială (comunicarea). Scorurile scăzute indică o limitare semnificativă a contactelor sociale, o scădere a nivelului de comunicare din cauza deteriorării stării fizice și emoționale.

7. Funcționarea bazată pe roluri datorită stării emoționale (Role-Emotional – RE) implică evaluarea gradului în care starea emoțională interferează cu performanța muncii sau cu alte activități zilnice (inclusiv consumatoare de timp, scăderea volumului de muncă, reducerea

calității sale etc.). Scorurile scăzute pe această scară sunt interpretate ca limitante.

8. Sănătatea mintală (sănătate mintală – MN) caracterizează starea de spirit, prezența depresiei, anxietatea și un indicator general al emoțiilor pozitive. Indicatorii mici indică prezența unor experiențe depresive, anxioase, tulburări mintale” [58,115].

2.11. Examinarea RMN a articulațiilor sacroiliace

Investigațiile pacienților prin Rezonanța Magnetică (RMN) au fost efectuate la Centrul EUROMED, departamentul Radiologie: Siemens Magnetom Essenza 1.5 Tesla. Acest domeniu radioimagic reprezintă un grup de tehnici imagistice speciale, ce au permis o analiză imagistică mult mai amplă a articulațiilor sacroiliace. Este un nivel superior de diagnosticare imagistică ce a oferit posibilitatea de a pune un diagnostic mult mai precis. Datorită detaliilor de acuratețe oferite, este metoda care a stabilit cel mai clar diagnosticul de inflamație și compresiune nervoasă, în evidențierea cauzelor posibile ale durerilor articulare (inclusiv post-fracturi cu compresiune medulară), în aprecierea extensiei și gravității infecțiilor. S-au utilizat secvențe cu pas mic, grosimea slice-ului fiind de 1-3 mm, sunt obligatorii secvențele T1-p, T2-p în plan sagital, axial și coronal. Tehnicile speciale 3D-MRA și T2 spc au permis vizualizarea topografică mai detaliată a structurilor osoase și țesuturilor moi, în special și spațiul articular. Caracteristicile RMN ale sacroileitei pot fi împărțite în leziuni inflamatorii și structurale.

1. Leziuni inflamatorii:

- edem de măduvă (primul care apare): semnal ridicat pe secvențe sensibile la apă;
- sinovită și capsulită: îngroșarea și îmbunătățirea contrastului sinoviei și al capsulei articulare;
- entezită: îngroșarea și îmbunătățirea contrastului ligamentelor și tendoanelor la atașamentele lor la os.

2. Leziuni structurale:

- scleroză subcondrală: benzi de semnal scăzut (pe toate secvențele) paralel cu marginile articulațiilor, la cel puțin 5 mm de spațiul articulației;
- eroziuni: focare marginale ale pierderii osoase articulare;
- semnal T1 scăzut;
- semnal T2/STIR ridicat dacă este activ;
- mai proeminent anteroinferior și pe partea iliacă a SIJ;
- lărgirea spațiului comun;
- depunere periarticulară de grăsime;
- anchiloză.

2.12. Metode de evaluare statistică a rezultatelor obținute

Având în vedere prezența în examenul statistic a grupelor cu mai multe tipuri de variații (nominale și scalare), au fost aplicate trei variante de procesare statistică a datelor:

1. dacă ambele variante corespundeau tipului nominal, atunci s-a calculat tabelul frecvenței distribuțiilor comune, care a fost controlat cu ajutorul criteriului χ^2 ;
2. dacă una din variante corespundea tipului nominal, iar alta tipului scalar, atunci, după datele variantei de tip nominal, grupul este divizat în subgrupe cu cercetarea inițială a valorilor de tip scalar, după metoda Student și analiza dispersională;
3. dacă ambele variante corespundeau tipului scalar, atunci inițial au fost determinate valorile medii, apoi, în calitate de analiză statistică, s-a cercetat cum modificarea unei valori medii influențează alte valori medii, această dependență fiind descrisă prin coeficientul de corelare (r).

Datele obținute în urma investigațiilor de program au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Gradul de concludență al relațiilor corelative dintre parametrii evaluați a fost estimat după coeficientul de corelație r [10, 13].

Coeficientul corelării valorilor ξ și η se determină prin:

$$r(\xi, \eta) = \mu_{1.1}(\xi, \eta) \div (\sigma(\xi) \times \sigma(\eta))$$

Coeficientul corelării demonstrează puterea și direcția dependenței liniare a două valori, el se află în limitele -1 și +1 și corespunde valorilor -1 sau +1 doar în acel caz, când ξ și η au dependență liniară, adică pentru unele constante a și b se efectuează ecuația $\xi = (a + b) \times \eta$. În cazul când constanta b este pozitivă, coeficientul este de +1, iar când aceasta este negativă, coeficientul este -1. Astfel, valorile r de 0,3-0,4 se consideră o corelație slabă, valorile situate în intervalul 0,3-0,7 atestă o corelație medie, cele de peste 0,7 – o relație corelativă concludentă. Corelațiile statistice dintre parametrii calitativi sunt redată în tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și a coloanelor s-a folosit criteriul χ^2 . Concludența diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați în diferite loturi s-a determinat folosind criteriul t-Student. Pentru valorile nonparametrice au fost calculați coeficienții de corelare nonparametrică Spilberg (RR), Kendall Tau, gamma (R) [12, 13, 15].

Analiza regresională se bazează pe analiza corelațională, dar, spre deosebire de aceasta, indică nu doar gradul de dependență și orientarea între factori, ci și ecuația matematică a acestor relații, care sunt de o importanță predictivă pentru medicul clinician în evaluarea pacientului. Aplicând metoda statistică de analiză tranșantă a datelor omogene evolutive în timp, cu calcularea indicelui McNemar-Fisher, care caracterizează rata de apropiere a valorilor analizate

către intervalul ideal (în calitate de interval ideal s-a considerat valoarea minimă și maximă a normei fiziologice), s-a determinat indicele β -Tau. Analiza reprezintă o procedură statistică multidimensională, care implică colectarea datelor și repartiția acestora în grupuri relativ uniforme în baza distanțelor euclidiene, prin metoda Ward. Analiza clusteriană s-a efectuat în baza construirii dendrogramelor, care determină gradul de apropiere a valorilor după principiul interdependenței și influenței reciproce [11, 14, 16].

Analiza scanării multiple s-a efectuat în baza matricei distanțelor euclidiene și reprezintă repartiția obiectelor în spațiul n -metric tridimensional [12, 16].

Analiza factorială corelațională ANOVA stabilește gradul de interacțiune între factori și ponderea procentuală a diferitor factori (independenți) în sursa de variație a altui factor (dependent) [11, 16]. Acest test are avantajul că poate compara în același timp valorile mai multor loturi, în vreme ce testul Student nu poate face acest lucru. Măsurătorile au fost efectuate pe câteva loturi, pe care ne-am propus să le comparăm din punctul de vedere al valorilor și interdependenței lor, ipotezele pentru acest test fiind:

- H_0 : Valorile populațiilor din care provin loturile sunt egale.
- H_1 : Cel puțin una din valorile populațiilor din care provin loturile diferă față de celelalte.

Datele au fost prelucrate statistic în pachetul software STATISTICA 10.0.

Concluzii la capitolul 2

În studiu au fost incluse 2 loturi: lotul de bărbați ($n=50$) și lotul de femei ($n=50$) cu SA diagnosticată clinic (Criteriile New-York, 1984) și imagistic (Criteriul radiologic). Gradul afectării coloanei vertebrale a fost apreciat în baza probelor Shober, Tomaier, a excursiei cutiei toracice, a mobilității regiunii cervicale a coloanei vertebrale și a radiografiei bazinului și coloanei vertebrale. Toate schimbările depistate au fost comparate cu durata bolii. Starea funcțională a articulațiilor periferice, gradul de afectare la pacienții cu SA au fost stabilite cu ajutorul cercetărilor funcționale și, la necesitate, prin examenul radiografic al palmelor și plantelor. Criteriile de includere și de excludere, cât și metodele de cercetare sunt reflectate în schema sinoptică a design-ului studiului. Pentru aprecierea modificărilor în articulațiile sacroiliace la toți pacienții s-au aplicat criteriile divizării sacroileitei în stadii, după Dale (1979). Pentru atestarea sindromului articular la toți cei 100 de pacienți s-a utilizat testul indicilor articulari (Indicele articular 28, DAS28-4, BASDAI) și s-a efectuat examinarea radiologică articulară. Alterarea capacității funcționale a bolnavilor cu spondiloartrită anchilozantă s-a estimat potrivit clasamentului elaborat de O.Steinbrocker (1949). Particularitățile imun-

inflamatoare și genetice s-au evaluat prin determinarea nivelurilor serice ale markerilor principali ai inflamației și componentelor imunității umorale, iar aprecierea antigenului HLA-B27 prin testul de limfocitotoxicitate a fost importantă în contextul estimării rolului predispoziției ereditare. Calitatea vieții pacienților cu SA s-a determinat prin intermediul a 2 scoruri: chestionarului autoadministrat Short Form-8 (SF-8), versiunea restrânsă a celui mai utilizat chestionar bazat pe pacienți SF-36 și chestionarul „SF-36 Health Status Survey” 1 (SF-36) se referă la chestionare nespecifice pentru evaluarea calității vieții (QOL). Pentru o analiză imagistică mult mai amplă a articulațiilor sacroiliace s-a utilizat Rezonanța Magnetică, caracteristicile inerente sacroileitei fiind împărțite în leziuni inflamatorii și structurale.

3. CARACTERISTICA COMPARATIVĂ CLINICĂ, RADIOLOGICĂ ȘI DE LABORATOR ÎN SPONDILOARTRITA ANCHILOZANTĂ LA FEMEI ȘI BĂRBAȚI

În acest capitol sunt prezentate și analizate materialele studiului efectuat de noi, în baza cărora au fost realizate obiectivele lucrării. Sunt sintetizate rezultatele obținute în urma studierii SA în aspect comparativ la bărbați și femei în diferite perioade ale bolii.

3.1. Variantele manifestărilor inițiale

Studierea particularităților manifestărilor clinice precoce ale SA are o importanță primordială pentru formarea unei păreri despre influența factorilor mediului asupra evoluției bolii. Având în vedere acest aspect, am studiat simptomele inițiale ale SA la femei și bărbați ca unul din cele mai importante criterii în analiza comparativă (Tabelul 3.1). Pe primul loc printre factorii declanșatori la femei se situează sarcina și avorturile (13 paciente), adică perioada restructurării hormonale active. Urmează, în descresștere, hipotermia (11 paciente) și intervențiile chirurgicale (7 paciente). La bărbați s-a observat următoarea succesiune: suprarăcirea (14 pacienți), infecția gastrointestinală (6 pacienți), supraefortul fizic (5 pacienți).

În concluzie putem afirma faptul că anamneza obstetricală la femei are un rol foarte important, iar la bărbați un astfel de rol are hipotermia (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Factorii declanșatori în SA la femei și bărbați

Factorii	Bărbați (n=50)		Femei (n=50)		P
	Abs	%	Abs	%	
Sarcina, nașterea	N/A	N/A	13	26	$p \leq 0,01$
Suprarăcirea	14	28	11	22	$p \leq 0,05$
Intervenții chirurgicale	0	0	7	14	$p \leq 0,01$
Supraefort fizic	5	10	0	0	$p \leq 0,01$
Infecția gastrointestinală	6	13	0	0	$p \leq 0,01$

Caracterul debutului SA a fost același la ambele sexe. Boala a debutat acut și subacut în cazul a 23 de femei și 26 de bărbați incluși în lotul de studiu (Figura 3.1).

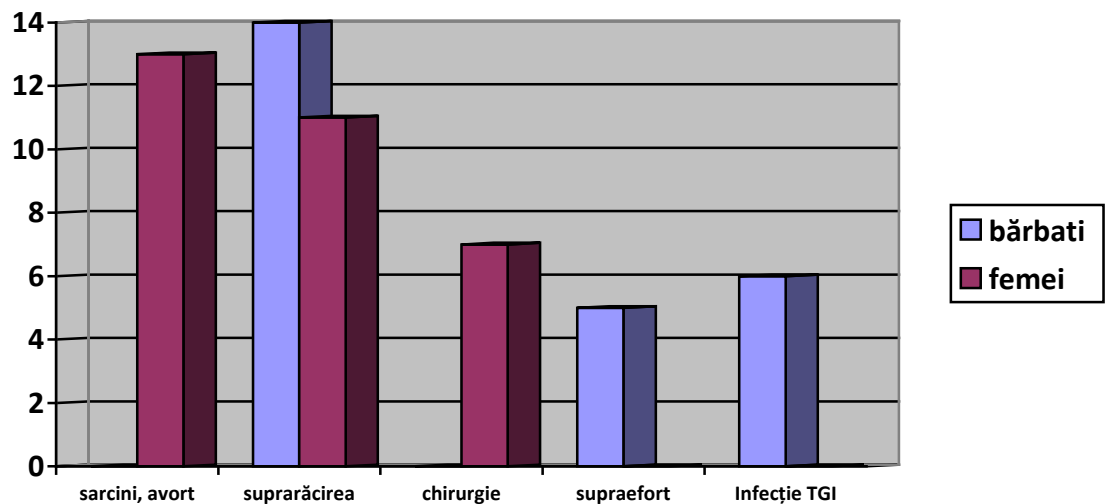


Fig. 3.1. Factorii declanșatori în SA la femeii și bărbați

Debutul acut a prezentat un tablou clinic manifest, caracterizat prin subfebrilitate, ceea ce ducea la o pierdere rapidă a capacității de lucru.

Debutul trenant s-a constatat la 27 de femei și 24 de bărbați. Acestui tip de debut îi este caracteristică o evoluție mai lentă și un tablou clinic mai lejer.

Reieșind din localizarea primară a procesului, au fost evidențiate șase subclase de debut al SA. După cum se vede din tabelul 3.2, la femeii mai des se întâlnea afectarea izolată a coloanei vertebrale la debutul bolii – 54%, comparativ cu 42% la bărbați. Durerea în coloana vertebrală era localizată frecvent în regiunea lombară și sacrală și avea un caracter inflamator. Totodată, afectarea concomitentă a coloanei vertebrale și a articulațiilor periferice s-a înregistrat la 22% dintre bărbați și la 20% dintre pacientele de sex feminin (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Variantele de debut al SA la femeii și bărbați

Nr.	Localizarea primară a procesului	Femei (n=50)		Bărbați (n=50)		P
		Abs.	%	Abs.	%	
1.	Coloana vertebrală	27	54,0	21	42,0	<0,01
2.	Coloana vertebrală+artrita periferică	10	20,0	11	22,0	<0,1
3.	Afectarea izolată a articulațiilor	4	8,0	8	16,0	<0,01
4.	Artrita periferică fără afectarea coloanei	9	18,0	11	22,0	<0,01
5.	Artrita articulațiilor sternoclaviculare	2	4,0	-	-	<0,01
6.	Afectări extraarticulare	12	24,0	22	44,0	<0,1

Artrita periferică fără afectarea coloanei vertebrale s-a constatat la femei în 18% din cazuri, comparativ cu 22% la bărbați. Afectarea izolată a articulațiilor coxofemorale a fost prezentă mai des la bărbați (8%) decât la femei (4%) (Tabelul 3.2).

La studierea afectării articulațiilor periferice, cu excepția articulațiilor coxofemorale, în debutul bolii s-a observat afectarea poliarticulară la subiecții de ambele sexe (Tabelul 3.3, Figura 3.2).

Tabelul 3.3. Afectarea articulațiilor periferice în SA

Nr.	Caracteristici	Frecvența				P
		Femei (n=50)		Bărbați (n=50)		
		Abs.	%	Abs.	%	
1.	Caracterul sindromului articular					
	• Monoartrită	7	14,0	4	8,0	<0,01
	• Oligoartrită	3	6,0	7	14,0	<0,01
	• Poliartrită	10	20,0	11	22,0	<0,1
2.	Localizarea artritei					
	A. Membrele superioare:	7	14,0	9	18	<0,01
	• afectări simetrice	3	6,0	2	4,0	<0,1
	• afectări asimetrice	4	8,0	7	14,0	<0,01
	B. Membrele inferioare:	9	18,0	11	22,0	<0,01
	• afectări simetrice	6	12,0	9	18,0	<0,01
	• afectări asimetrice	3	6,0	3	6,0	<0,1
	C. Membrele superioare și inferioare concomitent	3	6,0	3	6,0	<0,1

Membrele inferioare au fost afectate preponderent la femei – 18%, la bărbați acest indice a alcătuit 4%. Afectarea extraarticulară la etapele inițiale ale bolii a fost foarte rară – câte un caz la pacienții de ambele sexe. La femei a fost manifestată prin afectarea pulmonară cu sindrom febril în asociere cu afectarea coloanei vertebrale. La bărbați afectarea extraarticulară s-a caracterizat prin afectarea cordului: miocardită în asociere cu subfebrilitate și artrita periferică.

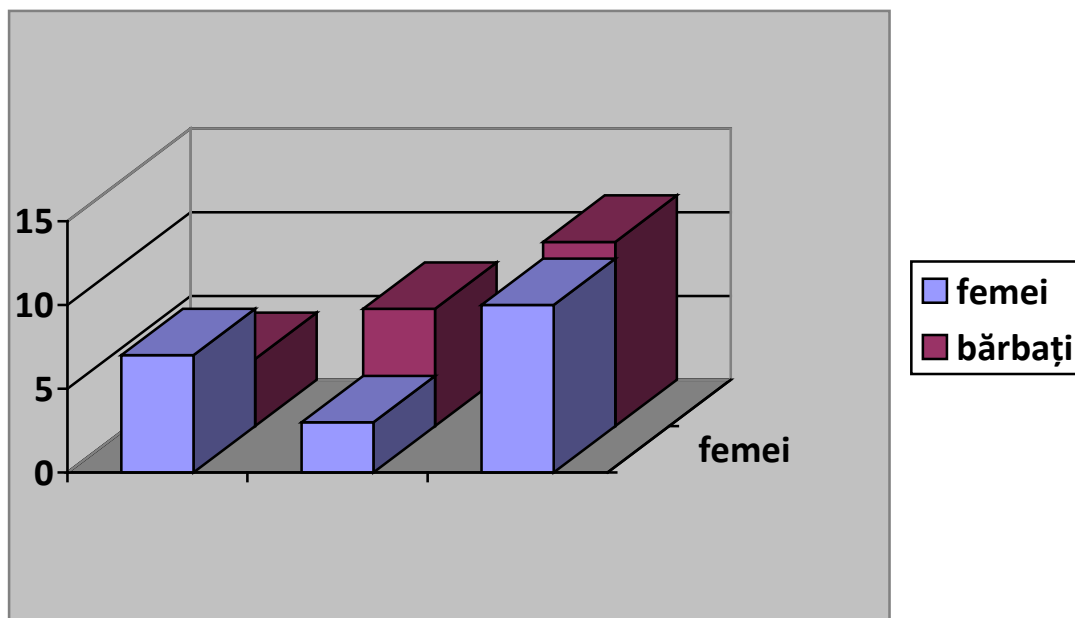


Fig. 3.2. Structura lotului de studiu în dependență de caracterul sindromului articular

Astfel, din datele obținute, putem concluziona că la pacienții de ambele sexe se observă diferențe în privința factorilor predispozanți și o afectare mai frecventă a coloanei vertebrale în debutul bolii la femeii comparativ cu bărbații.

Durata stabilirii diagnosticului de spondiloartrită anchilozantă a alcătuit 3,1 ani la bărbați și 6,5 ani la femeii.

A fost dovedită/demonstrată legătura dintre debutul bolii, sexul pacientului și termenul de stabilire a diagnosticului. Diagnosticul de SA la femeile cu debutul bolii de până la 16 ani și mai tardiv de 30 de ani a fost stabilit mult mai târziu decât la bărbații din aceleași categorii de vârstă: mai mult de 9 ani pentru femeii și 3 ani în cazul bărbaților. Unii savanți sunt de părere că acest fapt poate fi explicat prin androtropismul bolii [55]. Această patologie a fost diagnosticată frecvent ca spondilopatie degenerativă, spondiloză, pacienții fiind timp îndelungat la evidența traumatologului și neurologului. În cazul afectării articulațiilor periferice, mai des a figurat diagnosticul de artrită reactivă sau altă afectare inflamatorie a articulațiilor.

3.2. Caracteristica clinică a pacienților la momentul studiului

Conform clasificării clinice a SA, pacienții au fost divizați în 3 subgrupuri (Tabelul 3.4). Din acest tabel se observă că formele menționate s-au înregistrat într-o măsură aproximativ egală

atât la bărbați, cât și la femei, cu predominarea formei periferice la femei și mixte la bărbați (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Forma SA la momentul examinării

Forma bolii	Femei (n=50)		Bărbați (n=50)		P
	Abs.	%	Abs.	%	
Centrală	19	38	23	46	>0,05
Periferică	28	56	21	42	<0,05
Mixtă	3	6	6	12	<0,05

În acest compartiment sunt descrise rezultatele analizei comparative a modificărilor în coloana vertebrală, a articulațiilor periferice la subiecții ambelor sexe la momentul examinării (Figura 3.3).

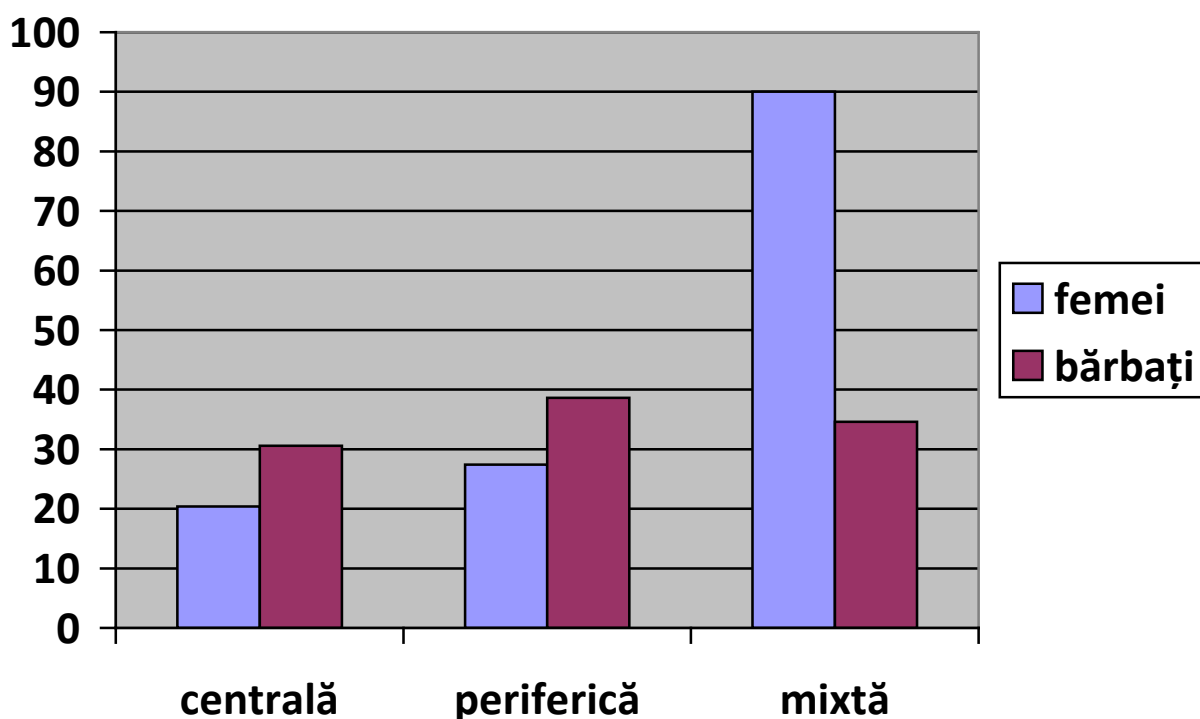


Fig. 3.3. Structura lotului în dependență de forma SA la momentul examinării

3.2.1. Semnele clinice de afectare a coloanei vertebrale

Afectarea coloanei vertebrale în SA se manifestă prin durere de tip inflamator, redoare matinală și limitarea mobilității în diferite regiuni ale acesteia, precum și prin dereglarea ținutei.

Pentru o caracteristică mai detaliată a semnelor clinice, am studiat fiecare regiune a coloanei vertebrale în parte: tabelul 3.5 – regiunea lombară, tabelul 3.6 – regiunea toracică, tabelul 3.7 – regiunea cervicală.

Tabelul 3.5. Afectarea în dependență de sex a regiunii lombare a coloanei vertebrale la pacienții cu SA

Nr.	Caracteristici în dependență de forma SA	Femei (n=50)		Bărbați (n=50)		P
		Abs.	%	Abs.	%	
1.	Durerea:	30	60,0	43	86,0	<0,01
	• Centrală	16	32,0	19	38,0	>0,05
	• Periferică	13	26,0	20	40,0	<0,005
	• Mixtă	2	4,0	4	8,0	<0,05
2.	Dereglarea ținutei:	27	54,0	41	82,0	<0,001
	• Centrală	16	32,0	19	38,0	>0,05
	• Periferică	10	20,0	24	48,0	<0,001
	• Mixtă	2	4,0	3	6,0	>0,05
3.	Dereglarea mobilității:	29	58,0	39	78,0	<0,005
	• Centrală	11	22,0	19	38,0	<0,005
	• Periferică	16	32,0	20	40,0	>0,05
	• Mixtă	2	4,0	3	6,0	>0,05
4.	Numărul total al pacienților cu afectarea regiunii lombare a coloanei vertebrale:	39	78,0	50	100,0	<0,05
	• Centrală	17	34,0	21	42,0	>0,05
	• Periferică	20	40,0	24	48,0	>0,05
	• Mixtă	2	4,0	4	8,0	<0,05

La pacienții de genul a fost predominantă afectarea regiunii lombare a coloanei vertebrale (la bărbați – 100%, la femei – 78%, ($p = 0,05$)). iar dereglarea mobilității a fost atestat la 58% dintre femei și 78% dintre bărbați.

Tabelul 3.6. Afectarea în dependență de sex a regiunii toracice a coloanei vertebrale la pacienții cu SA

Nr.	Caracteristici în dependență de forma SA	Femei (n=50)		Bărbați (n=50)		P
		Abs.	%	Abs.	%	
1.	Durerea:	27	54,0	26	52,0	>0,05
	• Centrală	16	32,0	16	32,0	>0,05
	• Periferică	10	20,0	9	18,0	>0,05
	• Mixtă	2	4,0	2	4,0	>0,05
2.	Dereglarea ținutei:	39	78,0	36	72,0	>0,05
	• Centrală	17	34,0	20	40,0	>0,05
	• Periferică	20	40,0	13	26,0	>0,05
	• Mixtă	2	4,0	3	6,0	>0,05
3.	Dereglarea mobilității:	21	42,0	24	48,0	>0,05
	• Centrală	13	26,0	11	22,0	>0,05
	• Periferică	10	20,0	10	20,0	>0,05
	• Mixtă	0	0	1	2,0	>0,05
4.	Numărul total al pacienților cu afectarea regiunii toracice:	32	64,0	29	58,0	>0,05
	• Centrală	14	28,0	17	34,0	>0,05
	• Periferică	14	34,0	7	14,0	<0,05
	• Mixtă	1	2,0	2	4,0	>0,05

La pacienți a fost predominantă afectarea regiunii toracice a coloanei vertebrale dereglarea mobilității a fost atestat la 42% dintre femei și 48% dintre bărbați.

Tabelul 3.7. Afectarea în dependență de sex a regiunii cervicale a coloanei vertebrale la pacienții cu SA

Nr.	Caracteristici în dependență de forma SA	Femei (n=50)		Bărbați (n=50)		P
		Abs.	%	Abs.	%,	
1.	Durerea:	33	66,0	37	70,0	>0,05
	• Centrală	11	22,0	16	32,0	<0,005
	• Periferică	20	40,0	17	34,0	>0,05
	• Mixtă	1	2,0	2	4,0	>0,05
2.	Dereglarea ținutei:	29	58,0	30	60,0	>0,05
	• Centrală	11	22,0	13	26,0	>0,05
	• Periferică	16	32,0	14	28,0	>0,05
	• Mixtă	1	2,0	2	4,0	>0,05
3.	Dereglarea mobilității:	27	54,0	33	66,0	>0,05
	• Centrală	11	22,0	16	32,0	>0,05
	• Periferică	14	28,0	17	34,0	>0,05
	• Mixtă	1	2,0	3	6,0	>0,05
4.	Numărul total al pacienților cu afectarea regiunii cervicale:	33	66,0	29	58,0	>0,05
	• Centrală	11	22,0	17	34,0	>0,05
	• Periferică	20	40,0	11	22,0	>0,05

La pacienți a fost predominantă afectarea regiunii cervicale a coloanei vertebrale sindromul doloar a fost atestat la 66% dintre femei și 70% dintre bărbați, iar dereglarea mobilității preponderent la bărbați.

Dereglarea ținutei s-a manifestat, în special, prin atenuarea sau dispariția curburii lombare și s-a atestat mai ales la bărbați – 82% și la 54% dintre femei. Limitarea mobilității a fost, de asemenea, mai evidentă la bărbați – 78%, iar la femei – 58%, fapt confirmat și prin teste funcționale (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Afectarea funcțională a pacienților cu SA

Caracteristica	Nr.	Femei, M±m (cm)	Nr.	Bărbați, M±m (cm)	P
Simptomul Tomayer	50	9,8±0,6	50	15,2±0,5	0,01
• Centrală	19	9,1±0,9	23	13,4±0,3	0,01
• Periferică	28	10,1±0,5	21	16,1±0,6	0,01
• Mixtă	3	4,3±0,04	6	18,3±0,2	0,005
Simptomul Shober	50	2,9±0,2	50	2,3±0,1	>0,1
• Centrală	19	2,9±0,1	23	2,4±0,2	>0,1
• Periferică	28	2,8±0,2	21	2,3±0,2	>0,1
• Mixtă	3	4,0±0,2	6	1,6±0,2	0,05

Rata simptomului Tomayer în forma centrală a constituit la femei 9,1±0,6, iar la bărbați – 13,4±0,3, în forma periferică la femei – 10,1±0,5, iar la bărbați – 16,1±0,6. Cea mai mare diferență se atestă în forma mixtă, care la bărbați a constituit 18,3±0,2, iar la femei – 4,3±0,04. Mobilitatea în regiunea cervicală a coloanei vertebrale a fost aproximativ aceeași.

În urma analizei comparative a datelor clinice funcționale de afectare a coloanei vertebrale în SA la subiecții ambelor sexe am ajuns la concluzia că ele sunt aproximativ aceleași, cu excepția progresării mai lente a limitării mișcărilor la femei.

3.2.2. Afectarea articulațiilor periferice

Cât privește frecvența afectării articulațiilor periferice, s-au obținut următoarele rezultate (Tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. Frecvența afectării articulațiilor periferice

Articulații afectate	Femei (n=50)		Bărbați (n=50)		P
	Abs.	%	Abs.	%	
Membrele superioare	2	2,0	2	2,0	1,0
Membrele inferioare	14	28,0	16	32,0	>0,05
Membrele superioare și inferioare	11	22,0	6	12,0	<0,05
Toți bolnavii cu afectare periferică	27	54,0	24	48,0	>0,05

După cum reiese din tabel, afectarea articulațiilor periferice a fost mai frecventă la femei – 54%, – față de 48% la bărbați. Afectarea articulațiilor membrelor inferioare la femei se întâlnește mai rar (28%) comparativ cu bărbații (32%). Afectarea combinată a articulațiilor membrelor superioare și inferioare mai des s-a atestat la femei (22%) comparativ cu bărbații (12%), cu o diferență semnificativă din punct de vedere statistic (Figura 3.4).

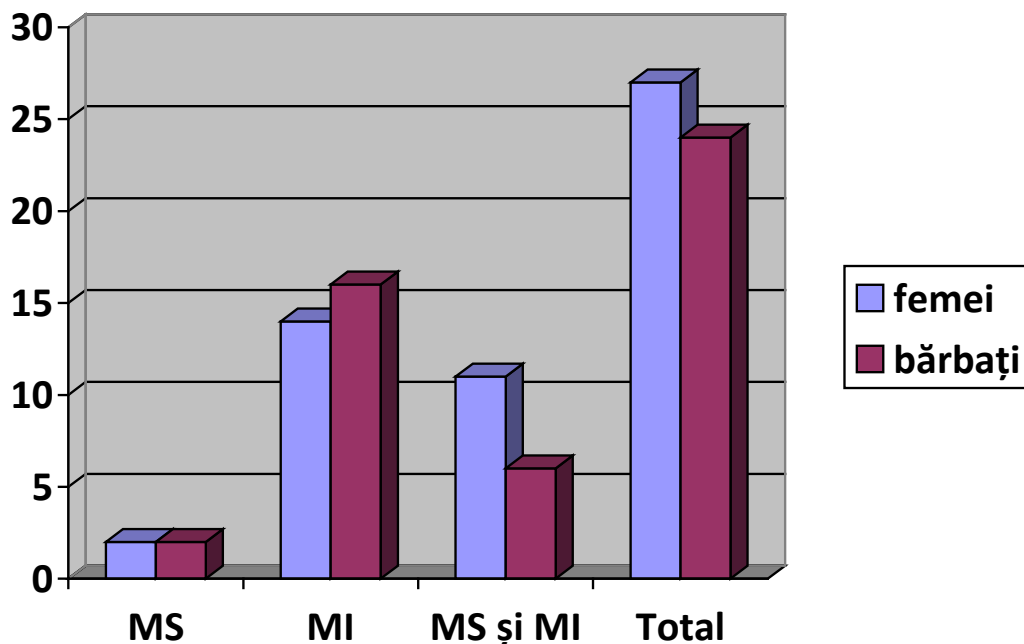


Fig. 3.4. Structura lotului în dependență de frecvența afectării articulațiilor periferice

Studierea mai aprofundată a sindromului articular la pacienții cu SA este sintetizată în tabelul 3.10, din care reiese că la femei mai des au fost afectate articulațiile sterno-claviculare (46%), în timp ce la bărbați doar 20% ($p < 0,001$), de 4 ori mai des erau afectate articulațiile sterno-costale (22%) comparativ cu 6% la bărbați ($p < 0,001$).

Articulațiile mici și medii ale membrelor superioare mai des au fost afectate la femei (6%) comparativ cu 2% la bărbați. De menționat că articulațiile metatarsofalangiene (12%), talocrurale (28%) și ale genunchilor (34%) mai des au fost implicate la bărbați decât la femei – 6%, 14% și, respectiv, 22%.

Analizând datele cu privire la frecvența afectării articulațiilor periferice la pacienții cu SA, putem concluda că la femei mai des sunt afectate articulațiile sternoclaviculare și sternocostale. Totodată, a fost stabilită și o tendință de afectare a articulațiilor mici și medii ale membrelor superioare (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Frecvența afectării articulațiilor periferice la pacienții cu SA

Articulații afectate	Femei (n=50)		Bărbați (n=50)		P
	Abs.	%	Abs.	%	
A. Membrle superioare	13	26,0	7	14,0	<0,002
• metacarpofalangiene	3	6,0	1	2,0	0,003
• interfalangiene proximale	3	6,0	1	2,0	0,003
• radiocarpiene	6	12,0	0	0	0,001
• ale cotului	3	6,0	1	2,0	0,003
• ale umerilor	6	12,0	9	18,0	>0,1
B. Membrle inferioare					
• metatarsofalangiene	3	6,0	6	12	>0,1
• talocrurale	7	14,0	14	28	<0,025
• ale genunchilor	11	22,0	17	34	<0,025
• coxofemorale	3	6,0	0	0	0,05
C. Alte articulații					
• sternoclaviculare	23	46,0	10	20,0	<0,001
• manubriosternale	13	26,0	7	14,0	<0,001

3.2.3. Examinarea radiologică în SA a aparatului osteoarticular la pacienții de diferite sexe

Examenul radiologic este una dintre metodele de bază folosite în diagnosticul maladiilor reumatice, iar în SA reprezintă unul dintre criteriile de diagnostic al bolii. Din acest motiv, studierea comparativă a schimbărilor radiologice în SA la persoanele de diferite sexe ar putea contribui la îmbunătățirea diagnosticului de SA.

Având în vedere că schimbările radiologice la nivelul sistemului osteoarticular în SA depind direct de durata bolii, noi le-am studiat în dependență de acest factor. La pacienții cu SA au fost determinate:

1. Stadiul sacroileitei și simetricitatea modificărilor în ambele articulații sacroiliace.
2. Modificări din partea regiunilor supradiacente ale coloanei vertebrale:
 - a) anchiloză, sindesmofite, spondiloartrita anterioară;
 - b) osteoporoză;
 - c) spondiloartrită degenerativă.
3. Starea articulațiilor coxofemorale.

4. Modificări ale simfizei și tuberozităților ischiatice.
5. Modificări ale articulațiilor sacroiliace.

În tabelul 3.11 sunt prezentate stadiile sacroileitei. E necesar de precizat că la toți pacienții a fost constatată sacroileita bilaterală.

Tabelul 3.11. Stadializarea radiologică a sacroileitei

Sexul	Stadiul sacroileitei			
	I	II	III	IV
Femei (n=50)	11 (22%)	24 (48%)	14 (28%)	1 (2%)
Bărbați (n=50)	6 (12%)	17 (34%)	23 (46%)	4 (8%)
P	p<0,05	p<0,05	p<0,01	p<0,01

După cum se vede din tabel, la femei predomină stadiul II al sacroileitei (48 %) comparativ cu 34,0 % la bărbați (p<0,01). La bărbați a prevalat stadiul III (46%) și IV (8%) al sacroileitei comparativ cu femeile – 28% și 2%, respectiv (Figura 3.5).

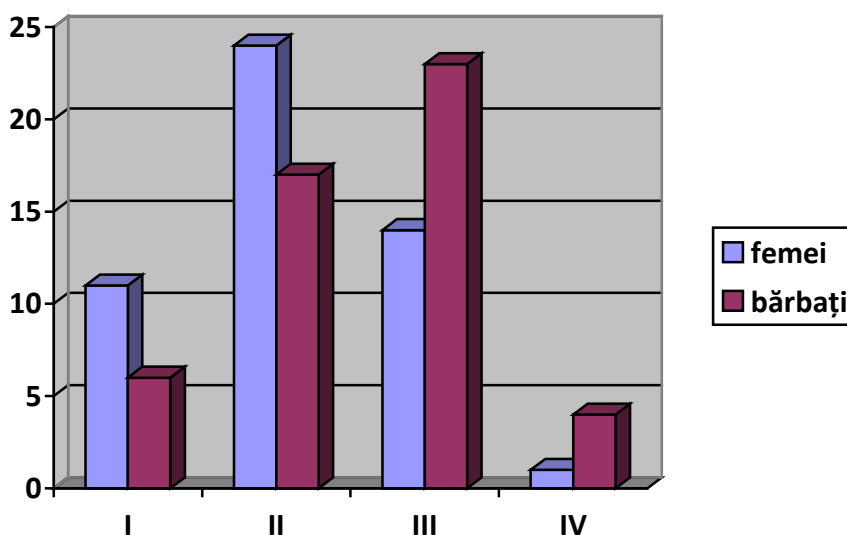


Fig. 3.5. Structura lotului de studiu în dependență de stadiul sacroileitei

Pornind de la cele expuse, se poate concluziona că la femei procesul inflamator în articulațiile ileosacrale are o evoluție mai lentă și, cu toate că boala are o durată mai lungă la persoanele de sex feminin, inflamațiile nu depășesc stadiul II-III.

3.2.3.1. Modificările în coloana vertebrală

În tabelul 3.12 este prezentată caracteristica schimbărilor scheletului axial la pacienții cu SA. Conform studiului nostru, la femei a prevalat anchiloza preponderent a regiunii cervicale (14,3%) comparativ cu 2,8% în cazul bărbaților, în timp ce modificarea curburilor fiziologice (48,5%) și sindesmofite (47,5%) s-a atestat mai frecvent la bărbați decât la femei – 37% și, respectiv, 14,3%. Spondiloartrita anterioară a fost constatată doar într-un singur caz la bărbați (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Caracteristica modificărilor radiologice în coloana vertebrală la pacienții cu SA de ambele sexe în dependență de durata bolii

Caracteristica	Durata bolii (ani)								Total		P
	<5		6-10		11-20		>21		Abs/%	Abs/%	
	F Nr=16	B Nr=1	F Nr=25	B Nr=1	F Nr=8	B Nr=1	F Nr=2	B Nr=	F Nr=50	B Nr=50	
Spondilopatie degenerativă, inclusiv spondilopatie osteoporotică	4	3	8	4	1	1	0	0	13/26%	8/16,0%	0,002
Modificarea curburilor	2	4	9	6	1	3	1	4	13/26,0%	17/34,0%	>0,1
Scolioza	3	0	2	3	1	0	1	1	7/14,0%	4/8,0%	>0,1
Sindesmofite	2	4	2	6	0	3	1	3	5/10,0%	16/32,0%	<0,001
Artrita articulațiilor	1	0	1	1	0	0	0	0	2/4,0%	1/2,0%	>0,1
Anchiloza articulațiilor	0	0	5	1	0	0	0	0	5/10,0%	1/2,0%	>0,1

Astfel, modificările radiologice ale coloanei vertebrale la femei s-au manifestat printr-o tendință generală spre formarea artritelor și anchilozei articulațiilor intervertebrale, iar la bărbați prin formarea mai frecventă a sindesmofitelor și a modificării curburilor fiziologice. Se observă o tendință de dezvoltare a spondilopatiei degenerative în ambele grupe și de evoluție a spondilopatiei osteoporotice în cazul a 26% dintre femeile și a 16% dintre bărbații incluși în lotul de studiu. Putem presupune că pacienții cu SA sunt, în general, predispuși spre dezvoltarea spondiloartritei degenerative.

3.2.4. Modificările articulațiilor coxofemorale

Modificările articulațiilor coxofemorale erau caracterizate, în primul rând, prin osteoporoză periarticulară, depistată la 70% dintre femei și la 66% dintre bărbați. Îngustarea fisurii articulare s-a întâlnit mai des la bărbați decât la femei (8%). Alte modificări evidente din partea articulațiilor coxofemorale în studiul nostru nu au fost evidențiate. În baza celor expuse mai sus, putem concluziona că modificările în articulațiile coxofemorale sub formă de osteoporoză periarticulară și îngustare a spațiului articular sunt caracteristice pentru subiecții ambelor sexe.

Analizând datele clinice și radiologice ale afectării aparatului locomotor în SA, concluzionăm că la femei mai rar s-a constatat afectarea articulațiilor membrelor inferioare. În același timp afectarea asociată a articulațiilor membrelor inferioare și superioare a fost de două ori mai frecventă la femei decât la bărbați. O altă particularitate a afectării SA la femei a fost evoluția lentă a sacroileitei. Pe de altă parte, anchiloza regiunii cervicale la femei a depășit-o pe cea depistată la bărbați.

3.3. Modificările articulațiilor sacroiliace conform datelor RMN

A fost efectuată o analiză detaliată a RMN privind dinamica modificărilor în articulațiile sacroiliace timp de 2 ani la 25 de pacienți cu SA precoce.

Numărul pacienților cu focare active de inflamație în zona articulațiilor sacroiliace conform RMN a fost 15 la momentul inițial. După 2 ani, la 6 (40%) pacienți, sacroileita activă a devenit cronică, la 5 (33,4%) pacienți, pe lângă semnele sacroileitei acute, s-a dezvoltat sacroileita cronică. La 2 (13,3%) pacienți, sacroileita activă a fost oprită și la doi a rămas neschimbată. Unsprezece (73,3%) pacienți au progresat la mai mult de o etapă pe RMN. Dintre aceștia, 5 (45,4%) pacienți au progresat la stadiul 2 și 6 (54,5%) pacienți – la stadiul 1. Inițial pacienți cu focare cronice de inflamație în zona articulațiilor sacroiliace.

Inițial, conform RMN a articulațiilor sacroiliace, majoritatea pacienților aveau o combinație de focare active și cronice de inflamație în articulațiile sacroiliace. La pacienți a existat o progresie a sacroileitei pe parcursul a 2 ani de urmărire. La 2 (50%) pacienți a existat o progresie a sacroileitei la etapa 1 și la 2 (50%) – la etapa 2.

La început, 10 pacienți nu au avut modificări ale RMN-ului articulațiilor sacroiliace. După 2 ani, starea articulațiilor sacroiliace la 6 pacienți a rămas neschimbată, conform datelor RMN, și în 4 cazuri s-a dezvoltat sacroileita cronică. O treime dintre pacienți (30%) au progresat mai mult de SSRI decât 1 stadiu RMN al sacroileitei.

Astfel, majoritatea pacienților au înregistrat, în urma examenului RMN, o progresie a sacroileitei, iar rata de progresie a sacroileitei în 2 ani de urmărire a fost mai mare la pacienții cu

SI cronică.

3.4. Afectarea viscerală în SA

Manifestările viscerale și extraarticulare în SA la femei au fost studiate insuficient. În cadrul prezentei cercetări, am studiat prezența afectării ochilor, pulmonilor, sistemului cardiovascular, ficatului, sistemului nervos, mușchilor (cu antrenarea specialiștilor din domeniu și folosirea diferitor metode de investigare) (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Afectarea extraarticulară în SA în dependență de sex

Sexul Afectările extraarticulare	Femei	Bărbați	P
	%	%	
Sistemul cardiovascular			
• Dereglări de ritm	0	10	<0,01
• Hipertrofia miocardului	0	6	<0,01
Sistemul respirator			
• Aderențe pleuropulmonare	6	0	<0,01
Sistemul nervos			
• Polineuropatie	50	12	<0,01
Afectarea mușchilor			
• Mialgii	76	80	<0,05
Afectarea oculară			
• Uveita anterioară	0	6	<0,01
• Episclerita	0	6	<0,01

3.4.1. Afectarea oculară în SA

Afectarea oculară este caracteristică pentru SA, în special, prin uveita anterioară și episclerită, care la femei nu a fost observată. La bărbați, episclerita a fost diagnosticată la 3 pacienți (6%).

3.4.2. Afectarea sistemului cardiovascular în SA

Afectarea sistemului cardiovascular a fost destul de bine studiată la bărbați. Este cunoscut că

se întâlnesc preponderent diverse dereglări de conductibilitate sub formă de blocuri atrioventriculare de diferit grad și dereglări de conductibilitate pe fasciculul His. Mai rar este descrisă dezvoltarea insuficienței aortale.

Pacienții incluși în lotul studiat de noi, practic, nu prezentau acuze, dar cu scopul obiectivizării posibilei patologii cardiace, pacienților li s-a efectuat ECG și, dacă a fost necesar, EcoGa. În urma acestor examene, la o pacientă a fost depistat un bloc atrioventricular de gradul I, iar la două femei – semne de hipertrofie a miocardului (6%). Cinci pacienți cu SA (10%) au prezentat semne de bloc al ramurii drepte a fasciculului His, iar la 4 pacienți (8%) a fost confirmată hipertrofia miocardului. Constatăm, astfel, că schimbările pe ECG au fost caracteristice mai mult pentru bărbați.

3.4.3. Afectarea sistemului respirator în SA

Aprecierea gradului de afectare a pulmonilor și seroaselor în SA a fost realizată, în cadrul studiului nostru, în baza rezultatelor radiografiei organelor cutiei toracice. La bărbați, modificări din partea pulmonilor caracteristice pentru SA nu au fost depistate. Aderențele pleuropulmonare, întâlnite la femei în 6 % din cazuri, se datorau prezenței în antecedente a serozitei. Modificările în pulmonii s-au manifestat, în special, sub forma aderențelor pleuropulmonare.

3.4.4. Afectarea sistemului renourinar în SA

Este cunoscut faptul că afectarea renală se manifestă prin amiloidoză, dar în studiul nostru nu a fost constatat niciun caz de afectare renală.

3.4.5. Afectarea sistemului nervos în SA

Manifestările neurologice la pacienții cu SA s-au diferențiat în dependență de sex. Diagnosticul a fost efectuat de către un specialist neurolog. A predominat polineuropatia, de regulă, la nivelul segmentelor sacrale S1-S5. Aceste simptome au fost prezente la 18 femei (36%) și la un număr de doar 6 bărbați (12%) ($P > 0,5$). Afectări grave ale sistemului nervos periferic, cum ar fi neurite, precum și cazuri de implicare a măduvei spinării și creierului, în cadrul studiului nostru, nu au fost depistate.

3.4.6. Afectarea mușchilor în SA

Starea mușchilor a fost apreciată prin analiza datelor funcționale. Au fost examinate atent și preponderent încordarea musculară și durerea la palpare. S-a ajuns la concluzia că mușchii spatelui au fost afectați în aceeași măsură și la bărbați (80%), și la femei (76%). Durerea la palpare a fost atestată la 40% dintre femei și la 60% dintre bărbați. Mușchii brațelor și ai gâtului au fost afectați la 20% dintre femei și la 18% dintre bărbați.

Analizând manifestările extraarticulare la pacienții cu SA în dependență de sex, ajungem la concluzia că pentru femei a fost caracteristică în special afectarea sistemului respirator sub forma serozitei (aderențe pleuropulmonare) și sistemului neurologic (polineuropatii), iar la bărbați se constată mai frecvent afectarea sistemului conductor al inimii. Este important să menționăm că nu au fost determinate anumite caracteristici specifice ale afectării oculare. În genere, afectarea extraarticulară a fost destul de rar întâlnită.

3.5. Caracteristica de laborator la pacienții cu SA de diferit sex

Până în prezent nu există teste de laborator specifice pentru SA. Cea mai largă răspândire în practica clinică o au indicii activității procesului inflamator: VSH, PCR, precum și nivelul IgA, depășirea peste normă a căroră corelează cu indicii inflamației acute. În acest capitol sunt prezentați unii indici de laborator la femei și bărbați cu diferite forme ale SA.

3.5.1. Indicii comparativi paraclinici la pacienții cu SA

Unii indici ai hemoleucogramei și biochimici la pacienții cu SA de diferit sex sunt prezentați în tabelul 3.14.

Tabelul 3.14. Indicii hemodinamici și biochimici la pacienții cu SA

Indicii	Femei (n=50) M±m	Bărbați (n=50) M±m	P
Hemoglobina, g/l	127±3,1	139±1	>0,05
Eritrocite, mln	4,0±0,1	4,3±0,1	>0,05
Leucocite, mii	5,8±0,1	6,1±0,2	>0,05
VSH, mm/oră	27±2	29±2	>0,05
Proteina totală, g/l	76±4	77±1	>0,05
Alfa-2 globuline, %	8,1±0,3	8,6±0,2	>0,05
γ-globulina, %	27±0,2	29±1	>0,05
PCR, mg/dl	38,3±0,15	47,5±0,2	<0,05

Din tabel este clar că valorile hemoglobinei și eritrocitelor în sângele periferic sunt în limitele normale. Creșterea indicilor VSH-ului și ai γ-globulinei a fost aproximativ aceeași la bărbați

și la femei. S-a observat un raport indirect proporțional între valorile VSH-ului și ale hemoglobinei. La analiza procesului inflamator în dependență de forma SA s-a constatat că în forma periferică indicii inflamației au fost mai ridicați decât în forma centrală atât la bărbați, cât și la femei (Tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. Interrelația dintre sex și forma clinică a SA în dependență de markerii nespecifici ai inflamației

Indici	Femei			Bărbați		
	Centrală Nr. 19 M±m	P	Periferică Nr. 28 M±m	Centrală Nr. 23 M±m	P	Periferică Nr. 21 M±m
VSH	24±3,0	>0,05	26±2,0	29±2,0	>0,05	31±2,0
Alfa-2 globuline, %	7,6±0,7	>0,05	8,8±0,5	8,7±0,7	>0,05	9,4±0,8
γ-globuline, %	29±1,3	>0,05	26±1,0	27 ±2,0	>0,1	29±1,0
PCR	42,3±0,15	≤0,01	36,5±0,17	47,5±0,15	≤0,05	43,5±0,15

După cum reiese din tabel, creșterea nivelului VSH la bărbați este puțin mai mare în forma periferică a SA, în timp ce la femei este mai mare în forma centrală. De menționat că aceste diferențe au fost ne semnificative din punct de vedere statistic. Pe lângă indicii inflamației, a fost apreciată și starea funcțională a ficatului pacienților prin evaluarea valorilor bilirubinei, libere și conjugate, și a transaminazelor. În general, la subiecții de diferite sexe valorile indicilor funcției hepatice au fost în limitele normale.

Panoul multi-marker aplicat la bărbați și femei a demonstrat prezența la femei a nivelurilor circulante semnificativ reduse ale markerilor principali ai inflamației, cum ar fi IL-1, IL-17, TNF- α , MCP-1 cu până al 21,4% (tabelul 3.16). Pe acest fundal s-a constatat și reducerea conținutului sangvin al limfocitelor cu fenotip inflamator, Th1, cu 20,83% față de indicele inerent bărbaților. Drept urmare, raportul Th1/Th2 la femei s-a decelat subiacent indicilor la bărbați cu 25,31% ($p < 0,05$).

Astfel, atenuarea răspunsului inflamator la femeile cu SA comparativ cu bărbații poate fi o fațetă importantă a evoluției bolii sub aspect de gender și impune repere notabile în vederea diagnosticului și pronosticului.

Tabelul 3.16. Conținutul seric al markerilor inflamatori și imunologici la pacienții cu SA

Marker (M±SD)	Martor (1)	SA bărbați (2)	SA femei (3)	P12	P13
IL-1 (ng/ml)	7,34±1,42	13,97±2,56	10,12±2,2 P23<0,05	<0,05	<0,05
IL-6 (ng/ml)	8,56±1,86	14,78±2,31	11,74±2,24 P23<0,05	<0,05	<0,05
IL-17 (ng/ml)	11,23±3,15	20,48±4,77	15,44±3,89 P23<0,05	<0,05	<0,05
TNF-α (pg/ml)	5,66±0,63	12,76±1,25	8,72±1,25 P23<0,05	<0,05	<0,05
MCP-1 (pg/ml)	274±35	461±52	367±45 P23<0,05	<0,05	<0,05
Th1 (%)	6,29±0,65	24,68±2,88	19,54±2,64 P23<0,05	<0,05	<0,05
Th2(%)	7,62±0,94	7,62±0,94	8,08±1,24	<0,05	<0,05
Th1/Th2	0,83±0,11	3,24±0,37	2,42±0,31 P23<0,05	<0,05	<0,05
IgG (g/L)	10,83±1,13	15,78±1,19	14,26±1,15	<0,05	<0,05
Ig M, mg/dl	223±28	460±37	380±39	<0,05	<0,05

3.5.2. Indicii imunologici la pacienții cu SA

În tabelul 3.17 sunt redată rezultatele indicilor imunologici la femei și bărbați cu SA. La femei se observă o creștere a IgM, iar la bărbați – a CIC, comparativ cu valorile normale. Nivelul IgM la femei a fost mai mare comparativ cu bărbații cu SA, iar IgG și IgA la femei aveau tendință de creștere. Analiza tabelului 3.17 a evidențiat că la pacienții cu SA, indiferent de sexul acestora, nivelul IgM a fost ridicat comparativ cu donatorii sănătoși. Nivelul IgM a fost de aproximativ 3 ori mai mare la femei în forma periferică a SA. Nivelul IgG s-a menținut în limitele normale și la femei, și la bărbați, iar analiza pe forme a SA a demonstrat că IgA a avut o tendință de creștere în forma periferică la femei.

Tabelul 3.17. Valorile indicilor imuni humorali la pacienții cu SA în dependență de sex

Indici	Femei (n=50)	Bărbați (n=50)	P
	M±m	M±m	
Imunoglobuline M, mg/dl	460±37	380±29	<0,01
Imunoglobuline G, mg/dl	1647±32	1665±23	>0,05
Imunoglobuline A, mg/dl	320±18	344±22	>0,05
CIC, mg/dl	0,199±0,017	0,216±0,018	>0,05

La analiza indicilor imunologici la femeii și la bărbații în dependență de forma SA s-a constatat că la femeile cu forma periferică a SA au fost crescute IgM, iar la bărbați – nivelul IgG și A, iar nivelul CIC a fost mai înalt în forma centrală (Tabelul 3.18).

Tabelul 3.18. Interdependența valorilor indicilor imuni humorali la pacienții cu SA în dependență de sex și forma periferică

№	Indici	Femei (n=50)			Bărbați (n=50)		
		Centrală Nr. 19	P	Periferică Nr. 28	Centrală Nr. 23	P	Periferică Nr. 21
1.	Ig M, mg/dl	446±47	>0,05	533±44	391±46	>0,05	482±47
2.	Ig A, mg/dl	289±21	>0,05	365±34	311±21	>0,05	321±30
3.	CIC, mg/dl	0197±0,021	>0,05	0,196±0,015	0,218±0,023	>0,05	0,211±0,023

Astfel, la bărbați s-au constatat valori mai înalte ale indicilor imuni decât la femeii, în special prin mărirea nivelului IgG, IgA și CIC. La analiza indicilor imuni în dependență de formă s-a observat că în forma periferică valorile IgM și IgA erau mai înalte decât în cea centrală. La bărbați s-au observat niveluri mai înalte ale IgA și CIC în cazul formei centrale. În general, diferențe semnificative în conținutul IgG, IgA și IgM la subiecții cu SA de diferit sex nu au fost înregistrate, ceea ce ar însemna că evoluția procesului imunologic este aceeași la pacienții cu SA. Creșterea VSH, CIC și IgA a fost caracteristică îndeosebi pentru forma periferică.

3.5.3. Modificarile la pacienții cu SA în dependență de prezența antigenului HLA B-27

Testul pentru determinarea prezenței antigenului HLA B-27 la femeii și la bărbații relevat că la femeii prezența antigenului HLA B-27 a fost mai redusă (Tabelul 3.19).

Tabelul 3.19. Prezența antigenului HLA-B27 în dependență de sex

Sistemele	Femei (n=50)		Bărbați (n=50)		P
	Abs	%	Abs	%	
HLA-B27 pozitiv	43	86	47	94	p≤0.01
HLA-B27 negativ	7	14	3	6	p≤0.01

Afectatea cardiacă a fost prezentă doar la pacienții cu HLA-B27 pozitiv, ca și afectarea oculară.

Dintre indicii de laborator ai inflamației:

- valoarea medie a VSH în grupul cu HLA-B27 pozitiv a constituit 28,0±0,09 mm/h comparativ cu 17,0±0,012 în grupul cu HLA-B27 negativ (p<0,01);
- valorile proteinei C reactive în grupul cu HLA-B27 pozitiv au constituit 43,5±0,2 mg/dl, pe când în cel cu HLA-B 27 negativ 21±0,15 mg/dl (p<0,001);
- fibrinogenul a avut valori comparativ mai mari în grupul cu HLA-B27 pozitiv (5,1±0,02) comparativ cu grupul cu HLA-B27 negativ (4,2±0,05; p<0,05).

Diferența în frecvența modificărilor la examenul radiologic în cazul unui debut mai tardiv al bolii este evidentă, de exemplu, sacroileita în stadiul II a fost prezentă la 41% dintre femei și la 33% dintre bărbați, iar sacroileita în stadiul IV a fost constatată la 6% dintre femei și la 12% dintre bărbați (tabelul 22); anchiloza s-a manifestat la 41% dintre femei și la 17% dintre bărbați, iar sindesmofitele au fost caracteristice în măsură mai mare pentru pacienții de sex masculin (75% dintre bărbați și 35% dintre femei) (Tabelul 3.20).

Tabelul 3.20. Modificările radiologice ale articulațiilor sacroiliace în dependență de prezența antigenului HLA B-27

Semnele radiologice	Femei (n=50)		Bărbați (n=50)		P
	HLA B-27 pozitiv Nr. 43	HLA B-27 negativ Nr. 7	HLA B-27 pozitiv Nr. 47	HLA B-27 negativ Nr. 3	
Stadiul sacroileitei					
I	4	0	2	0	<0,01
II	17	4	19	3	<0,05
III	15	3	16	0	<0,05
IV	4	0	10	0	<0,01

Analiza frecvenței afectării articulațiilor periferice a demonstrat următoarele rezultate (Tabelul 3.21). După cum reiese din tabel, afectarea articulațiilor periferice a fost mai frecventă la femei – 54%, la bărbați – frecvența fiind de 48%. Afectarea articulațiilor membrelor inferioare la femei s-a întâlnit mai rar (28%) decât la bărbați (32%). Afectarea combinată a articulațiilor membrelor superioare și inferioare mai des s-a atestat la femei (22%) comparativ cu bărbații (12%), cu o diferență semnificativă din punct de vedere statistic.

Tabelul 3.21. Frecvența afectării articulațiilor periferice la pacienții cu SA cu HLA-B27 pozitiv

Articulații afectate	Femei (n=50)		Bărbați (n=50)		Femei (Nr. 50)
	HLA B-27 pozitiv	HLA B-27 negativ	HLA B-27 pozitiv	HLA B-27 negativ	
Membrele superioare	1	2,0	1	2,0	1,0
Membrele inferioare	14	28,0	16	32,0	>0,05
Membrele superioare și inferioare	11	22,0	6	12,0	<0,05
Toți bolnavii cu afectare periferică	27	54,0	24	48,0	>0,05

Studierea mai aprofundată a sindromului articular la pacienții cu SA este sintetizată în tabelul 3.22, din care reiese că la femei mai des au fost afectate articulațiile sterno-claviculare (46%), în timp ce la bărbați doar 20% ($p < 0,001$), de 4 ori mai des erau afectate articulațiile sterno-costale (22%) comparativ cu 6% la bărbați ($p < 0,001$).

Articulațiile mici și medii ale membrelor superioare mai des au fost afectate la femei (6%) comparativ cu 2% la bărbați. De menționat că la bărbați mai des au fost afectate articulațiile metatarsfalangiene (12%), talocrurale (28%) și ale genunchilor (34%), decât la femei – 6%, 14% și, respectiv, 22% (Tabelul 3.22).

Tabelul 3.22. Frecvența afectării articulațiilor periferice la pacienții cu SA în dependență de prezența HLA-B27

Articulația	Femei (n=50)		Bărbați (n=50)		p
	43	7	47	3	
	HLA B-27 pozitiv	HLA B-27 negativ	HLA B-27 pozitiv	HLA B-27 negativ	
A. Membrele superioare	13	26,0	7	14,0	<0,002
• metacarpofalangiene	3	6,0	1	2,0	0,003
• interfalangiene proximale	3	6,0	1	2,0	0,003
• radiocarpiene	6	12,0	0	0	0,001
• ale cotului	3	6,0	1	2,0	0,003
• ale umerilor	6	12,0	9	18,0	>0,1
B. Membrele inferioare					
• metatarsofalangiene	3	6,0	6	12%	>0,1
• talocrurale	7	14,0	14	28%	<0,025
• ale genunchilor	11	22,0	17	34%	<0,025
• coxofemorale	3	6,0	0	0%	0,05
C. Alte articulații					
• sternoclaviculare	23	46,0	10	20,0	<0,001
• manubriosternale	13	26,0	7	14,0	<0,001

Analizând datele cu privire la frecvența afectării articulațiilor periferice la pacienții cu SA, putem concluda că la femei mai des sunt afectate articulațiile sternoclaviculare și sternocostale. Totodată, a fost stabilită și o tendință de afectare a articulațiilor mici și medii ale membrelor superioare.

3.6. Particularitățile SA în dependență de vârstă

Este bine cunoscut faptul că vârsta la debutul bolii poate avea influență asupra evoluției ulterioare a afecțiunii, asupra manifestărilor clinice în diferite patologii reumatice. Din acest motiv, am decis să studiem particularitățile evoluției în dependență de vârsta la debutul bolii: până la 30 de ani și după 30 de ani la subiecții de ambele sexe (Tabelul 3.23).

Debutul bolii la vârsta de până la 30 de ani a fost constatat la 14 femei și la 23 de bărbați incluși în lotul de studiu. De menționat că diferențe semnificative din punct de vedere statistic nu au fost observate. De asemenea, nu sunt diferențe semnificative în stadiul sacroileitei. Au fost constatate sindesmofite la un bărbat cu SA și anchiloza coloanei vertebrale la o femeie.

Vârsta medie la debutul bolii a fost de aproximativ 13 ani (la femei – 12 ani, la bărbați – 15 ani). Datele despre pacienții cu debutul bolii mai tardiv au fost mult mai informative. După cum reiese din tabelul 3.23, după vârsta de 31 de ani, boala a debutat la 36 de femei (72%) și la 27 de bărbați (54%). La analiza caracteristicilor generale la acești pacienți în dependență de sex s-a constatat că diagnosticul SA la femei întârzie semnificativ comparativ cu bărbații. Pentru bărbați durata până la diagnostic este de aproximativ 3 ani, iar la femei – până la 8 ani. Până la stabilirea certă a SA figurau diagnosticuri precum spondilopatie degenerativă, spondiloza și altele.

Tabelul 3.23. Caracteristica clinică a pacienților cu vârsta mai mare de 31 de ani

№	Caracteristici	Femei (n=36)	Bărbați (n=27)	P
		M±m	M±m	
1	Vârsta în momentul examinării ani	42±2,7	41±2,1	>0,05
2	Vârsta la debutul bolii, ani	33±1,1	29±1,7	>0,05
3	Durata bolii, ani	10±2,7	11±2,8	>0,1
4	Durata stabilirii diagnosticului, ani	8±1,0	3±0,4	<0.001

Diferența în frecvența modificărilor la examenul radiologic în cazul unui debut mai tardiv al bolii este evidentă, de exemplu, sacroileita în stadiul II a fost prezentă la 41% dintre femei și la 33% dintre bărbați, iar sacroileita în stadiul IV a fost constatată la 6% dintre femei și la 12% dintre bărbați; anchiloza s-a manifestat la 41% dintre femei și la 17% dintre bărbați, iar sindesmofitele au fost caracteristice preponderent pentru pacienții de sex masculin (75% dintre bărbați și 35% dintre femei) (Tabelul 3.24). Analiza vârstei în debutul bolii a permis observarea unei întârzieri a stabilirii diagnosticului de SA la femei. La femeile cu un debut al bolii după 30 de ani se stabilește, de obicei, diagnosticul de spondilopatie degenerativă. Doar după o perioadă mai lungă de boală și după investigații radiologice amănunțite ale coloanei vertebrale și bazinului, când deja s-a dezvoltat tabloul sacroileitei bilaterale de stadiul II și III, era stabilit diagnosticul de SA. Întârzierea diagnosticului, la rândul său, ducea la întârzierea unui tratament adecvat și înrăutățirea pronosticului.

Tabelul 3.24. Modificările radiologice scheletale la pacienții cu SA cu vârsta mai mare de 31 de ani

Semnele radiologice	Femei (n=36)		Bărbați (n=27)		P
	Nr.	%	Nr.	%	
1. Stadiul sacroileitei					
I	4	8	2	4	<0,01
II	17	34	12	24	<0,05
III	15	30	13	26	<0,05
IV	1	6	3	12	<0,01
2. Anchiloze	8	16	12	24	<0,05
3. Sindesmofite	6	12	18	36	<0,01
4. Spondilita anterioară			1	2	<0,05

Astfel, în urma analizei efectuate, s-a stabilit că diagnosticul de SA la femei este bazat pe aceleași manifestări clinice ca și la bărbați, doar cu o serie de particularități care determină varianta evolutivă a SA la femei.

3.6. Calitatea vieții și pronosticul spondiloartritei anchilozante la femei

3.6.1. Impactul asupra calității vieții pacienților cu spondiloartrită anchilozantă prin expresia chestionarului SF-36

Studiile calității vieții evaluează efectele maladiei asupra activităților fizice, psihice și sociale ale pacienților, precum și eficacitatea tratamentului, cu determinarea ulterioară a necesităților de suport psihic, fizic și social pe durata bolii [54, 79, 119, 146]. Forma prescurtată a chestionarului Medical Outcome Study, ce cuprinde 36 de puncte (SF-36), a fost realizată pentru evaluarea tuturor tipurilor de patologii sau afecțiuni, chestionarul fiind aplicabil în orice unitate medicală sau chiar în populația generală. Chestionarul SF-36 este util pentru a monitoriza pacienți cu condiții patologice unice sau multiple și pentru a compara statusul lor cu cel al populației generale. Punctele din SF-36 derivă din chestionarul original MOS (Rand's Medical Outcome Study), ce cuprinde 245 de puncte. La fel, SF-36 include scale multi-punct, care măsoară următorii opt parametri: funcționalitatea fizică (PF), rolul funcționalității fizice (RP), durerea somatică (BP), sănătatea generală (GH), vitalitatea (VT), funcționalitatea socială

(SF), rolul funcționalității emoționale (RE) și sănătatea mentală (MH) [153, 163].

Spondiloartrita achilozantă este o maladie invalidizantă, impactul socioeconomic al căreia este reprezentat în special de prevalența relativ crescută, debutul la o vârstă tânără, în perioada cea mai productivă a vieții; o evoluție rapid progresivă spre anchiloză și invaliditate, ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienți, iar 80% dintre aceștia devin invalizi după 10 ani, ceea ce nu le permite autoîngrijirea. Acești pacienți au frecvent nevoie de însoțitor, iar speranța de viață a pacienților spondilitici este redusă cu 5-10 ani [93, 140, 174]. Pornind de la aceste premise, am fost interesați să relevăm impactul afectărilor clinice articulare și extraarticulare asupra pacienților cu spondiloartrită anchilozantă. Rezultatele evaluării stării de sănătate a pacienților au fost obținute prin completarea chestionarului SF-36 de către fiecare pacient cu SA și au fost incluse în tabelul 3.24. Funcționalitatea fizică a pacienților a fost stabilită prin evaluarea activităților desfășurate în timpul unei zile obișnuite, cum ar fi activități obositoare, moderate, mersul pe jos etc. (Anexa 13). Astfel, valoarea medie pentru funcționalitatea fizică (PF) la bărbații cu spondiloartrită anchilozantă a fost de $17,05 \pm 0,81$, cu o diferență semnificativă din punct de vedere statistic $21,15 \pm 1,03$ ($p < 0,01$) față de femeile cu SA (Tabelul 3.25).

Tabelul 3.25. Evaluarea calității vieții (SF-36) pacienților cu spondiloartrită anchilozantă

Itemii evaluați	Bărbați (n=50)	Femei (n=50)	P
PF (M±m)	17,05±0,81	21,15±1,03	<0,01
RP (M±m)	5,21±0,16	5,90±0,31	<0,05
BP (M±m)	7,67±0,26	5,95±0,41	<0,01
GH (M±m)	13,55±0,38	16,75±0,26	<0,001
VT (M±m)	11,92±0,33	14,05±0,5	<0,01
SF (M±m)	4,34±0,25	5,2±0,25	>0,05
RE (M±m)	4,25±0,10	4,6±0,16	>0,05
MH (M±m)	16,82±0,22	17,2±0,40	>0,05

Prin analiza corelațională după metoda Pearson a fost stabilit că activitatea fizică (PF) a pacienților cu SA a avut o corelație semnificativă cu capacitatea de muncă (RP) ($r=0,81$; $p < 0,05$).

Concomitent a fost stabilită o corelație medie între activitatea fizică și starea emoțională a pacienților din lotul bărbaților ($r=0,50$; $p < 0,05$), de asemenea, activitatea fizică a avut o corelație indirectă cu durerea somatică (BP) ($r=-0,84$; $p < 0,05$). Totodată, s-a constatat că la pacientele cu SA activitatea fizică a corelat cu starea emoțională ($r=0,47$; $p < 0,05$), cu limitarea

activităților sociale ($r=0,50$; $p<0,05$) și indirect cu vitalitatea ($r=-0,54$; $p<0,05$) și cu sănătatea mentală (scala MH) ($r=-0,61$; $p<0,05$). În ceea ce privește statutul clinic funcțional și activitatea maladiei, a fost stabilită o corelație medie pozitivă între activitatea fizică (PF) și testul Schober ($r=0,45$; $p<0,05$), precum și cu limitarea expansiunii cutiei toracice ($r=0,41$; $p<0,05$). De asemenea, dificultatea în efectuarea activității fizice a avut o corelație medie indirectă cu valorile indicilor BASFI ($r=-0,67$; $p<0,05$), BASDAI ($r=-0,66$; $p<0,05$), BASRI ($r=-0,53$; $p<0,05$) și cu indicele articular ($r=-0,49$; $p<0,05$). Funcționalitatea fizică a avut o corelație indirectă cu VSH ($r=-0,57$; $p<0,05$), cu proteina C reactivă ($r=-0,55$; $p<0,05$) și cu valorile CIC ($r=-0,66$; $p<0,05$).

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

3.6.2. Impactul asupra pronosticului pacienților cu spondiloartrită anchilozantă

Spondiloartrita anchilozantă cel mai adesea debutează în deceniile al doilea sau al treilea de viață, cu o medie de vârstă de 28,3 ani [2]. O concluzie comună a studiilor este aglomerarea semnificativă a cazurilor de debut în intervalul de vârstă 15-40 de ani. Afectând adultul tânăr, SA, prin evoluția sa spre anchiloză, alterează considerabil calitatea vieții și nivelul socioeconomic [14]. Debutul de tip central (70% din cazuri) se caracterizează prin durere lombară. Lombalgia ca primă manifestare a bolii se înregistrează în 80% din cazuri [167] și este tipic inflamatorie, al cărei substrat este sacroileita, identificată pe baza criteriilor Calin și coaut. [12, 37, 67]. Are debut insidios, sub vârsta de 40 de ani (tipic sub 20 de ani), durată de peste 3 luni, intensificare progresivă, asociere cu redoare matinală de peste 15 minute, ameliorare la mobilizare, iradiere caracteristică a durerii în fese de manieră basculantă [12, 175, 178]. Unii autori susțin că sacroileita este o manifestare obligatorie a SA [1, 20, 35, 66]. Leziunea inițială constă din țesut de granulație subcondral, conținând limfocite, plasmocite, mastocite, macrofage și condrocite. De obicei, cartilajul iliac, mai subțire, este erodat înaintea celui sacral, acesta fiind mai gros. Marginile sclerotice ale articulațiilor erodate neregulat sunt înlocuite gradat de regenerarea fibrocartilajului și apoi de osificare. În final, articulația poate fi în totalitate anchilozată. Aceste modificări evolutive sunt evidente radiologic, conform unor studii, după $9,1\pm 6,0$ ani, iar cele ale afectării coloanei vertebrale – după 11 ± 6 ani de durată medie a

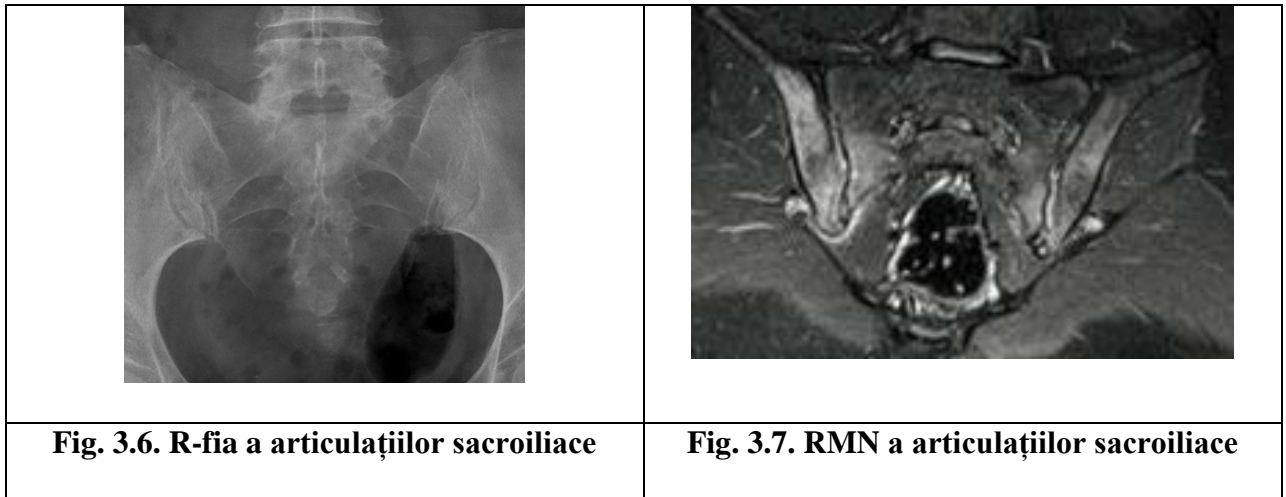
simptomelor maladiei [72, 121]. Conform datelor literaturii de specialitate, la acești pacienți redoarea matinală apare concomitent cu durerile articulare sau le precede. Durata redorii se prelungește, conform unor autori, până la trei ore, are o cronologie nocturnă și se ameliorează la mobilizare și exerciții fizice. Redoarea matinală poate fi însoțită de limitarea mișcărilor la nivelul lombar al coloanei vertebrale. Conform studiilor clinice, afectarea coloanei vertebrale are un caracter ascendent, dar unele studii au demonstrat în 5% din cazuri afectări rahidiene semnificative (cervicale descendente și toracale) [15]. La nivelul coloanei vertebrale, leziunea inițială constă în prezența țesutului de granulație la joncțiunea dintre inelul fibros al discului cartilagos și marginea corpului vertebral. Fibrele periferice ale inelului fibros sunt erodate și în final înlocuite cu țesut osos, formând începutul unei excrescențe osoase, denumite sindesmofit, care se dezvoltă apoi prin osificare endocondrală continuă, unind în final corpii vertebrali adiacenți. Progresia ascendentă a acestui proces dă aspectul de „coloană de bambus”, observat radiologic. Alte leziuni ale coloanei vertebrale sunt osteoporoza difuză și erodarea corpurilor vertebrali [2, 169]. Este bine cunoscut faptul că durerea toracică poate fi prima manifestare a bolii sau o succede pe cea lombosacrală. Este mai intensă noaptea, accentuată de tuse, strănut, cu iradiere pe traiectul nervilor intercostali până la nivelul articulațiilor manubriosternale. Ca o particularitate, rudele HLA-B27 pozitive ale spondiliticilor pot prezenta relativ frecvent dureri toracice în absența unor modificări imagistice caracteristice sacroiliace sau vertebrale. Odată cu evoluția spre anchilozarea articulațiilor sternocostale apare limitarea excursiei cutiei toracice [90, 108]. Afectarea regiunii cervicale a coloanei vertebrale se manifestă prin dureri, redoare la acest nivel și limitarea mișcărilor capului [104, 117]. Progresarea maladiei induce ștergerea lordozei lombare, cifozei dorsale, protractarea capului, cu accentuarea lordozei cervicale. Mișcările coloanei vertebrale sunt limitate în plan frontal, sagital și vertical (rotația). Implicațiile inflamatorii la nivelul articulațiilor sacroiliace și articulațiilor vertebrale evoluează spre anchiloză acestora [1, 22, 46]. Unii autori atribuie instalării anchilozei articulațiilor sacroiliace 15-20 de ani de evoluție.

O evoluție severă a SA se caracterizează printr-un număr mare de sindesmofite, instalarea mai timpurie a anchilozei cu implicarea mai multor regiuni ale coloanei vertebrale (coloană de bambus) [108, 142, 169]. De asemenea, a fost stabilită prezența fracturilor vertebrale – 14% din cazuri la o durată a maladiei de peste 42 de ani [90]. Au fost determinate, conform literaturii de specialitate, unele particularități de evoluție a SA la femei. Astfel, pentru sexul feminin este caracteristică o evoluție mai lentă a procesului inflamator în articulații și în coloana vertebrală. Mai rar are loc deformarea coloanei. Mai frecvent sunt afectate articulațiile periferice, atât în perioada de debut, cât și de stare a maladiei. Într-o pondere mai înaltă la femei

a fost raportată afectarea regiunii cervicale a coloanei vertebrale și inflamația simfizei [183]. Totodată, conform studiului efectuat de Braun și coaut., evaluarea statusului funcțional al pacienților cu SA nu a prezentat diferențe în funcție de sex [22, 59]. Debutul SA de tip periferic, conform datelor literaturii de specialitate, se întâlnește în 15-30% din cazuri. Artrita periferică în SA constă în hiperplazia sinovialei, infiltrare limfoidă și formare de panus, fiind absente vilozitățile sinoviale excesive, depozitele de fibrină și aglomerările de plasmocite. Sunt frecvente în SA eroziunile cartilajinoase centrale, datorate proliferării țesutului de granulație subcondral [135]. Afectarea articulațiilor periferice și a entezelor în cadrul SA poate fi o manifestare temporară și poate dispărea odată cu evoluția bolii. Afectarea bilaterală a articulațiilor coxofemorale și humerale caracterizează debutul timpuriu al bolii [26, 103]. Afectarea timpurie a articulațiilor coxofemorale, după părerea unor savanți, reprezintă un factor de pronostic sever, din cauza evoluției relativ rapide spre anchiloză și invalidizare [46, 102].

Caz clinic

Pacienta C., 21 de ani, s-a adresat cu dureri de spate inflamatorii, dureri în articulații coxofemorale. Diagnosticul de trimitere de Spondiloartrită seronegativă, HLA-B27 pozitiv, cu afectarea articulațiilor coxofemorale bilateral, coxită. Din anamneză se știe că este bolnavă de la vârsta de 18 ani, debut cu durere inflamatorie a ritmului în coloana toracică și lombosacrală, durere în articulațiile șoldului. Din primele luni de boală, există o creștere persistentă a CRP – până la 220 mg/l, VSH – până la 80 mm/h. A administrat diclofenac 150 mg/zi fără efectul scontat, meloxicam 15 mg/zi fără efectul scontat. A fost inclusă în prezentul studiu în 2013, la vârsta de 19 ani, acuzând durere în ritmul inflamator la nivelul coloanei cervicale, toracale, lombosacrale, rigiditate matinală la nivelul coloanei vertebrale până la 2 ore. La examinare: pielea și membranele mucoase vizibile erau curate, în organe și sisteme – fără particularități, durere la palparea trohanterelor mari de pe ambele părți, artrita articulației temporomandibulare drepte, rotația capului în ambele direcții la 70°, distanța "tragus" - perete – 11 cm, excursie toracică – 6 cm, test Schober modificat – 4 cm, distanța între glezne – 98 cm, BASDAI – 7, ASDAS PCR – 4.5, BASFI – 5.3. A fost efectuată Radiografia articulațiilor sacroiliace și RMN a articulațiilor sacroiliace, care au relevat sacroileita bilaterală cronică.



Analiza sângelui a arătat o creștere a parametrilor de fază acută ai inflamației – VSH 55 mm/h, PCR 152 mg /l. La momentul includerii în studii în modurile T1 și STIR (sacroileita cronică bilaterală). Conform criteriilor ASAS, în 2009 pacienta a fost diagnosticată cu spondiloartrită axială non-radiologică, HLA-B27 pozitiv, activitate 96 ridicată (BASDAI – 7) , ASDAS – CRP 4.5), cu manifestări extra-axiale (artrită). Având în vedere activitatea ridicată a bolii și ineficiența terapiei efectuate anterior, pacientei i s-a recomandat tratamentul combinat (metotrexat 15 mg săptămânal), AINS (diclofenac 100 mg/zi) în mod regulat. După 1 an de observație în timpul examinării pacienta a continuat să acuze durere de tip inflamator și limitarea mobilității în toate regiunile coloanei vertebrale (excursie respiratorie – 3 cm, test Schober modificat – 2,5 cm, BASDAI – 8,8, ASDAS CRP – 4,5, BASFI – 7.

Conform rezultatelor radiografiei oaselor pelvine – sacroileită bilaterală (pe dreapta – gradul III, pe stânga – gradul III) (Figura 3.6), șold BASRI pe stânga – gradul I, pe dreapta – gradul I; conform RMN a articulațiilor sacroiliace – SI cronică bilaterală (Figura 3.7); VSH crescut până la 120 mm/h, CRP până la 147 mg/l.

Diagnosticul a fost revizuit în „spondiloartrită anchilozantă, HLA-B27 pozitiv, stadiu avansat, activitate ridicată (BASDAI – 8.8, ASDAS CRP – 4.5)”.

Pacient P., 28 de ani. Din anamneză se consideră bolnav de la vârsta de 26 de ani. Debutul bolii – cu durere de ritm inflamator în coloana lombosacrală, ulterior – îmbinarea durerii în articulațiile coxofemorale. A administrat în mod independent meloxicam 15 mg/zi. În termen de 6 luni cu efect pozitiv, apoi efectul medicamentului a fost pierdut. Inclus în studiu în 2013 la vârsta de 26 de ani cu acuze de durere ritm inflamator la nivelul coloanei lombare. La examinare: piele, membranele mucoase vizibile erau curate, nu existau modificări în organe și sisteme, nu

exista artrită periferică și entezită, rotația capului cu 70° în ambele direcții, distanța "tragus" - perete - 10 cm, excursie respiratorie – 3 cm, Test Schober – 5 cm, distanța între glezne – 110 cm, BASDAI – 4,5; ASDAS SRB – 1.4; BASFI – 1.4. Inițial, conform radiografiei oaselor pelvine, SI bilateral (în stânga – st. II; dreapta – st. II); conform RMN – SI bilateral (Scor LEEDS – 7 puncte), SI cronică – stânga; în testele de sânge VSH – 6 mm / h, CRP – 3,4 mg / l.

A fost stabilit diagnosticul de Spondiloartrită anchilozantă, HLA-B27 pozitiv, activitate înaltă, s-a recomandat tratamentul cu AINS (etoricoxib 90 mg/zi), metotrexat 15 mg intramuscular săptămânal. După 1 an de observație, indicii obiectivi vertebrali erau normali, BASDAI – 0,6; ASDAS SRB – 1.2; BASFI – 0,3. Conform datelor examinării instrumentale: raze X ale oaselor pelvine – SI bilateral (stânga – st. II; dreapta – st. II); conform RMN (Figura 3.8), nu existau semne de SI acută, dar existau semne ale unei SI bilaterale cronice; VSH – 10 mm/h; CRP – 5,0 mg/l. Diagnosticul a fost același, activitatea bolii a fost minimală. Pacientul a continuat să administreze AINS (etoricoxib 90 mg/zi) și metotrexat 15 mg săptămânal. După 2 ani, la examinare, rotația capului din dreapta a fost de 60°, restul coloanei vertebrale a fost fără limitare a mobilității, BASDAI – 1.2; ASDAS SRB – 1.1; BASFI – 0,1. Conform radiografiei articulațiilor sacroiliace, progresia SI nu a fost detectată – SI bilaterală (stânga – st. II; dreapta – st. II), nu existau încă semne de SI acută, dar erau semne de SI bilaterală cronică; VSH – 4,0 mm/h, CRP – 5,0 mg/l.

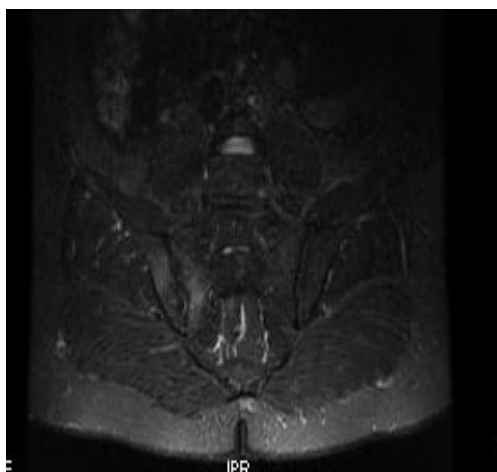


Fig. 3.8. RMN a articulațiilor sacroiliace (sacroileita bilaterală cronică)

Astfel, în al doilea an de urmărire, diagnosticul pacientului este același, SI nu a progresat, activitatea a fost minimă și s-a recomandat continuarea tratamentului cu etoricoxib 90 mg / zi și metotrexat 15 mg săptămânal, regulat, sub supravegherea unui reumatolog. Exemplul doi este un bărbat cu SA care, spre deosebire de prima pacientă, avea o evoluție mai progresivă, afectare mai

severă a coloanei vertebrale, cu un grad mai avansat al sacroileitei și un răspuns mai greu la tratament.

Concluzii la capitolul 3

Cercetarea clinică și paraclinică a evoluției SA în dependență de gender s-a efectuat în cadrul al 2 loturi: 50 de bărbați și 50 de femei.

Evoluția SA la femei este în conexiune cu anamneza obstetrică, iar afectarea izolată a coloanei vertebrale a dominat la debutul bolii (54%), afectarea izolată a articulațiilor coxofemorale fiind la o rată dedublată față de bărbați. Durata stabilirii diagnosticului de spondiloartrită anchilozantă a fost dublu mai mare la femei: 6,5 vs 3,1 ani. Afectarea coloanei vertebrale la nivel lombar, toracic și cervical a fost similară la femei și bărbați, iar afectarea combinată a articulațiilor membrelor superioare și inferioare mai des s-a atestat la femei, analogic ca și afectarea articulațiilor sterno-costale, sterno-claviculare, precum și afectarea articulațiilor mici și medii ale membrelor superioare.

Deși durata la SA la femei este mai mare, examenul radiologic a decelat predominarea la femei a sacroileitei de grad II, iar la bărbați – gradul III, fapt ce indică asupra unui proces inflamator temperat în articulațiile ileosacrale. La nivelul cervical anchiloză cervicală a fost inerentă femeilor. Rezonanța nucleară aplicată la 25 de pacienți a stabilit în dinamica de 2 ani o progresare a sacroileitei la majoritatea din aceștia, în special cu forma cronică la momentul examenului RMN. Privind afecțiunile viscerale (extra-articulare) este de menționat rata mai mare la femei a afecțiunilor sistemului nervos periferic (50 vs 12%).

Estimarea răspunsului inflamator sistemic prin determinarea citokinelor proinflamatoare principale a evidențiat niveluri circulante semnificativ majorate atât la bărbați, cât și femei. Totuși, la femei conținutul seric al IL-1, IL-6, IL-17, TNF- α și MCP-1 este semnificativ depreciat față de markerii din lotul bărbaților, fapt ce se corelează cu aranjamentele clinice și radiologice care indică asupra unei inflamației mai puțin accentuate la femei, asociată și de un conținutul sangvin redus al limfocitelor cu fenotip inflamator, Th1, cu 20,83%. Răspunsul imun umoral a excelat prin elevarea nivelului seric al IgM față de markerul iminent persoanelor sănătoase în ambele loturi, la femei această imunoglobulină fiind semnificativ superioară.

Prezența antigenului HLA-B27 a fost depistată la o rată mai mică la femei: 86 vs 94%. Remarcabil că prezența HLA-B27 s-a impus printr-o evoluția clinică și paraclinică mai severă atât la bărbați, cât și femei.

Pentru aprecierea calității vieții pacienților cu SA s-a utilizat chestionarul SF-36 format din 36 de puncte și completat de fiecare pacient din studiu, care derivă din chestionarului

Medical Outcome Study ce cuprinde 245 de puncte. Opt parametri au fost determinați: funcționalitatea fizică, rolul funcționalității fizice, durerea somatică, sănătatea generală, vitalitatea, funcționalitatea socială, rolul funcționalității emoționale și sănătatea mentală. Funcționalitatea fizică a avut la femei un punctaj semnificativ mai mare comparativ cu bărbații, acest indiciu, demonstrând o corelare robustă ($r=+0,81$) cu capacitatea de muncă. De asemenea la femei a fost semnificativ mai mare punctajul sănătății generale, care s-a corelat indirect cu parametrul durerii somatice, acesta fiind semnificativ depreciat versus indicele la bărbați.

Așadar, rezultatele obținute aduc la apel următoarele particularități ale SA la femei:

1. Durata stabilirii diagnosticului este de peste 2 ori mai mare comparativ cu perioada proprie lotului bărbaților: 6,5 vs 3 ani.
2. Anamneza obstetrică a fost cel mai frecvent factor de risc stabilit.
3. Afectarea izolată a coloanei vertebrale a fost la femei semnalmentul clinic decelat în 54% de cazuri în debutul maladiei.
4. Afectarea combinată a articulațiilor membrelor superioare și inferioare, a articulațiilor sterno-costale, sterno-claviculare, precum și a articulațiilor mici și medii ale membrelor superioare s-a constata mai frecvent la femei.
5. La femei în examenul radiologic a predominat stadiul II al sacroileitei, iar la bărbați – stadiul III. La femei rata cazurilor de sacroileită de stadiul I și II este semnificativ mai mare la femei, iar la bărbați – stadiul III și IV. Acest fapt indică asupra unui proces inflamator mai temperat la femei.
6. Estimarea nivelurilor circulante ale citokinelor pro-inflamatoare confirmă ipoteza unui proces inflamator mai atenuat la femeile cu SA, dat fiind conținutul seric al mediatorilor principali (IL-1, IL-6, IL-17, TNF- α și MCP-1) semnificativ depreciat față de lotul bărbaților. În plus, celulele cu fenotip pro-inflamator, limfocitele Th1, este redus cu peste 20%.
7. Prezența antigenului HLA-B27 a fost mai frecvent întâlnită al femei: 86 vs 94%.
8. Privind afecțiunile extra-articulare la femei a fost semnificativ majorată rata afecțiunilor sistemului nervos periferic: 50 vs 12%.
9. Calitatea vieții apreciată prin chestionarul SF-36 completat de fiecare pacient a evidențiat la femei un punctaj semnificativ mai mare privind funcționalitatea fizică și sănătatea generală, indici care s-au corelat indirect cu parametrul durerii somatice, acesta la femei fiind semnificativ subiacent valorii proprii bărbaților.

DISCUȚIA REZULTATELOR OBȚINUTE

Spondiloartrita anchilozantă (SA) este o formă a artritei cronice care afectează predilect coloana vertebrală cu debutul din zona lombară, dar sunt inerente și afecțiunile articulațiilor periferice, entezitele, precum și manifestările patologice la nivelul diferitor organe, cum ar fi cordul, pielea, ochii, pulmonul, rinichii.

Fiziopatologia SA are și la ora actuală multe lacune, fapt ce limitează elaborarea unui algoritm de diagnostic precoce, precum și a unei strategii de tratament patogenetic. De menționat importanța factorului genetic, care se impune, ca și în bolile reumatice autoimune, prin expresia majorată a antigenului HLA-B27 ce angrenează în reacția de răspuns celulele CD8 și celulele killer, rezultantă în răspuns inflamator. Pe fundalul genetic periclitat mai mulți factori pot provoca ușor răspunsul inflamator, cum ar fi leziunile mecanice, infecțiile bacteriene și virale, tulburarea bioticii intestinale, care va declanșa procesul de leziune asociat cu simptomul algic ce perpetuează prin impactul autoimun [174].

În ultimii ani, SA este studiată nu doar datorită importanței medicale și sociale, dar și din motivul posibilităților noi apărute în elucidarea cauzelor, influenței vârstei, sexului și factorilor genetici asupra evoluției bolii. Peptidul patogen al virusului influenței, de exemplu, este legat de antigenul HLA-B27 de pe celulele aparatului osos și prezentat limfocitelor T CD8 (citotoxice), fapt ce rezultă în eliberarea citokinelor proinflamatoare (imprimus TNF- α , IL-17) și, respectiv, în declanșarea răspunsului inflamator. De menționat în acest context și rolul aminopeptidazelor, în special, al ERAP1 (Endoplasmic reticulum aminopeptidase), care scindează peptidele antigenice (inclusiv peptidul viral) și facilitează sechestrarea lui de către HLA-B27 și declanșarea răspunsului inflamator [175]. În literatura de specialitate se notează și rolul HLA-B51, HLA-A29 privind evoluția SA [176].

Având în vedere părerea generală despre incidența rară a SA la femei, studiul particularităților acestei patologii la persoanele de sex feminin este unul de actualitate. Pentru realizarea acestui studiu s-a constituit un lot de 100 de pacienți, dintre care jumătate au fost femei, selectați cu strictețe, conform criteriilor de diagnostic.

Pornind de la obiectivele studiului, pe baza unei analize minuțioase, am reușit să stabilim unele particularități ale SA la femei. Loturile au fost comparate după criteriile debutului bolii și după vârsta la momentul examinării. În literatura de specialitate există date despre faptul că debutul bolii este mai tardiv la femei decât la bărbați, iar rata diminuată a prezenței HLA-B27 se corelează și cu o expresie axială clinică mai atenuată [177]. Sunt în discuție și inerențele de gender endocrine și imunologice care pot influența diferențele în evoluțiile bolii la femei față de bărbați, cum ar fi mobilitatea spinală și scorul radiologic

(BASRI) mai mare la bărbați, în timp ce activitatea bolii (BASDAI), asociată cu afectarea predilectă a articulațiilor periferice, dactilite și entezie, este mai mare la femei, la care scorul calității vieții (ASQoL) a fost mai înalt [178].

Unii autori susțin că debutul bolii la femei este în strânsă legătură cu sarcina și nașterea. Conform observațiilor noastre, la 20% din paciente graviditatea, nașterea sau avortul precedau boala. În unele publicații se menționează că la 21% din 939 de paciente cu spondilopatii, supuse studiului, debutul SA a fost asociat cu anamneza obstetricală, fie cu starea de sarcină (la 8% din paciente), fie cu perioada postnatală (la aproximativ 6 luni după naștere) la 13% din paciente [178]. Datele obținute în cadrul studiului nostru confirmă datele din literatura de specialitate.

Unii autori presupun că anume sarcina ar putea fi unul dintre factorii declanșatori pentru SA, or, aceasta mai des debutează în timpul sarcinii și semnele clinice se asociază cu o artrită periferică [179]. Astfel, datele prezentului studiu și cele incluse în lucrările altor autori ne permit să considerăm gestația și nașterea ca factori de risc pentru SA.

Este important și faptul că acutizările SA la 50-60% dintre paciente au loc la 4-12 luni după naștere [180]. Se relatează impactul supraponderalității postgestaționale asupra răspunsului inflamator, care susține evoluția SA [181]. Hipertrofia adipocitelor se impune prin eliberarea accentuată a adipokinelor proinflamatorii (e.g. leptina, rezistina), care stimulează expresia interleukinelor proinflamatorii și a TNF- α . Remarcabil este și fenomenul de reducere la femei a eficienței tratamentului anticitokinic realizat prin inhibitorii TNF- α [182].

Debutul maladiei la bărbați și femei se anunță într-o manieră comparabilă, doar că diagnosticul SA la femei este mai întârziat cu circa 3 ani, posibil din cauza afectării predilecte a articulațiilor periferice.

O meta-analiză recentă a rezultatelor obținute în cadrul a 42 de trialuri clinice care au înrolat 23883 de pacienți cu SA a relevat faptul că diagnosticul la bărbați este întârziat cu circa 6,5 ani, iar la femei – cu 8,8 ani [183]. T. Rusman și coaut. (2018) menționează în acest context că femeile sunt mai frecvent diagnosticate eronat cu fibromialgie [180].

Printre simptomele de debut ale SA la femei se numără afectarea coloanei vertebrale, în special, dureri în regiunea lombară și sacrală, acestea fiind prezente la 50% dintre paciente.

Spre deosebire de bărbați, artrita periferică în calitate de simptom primar a fost prezentă mai frecvent la femei (32% și 17% la bărbați).

Afectarea articulațiilor coxofemorale nu a fost caracteristică persoanelor de sex feminin în debutul bolii (40% la femei și 8% la bărbați). Datele noastre coincid cu rezultatele obținute de Mathew et al., care au menționat că, în debutul SA, afectarea coloanei vertebrale la femei este mai rar întâlnită decât la bărbați, iar implicarea articulațiilor coxofemorale nu a fost evidențiată la nicio femeie cu SA.

Afectările extraarticulare în debutul bolii au fost rare atât la bărbați, cât și la femei.

Studierea SA în stadiul manifest al bolii a demonstrat că, la această etapă a bolii, anumite particularități sunt caracteristice mai ales pentru femei. În primul rând, la femei de două ori mai des erau implicate în proces articulațiile sterno-claviculare (46% la femei comparativ cu 20% la bărbați). Această regularitate a fost observată și de alți cercetători.

Frecvența artritei periferice în SA, conform datelor literaturii de specialitate, este între 23-87% la femei și 17-75% la bărbați. De exemplu, în studiul efectuat de Gran and Skomsvoll (1997), frecvența afectării periferice la bărbați a alcătuit 39%, iar la femei 44%. Această rată a fost cu mult mai mare la alți cercetători – 75% și 80% (Jimenez-Balderes et al., 1993). Rezultatele studiului nostru au scos în evidență o prevalare a artritelor periferice la femeile cu SA (58%) față de 46% la bărbați, în special, pe seama afectării asociate a articulațiilor membrelor superioare și inferioare. În același timp, artritele exclusive ale membrelor inferioare au fost mai puțin caracteristice pentru femei (28% din cazuri, iar la bărbați – 32%). Aceste date coincid cu datele incluse în rezultatele altor autori.

Cercetarea noastră a confirmat părerile autorilor privitoare la progresul mai lent al afecțiunii la femei. În primul rând, aceasta se referă la o afectare mai puțin gravă a articulațiilor sacroiliace. La femei era prezentă sacroileita în stadiul II (48% și 34% la bărbați) și se menținea o perioadă îndelungată. La bărbați, la o durată a bolii asemănătoare, era prezent preponderent stadiul III al sacroileitei, constituind 46,0%, iar la femei 28,0%. Procentul pacienților cu stadiul IV al sacroileitei în rândul femeilor a fost relativ mic și coincide cu rezultatele obținute de Gran et Stensen (2008).

Datorită progresiei mai lente a procesului la femei, mobilitatea coloanei vertebrale era mai bună, iar dereglările marcate ale ținutei erau rare (38% comparativ cu 46% la bărbați). Astfel, concluzia la care am ajuns coincide cu a altor autori (Лебедева О.Г., 2003). Sindesmofitele erau mai dese la bărbați (46%) decât la femei (14%), iar formarea lor începea la etapele precoce ale bolii.

Artritele și anchilozele în articulațiile intervertebrale au fost prezente în 20% din cazuri la femei și în 6% din cazuri la bărbați. Aceste date coincid cu studiile efectuate de Tyson et al. (1953), care au înregistrat modificări la nivelul regiunii cervicale la 26% din femeile cu SA. Conform altor date, frecvența afectării regiunii cervicale a coloanei vertebrale la femei atinge 68%. Aceste diferențe sunt explicate prin faptul că femeile cu SA, cu debut al bolii în adolescență, au fost puține, iar implicarea în proces a regiunii cervicale a coloanei vertebrale este caracteristică mai ales pentru femeile tinere cu SA, fapt relatat și de unii autori.

Încă o problemă importantă în SA este afectarea articulațiilor coxofemorale. În literatura de specialitate nu există un punct de vedere comun cu privire la coxită: unii autori dau o frecvență foarte înaltă la bărbați, unii, la femei, iar alții susțin că această patologie are aceeași frecvență la reprezentanții ambelor sexe. Rezultatele cercetării noastre au evidențiat că modificări radiologice în articulațiile coxofemorale au fost prezente în 10% din cazuri la femei și 8% din cazuri la bărbați cu SA. Date asemănătoare privind frecvența coxitei aduc Hart et Robinson (1959). Totodată, unii autori consideră că articulațiile coxofemorale nu sunt afectate în SA (Gran et Skomsvoll, 2007). După cum am relatat mai sus, coxita nu este o patologie frecventă la pacienții incluși în lotul nostru de studiu și nu depinde de sexul acestora. Unii autori susțin că afectarea articulațiilor coxofemorale în SA este caracteristică adolescenței.

Simptomul „trestiei de bambus” nu a fost depistat nici la femei, nici la bărbați. Acest fapt este, probabil, legat de durata mică de observație asupra pacienților. În literatura de specialitate acest simptom este prezent la 7% din femei cu o durată a bolii mai mare de 18 ani. Menționăm că în studiile din ultimii ani simptomul „trestiei de bambus” este întâlnit foarte rar, probabil, datorită metodelor contemporane de diagnostic și inițierii tratamentului patogenetic precoce.

În lucrările publicate de către Gran et Stensen (2008) se susține ideea că diferențele în gravitatea și frecvența semnelor clinice în parte la bărbați și femei în SA se datorează nu doar influenței hormonilor sexuali, ci și factorilor mediului, iar datele noastre corespund acestor afirmații.

Analiza vârstei la data debutului SA a demonstrat influența acestui indice asupra unor manifestări ale SA la subiecții de ambele sexe cu vârsta mai mică de 30 de ani. În ceea ce privește pacienții la care debutul bolii s-a produs după vârsta de 30 de ani, aici au fost scoase în evidență date importante. A fost confirmat diagnosticul întârziat al SA la femei. Timpul până la stabilirea exactă a diagnosticului a constituit 6 ani la femei și 2 ani la bărbați.

Stabilirea întârziată a diagnosticului poate fi explicată prin faptul că majoritatea medicilor nu cunosc simptomele de bază ale SA și, în consecință, deseori confundă SA cu modificările degenerative ale coloanei, în cazul formei centrale, sau cu artrita reumatoidă, în cazul prezenței artritei periferice, în special, la femei, despre care se crede eronat că nu sunt afectate de SA.

Studiile privind afectarea extraarticulară menționează că una din cele mai frecvente manifestări ale SA este uveita, care poate atinge o rată de până la 33% [194, 195].

În studiul nostru afectarea oculară nu a fost constatată la niciuna dintre paciente. Doar la 2 bărbați cu SA a fost depistată simptomatologia episcleritei.

Aspectele fiziopatologice ale uveitei la pacienții cu SA se reduc la afectarea patternului imun al sistemului ocular și la prezența limfocitelor T circulante reactive către antigenele oculare, cum ar fi aritina. Prezența unui nivel circulant mai înalt al antistreptolizinei O la pacienții cu SA și uveită, comparativ cu evoluția SA în forme necomplicate, sugerează rolul patogenetic al infecției cu streptococul β -hemolitic. Mimicria moleculară între proteinele M streptococice și proteinele țesutului gazdă, cum ar fi antigenul S retinal, poate stimula proliferarea și activarea rapidă a limfocitelor care sunt capabile să recunoască antigenele retinei și să declanșeze leziunile oculare. În plan conceptual, este important faptul că rata uveitei se corelează cu numărul de articulații periferice afectate în SA și cu indicele activității maladiei. Legătura patogenetică între gena HLA-B27 și riscul uveitei la pacienții cu SA este recunoscută. La pacienții cu uveită expresia HLA-B27 se confirmă în 50% din cazuri [195].

Afecțiunea cardiacă la pacienții cu SA variază, conform datelor literaturii de specialitate, în limitele a 2-10% [192]. Cele mai frecvente patterne sunt aortita, insuficiența aortică, pericardita, insuficiența ventriculară de stânga, bloc atrioventricular (mai rar se atestă insuficiența mitrală). Implicarea sistemului cardiovascular se documentează mai frecvent la pacienții cu forma articulară periferică a SA, precum și în cazul unei evoluții îndelungate a maladiei. Disecția aortică este identificată de două ori mai frecvent la bărbați și la pacienții cu SA de ambele sexe cu vârsta cuprinsă între 50 și 70 de ani. Hipertensiunea arterială este, de asemenea, mai frecvent decelată la bărbații cu SA, aceasta fiind una din cauzele importante ale dezvoltării insuficienței cardiace. Afectarea sistemului coronarian la pacienții cu SA se manifestă prin reducerea rezervei funcționale coronariene, care s-a corelat negativ cu nivelurile circulante ale PCR și TNF- α . Mai mult decât atât, rata infarctului miocardic acut la pacienții cu SA este de 3-4 ori mai mare decât în populația generală, fapt ce se asociază cu creșterea ratei dislipidemiei și sindromului de rezistență la insulină. Prin urmare, atât mediatorii inflamației, cât și dislipidemia și rezistența la insulină sunt factori de declanșare și/sau de exacerbare a aterosclerozei. Rezultatele unei meta-analize efectuate de S. Matheiu și coaut. (2018) pe baza datelor obținute în 18 studii clinice, realizate în perioada 2004-2017, arată în medie un risc relativ (odd ratio) al infarctului miocardic acut și al accidentului vascular cerebral la pacienții cu SA cuprins între 1,41-1,52, datorat inflamației sistemice și activității înalte a maladiei [193].

În cadrul studiului de față, afectarea persoanelor, în special sub formă de aderențe pleuropulmonare, a fost înregistrată doar la femei. În general, în SA rata afecțiunilor pulmonare dezvoltate preponderent sub aspectul patternului restrictiv se notează la cote de până la 16% [191]. De menționat că, pe o perioadă destul de lungă, implicarea patologică a sistemului pulmonar este asimptomatică la pacienții cu SA, în special, în formele periferice. Afectarea

coloanei vertebrale în SA este mai frecvent asociată cu evoluția deranjamentelor pulmonare.

Pacienții cu SA, incluși în lotul nostru de studiu, nu au prezentat afectări renale. Conform datelor din literatura de specialitate, amiloidoza secundară renală este considerată drept o formă specifică de afectare a sistemului excretor și se asociază cu dezvoltarea sindromului nefrotic. De remarcat faptul că markerii inflamației sunt predictorii principali ai amiloidozei renale (VSH, TNF- α , IL-6), ceea ce demonstrează rolul mediatorilor inflamației sustenabile în SA în activarea sintezei hepatice și extrahepatice de amiloid. Y. Wu și coaut. (2018) susțin ipoteza legăturii afecțiunilor renale cu inflamația sistemică la pacienții cu SA prin evidențele ce demarcă elevarea mai concludentă a nivelului circulant al CIC, IgA și markerilor proinflamatori. În studiul efectuat de acești autori, rata afecțiunilor renale în lotul de 926 de pacienți cu SA a fost de circa 23%, iar femeile au demonstrat un risc mai mare privind hematuria. W. Ye și coaut. (2019) au stabilit că hipertensiunea arterială este un factor de risc al afecțiunilor renale în SA atât la bărbați, cât și la femei, iar hiperuricemia – un factor de risc la bărbați [188, 189, 190].

Există numeroase date despre manifestări neurologice în SA. În cadrul studiului nostru a fost constatată polineuropatia la 38% dintre femei și la 3% dintre bărbați cu SA, totodată, nu au fost semnalate dereglări neurologice severe. În general, menționăm că afectarea extraarticulară la pacienții cu SA incluși în lotul de studiu se întâlnește rar. Conform datelor din literatura de specialitate, asocierile neuropatice periferice la pacienții cu SA au o incidență mai mică în comparație cu cele oculare și cardiace și, de regulă, se manifestă la o fază tardivă de evoluție a spondiloartritei anchilozante [187]. Afectarea nervului periferic ca o formă extra-articulară a SA este legată, în plan fiziopatologic, de activarea stresului oxidativ și creșterea inflamației sistemice.

Teste de laborator specifice pentru depistarea procesului inflamator în SA nu există. De obicei, în practica clinică se orientează asupra VSH și PCR. Este, de asemenea, abordată strategia multi-marker în aprecierea răspunsului inflamator la pacienții cu SA, iar panoul propus este completat cu TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 și IL-22, acesta din urmă fiind un predictor al capacității de osteoproliferare, fenomen iminent fazei tardive de evoluție a SA. În ultimii ani, cercetătorii subliniază importanța dozării IgA și CIC pentru aprecierea activității procesului patologic. Totuși, nu este clar în ce fel influențează acești indicatori modificările din scheletul axial și din articulațiile periferice și în ce măsură corelează cu modificările clinice. Având în vedere că aceste metode sunt relativ accesibile, am efectuat analiza indicilor respectivi în SA la femei și am comparat-o cu aceeași analiză la bărbați.

În studiul nostru, nivelul circulant la PCR a fost mai redus la femei. Această stare de lucruri a fost confirmată și într-un alt studiu, care a înregistrat valori mai reduse ale conținutului

seric al IL-17 și TNF- α la femei [180]. Se presupune că nivelul înalt al estrogenilor, care au efect antiinflamator, ar fi una din explicațiile plauzibile ale reacției inflamatoare mai atenuate la femeile cu SA.

La femeile cu SA valorile hemoglobinei au fost puțin mai joase decât la bărbați, dar rezultatele nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. În ceea ce privește CIC, atât în forma centrală, cât și în cea periferică, valoarea acestui indice a fost mai înaltă la bărbați decât la femei. De remarcat faptul că, indiferent de sexul pacienților, nivelul circulant al CIC este mai înalt la pacienții cu pattern central al SA comparativ cu manifestările periferice ale afecțiunii [184].

IgA a avut o tendință crescută la bărbați, dar la analiza indicelui în dependență de forma SA s-a constatat o creștere considerabilă a acestuia în forma periferică la femei. La pacienții cercetați în lotul nostru de studiu s-a constatat creșterea nivelurilor circulante ale IgM, ceea ce necesită o analiză specială. Există dovezi potrivit cărora nivelul seric al IgA corelează negativ cu indicele de activitate a bolii (BASDAI și ASDAS) la pacienții cu SA și artrită reactivă [185]. Pe de altă parte, nivelul seric al IgA este într-un raport direct cu nivelul circulant al PCR și alți markeri ai inflamației.

Rezistența sporită a femeilor la diferite infecții bacteriene poate fi explicată prin posibila hiperactivitate umorală a organismului femeilor. Cantitatea de imunoglobuline, în special IgM, în serul femeilor sănătoase este, de obicei, mai mare decât la bărbați. Datele despre un conținut mai mare al IgM la femeile tinere, de vârstă fertilă, comparativ cu femeile în menopauză, presupun faptul că aceste modificări sunt legate de hormonii sexuali. În acest caz, s-ar putea găsi explicația nivelului mărit al IgM. Diferențele în datele obținute ar putea să scoată în evidență particularitățile procesului inflamator la persoanele de diferite sexe.

Conform studiului efectuat inițial, 10 pacienți nu au avut modificări ale RMN-ului articulațiilor sacroiliace. După 2 ani, 6 pacienți nu au înregistrat schimbări în articulațiile sacroiliace conform datelor RMN și la 4 pacienți s-a dezvoltat sacroileita cronică, pe când, conform datelor literaturii privind rezultatele RMN, edemul osos este observat la 50-80% dintre pacienții cu SA în medie cu trei leziuni inflamatorii. Leziunile structurale sunt definite ca rupturi corticale vizibile pe două planuri de secțiuni diferite.

Totodată, studiile recente arată că un grad mic al edemului osos poate fi observat la subiecții sănătoși sau la cei cu o lombalgie cronică, în 30% din cazuri. Sinovita, entezita și inflamația capsuloligamentară, fixate izolat, nu au valoare diagnostică suficientă, dar pot confirma diagnosticul de sacroileită. Astfel, asocierea edemului osos și eroziunilor are o specificitate de 94% și o sensibilitate de 75% în diagnosticul sacroileitei [83].

Astfel, conchidem că RMN permite incontestabil ameliorarea diagnosticului în SA, prin vizualizarea localizării inflamației. Pe lângă interesul în diagnosticul și evoluția bolii, nu trebuie neglijat rolul fiziopatologic. Progresele realizate în ultimii ani privind înțelegerea modalităților evolutive și dezmembrarea elementelor maladiei sunt datorate în mare parte RMN, după cum arată ipotezele recente privind decuplajul inflamație/osificație [62].

Totodată, numeroase întrebări rămân neelucidate, în special, privitoare la specificitatea și sensibilitatea noilor criterii ASAS și, în particular, la sacroileita RMN. Utilizarea acestor criterii la pacienții suspecți cu SA în debut se bazează, mai ales, pe prezența sacroileitei la RMN, dar, conform ultimelor date, acest criteriu nu este suficient de unul singur, în special, la pacienții HLA-B27 negativi sau la cei cu lombalgie cronică. De aici reiese că un diagnostic mai precis se bazează pe edemul subcondral, celelalte leziuni inflamatorii (edemul subligamentar, entezitele, capsulitele și sinovitele) și structurale (inflamația grăsoasă) pot doar în combinație să contribuie la diagnosticul de SA.

Evaluarea RMN a articulațiilor sacroiliace a adus o contribuție deosebită la înțelegerea evoluției bolii, diagnosticarea precoce și a fost utilizată ca criteriu obiectiv pentru stabilirea diagnosticului clinic. Aceeași tendință se menține și în studiile științifice care analizează rolul RMN în diagnosticul precoce al SpA, ale cărui rezultate au arătat că este posibil să se detecteze semne timpurii de inflamație cu 3-7 ani înainte de constatarea modificărilor fiabile ale radiografiei. Astfel, s-a dovedit posibilitatea diagnosticării precoce a SA [104]. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că relația dintre inflamația țesutului osos și progresia deteriorării sale structurale în SpA axială nu este deocamdată complet clară. În prezent, există mai mulți susținători ai teoriei, conform căreia se presupune o anumită succesiune de procese patologice în SI care determină evoluția axSpA. Inițial, inflamația apare în țesutul osos al articulațiilor sacroiliace, detectată prin RMN – SI activă/spondiloartrită, care la rândul său duce la eroziunea țesutului osos. Rezultatele studiilor histologice efectuate pe un model experimental de șoareci (spondiloartrita indusă de proteoglicani – PIS) au arătat, de asemenea, o anumită secvență de procese fiziopatologice la nivelul coloanei vertebrale: inflamația activă a țesutului osos trebuie mai întâi să scadă sau să se rezolve și apoi are loc procesul de osteoproliferare [128]. Conform studiilor efectuate de W. Maksymowych, un predictor al anchilozei în articulațiile sacroiliace la pacienții cu SA a fost identificat ca alterare adipoasă a țesutului osos în articulațiile sacroiliace sau sacroileita cronică conform datelor RMN [79], care este, de asemenea, un factor de risc pentru progresia modificărilor structurale sub formă de sindesmofite în alte părți ale coloanei vertebrale [78], aceeași asociere fiind evidențiată și în cadrul studiului nostru.

SA cel mai adesea debutează în deceniile al doilea sau al treilea de viață, cu o medie de

vârsta de 28,3 ani [2], ceea ce nu coincide cu rezultatele literaturii unde o concluzie comună a studiilor este aglomerarea semnificativă a cazurilor de debut în intervalul de vârstă 15-40 de ani. Debutul de tip central (70% de cazuri) se caracterizează prin durere lombară. Lombalgia ca primă manifestare a bolii se înregistrează în 80% din cazuri [142, 167] și este tipic inflamatoare, al cărei substrat este sacroileita, identificată pe baza criteriilor Calin și coaut. [12, 37, 67]. Conform datelor literaturii de specialitate, la acești pacienți redoarea matinală apare concomitent cu durerile articulare sau le precede. Durata redorii se prelungește, conform unor autori, până la trei ore, are o cronologie nocturnă și se ameliorează la mobilizare și exerciții fizice, afectând sever calitatea vieții. Redoarea matinală poate fi însoțită de limitarea mișcărilor la nivelul lombar al coloanei vertebrale. Unii autori atribuie instalării anchilozei articulațiilor sacroiliace 15-20 de ani de evoluție, fapt care nu a fost confirmat în studiul nostru, care a remarcat o progresie mai rapidă spre anchiloză, în special în grupul bărbaților, pe când la femei această tendință nu a fost observată. Astfel, pentru sexul feminin este caracteristică o evoluție mai lentă a procesului inflamator în articulații și în coloana vertebrală. Mai rar are loc deformarea coloanei. Rezultatele studiului nostru nu au coincis cu rezultatele studiului efectuat de Braun și coaut., care susține că evaluarea statusului funcțional al pacienților cu SA nu a prezentat diferențe în funcție de sex [22, 59]. Debutul SA de tip periferic, conform datelor literaturii de specialitate, se întâlnește în 15-30% din cazuri, ceea ce nu coincide cu rezultatele studiului nostru, care a înregistrat o afectare periferică mai înaltă. Artrita periferică în SA constă în hiperplazia sinovialei, infiltrare limfoidă și formare de panus, fiind absente vilozițiile sinoviale excesive, depozitele de fibrină și aglomerările de plasmocite. Sunt frecvente în SA eroziunile cartilajinoase centrale, datorate proliferării țesutului de granulație subcondral. Afectarea articulațiilor periferice și a entezelor în cadrul SA poate fi o manifestare temporară și poate dispărea odată cu evoluția bolii [35, 37, 93, 140, 174].

SA cel mai adesea debutează în deceniile al doilea sau al treilea de viață, cu o medie de vârstă de 28,3 ani [2]. O concluzie comună a studiilor este aglomerarea semnificativă a cazurilor de debut în intervalul de vârstă 15-40 de ani. Afectând adultul tânăr, SA, prin evoluția sa spre anchiloză, alterează considerabil calitatea vieții și nivelul socioeconomic, fapt confirmat și prin rezultatele studiului. Debutul de tip central (70% din cazuri) se caracterizează prin durere lombară. Lombalgia ca primă manifestare a bolii se înregistrează în 80% din cazuri [167] și este tipic inflamatorie, al cărei substrat este sacroileita, identificată pe baza criteriilor Calin și coaut. [12, 67]. Are debut insidios, sub vârsta de 40 de ani (tipic sub 20 de ani), durată de peste 3 luni, intensificare progresivă, asociere cu redoare matinală de peste 15 minute, ameliorare la mobilizare, iradiere caracteristică a durerii în fese de manieră basculantă [12, 178]. Unii autori

sistîn că sacroileita este o manifestare obligatorie a SA [1, 20, 66], ceea ce coincide cu rezultatele studiului nostru, unde sacroileita de diferit grad radiologic a fost constatată în 100 % din cazuri. Conform datelor literaturii de specialitate, la acești pacienți redoarea matinală apare concomitent cu durerile articulare sau le precede, fapt neconfirmat de rezultatele studiului nostru. Durata redorii se prelungește, conform unor autori, până la trei ore, are o cronologie nocturnă și se ameliorează la mobilizare și exerciții fizice. Unii autori atribuie instalării anchilozei articulațiilor sacroiliace 15-20 de ani de evoluție. O evoluție severă a SA se caracterizează printr-un număr mare de sindesmofite, instalarea mai timpurie a anchilozei cu implicarea mai multor regiuni ale coloanei vertebrale (coloană de bambus) [108, 169], ceea ce nu a coincis cu rezultatele studiului nostru, care a constatat sacroileita de gradul IV în proporție mai mică.

Studiile calității vieții evaluează efectele maladiei asupra activităților fizice, psihice și sociale ale pacienților, precum și eficacitatea tratamentului, cu determinarea ulterioară a necesităților pacientului de suport psihic, fizic și social pe durata îmbolnăvirii [54, 79, 119, 146]. Studiile demonstrează că SA este o maladie invalidantă, al cărei impact socioeconomic este reprezentat în special de prevalența relativ crescută, debutul la o vârstă tânără, în perioada cea mai productivă a vieții; o evoluție rapid progresivă spre anchiloză și invaliditate, ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienți, iar 80% dintre aceștia devin invalizi după 10 ani, ceea ce nu le permite autoîngrijirea. Acești pacienți au frecvent nevoie de însoțitor, iar speranța de viață a pacienților spondilitici este redusă cu 5-10 ani [93], fapt confirmat și de rezultatele evaluării stării de sănătate a pacienților studiului nostru. Concomitent a fost stabilită o corelație medie între activitatea fizică și starea emoțională a pacienților din lotul bărbaților ($r=0,50$; $p<0,05$), de asemenea, activitatea fizică a avut o corelație indirectă cu durerea somatică (BP). Totodată, s-a constatat că la pacientele cu SA activitatea fizică a corelat cu starea emoțională, cu limitarea activităților sociale și o corelație indirectă cu sănătatea mentală (scala MH). În ceea ce privește statutul clinic funcțional și activitatea maladiei, a fost stabilită o corelație medie pozitivă între activitatea fizică (PF) și testul Schober. De asemenea, dificultatea în efectuarea activității fizice a avut o corelație medie indirectă cu valorile indicilor BASFI, BASDAI, BASRI. Funcționalitatea fizică a avut o corelație indirectă cu VSH, cu proteina C reactivă și cu valorile CIC. În lotul bărbaților, însă, s-a constatat că dificultatea executării activităților fizice cotidiene a corelat indirect cu valorile testului degete-sol, care, de asemenea, a corelat direct cu testul Schober. O corelație medie indirectă, dar cu un coeficient de corelare mai mic comparativ cu lotul bărbaților, a fost între PF și valorile indicilor BASFI, BASDAI, BASRI, valorile proteinei C reactive și cu valorile CIC.

CONCLUZII GENERALE

1. În studiul nostru evoluția spondiloartritei anchilozante la femei excelează printr-o progresie mai lentă a afecțiunii coloanei vertebrale, cu o mobilitate mai bună în asociere cu o rată notabil mai mică a sindesmofitelor față de bărbați: 14 vs 46%. Manifestările extraarticulare, de asemenea, se întâlnesc mai rar la femei (24 vs 44 % la bărbați), acestea vizând predominant afectarea sistemului nervos, polineuropatia (38%) și aderențele pleuropulmonare (6%).
2. La femeile cu SA s-a decelat o reducere cu 40% a ratei cazurilor radiologice iminente stadiilor III și IV ale sacroileitei, fapt ce s-a asociat cu diminuarea răspunsului inflamator sistemic atestat prin reducerea semnificativă cu până la 24,3% a nivelurilor circulante ale markerilor proinflamatori principali (IL-1, IL-6, IL-17, MCP-1), precum și a limfocitelor proinflamatoare, Th1 în legătură corelativă cu prezența antigenului HLA-B27 de 86% vs 94% la bărbați. Vizualizarea inflamației locale în sacroileite prin RMN este o oportunitate diagnostică fezabilă cu o specificitate de 94% și o sensibilitate de 75%.
3. Calitatea vieții pacienților cu spondiloartroză anchilozantă atestată prin Chestionarul SF-36 a demonstrat un punctaj semnificativ mai mare la femei privind vitalitatea, funcționalitatea fizică, durerea somatică, capacitatea de muncă și sănătatea generală. Dificultatea în efectuarea activității fizice a avut o corelație medie indirectă cu valorile indicilor BASFI ($r=-0,67$; $p<0,05$), BASDAI ($r=-0,66$; $p<0,05$), BASRI ($r=-0,53$; $p<0,05$).
4. Printre factorii de pro nostic nefavorabil al evoluției spondilartritei anchilozante la femei s-au evidențiat: prezența HLA-B27, afectarea articulației coxofemorale în debutul maladiei, stabilirea conținutului seric al markerilor proinflamatori și micșorarea funcționalității fizice.
5. Evaluarea comparativă de gender a inerențelor clinice și paraclinice ale spondiloartritei anchilozante a consolidat algoritmul diagnosticului precoce al SA la femei bazat pe următoarele evidențe: preconditionarea homeostatică compromisă prin sarcină și avort (26%), intervenții chirurgicale (14%) și prezența HLA-B27 (86%); declinul lent al limitării mișcărilor; osteoita determinată prin rezonanță magnetică nucleară, precum și elevarea cu până la 21,4% față de valorile normale (dar mai rezervată vs bărbați) a conținutului seric al markerilor principali ai inflamației (VSH, PCR, IL-1, IL-6, IL-17 și Th1) în contiguitate cu un increment superior al IgM.
6. Problema științifică soluționată în teză constă în evidențierea particularităților de evoluție, calitatea vieții și pronosticul spondiloartritei anchilozante la femei, fapt ce a contribuit la diagnosticarea precoce în scopul optimizării conduitei și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu SA. Depistarea factorilor de pronostic nefavorabil cu implicarea articulațiilor coxofemorale,

activitatea înaltă a procesului inflamator, prezența HLA B27, argumentează necesitatea screeningului precoce și conduita individualizată a acestor pacienți.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Reperele clinice și paraclinice principale ale diagnosticului precoce al spondiloartritei anchilozante la femei sunt:

- debutul la vârstă tânără;
- afectarea izolată a coloanei vertebrale la o rată de 54%;
- afectarea combinată mai frecventă ca la bărbați a articulațiilor membrelor superioare și inferioare, sterno-costale, sterno-claviculare, precum și a articulațiilor mici și medii ale membrelor superioare;
- predominarea stadiului II al sacroileitei;
- prezența asocierii edemului osos și eroziunilor în articulațiile sacroiliace la rezonanță magnetică nucleară;
- rata înaltă (50%) a afecțiunilor sistemului nervos periferic în contextul perturbărilor viscerale;
- elevarea nivelurilor circulante ale citokinelor proinflamatoare (IL-1, IL-6, IL-17, TNF- α și MCP-1) și un increment mai redus cu 20% a limfocitelor cu fenotip proinflamator, Th1.

2. Privind factorii de risc ai spondiloartritei anchilozante la femei se anunță anamneza obstetrică agravată și prezența antigenului HLA-B27 la o rată de 86%.

BIBLIOGRAFIE

1. DIAZ-PENA, R., VIDAL-CASTINEIRA, J.R., LOPEZ-VAZQUEZ, A., LOPEZ-LARREA C. HLA-B*40:01 is associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-positive populations. *In: J Rheumatol.* 2016;43(6):1255–6.
2. ADAMS, R., VICTOR, M., ROPPER, A. Pain in the back, neck and extremities. *In: Principles of Neurology*, 2007, P.2, S.2,(11):194–225.
3. AGGARWAL, R., MALAVIYA, A.N. Clinical characteristics of patients with ankylosing spondylitis in India. *In: Clin Rheumatol.* 2009; 28(10):1199-205 (ISSN: 1434-9949).
4. AKKOC, N.; GUL, A. Familial Mediterranean fever and seronegative arthritis. *In: Curr Rheumatol Rep.* 2011; 13(5):388-94 (ISSN: 1534-6307).
5. ALMODÓVAR, R., FONT P., ZARCO-MONTEJO, P. ET AL. Phenotypic differences between familial versus sporadic ankylosing spondylitis: a cross-sectional Spanish registry of spondyloarthropathies (REGISPONSER). *In: Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29(5):822-7 (ISSN: 0392-856X).
6. ALOUSH, V., ABLIN, J.N., REITBLAT, T., CASPI, D., ELKAYAM, O. Fibromyalgia in women with ankylosing spondylitis. *In: Rheumatol Int.* 2007; 27(9):865-8 (ISSN: 0172-8172).
7. AMIGUES, I., STOJANOVIC, K.S., BANSAL, A., et al. Ankylosing spondylitis associated with auto-inflammatory syndrome mutation. *In: Joint Bone Spine.* 2011; 78(5):530-1 (ISSN: 1778-7254).
8. AMOR B, DOUGADOS M, MIJIYAWA M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *In: Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* 1990;57(2):85-9.
9. AMRAMI, K.K. Imaging of the seronegative spondyloarthropathies. *In: Radiol Clin North Am.* 2012; 50(4):841-54 (ISSN: 1557-8275).
10. ALMANEA, S., MILLER, W.H., SIEBERT, DERAKHSHAN, M.H. Serum vitamin D in ankylosing spondylitis and axial spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *In: Rheumatology*, 2018, 57, doi:075.401.
11. AOTA, Y., NIWA, T., YOSHIKAWA, K, et al. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance myelography in the presurgical diagnosis of lumbar foraminal stenosis. *In: Spine (Phila Pa 1976)*, 2007(32):896–903.
12. ARRAULT, I., BENOIST, M., ROCOLLE, J., et al. Diagnostic value of saccoradiculography and scanner in lumbar stenosis. Valeur diagnostique de la saccoradiculographie et du scanner dans les stenoses lombaires. *In: Rev. Rhum. Mal. Osteoartic*, 1987(54):627–31.

13. ARUN R., DABKE H.V., MEHDIAN H. Comparison of three types of lumbar osteotomy for ankylosing spondylitis: a case series and evolution of a safe technique for instrumented reduction. *In: Eur Spine J.* 2011; 20(12):2252-60 (ISSN: 1432-0932)
14. AYTEKIN, E., CAGLAR, N.S., OZGONENEL, L., et al. Home-based exercise therapy in patients with ankylosing spondylitis: effects on pain, mobility, disease activity, quality of life, and respiratory functions. *In: Clin Rheumatol.* 2012; 31(1):91-7 (ISSN: 1434-9949).
15. BARALIAKOS, X., LISTING, J., BUSCHMANN, J. ET AL. A comparison of new bone formation in patients with ankylosing spondylitis and patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a retrospective cohort study over six years. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(4):1127-33 (ISSN: 1529-0131).
16. BARALIAKOS, X., LISTING, J., VON DER RECKE, A., BRAUN, J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: differences between genders and appearance of characteristic radiographic features. *In: Curr Rheumatol Rep.* 2011; 13(5):383-7 (ISSN: 1534-6307).
17. BARNABE, C., BESSETTE, L., FLANAGAN, C., ET AL. Sex differences in pain scores and localization in inflammatory arthritis: a systematic review and metaanalysis. *In: J Rheumatol.* 2012; 39(6):1221-30 (ISSN: 0315-162X).
18. BARNABE, C., BESSETTE, L., HEBEISEN, M., ET AL. Response to tumor necrosis factor inhibition in male and female patients with ankylosing spondylitis: data from a swiss cohort. *In: J. Rheumatol,* 2018, 45: 506–512.
19. BARON, R., BINDER, A., WASNER, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *In: Lancet Neurol,* 2010(9):807–19.
20. BARZ, T., MELLOH M., STAUB, L.P., et al. Nerve root sedimentation sign: evaluation of a new radiological sign in lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila P),* 2010(35):892–7.
21. BENHAMOU, M., GOSSEC, L., DOUGADOS, M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. *In: Rheumatology (Oxford).* 2010; 49(3):536-41 (ISSN: 1462-0332).
22. BODUR, H., ATAMAN, S., BUĞDAYCI, D.S., et al. Description of the registry of patients with ankylosing spondylitis in Turkey: TRASD-IP. *In: Rheumatol Int.* 2012; 32(1):169-76 (ISSN: 1437-160X).
23. BOGDUK, N. Headache and cervical spine. *In: Cephalalgia,* 1984(4):7–8.
24. BOGDUK, N. The anatomical basis for cervicogenic headache. *In: Jour. Manipulative Physiol. Therapy,* 2002(15):67–70.
25. BOLENDER, N.F., SCHONSTROM, N.S., SPENGLER, D.M. Role of computed

- tomography and myelography in the diagnosis of central spinal stenosis. *In: J Bone Joint Surg Am*, 2005(67):240–6.
26. BORMAN, P., AYHAN, F., OKUMUŞ, M. Coexistence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.* 2011; 30(11):1517-8 (ISSN: 1434-9949).
 27. BRAUN, J., VAN DEN BERG, R., BARALIAKOS, X., et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *In: Ann Rheum Dis* 2011;70:896–904.
 28. CARTER, S., LORIES, R.J. Osteoporosis: a paradox in ankylosing spondylitis. *In: Curr Osteoporos Rep.* 2011; 9(3):112-5 (ISSN: 1544-2241).
 29. CAULI, A., DESSOLE, G., VACCA, A., et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis but not disease outcome is influenced by the level of HLA-B27 expression, which shows moderate variability over time. *In: Scand J. Rheumatol.* 2012; 41(3):214-8 (ISSN: 1502-7732).
 30. CHEN, H.A., CHEN, C.H., LIAO, H.T., et al. Clinical, functional, and radiographic differences among juvenile-onset, adult-onset, and late-onset ankylosing spondylitis. *In: J Rheumatol.* 2012; 39(5):1013-8 (ISSN: 0315-162X).
 31. CHEN, W.H., YIN, H.L., LIN, H.S., CHEN, C.J. Symptomatic noncompressive motoromyelopathy presents as early manifestation in ankylosing spondylitis. *In: Rheumatol Int.* 2011; 31(7):945-50 (ISSN: 1437-160X).
 32. CHEN, B., et al. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (review). *In: Mol. Med. Rep.*, 2017, 15: 1943–1951.
 33. CICCIA, F., RIZZO, A. & TRIOLO, G. Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis. *In: Curr. Opin. Rheumatol.*, 2016, 28: 89–96.
 34. COLINA, M., CIANCIO, G., GOVONI M., Rehabilitation treatment strategies in ankylosing spondylitis. *In: J. Rheumatol.* 2011; 38(10):2266; author reply 2266 (ISSN: 0315-162X).
 35. CUŞNIR, V., CORDUNEANU, A., SLEPOVA, O. Imunopatologia la pacienții cu uveite endogene și tratamentul cu imunomodulatori. *În: A V-a Conferință Națională a Oftalmologilor din RM*, 2002, pag.11.
 36. DEL DIN, S., CARRARO, E., SAWACHA, Z., et al. Impaired gait in ankylosing spondylitis. *In: Med Biol Eng Comput.* 2011; 49(7):801-9 (ISSN: 1741-0444).
 37. DEODHAR, A. CLEGG, D.O. Management of ankylosing spondylitis: what is known; what is not known? *In: Am J Med Sci.* 2012; 343(5):343-4 (ISSN: 1538-2990).
 38. DEMIRSEREN, D.D., CEYLAN, G.G., AKOGLU, G. et al. HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behçet's disease and their correlation with clinical manifestations. *In: Genet*

- Mol Res.* 2014;13:4788–4796.
39. DOUGADOS, M. et al. The Journal of Rheumatology Results from the International ASAS-COMOSPA Study The Prevalence of Renal Impairment in Patients with Spondyloarthritis. *In: The Journal of Rheumatology Rheumatology The Journal of on April.* 2020:46-51
 40. DÍAZ-PEÑA, R., OUÉDRAOGO, D.D., LÓPEZ-VÁZQUEZ, A. et al. Ankylosing spondylitis in three Sub-Saharan populations: HLA-B 27 and HLA-B 14 contribution. *In: Tissue Antigens.* 2012; 80(1):14-5 (ISSN: 1399-0039).
 41. GROPPA L., ș.a. Evoluția spondiloartritei anchilozante la femeile cu HLA-B27 pozitiv. În: *Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”.* „Probleme actuale în medicina internă”. Chișinău, 3 (12), 2011, vol. III, pp.109-114, ISSN 1857-1719.
 42. DIYARBAKIR, E., EYERCI, N., MELIKOGLU, M. et al. HLA-B27 Subtype Distribution Among Patients with Ankylosing Spondylitis in Eastern Turkey. *In: Genet Test Mol Biomarkers.* 2012; 16(5):456-8 (ISSN: 1945-0257).
 43. DONMEZ, T., CANER, H., CILA, A, et al. Diagnostic value of computed tomography in spinal and lateral recess stenosis, preoperatively and for long-term follow-up: a prospective study in 50 cases. *In: RadiatMed,* 2000(8):111–115.
 44. DUMBRĂVEANU, LILIA, CUȘNIR, VALERIU, GROPPA, LILIANA. Facoemulsificarea cataractei în uveită asociată cu spondilartropatii seronegative. În: *Anale Științifice. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.* Ediția a VIII-a, Vol. IV. Chișinău, 2007. p. 394-397.
 45. DUMBRĂVEANU, LILIA, CUȘNIR, VALERIU, GROPPA, LILIANA, CALININA, LIANA. Uveitele HLA-B27 asociate cu spondilartroita anchilozantă și artrita reactivă. *Oftalmologia. Vol. LIV. București,* 2010. Nr.1, p. 29-35.
 46. DUMBRĂVEANU, LILIA. Tratatamentul uveitelor asociate cu spondilartropatii seronegative (Revista literaturii). În: *Analele științifice. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,* Ediția a IX-a. Vol. IV, Chișinău, 2008, p. 280-285.
 47. EL MAGHRAOUI, A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *In: Eur J Intern Med.* 2011; 22(6):554-60 (ISSN: 1879-0828).
 48. EL MIEDANY, Y., EL GAAFARY, M., EL AROUSSY, N., et al. Patient reported outcomes in ankylosing spondylitis: development and validation of a new questionnaire for functional impairment and quality of life assessment. *In: Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29(5):801-10 (ISSN: 0392-856X).
 49. FAHAM, M., et al. Discovery of T cell receptor beta motifs specific to HLA-B27-positive

- ankylosing spondylitis by deep repertoire sequence analysis. *In: Arthritis Rheuma* 2017, 69: 774–784.
50. FERNANDEZ-MELON, J., MINOZ-FERNANDES, S., HIDALGO, V., et al. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies. *In: J. Rheumatol.* 2004. Vol.31, N 3, p.524-118.
51. FISCHER, R., TRUDGIAN, D.C., WRIGHT, C. et al. Discovery of candidate serum proteomic and metabolomic biomarkers in ankylosing spondylitis. *In: Mol Cell Proteomics.* 2012; 11(2):M111.013904 (ISSN: 1535-9484).
52. FISHER, M.A., BAJWA, R., SOMASHEKAR, K.N. Lumbosacral radiculopathies—the importance of EDX information other than needle electromyography. *In: Electromyogr Clin Neurophysiol*, 2007(47):377–84.
53. FISHER, M.A., BAJWA, R., SOMASHEKAR, K.N. Routine electrodiagnosis and a multiparameter technique in lumbosacral radiculopathies. *In: Acta Neurol Scand*, 2008; (118):99–105.
54. FOSTER, C.S. Diagnosis and treatment of uveitis. *In: Vitale. Philadelphia.: W.B. Saunders Company*, 2002.- 900 p.
55. GENSLER, L.S., WARD, M.M., REVEILLE, J.D. et al. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. *In: Ann Rheum Dis.* 2008; 67(2):233-7 (ISSN: 1468-2060).
56. GLADMAN, D.D. Inflammatory spinal disease in psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *In: J Rheumatol.* 2012; 39(2):418-20 (ISSN: 0315-162X).
57. GOSWAMI, R., RAY, D., SHARMA, R. et al. Presence of spondyloarthropathy and its clinical profile in patients with hypoparathyroidism. *In: Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68(2):258-63 (ISSN: 1365-2265).
58. GROPPA, LILIANA. Compendiu de reumatologie. *Chișinău*, 2009, pag. 65-75.-152 p.
59. GROPPA, L., SÂRBU, O., ROTARU, L. Aprecierea capacității de muncă și calității vieții la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă. *În: Materialele celui de al XXII-lea Congres Național de Reumatologie. Revista Română de Reumatologie. București (România), 23-26 septembrie 2015. Vol. XXIV (supliment), p. 89.*
60. HAIG, A.J., GEISSER, M.E., TONG, H.C., et al. Electromyographic and magnetic resonance imaging to predict lumbar stenosis, low-back pain, and no back symptoms. *In: J Bone Joint Surg Am*, 2007, (89):358–66.
61. HAIG, A.J., TONG, H.C., YAMAKAWA, K.S., et al. Spinal stenosis, back pain, or no symptoms at all? A masked study comparing radiologic and electrodiagnostic diagnoses to

- the clinical impression. *In: Arch PhysMed Rehabil*, 2006(87):897–903.
62. HAKKOU, J., ROSTOM, S., AISSAOUI, N., et al. Comparison of the BASDAI and the miniBASDAI in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *In: Clin Rheumatol*. 2012; 31(3):441-5 (ISSN: 1434-9949).
 63. HAKKOU, J., ROSTOM, S., AISSAOUI, N., et al. Psychological status in Moroccan patients with ankylosing spondylitis and its relationships with disease parameters and quality of life. *In: J Clin Rheumatol*. 2011; 17(8):424-8 (ISSN: 1536-7355).
 64. HALVORSEN, S., VØLLESTAD, N.K., FONGEN, C., et al. Physical fitness in patients with ankylosing spondylitis: comparison with population controls. *In: Phys Ther*. 2012; 92(2):298-309 (ISSN: 1538-6724).
 65. HAN, T.R., PAIK, N.J., LEE, S.J., et al. A new method to measure caudal motor conduction time using magnetic stimulation. *In: Muscle Nerve*, 2004(30):727–31.
 66. HAROON, N., MAKSYMOWYCH, W.P., RAHMAN, P., et al. Radiographic severity of ankylosing spondylitis is associated with polymorphism of the large multifunctional peptidase 2 gene in the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada cohort. *In: Arthritis Rheum*. 2012; 64(4):1119-26 (ISSN: 1529-0131).
 67. HE, X., CHENG, K., ZHU, W., et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *In: Bone Research*, 2019, 7(22): 94-103.
 68. HIGHTON, J. STEBBINGS, S. JENKS, K. The intestinal microbiome in ankylosing spondylitis: comment on the article by Rosenbaum and Davey. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(2):597-8; author reply 598 (ISSN: 1529-0131).
 69. HRABÁLEK, L., ADAMUS, M. Dens fracture with concurrent subaxial cervical spine injury in patients with ankylosing spondylitis. *In: Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2012; 79(1):69-73 (ISSN: 0001-5415).
 70. IBN YACOUB, Y., AMINE, B., LAATIRIS, A., et al. Relationship between diagnosis delay and disease features in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *In: Clin Rheumatol*. 2011; 31(2):293-7 (ISSN: 1434-9949).
 71. Ibn Yacoub Y., Amine B., Laatiris A., Hajjaj-Hassouni N. Gender and disease features in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2012; 30(1):93-7 (ISSN: 1534-9849).
 72. INMAN, R., WARD, M., AKL, E. et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *In: Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(2): 282–298.

73. JANG, J.H., GREEN, C.E., ASSASSI, S., et al. The contribution of disease activity on functional limitations over time through psychological mediators: a 12-month longitudinal study in patients with ankylosing spondylitis. *In: Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(11):2087-92 (ISSN: 1462-0332).
74. JANG, J.H., WARD, M.M., RUCKER, A.N. et al. Ankylosing spondylitis: patterns of radiographic involvement--a re-examination of accepted principles in a cohort of 769 patients. *In: Radiology*. 2011; 258(1):192-8 (ISSN: 1527-1315).
75. JENSEN, O.H., SCHMIDT-OLSEN, S. A new functional test in the diagnostic evaluation of neurogenic intermittent claudication. *In: Clin Rheumatol*, 1989(8):363–367.
76. Kato Y., Kawakami T., Kifune M et al. Validation study of a clinical diagnosis support tool for lumbar spinal stenosis. *J Orthop Sci*, 2009(14):711–8.
77. KEBAPCILAR, L., BILGIR, O., ALACACIOGLU, A., et al. Impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with ankylosing spondylitis. *In: J Endocrinol Invest*. 2010; 33(1):42-7 (ISSN: 1720-8386).
78. KHAN, M.A., BALL, E.J. Genetic aspects of ankylosing spondylitis. *In: Best.Res. Clin. Rheumatol*. 2002. Vol.16, N4, p.675-690.
79. Khan M.A., Garcia-Kutzbach A., Espinoza L.R. Treatment of ankylosing spondylitis: a critical appraisal of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids. *In: Am J Med Sci*. 2012; 343(5):350-2 (ISSN: 1538-2990).
80. KOCABAS, H., KOCABAS ,V., BUYUKBAS, S. et al. The serum levels of resistin in ankylosing spondylitis patients: a pilot study. *In: Rheumatol Int*. 2012; 32(3):699-702 (ISSN: 1437-160X).
81. KRISTENSEN, L.E., PETERSSON, I.F., GEBOREK, P. et al. Sick leave in patients with ankylosing spondylitis before and after anti-TNF therapy: a population-based cohort study. *In: Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51(2):243-9 (ISSN: 1462-0332).
82. LAATIRIS, A., AMINE, B., IBN YACOUB ,Y., HAJJAJ-HASSOUNI, N. Enthesitis and its relationships with disease parameters in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *In: Rheumatol Int*. 2012; 32(3):723-7 (ISSN: 1437-160X).
83. LANDEWÉ, R, VAN TUBERGEN, A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr In: Rheumatol Rep* 2015;17:47.
84. LASLETT, M., MCDONALD, B., TROPP, H. et al. Agreement between diagnoses reached by clinical examination and available reference standards: a prospective study of 216 patients with lumbopelvic pain. *In: BMC Musculoskelet Disord*, 2005(6):28.
85. LIAO, K.P., BATRA, K.L., CHIBNIK, L. ,et al. Anti-cyclic citrullinated peptide revised

- criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *In: AnnRheum Dis*, 2008(67):1557–61.
86. LIAO, H., LIN, Y., TSAI, C., CHOU, C. Regulatory T cells in ankylosing spondylitis and the response after adalimumab treatment. *In: Jt. Bone Spine*, 2015, 82: 423–427.
87. LILIANA, GROPPA, SÂRBU, OXANA, CHIABURU, LEALEA. Particularitățile spondiloartritei anchilozante la femei cu HLA B 27 pozitiv. *În: Materialele Conferinței științifico-practice consacrate jubileului stațiunii balneoclimacterice „Codru”, Călărași, Hârjauca, Republica Moldova*, 2014, p. 20-25.
88. LINDER, R., HOFFMAN, A., BRUNNER, R. Prevalence of the spondyloarthritides in patients with uveitis. *In: J.Rheumatol.* 2004. Vol.31, N11, p.2226-2229.
89. LIU, Z., WANG, W.J., SUN, C., et al. Thoracic spinal cord herniation in a patient with long-standing ankylosing spondylitis. *In: Eur Spine J.* 2011; 20 Suppl 2:S222-6 (ISSN: 1432-0932).
90. LUI, N.L. HAROON, N., CARTY, A., et al. Effect of pregnancy on ankylosing spondylitis: a case-control study. *In: J Rheumatol.* 2011; 38(11):2442-4 (ISSN: 0315-162X).
91. LUKAS, C., LANDEWÉ, R., SIEPER, J., et al. ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *In: Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):18-24.
92. MACHADO, P. van der HEIJDE, D. How to measure disease activity in axial spondyloarthritis? *In: Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23(4):339-45 (ISSN: 1531-6963).
93. MACHADO, P.M., LANDEWÉ, R.B., van der HEIJDE, D.M. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10. *In: J Rheumatol.* 2011; 38(7):1502-6 (ISSN: 0315-162X).
94. MAHMOUDI, M., ASLANI, S., NICKNAM N., et al. New insights toward the pathogenesis of ankylosing spondylitis; genetic variations and epigenetic modifications. *In: Mod. Rheuma.* 2017, 27, 198-209.
95. MAHMOUDI, M., AMIRZARGAR, A.A., JAMSHIDI, A.R., et al. Association of IL1R polymorphism with HLA-B27 positive in Iranian patients with ankylosing spondylitis. *In: Eur Cytokine Netw.* 2011; 22(4):175-80 (ISSN: 1148-5493).
96. MAKSYMOWYCH, W.P., GOOCH, K.L., WONG, R.L. et al. Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. *In: J Rheumatol.* 2010; 37(2):385-92 (ISSN: 0315-162X).
97. MARTIN, T.M., ROSENBAUM, J.T. An update on the genetics of HLA B27-associated acute anterior uveitis. *In: Ocul Immunol Inflamm.* 2011; 19 (2).

98. MALAVIYA, A.P., OSTOR, A.J. Early diagnosis crucial in ankylosing spondylitis. *In: Practitioner*. 2011; 255(1746):21-4, 2 (ISSN: 0032-6518).
99. MANGONE, M., SCETTRI, P., PAOLONI, M., et al. Pelvis-shoulder coordination during level walking in patients with ankylosing spondylitis. *In: Gait Posture*. 2011; 34(1):1-5 (ISSN: 1879-2219).
100. MANN, N.H., III, BROWN, M.D., ENGER, I. Expert performance in lowback disorder recognition using patient drawings *In: J Spinal Disord*, 2002(5):254–9.
101. MANN, N.H., III, BROWN, M.D., ENGER, I. Statistical diagnosis of lumbar spine disorder using computerized patient pain drawings. *In: ComputBiol Med*, 2001(21):393–7.
102. MANN, N.H., III, BROWN, M.D., HERTZ, D.B. et al. Initial-impression diagnosis using low-back pain patient pain drawings. *In: Spine*, 2003(18):41–53.
103. MANOJ, E., RAGUNATHAN, M. Disease flare of ankylosing spondylitis presenting as reactive arthritis with seropositivity: a case report. *In: J Med Case Rep*. 2012; 6(1):60 (ISSN: 1752-1947).
104. MARTIN, T.M., SMITH, J.R., ROSENBAUM, J.T. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *In: Curr Opin Rheumatol* 2002; 14, p.337–41.
105. MARTIN, T.M., KURZ, D.E., ROSENBAUM, J.T. Genetics of uveiti. *In: Ophthalmol. In: Clin.N.Am.* 2003, Vol.16, N4, p.555-565.
106. Masiero, S., Bonaldo, L., Pigatto, M., et al. Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumor necrosis factor inhibitor therapy: a randomized controlled trial. *In: J Rheumatol*. 2011; 38(7):1335-42 (ISSN: 0315-162X).
107. MATTEY, D.L., DAWSON, S.R., HEALEY, E.L., PACKHAM, J.C. Relationship between smoking and patient-reported measures of disease outcome in ankylosing spondylitis. *In: J Rheumatol*. 2011; 38(12):2608-15 (ISSN: 0315-162X).
108. McCluskey, P.J., Towler, H.M., Lightman, S. Management of chronic uveitis. *In: Br. Medicine J*. 2000. Vol.320. p.555-558.
109. MERDIECA, C., LANDEWÉ, R., BORG, A.A. Spondylarthropathies: Pathogenesis and Clinical Features. *In: EULAR Textbook on Rheumatic Disease. Ed. Bijlsma JWJ*. 2012. p.255-275.
110. MOLTO, A., NIKIPHOROU, E. Comorbidities in spondyloarthritis. *Front. Med*, 2018, 5: 62–62.
111. Reumatologie și Nefrologie. *Sub redacția Liliana Groppa, Chișinău, 2014.*
112. NADASHKEVICH, O., MASYK, O. Translation and validation of the Bath Ankylosing

- Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) for use in Ukraine. *In: Clin Rheumatol.* 2011; 30(10):1305-10 (ISSN: 1434-9949).
113. NAZIROĞLU, M., AKKUŞ, S., CELIK, H. Levels of lipid peroxidation and antioxidant vitamins in plasma and erythrocytes of patients with ankylosing spondylitis. *In: Clin Biochem.* 2011; 44(17-18):1412-5 (ISSN: 1873-2933).
 114. OBERSTEIN, E.M., CARPINTERO, M., HOPKINS, A. Neck pain from a rheumatologic perspective. *In: Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2011; 22(3):485-502, ix (ISSN: 1558-1381).
 115. Reumatologie și Nefrologie. *Sub redacția Liliana Groppa, Chișinău, 2018.*
 116. OXANA, SÎRBU. Eficacitatea tratamentului de fond în spondiloartrita anchilozantă la femei. *În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 3(31) / 2011 / ISSN 1857-0011, p. 203-206.
 117. OXANA, SÂRBU. Eficacitatea utilizării leflunomidei în tratamentul de fond al spondiloartritei anchilozante la femei. *În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Chișinău, 4(45) / 2014 / ISSN 1857-0011, p.125-127.
 118. ORTANCIL, O., KONUK, N., MAY, H. et al. Psychological status and patient-assessed health instruments in ankylosing spondylitis. *In: J Clin Rheumatol.* 2010; 16(7):313-6 (ISSN: 1536-7355).
 119. OZDEM, YR. O., INANICI, F., HASÇELIK, Z. Reduced vital capacity leads to exercise intolerance in patients with ankylosing spondylitis. *In: Eur J Phys Rehabil Med.* 2011; 47(3):391-7 (ISSN: 1973-9095).
 120. OZKORUMAK, E., KARKUCAK, M., CIVIL, F., et al. Sexual function in male patients with ankylosing spondylitis. *In: Int J Impot Res.* 2011; 23(6):262-7 (ISSN: 1476-5489).
 121. PACKHAM, J.C., JORDAN, K.P., HAYWOOD, K.L., et al. Evaluation of Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire: responsiveness of a new patient-reported outcome measure. *In: Rheumatology (Oxford).* 2012; 51(4):707-14 (ISSN: 1462-0332).
 122. PALAZZI, C., SALVARANI, C., D'ANGELO, S., OLIVIERI, I. Aortitis and periaortitis in ankylosing spondylitis. *In: Joint Bone Spine.* 2011; 78(5):451-5 (ISSN: 1778-7254).
 123. PARK, Y.S., KIM, JH; RYU, J.A., KIM, T.H. The Andersson lesion in ankylosing spondylitis: distinguishing between the inflammatory and traumatic subtypes. *In: J Bone Joint Surg Br.* 2011; 93(7):961-6 (ISSN: 0301-620X).
 124. PAVELKA, K. Is retardation of radiologic progression of ankylosing spondylitis possible?. *In: Vnitr Lek.* 2011; 57(11):923-9 (ISSN: 0042-773X).
 125. PEDERSEN, S.J., CHIOWCHANWISAWAKIT, P., LAMBERT, R.G., et al. Resolution

- of inflammation following treatment of ankylosing spondylitis is associated with new bone formation. *In: J Rheumatol.* 2011; 38(7):1349-54 (ISSN: 0315-162X).
126. PEDERSEN, S.J., SØRENSEN, I.J., LAMBERT, R.G., et al. Radiographic progression is associated with resolution of systemic inflammation in patients with axial spondylarthritis treated with tumor necrosis factor α inhibitors: a study of radiographic progression, inflammation on magnetic resonance imaging, and circulating biomarkers of inflammation, angiogenesis, and cartilage and bone turnover. *In: Arthritis Rheum.* 2011; 63(12):3789-800 (ISSN: 1529-0131).
127. PIMENTEL-SANTOS, F.M., MOURÃO, A.F., RIBEIRO, C., et al. Spectrum of ankylosing spondylitis in Portugal. Development of BASDAI, BASFI, BASMI and mSASSS reference centile charts. *In: Clin Rheumatol.* 2012; 31(3):447-54 (ISSN: 1434-9949).
128. PIMENTEL-SANTOS, F.M., PINTO, T., SANTOS, H., et al. Portuguese version of the bath indexes for ankylosing spondylitis patients: a cross-cultural adaptation and validation. *In: Clin Rheumatol.* 2012; 31(2):341-6 (ISSN: 1434-9949).
129. PODDUBNYI, D.A., MAHMUD, F., HELLIWELL, PH. An akylosing spondylitis: a review. *In: EMJ,* 2017, 2(4): 134-139.
130. INMAN, R.D. Innate immunity of spondyloarthritis: the role of toll-like receptors. *In: Adv. Exp. Med. Biol.,* 2009, vol. 649, p. 300-309.
131. ROTARU, L., GROPPA, L., CEPOI-BULGAC, D., SÂRBU, O. Diagnosticul diferențial al durerilor de spate (dorsalgiiilor). *În: Elaborare metodică. Chișinău,* 2014, 26 p. ISBN 975-9975-56-155-6.
132. RAMIRO, S., VAN TUBERGEN, A., STOLWIJK, C., et al. Scoring radiographic progression in ankylosing spondylitis: should we use the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) or the Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score (RASSS)? *In: Arthritis Research & Therapy* 2013;15:R14.
133. RANGANATHAN, V., GRACEY, E., BROWN, M., et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis—recent advances and future directions. *In: Nat. Rev. Rheumatol.* 13, 359–367 (2017).
134. ROSENBAUM J., CHANDRAN V. Management of comorbidities in ankylosing spondylitis. *In: Am J Med Sci.* 2012; 343(5):364-6 (ISSN: 1538-2990).
135. ROUSSOU, E., SULTANA, S. Spondyloarthritis in women: differences in disease onset, clinical presentation, and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity and Functional indices (BASDAI and BASFI) between men and women with spondyloarthritis. *In: Clin Rheumatol.* 2011; 30(1):121-7 (ISSN: 1434-9949).

136. SARAUX, A. Ankylosing spondylitis. *In: Rev Prat.* 2011; 61(7):999-1006 (ISSN: 0035-2640).
137. SEIF, G., ELLIOTT, J. Ankylosing spondylitis in a patient referred to physical therapy with low back pain. *In: Physiother Theory Pract.* 2012; 28(1):63-70 (ISSN: 1532-5040).
138. SIEPER, J. How to define remission in ankylosing spondylitis? *In: Ann Rheum Dis.* 2012; 71 Suppl 2:193-5 (ISSN: 1468-2060).
139. SIEPER, J., CARRON, P., van der BOSH F. Spondylarthropathies: Treatment. *In: EULAR Textbook on Rheumatic Disease. Ed. Bijlsma JWJ.* 2012. P.276-300.
140. SIEPER, J., van der HEIJDE, D., LANDEWÉ, R. et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *In: Ann Rheum Dis.* 2009 Jun ;68(6):784-8.
141. SÎRBU, O., GROPPA, L., ROTARU, L., COROTAȘ, V. Rolul IRM în diagnosticul spondiloartritei anchilozante (Revista literaturii). *În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, vol. III, „Probleme actuale în medicina internă”.* 2013, p. 261-264.
142. SÎRBU O., GROPPA L., ROTARU L., CHIABURU L. Manifestările extrascheletice ale spondiloartritei anchilozante la femei. *În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, vol. III „Probleme actuale în medicina internă”.* Chișinău, 2010, p. 62-66.
143. SONG, I.H., DEODHAR, A., LEE, K. et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *In: Arthritis Rheuma,* 2019, 71: 258–270.
144. SORIANO, E.R; CLEGG, D.O., LISSE, J.R. Critical appraisal of the guidelines for the management of ankylosing spondylitis: disease-modifying antirheumatic drugs. *In: Am J Med Sci.* 2012; 343(5):357-9 (ISSN: 1538-2990).
145. SPADARO, A., IAGNOCCO, A., PERROTTA, F.M., et al. Clinical and ultrasonography assessment of peripheral enthesitis in ankylosing spondylitis. *In: Rheumatology (Oxford).* 2011; 50(11):2080-6 (ISSN: 1462-0332).
146. STEURER, J., RONER, S., GNANT, R., et al. Quantitative radiologic criteria for the diagnosis of lumbar spinal stenosis: a systematic literature review. *In: BMC Musculoskelet Disord,* 2011(12):175.
147. SUDRE, A., FIGUEREIDO, I.T., LUKAS, C., et al. On the impact of a dedicated educational program for ankylosing spondylitis: effect on patient satisfaction, disease knowledge and spinal mobility, a pilot study. *In: Joint Bone Spine.* 2012; 79(1):99-100 (ISSN: 1778-7254).

148. SZABO, S.M., LEVY, A.R.,; RAO, S.R., et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *In: Arthritis Rheum.* 2011; 63(11):3294-304 (ISSN: 1529-0131).
149. TAUROG, J.D., CHHABRA, A. & COLBERT, R.A. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *In: N. Engl. J. Med,* 2016, 375: 1303-1310.
150. TIGĂU M.M., MANOLE A., MANOLE M., TRIFAN M. Multidisciplinary prospective epidemiological research regarding the prevalence of ankylosing spondylitis, comparatively in Romania and Iasi County, between 1990-2006. *In: Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2008; 112(2):502-6 (ISSN: 0048-7848).
151. TRAN-DUY, A., BOONEN, A., van de LAAR, M.A. et al. A discrete event modelling framework for simulation of long-term outcomes of sequential treatment strategies for ankylosing spondylitis. *In: Ann Rheum Dis.* 2011; 70(12):2111-8 (ISSN: 1468-2060).
152. ÜNLÜ, E., PAMUK, Ö.N., ERER, B., DÖNMEZ, S., ÇAKIR N. Diaphragmatic movements in ankylosing spondylitis patients and their association with clinical factors: an ultrasonographic study. *In: Rheumatol Int.* 2012; 32(2):435-7 (ISSN: 1437-160X).
153. VAN DER HEIJDE, D., DOUGADOS, M., DAVIS, J. et al. Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America Recommendations for Conducting Clinical Trials in Ankylosing Spondylitis. *In: Arthritis Rheum* 2005;52: 386–394.
154. VAN DER HEIJDE, D., MACHADO P., BRAUN J. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *In: Lancet (Lond., Engl.),* 2018, 392: 2378-2387.
155. VAN TUBERGEN, A., RAMIRO, S., VAN DER HEIJDE, D. et al. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *In: Ann Rheum Dis.* 2012; 71(4):518-23 (ISSN: 1468-2060).
156. VON ALBERT, H. Diagnosis and therapy in neurology. Cervical syndrome, shoulder-neck pain: clinical picture and diagnosis. *In: Fortschr. Med,* 2017,108(15):301–304.
157. WANG, G. SUN, J., JIANG, Z., CUI, X. The surgical treatment of Andersson lesions associated with ankylosing spondylitis. *In: Orthopedics.* 2011; 34(7):e302-6 (ISSN: 1938-2367).
158. WANG, M., LI, X., CHEN, J. et al. Screening and evaluating the mimic peptides as a useful serum biomarker of ankylosing spondylitis using a phage display technique. *In: Rheumatol Int.* 2011; 31(8):1009-16 (ISSN: 1437-160X).

159. WARD, M.M., DEODHAR A., AKL, E.A. et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *In: Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):282-98.
160. WARDE, N. Spondyloarthropathies: HLA-B27 and ERAP1 contribute to ankylosing spondylitis via aberrant peptide processing and presentation. *In: Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7(9):498 (ISSN: 1759-4804).
161. WARIAGHLI, G., ALLALI, F., BERRADA, K. et al. Normative values for the bath ankylosing spondylitis functional index in the general population compared with ankylosing spondylitis patients in Morocco. *In: BMC Musculoskelet Disord.* 2012; 13:40 (ISSN: 1471-2474).
162. WARIAGHLI, G., ALLALI, F., IDRISSE, Z. et al. Evaluation and stability of the Patient Acceptable Symptom State (PASS) over time in patients with ankylosing spondylitis. *In: Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30(1):106-9 (ISSN: 0392-856X).
163. WENDLING, D., PRATI, C., TOUSSIROU, É. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *In: Jt. Bone Spine,* 2018, 85: 275–284.
164. WILSON, G., FOLZENLOGEN, D.D. Spondyloarthropathies: new directions in etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *In: Mo Med.* 2012; 109(1):69-74 (ISSN: 0026-6620).
165. WRIGHT, C., SIBANI, S., TRUDGIAN, D. et al. Detection of multiple autoantibodies in patients with ankylosing spondylitis using nucleic acid programmable protein arrays. *In: Mol Cell Proteomics.* 2012; 11(2):M9.00384 (ISSN: 1535-9484).
166. ZHANG, L., et al. The association of HLA-B27 and *Klebsiella pneumoniae* in ankylosing spondylitis: a systematic review. *Micro. Pathog.,* 2018, 117: 49–54.
167. ZHU, J., XING, C., JIANG, Y. et al. Evaluation of complex appearance in vascularity of sacroiliac joint in ankylosing spondylitis by color Doppler ultrasonography. *In: Rheumatol Int.* 2012; 32(1):69-72 (ISSN: 1437-160X).
168. ZOCHLING, J. VAN DER HEIJDE, D. DOUGADOS, M., BRAUN, J.. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *In: Ann Rheum Dis* 2006;65:422-432.
169. КУШНИР, В.Н., и соавт. Нарушение цитокинового статуса при воспалительных заболеваниях сосудистой оболочки глаза. *Материалы 1-го национального конгресса*

- иммунологов и иммунореабилитологов Р. Молдова, 2000, с. 159-161.
170. GROPPA, L., SARBU, O., ROTARU, L. Comorbidities in ankylosing spondylarthritis. Sesiunea a XIX-a a zilelor uniunii medicale balcanice. Sesiunea a XIX-a a zilelor uniunii medicale balcanice. *In: Archives of the Balckan Medical Union. Chişinău*, 2013, p.256-260.
 171. МАТХАЛИКОВ, А.Ф. Неврологические синдромы шейного остеохондроза. *ВЮМетодическое пособие*. Ташкент, 2003:25 стр.
 172. ПОДЧУФАРОВА, Е.В., ЯХНО Н.Н. Боль в спине и конечностях. *В:Болезни нервной системы. Под ред. Яхно Н.Н. М.: Медицина*, 2005:313–318.
 173. ХАБИРОВ, Ф.А. Клиническая неврология позвоночника. *Казань*, 2001:472 стр.
 174. BLAIR, H.A., DHILLON, S. Secukinumab: a review in ankylosing spondylitis. *Drugs*, 2016, 76(10): 1023-1030.
 175. VITULANO, C., TEDESCHI, V., PALADINI, F. et al. The interplay between HLA-B27 and ERAP1/ARAP2 aminopeptidases: from anti-viral protection to spondyloarthritis. *In: Clin Exp Immunol*, 2017, 190(3): 281-290.
 176. LÓPEZ DE CASTRO, J.A., ALVAREZ -NAVA
pathogenic effects of endoplasmic reticulum aminopeptidases ERAP1 and ERAP2 in MHC ~~In: associated in~~
Immunol 2016; 77:193–204.
 177. HAROON, M.M., SAYED, S., GHEITA, T.A. Gender differences in ankylosing spondylitis patients: Relation to clinical characteristics, functional status and disease activity. *In: Int. J. Clin. Rheumatol.*, 2018, 13(4): 258-262.
 178. LANDI, M., MALDONADO-FICCO, H., PEREZ-ALAMINO, R. Gender differences among patients with primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease in an iberoamerican spondyloarthritis cohort. *In: Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(51): e5652-e5689.
 179. KILIC, G., KILIC, E., OZGOCMEN, S. Is there any gender-specific difference in the cut-off values of ankylosing spondylitis disease activity score in patients with axial spondyloarthritis? *In: Int J Rheum Dis.* 2017;20(9):1201–11.
 180. RUSMAN, T., VAN VOLLENHOVEN, R.G., VAN DER HOST-BRUIJNSMA, I.E. Gender differences in axial spondyloarthritis: women are not so lucky. *Current Rheumatology Reports*, 2018, 20(35): <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0744-2>.
 181. RUSMAN, T., TEN WOLDE, S., EUSER, S.M. et al. Gender differences in retention rate of tumor necrosis factor alpha inhibitor treatment in ankylosing spondylitis: a retrospective cohort study in daily practice [in press]. *In: Int J Rheum Dis.* 2018

- Apr;21(4):836–42.
182. DEODHAR, A., YU, D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *In: Semin Arthritis Rheum.* 2017;47:343–50.
 183. JOVANI, V., BLASCO-BLASCO, M., RUIZ-CANTERO, M.T., PASCUAL, E. Understanding how the diagnostic delay of spondyloarthritis differs between women and men: a systematic review and meta-analysis. *In: J Rheumatol.* 2017; 44(2):174-183.
 184. JOVANI, V., BLASCO, M., PASCUAL, E., RUIZ-CANTERO M. Challenges to conquer from the gender perspective in medicine: The case of spondyloarthritis. *In: PLOSOne*, 2018, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205751>.
 185. SALAS-CUESTAS, E., BAU, W. Higher Levels of Secretory IgA Are Associated with Low Disease Activity Index in Patients with Reactive Arthritis and Undifferentiated Spondyloarthritis. *In: Front. Immunol.*, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00476>.
 186. WANG, C., LIAO, Q., HU, Y. et al. T lymphocyte subset imbalances in patients contribute to ankylosing spondylitis. *ETM*, 2015, 9(1): 250-256.
 187. BISWAS, P. Ankylosing Spondylitis with Peripheral Neuropathy - A Rare Case Report. *J In: Medicien*, 2016; 17 (1): 36-38.
 188. BARBOUCH, S., HAJJI, M., JAZIRI, F., et al. Renal amyloidosis in ankylosing spondylitis: A monocentric study and review of literature. *In: SJ Kidney Dis Transpl*, 2018, 29: 386-391.
 189. WU, Y., ZHANG, G., WANG, N. Risk factors of renal involvement based of different manifestations in patients with ankylosing spondylitis. *In: Kidney Blood Press Res*, 2018, 43:367-377.
 190. YE, W., ZHUANG, J., YU, Y. et al. Gender and chronic kidney disease in ankylosing spondylitis: a single-center retrospectively study. *In: BMC Nephrology*, 2019, 20(457): 720-729.
 191. REZAEI, N., ALMASI, S., ZAMANI, K., KHALOOEI, A. The prevalence and type of pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *In: Journal of Rheumatology Research*, 2018, 3(2): 59-63.
 192. OZKAN, Y. Cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *In: J Clin Med Res*, 2016, 8(6):427-430.
 193. MATHIEU, S., SOUBRIER, M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: a 2018 meta-analysis. *In: Annals of Rheumatic Diseases*, 2018, 78(6), <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213317>.
 194. SUN, L., WU, R., XUE, Q. et al. Risk factors of uveitis in ankylosing spondylitis. *In:*

- Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(28): e4233.
195. BEATRIZ, A, BACCHIEGA, S, GUIMARAES, G., et al. Ocular involvement in patients with spondyloarthritis. *In: Rheumatology*, 2017, 56(12): 2060-2067.
 196. DU, W., PANG, L., BA, Y., et al. The expression and significance of CD28, CD80 and CD86 in ankylosing spondylitis were also stimulated. *In: Biomedical Research* 2018; 29(3):580-584.
 197. REZAIEMANESHA, A., ABDOLMALEKIB, M, ABDOLMOHAMMADIB, K., et al. Immune cells involved in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *In: Biomedicine & Pharmacotherap*, 2018, 100:198–204.
 198. Brown M., Bradbury L.A. New approaches in ankylosing spondylitis. *Med J Aust*, 2017; 206(5): 192-194.
 199. GARCIA-MONTOYA, L., GUL, H., EMERY, P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. *In: F1000Research*, 2018, :1512, <https://doi.org/10.12688/f1000research.14956.1>.
 200. WEI, ZHU et al Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *In: Bone Research volume 7, Article number: 22* (2019), <https://www.nature.com/articles/s41413-019-0057-8>

Anexa 1. Chestionar ASAS pentru evaluarea pacienților cu SA.

Domeniu	DM	Set SMARD/PT	DC- ART	Instrumente
Evaluare globală pacient	+	+	+	VAS sau NRS ultima săptămână
Durere spinală	+	+	+	Media ultimei săptămâni VAS/NRS pentru: 1) durerea în general cauzată de SA 2) durerea nocturnă
Redoare spinală	+	+	+	VAS/NRS redoare matinală
Mobilitate spinală	+	+	+	Expansiune toracică Test Schöber modificat Distanța occiput - perete Rotația cervicală Flexie spinală laterală ori BASMI
Funcția fizică	+	+	+	BASFI sau Index Funcțional Dougados
Articulații periferice și enteze	+		+	Număr articulații tumefiate (numărare 44 articulații). Scoruri entezice MASES, San Francisco, Berlin
Fatigabilitatea			+	Întrebarea referitoare la fatigabilitatea din BASDAI
Indicatorii fazei acute	+		+	VSH sau PCR
Imagistica			+	Rg-grafie laterală vertebre lombare și vertebre cervicale și bazin (sacroiliace și coxofemorale)

DM – înregistrare în documentația medicală de rutină; DC-ART – terapie antireumatică de control al bolii (disease-controlling anti-rheumatic therapy); SMARD – medicamente antireumatice modificatoare de simptome (symptom modifying anti-rheumatic drugs); PT – terapie fizică; VAS – scala vizuală analogă (Visual Analogue Scale 0-100); NRS – scala numeric calibrată (Numeric Rated Scale); VSH – viteza de sedimentare a hematiilor; PCR – proteina C reactivă; MASES, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score.

Anexa 2. Instrumente de evaluare și monitorizare a pacienților cu SA.

Instrument	Abreviere	Măsurare	Descriere
Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [5]	BSADAI	Activitate boală	Indice compus din răspunsul la 6 întrebări, fiecare măsurat prin VAS 0-100 mm: <ul style="list-style-type: none"> - fatigabilitate, - durere cervicală, lombară sau șold, - durere/tumefiere în alte articulații (diferite de cervicală, lombară și șold), - disconfortul general din ariile sensibile, - nivel general al redorii matinale, - durata redorii matinale.
Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [5]	BASF1	Funcție	Indice compus din răspunsul la 10 întrebări referitoare la funcțiile de bază zilnice, cum ar fi aplecare și stat în picioare, fiecare măsurat prin VAS 0-100 mm.
Dougados Functional Index [5]	DFI	Funcție	Indice compus din 20 de întrebări, reflectând funcțiile zilnice de bază, opțiunile de răspuns fiind „da, fără dificultate”, „da, dar cu dificultate” și „nu”.
Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index [5]	BASMI	Funcție (coloană și șold)	Indice compus din 5 măsurări: <ul style="list-style-type: none"> - rotație cervicală, - distanța tragus – perete, - flexie lombară, - test Schöber modificat, - distanță intermaleolară.
Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index [5]	BASRI	Alterare structurală	Sistem de scor radiologic din radiografia laterală cervicală, antero-posterioară și laterală lombară și șold, precum și gradația New York pentru articulațiile sacroiliace.
Modified Stoke AS Spinal Score [5]	mSASSS	Alterare structurală	Sistem de scor radiologic din radiografia laterală cervicală lombară în scară 0-72.

Anexa 3. Durerea spinală la pacienții cu SA.

Două întrebări (media pentru ultima săptămână), scala vizuală analogică (VAS) sau scala numeric calibrată (NRS):

- Care este intensitatea durerii Dvs. cauzată de SA?
- Care este intensitatea durerii Dvs. cauzată de SA în timp de noapte?

ASAS preferă NRS

Scala vizuală analogică (VAS)



Lipsă durere

Durerea cea mai severă

Scala numeric calibrată (NRS)



Lipsă durere

Durerea cea mai severă

Anexa 4. Scala vizuală analogică – Scor global pacient (VAS).

Cât de activă a fost boala în medie pentru ultima săptămână (VAS sau NRS)?

ASAS preferă NRS

Scala vizuală analogică (VAS)



Neactivă

Foarte activă

Scala numeric calibrată (NRS)



Neactivă

Foarte activă

Anexa 5. Scor redoare matinală (BASDAI).

Cât durează redoarea matinală din timpul trezirii Dvs.? (NRS) (asemănător cu întrebarea 6 din BASDAI)

Scala numeric calibrată (NRS)



0 ore

1 oră

≥ 2 ore

Anexa 6. Chestionar BASFI (Chestionar de evaluare a statutului funcțional).

CHESTIONAR DE EVALUARE A STATUTULUI FUNCȚIONAL – SCOR BASFI

Chestionar BASFI												
Pacient _____ Data ___/___/___												
Întrebările „Puteți să...” se apreciază după scala de mai jos pentru <i>ultima săptămână</i> . Marcați situația care o considerați apropiată din intervalul 0-10												
Puteți Dumneavoastră să...												
1. Îmbrăcați ciorapii fără ajutorul altora?												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
2. Vă aplecați înainte pentru a ridica stiloul de pe podea fără alte mijloace de ajutor?												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
3. Vă întindeți în sus pentru a lua o carte de pe raft fără ajutorul altora?												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
4. Vă ridicați de pe scaun fără ajutorul mâinilor sau altor persoane?												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
5. Vă ridicați de pe podea din poziția culcată fără ajutorul altora?												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
6. Stați în picioare fără ajutorul suportului sau a altor persoane în decurs de 10 minute fără a simți disconfort?												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
7. Urcăți 12-15 trepte fără sprijin în baston sau alt suport (cu un picior pe fiecare treaptă)?												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
8. Întoarceți capul și să priviți în spate, fără a întoarce trunchiul?												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
9. Vă ocupați cu activitate fizică (de ex. exerciții fizice, sport, lucru în grădină)?												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
10. Vă mențineți activitatea pentru întreaga zi (acasă sau la serviciu)?												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"><tr><td>SUMA = (1+2+5+...10)</td></tr><tr><td>Scor BASFI = SUMA / 10</td></tr></table>											SUMA = (1+2+5+...10)	Scor BASFI = SUMA / 10
SUMA = (1+2+5+...10)												
Scor BASFI = SUMA / 10												

Instrucțiuni pentru determinarea scorului

Aprecierea scorului total este în corespundere cu următoarele instrucțiuni: pentru întrebările 1-10 se sumează totalul punctelor obținute, iar suma obținută se împarte la 10. Scorul BASFI este media răspunsurilor la 10 întrebări. Scorul variază de la 0 la 10 puncte, unde 0 reflectă lipsa dereglărilor funcționale, iar 10 afectare maximală.

Anexa 7. Indice funcțional DOUGADOS (DFI – DOUGADOS FUNCTIONAL INDEX).

Pacient _____ Data completării _____

Marcați răspunsul care caracterizează mai bine abilitățile Dvs. zilnice.

Întrebare: „Puteți să...”	Răspunsuri		
	Da, fără dificultate	Da, dar cu dificultate	Nu
Punctaj	0	1	2
1. Încălțați încălțăminte?			
2. Îmbrăcați pantalonii?			
3. Îmbrăcați puloverul?			
4. Intrați în cada de baie?			
5. Stați în picioare timp de 10 min.?			
6. Vă ridicați pe scări la etaj?			
7. Alergați?			
8. Vă așezați?			
9. Vă sculați de pe scaun?			
10. Intrați în automobil?			
11. Vă aplecați pentru a ridica un obiect?			
12. Vă ghemuiți?			
13. Vă culcați?			
14. Vă întoarceți în pat?			
15. Vă sculați din pat?			
16. Dormiți pe spate?			
17. Dormiți pe burtă?			
18. Îndepliniți activitățile de serviciu și casnice?			
19. Tușiți sau strănutați?			
20. Respirați profund?			
TOTAL:			

Interpretarea scorului: scorul este cuprins în intervalul 0-40; valorile mai mari reflectă alterarea funcțională mai mare. Se utilizează scala Likert de 3 grade: **0 – da, fără dificultate; 1 – da, dar cu dificultate și 2 – nu.**

Anexa 8. Scorul BASMI (BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS METROLOGY INDEX).

Introduceți datele a 5 măsurători în tabelul de mai jos.

Pacient _____ Data completării _____

Măsurarea	Măsurare pacient		Media sau scor total	Puncte BASMI
	Stânga	Dreapta		
Distanța tragus – perete				
Flexie lombară laterală				
Test Schöber modificat				
Rotație cervicală				
Distanța intermaleolară				
Puncte BASMI total				
Scor BASMI				

Scorul poate fi calculat în scala de 3 sau 11 puncte (vide infra). Scorul variază în limitele 0-10.

Tabel de calcul al scorului BASMI, scala de răspuns de 3 puncte

	0	1	2
	Ușor	Moderat	Sever
Distanța tragus – perete, cm	<15	15-30	>30
Flexie lombară laterală, cm	>15	5-10	<5
Test Schöber modificat, cm	>4	2-4	<2
Rotație cervicală, °	>70	20-70	<20
Distanța intermaleolară, cm	>100	70-100	<70

Calcul scor BASMI:

Rezultatul fiecărei măsurări este apreciat cu punctaj conform tabelului de mai sus. Suma scorurilor se încadrează în limitele 0-10. Scorul BASMI mai mare (mai aproape de 10) reflectă limitarea severă a mișcărilor pentru pacienți cu SA axială.

Tabel de calcul al scorului BASMI, scala de răspuns de 11 puncte

Punctaj	DTP*	FLL*	TS*	RC†	DIM*
0	≤10	≥20	≤7	≥85	≥120
1	10-12,9	18-20	6,4-7,0	76,6-85	110-119,9
2	13-15,9	15,9-17,9	5,7-6,3	68,1-76,5	100-1-9,9
3	16-18,9	13,8-15,8	5-5,6	59,6-68	90-99,9
4	19-21,9	11,7-13,7	4,3-4,9	51,1-59,5	80-89,9

5	22-24,9	9,6-11,6	3,6-4,2	42,6-51	70-79,9
6	25-27,9	7,5-9,5	2,9-3,5	34,1-42,5	60-69,9
7	28-30,9	5,4-7,4	2,2-2,8	25,6-34	50-59,9
8	31-33,9	3,3-5,3	1,5-2,1	17,1-25,5	40-49,9
9	34-36,9	1,2-3,2	0,8-1,4	8,6-17	30-39,9
10	≥ 37	$\leq 1,2$	$\geq 0,7$	$\leq 8,5$	≤ 30

Măsurare: * în cm, † în grade.

DTP – Distanța Tragus-Perete; *FLL* – Flexie lombară laterală; *TS* – Test Schöber; *RC* – Rotație cervicală; *DIM* – Distanța intermaleolară.

Calcul scor BASMI:

Rezultatul fiecărei măsurări este apreciat cu punctaj conform tabelului de mai sus. Suma scorurilor se încadrează în limitele 0-50. Suma rezultată se împarte la 5. Scorul BASMI mai mare (mai aproape de 10) reflectă limitarea severă a mișcărilor pentru pacienți cu SA axială.

Anexa 9. Aprecierea activității bolii, scorul BASDAI (BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX).

**APRECIEREA ACTIVITĂȚII BOLII, SCOR BASDAI
(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)**

BASDAI

Pacient _____ Data ___ / ___ / _____

Marcați pe linie situația Dvs. pentru ultima săptămână.

1. Cum puteți caracteriza slăbiciunea generală/oboseala?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Lipsește Foarte intensă

2. Indicați nivelul durerii în coloana vertebrală cervicală, lombară și/sau articulațiile coxo-femorale?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Lipsește Foarte intensă

3. Indicați nivelul durerii sau tumefierii în articulații (în afară de coloanei vertebrale cervicală, lombare și articulațiilor coxo-femorale)?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Lipsește Foarte intensă

4. Cum puteți aprecia disconfortul local în orice arie sensibilă la palpare?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Lipsește Foarte intensă

Pentru următoarele răspunsuri personalul medical va aprecia media înainte de a fi introduse în chestionar.

5. Cum apreciați nivelul general al redorii matinale?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Lipsește Foarte intensă

6. Care este durata redorii matinale din momentul trezirii?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

0 ½ oră 1 oră 1 ½ ore ≥2 ore

$$\text{BASDAI} = \frac{Q1 + Q2 + Q3 + Q4 + \left(\frac{Q5 + Q6}{2}\right)}{5}$$

Activitate SA conform BASDAI:
 < 2 – activitate mică (joasă)
 2.0-3.9 – activitate moderată
 4.0-6.9 – activitate înaltă
 > 7 – activitate foarte înaltă

Instrucțiuni pentru determinarea scorului:

BASDAI se determină prin răspunsul pe scara VAS de 10cm la 6 întrebări referitoare la 5 simptome major majore a SA: 1) *Oboseala* 2) *Durerea spinală* 3) *Durerea / tumefierea articulară* 4) *Arii de sensibilitate locală (entezite)* 5) *Redoarea matinală*.

Pentru ultimele 2 întrebări referitor redoarea matinală se ia media răspunsurilor. Rezultatul sumei de la 0 la 50 se împarte la 5 și se obține scorul BASDAI între 0 și 10.

**Anexa 10. Evaluarea activității SA: ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE
ACTIVITY SCORE (ASDASPCR/VSH).**

ASDAS_{PCR}

$(0,21 \times \text{Durere vertebrală totală}) + (0,110 \times \text{Evaluare globală pacient}) + (0,073 \times \text{Durere periferică/tumefiere}) + (0,058 \times \text{Durata redorii matinale}) + (0,579 \times \text{Ln(PCR+1)})$

ASDAS_{VSH}

$(0,113 \times \text{Evaluare globală pacient}) + (0,293 \times \sqrt{\text{VSH}}) + (0,086 \times \text{Durere periferică/tumefiere}) + (0,069 \times \text{Durata redorii matinale}) + (0,079 \times \text{Durere vertebrală totală})$

Scorul ASDAS ia în considerare unele răspunsuri din chestionarul BASDAI, dar și unii markeri ai inflamației (PCR, VSH). Calculatorul automat ASDAS poate fi accesat la

www.asas-group.org.

Activitate SA conform ASDAS:

- < 1,3 – activitate mică (joasă),
- >1,3 < 2,1 – activitate moderată,
- >2,1 < 3,5 – activitate înaltă,
- > 3,5 – activitate foarte înaltă.

Dinamica ASDAS ca urmare a tratamentului:

- ≥1,1 – ameliorare clinică importantă
- ≥2,0 – ameliorare majoră.

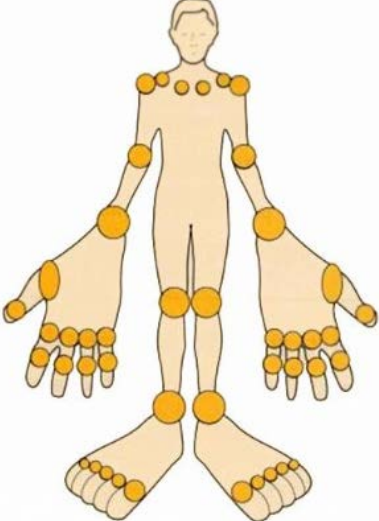
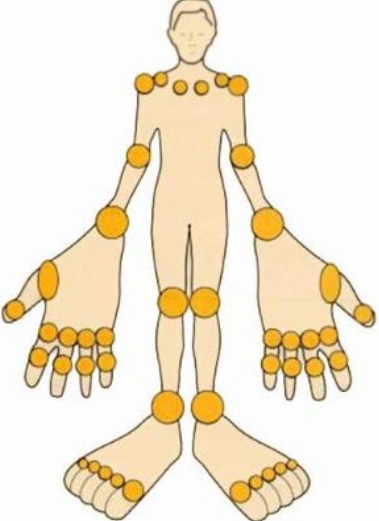
PCR – proteina C reactivă, VSH – viteza sedimentării hematiilor

Anexa 11. Evaluarea articulațiilor periferice în SA (recomandări ASAS, 2012).

Are pacientul semne/simptome sugestive pentru afectarea articulațiilor periferice de la ultima vizită?

Da **Nu**

Dacă da, completați manechinele de mai jos pentru numărul de articulații dureroase și articulații tumefiate.

Număr articulații dureroase (44)			Număr articulații dureroase (44)
---	--	---	---

Anexa 12. Chestionarul SF 36 pentru evaluarea stării de sănătate.

Instrucțiuni: Această anchetă se referă la părerea pe care o aveți despre starea Dvs. de sănătate. Informațiile obținute ne vor permite să aflăm cum vă simțiți și cât de bine puteți să vă efectuați activitățile zilnice. Răspundeți la fiecare întrebare prin încercuirea numărului corespunzător. Dacă nu sunteți sigur cum să răspundeți la o întrebare, vă rugăm să dați cel mai bun răspuns posibil.

1. În general, ați evalua starea Dumneavoastră de sănătate ca (încercuiți un număr):

Perfectă.....1

Foarte bună.....2

Bună.....3

Medie.....4

Rea.....5

2. Cum v-ați evalua starea de sănătate la momentul actual în comparație cu cea de acum un an?

(încercuiți un număr)

În mod semnificativ mai bine decât acum un an..... 1

Un pic mai bine decât acum un an2

La fel ca acum un an..... 3

Un pic mai rău decât acum un an..... 4

Mult mai rău decât acum un an.....5

3. Următoarele întrebări se referă la efortul fizic pe care îl depuneți în timpul unei zile obișnuite. Vă limitează starea Dvs. de sănătate la momentul actual în efectuarea activităților fizice enumerate mai jos? Dacă da, în ce măsură? (încercuiți câte un număr în fiecare rând)

	Tipul activității fizice	Da, limitează semni- ficativ	Da, limitează moderat	Nu, nu limitează deloc
A	Exerciții fizice grele, cum ar fi alergatul, ridicarea de greutăți, haltere sau alte tipuri de sport	1	2	3

B	Activități fizice moderate, cum ar fi mutarea mesei, lucrul cu aspiratorul, culegerea ciupercilor sau altor fructe de pădure	1	2	3
C	Ridicarea unei pungi cu alimente	1	2	3
D	Urcarea scărilor (câte etaje)	1	2	3
E	Urcarea scărilor, fără întrerupere	1	2	3
F	Înclinarea, poziționarea în genunchi, starea în poziție ghemuită	1	2	3
G	Parcurgerea unei distanțe mai mari de 1 km	1	2	3
H	Efectuarea câtorva trasee	1	2	3
L	Parcurgerea distanței pe un anumit traseu	1	2	3
M	Satisfacerea necesităților personale/fiziologice de sine stătător	1	2	3

4. S-a întâmplat ca în ultimele 4 săptămâni să întâmpinați dificultăți la locul de muncă sau în alte activități zilnice obișnuite și ca rezultat (încercuiți câte un număr în fiecare rând):

		Da	Nu
A	Ați simțit necesitatea reducerii timpului petrecut la muncă sau pentru efectuarea altor treburi	1	2
B	Ați îndeplinit un volum mai mic de lucru decât ați dorit	1	2
C	Ați fost restricționat în efectuarea unui anumit tip de muncă sau activitate	1	2
D	Au existat dificultăți în îndeplinirea unor activități (de exemplu, a fost necesar efort suplimentar)	1	2

5. S-a întâmplat ca în ultimele 4 săptămâni starea Dvs. emoțională să vă provoace dificultăți în munca Dvs. sau în alte activități zilnice obișnuite, ca rezultat (încercuiți câte un număr în fiecare rând):

A	Ați simțit necesitatea reducerii timpului petrecut la muncă sau în efectuarea altor treburi	1	2
B	Ați îndeplinit un volum mai mic de lucru decât ați dorit	1	2
C	Ați îndeplinit munca sau alte activități mai puțin bine decât de obicei	1	2

6. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult v-a împiedicat starea Dvs. fizică și emoțională să petreceți timpul cu familia, prietenii, vecinii sau în alt colectiv? (încercuiți un număr)

- Nu m-a împiedicat deloc.....1
- Puțin.....2
- Moderat.....3
- Mult.....4
- Foarte mult.....5

7. Care a fost intensitatea durerii fizice pe care ați simțit-o în ultimele 4 săptămâni? (încercuiți un număr)

- Nu am simțit deloc.....1
- Foarte slabă.....2
- Slabă.....3
- Moderată.....4
- Înaltă.....5
- Foarte înaltă.....6

8. În ce măsură durerea din ultimele 4 săptămâni v-a împiedicat să efectuați munca obișnuită, inclusiv să lucrați afară sau în casă? (încercuiți un număr)

- Nu m-a împiedicat deloc..... 1
- Puțin..... 2
- Moderat..... 3
- Mult..... 4
- Foarte mult..... 5

9. Următoarele întrebări se referă la modul în care v-ați simțit atât din punct de vedere fizic, cât și psihoemoțional în ultimele 4 săptămâni. Vă rugăm, pentru fiecare întrebare, să dați un răspuns care reflectă cel mai bine starea Dvs. generală. Cât de des în ultimele 4 săptămâni (încercuiți un număr în fiecare rând):

		Mereu	Ma- re par- te din timp	Des	Une- ori	Rare- ori	Nici- odată

A	V-ați simțit viguros(oasă)?	1	2	3	4	5	6
B	Sunteți nervos (oasă)?	1	2	3	4	5	6
C	V-ați simțit deprimat(ă), încât nimic nu vă putea înviora?	1	2	3	4	5	6
D	V-ați simțit calm(ă)?	1	2	3	4	5	6
E	V-ați simțit plin(ă) de putere și energie?	1	2	3	4	5	6
F	Ați simțit o stare de depresie sau tristețe?	1	2	3	4	5	6
G	V-ați simțit epuizat(ă)?	1	2	3	4	5	6
H	V-ați simțit fericit(ă)?	1	2	3	4	5	6
L	V-ați simțit obosit(ă)?	1	2	3	4	5	6

10. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-a împiedicat starea Dvs. fizică sau emoțională să comunicați activ cu alte persoane ? De exemplu, vizitarea rudelor, prietenilor etc. (încercuiți un număr):

- Tot timpul.....1
De cele mai multe ori.....2
Uneori.....3
Rareori.....4
Niciodată.....5

11. Cât de adevărate sau false sunt fiecare dintre următoarele afirmații cu referire la Dvs.?

(încercuiți câte un număr în fiecare rând):

		Cu siguranță corect	Corect	Nu știu	În general fals	Cu siguranță fals
A	Am impresia ca sunt mai predispus la diferite patologii decât alții	1	2	3	4	5
B	Sănătatea mea nu este mai rea decât a celorlalți	1	2	3	4	5
C	Aștept ca starea mea generală să se înrăutățească	1	2	3	4	5
D	Sunt într-o stare perfectă	1	2	3	4	5

Anexa 13. Chestionarul calității vieții (HAQ).

	Fără dificultăți (0)	Cu unele dificultăți (1)	Cu mari dificultăți (2)	Nu pot efectua (3)	Scorul total
Îngrijirea corpului. Puteți Dvs.: 1. Să vă îmbrăcați singur, inclusiv să legați șireturile și să încheiați nasturii? 2. Să vă spălați pe cap?					
Ridicarea. Puteți Dvs.: 1. Să vă ridicați cu spatele drept? 2. Să vă ridicați din pat și să vă culcați în pat?					
Mâncarea. Puteți Dvs.: 1. Să tăiați singur carnea? 2. Să duceți cana sau paharul plin la gură? 3. Să desfaceți o cutie de lapte?					
Mersul. Puteți Dvs.: 1. Să vă plimbați pe teren drept? 2. Să ridicați 5 trepte?					
Igienă personală. Puteți Dvs.: 1. Să vă spălați și să vă ștergeți corpul? 2. Să faceți baie? 3. Să folosiți WC-ul?					
Extensia. Puteți Dvs.: 1. Să vă ridicați și să luați un obiect de 2 kg ce se află deasupra capului? 2. Să vă aplecați ca să ridicați ceva de pe podea?					
Abilitatea mâinii. Puteți Dvs.: 1. Să deschideți ușa automobilului? 2. Să scoateți capacul sticlelor deschise anterior? 3. Să efectuați mișcări rotative cu mâna?					
Activitatea motorie. Puteți Dvs.: 1. Să faceți cumpărături? 2. Să intrați și să ieșiți din mașină, autobuz?					
Scorul total					

Notă: La fiecare categorie de întrebări se alege punctajul maxim care se adună și se calculează ulterior media, astfel 0 – calitatea vieții este satisfăcătoare, iar 3 – este sever alterată.

Anexa 14. Modificările RMN caracteristice SA.

Modificările RMN caracteristice spondiloartritei anchilozante	
Spondiloartrita (implicarea corpului vertebral)	Localizate tipic în măduva osoasă la unul sau 4 reborduri vertebrale. Afectarea rebordurilor: spondiloartrită anterioară (= leziune Romanus), spondiloartrită posterioară
Spondilodiscită (implicarea discurilor intervertebrale)	Localizate în măduva osoasă în placa corticală adiacent de discul intervertebral (leziune Anderson)
Artrita articulației zigoapofizeale	Orice articulație fațetă C2-S1 poate fi implicată; se asociază cu edem al măduvei osoase în pediculele spinale (posterior de canalul spinal)
Artrita articulațiilor costovertebrale (CV)	Orice articulație CV Th1-Th12 poate fi implicată; se asociază cu edem al măduvei osoase lângă articulația CV, extinsă până la pedicule, aspect posterior al corpurilor vertebrale (lateral de canalul spinal) și coastele învecinate
Entezite ale ligamentelor spinale	Enteze afectate: ligamente supraspinale, interspinale, flava
Sindesmofite (anchiloze)	În punte (la colțurile corpurilor vertebrale) sau fuziune (neoformare de os în discurile intervertebrale) în boala avansată
Tipuri de leziuni tipice RMN în articulațiile sacroiliace:	
Leziuni inflamatorii active (STIR/post-gadolinium T1) <ul style="list-style-type: none"> - Edem măduvă osoasă (osteită) - Capsulită - Sinovită - Entezită 	Leziuni inflamatorii cronice (T1 – normal) <ul style="list-style-type: none"> - Scleroză - Eroziuni - Depozite grăsoase - Punți osoase/anchiloze

DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Prin prezenta declar că teza de doctor în medicină cu titlul „Particularitățile de evoluție, calitatea vieții și pronosticul spondiloartritei anchilozante la femei” este scrisă de mine și nu a mai fost prezentată niciodată la o altă facultate sau instituție de învățământ superior din țară sau străinătate.

De asemenea, declar că toate sursele utilizate, inclusiv cele de pe Internet, sunt indicate în lucrare, cu respectarea regulilor de evitare a plagiatului:

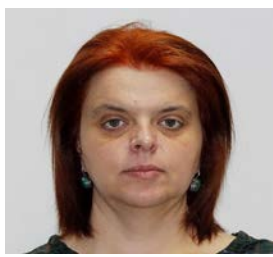
- toate fragmentele de text reproduse exact, chiar și în traducere proprie din altă limbă, sunt scrise între ghilimele și dețin referința precisă a sursei;
- reformularea în cuvinte proprii a textelor scrise de către alți autori deține referința precisă;
- rezumarea ideilor altor autori deține referința precisă la textul original.

Doctorand: Oxana Sârbu

Semnătura

Data:

CURRICULUM VITAE



DATE BIOGRAFICE:

Nume: Sârbu

Prenume: Oxana

Data nasterii: 11 aprilie 1979

Domiciliu: mun. Chișinău, str. Constantin Vârnăv 20/3, ap. 93

Telefon: 022-51-31-15, mob: 079872627

E-mail: oxana.sirbu@usmf.md

Studii:

2008-2011 USMF „Nicolae Testemițanu”, doctorat Cardiologie și Reumatologie.

2002-2005 – Rezidențiat Medicina Internă USMF „Nicolae Testemițanu”.

1996-2002 – USMF „Nicolae Testemițanu”, Facultatea de Medicină Generală.

1993-2005 – Liceul teoretic „Mihai Eminescu”, or. Bălți.

Experiența profesională:

2011- în prezent – asistent universitar, Disciplina Medicina internă-semiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

2012-2019 – cercetător științific stagiar, Laboratorul de Reumatologie, Spitalul Clinic Republican

2008-2011 – USMF „Nicolae Testemițanu”, doctorat Cardiologie și Reumatologie.

2003-2009 – Reprezentanța KRKA d.d. Novo Mesto Slovenia.

Abilități:

Limbi vorbite: - română (citit, vorbit, scris)

- rusă (citit, vorbit, scris)

- engleză – nivel C₁

- franceză – nivel C₁

Cunoștințe operare PC (Word, Excel, Power Point)

Calități:

seriozitate, spirit de echipă, abilități de comunicare, simț organizatoric, dinamism.

Hobby-uri: dans, muzică, lectură, matematică.