

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.72-002.77-07(043.2)

NISTOR Alesea

**DIAGNOSTICUL PRECOCE ȘI EVOLUȚIA
ARTRITEI REUMATOIDE SERONEGATIVE**

321.04 – REUMATOLOGIE

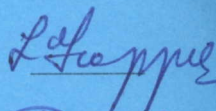
Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2024

Teza a fost elaborată la Disciplina de reumatologie și nefrologie

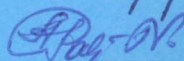
Conducător

Groppa Liliana, dr. hab. șt. med., prof. univ.

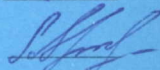


Membrii comisiei de îndrumare:

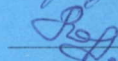
Pascari-Negrescu Ala, dr. șt. med., conf. univ.



Agachi Svetlana, dr. șt. med., conf. univ.



Rotaru Larisa, dr. șt. med., conf. univ.



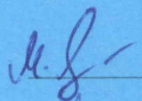
Susținerea va avea loc la 29.05.2024, ora 14.00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 204 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 05.12.2023 (*proces verbal nr. 30*).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

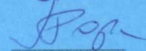
Mazur Minodora,

dr. hab. șt. med., profesor universitar



Secretar:

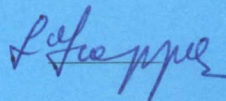
Popa Serghei, dr. șt. med., conferențiar universitar



Conducător științific:

Groppa Liliana

dr. hab. șt. med., profesor universitar



Membri:

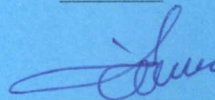
Ciurea Paulina Lucia,

dr. hab. șt. med., profesor universitar



Ciobanu Nicolae,

dr. hab. șt. med., profesor cercetător



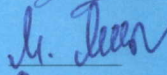
Agachi Svetlana,

dr. șt. med., conferențiar universitar

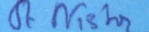


Moșneaga Marigula,

dr. șt. med., conferențiar universitar



Autor : Nistor Alesea



© Nistor Alesea, 2024

CUPRINS

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	4
1. SERONEGATIVITATEA ARTRITEI REUMATOIDE DIFICULTĂȚI ÎN APRECIEREA CLINICO-PARACLINICĂ.....	7
2. CARACTERISTICILE CLINICO-STATUTARE ȘI METODOLOGIA CERCETĂRII ARTRITEI REUMATOIDE SERONEGATIVE.....	11
2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu.....	11
2.2. Algoritmii și principiile de examinare a pacienților.....	13
2.3. Metodele de examinare statistică.....	14
3. CARACTERISTICELE CLINICO-PARACLINICE, EVOLUTIVE ȘI DE PROGNOSTIC LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ SERONEGATIVĂ	15
3.1. Particularitățile clinice, de laborator și radiologice ale artritei reumatoide seronegative	15
3.2. Particularitățile comparative de debut ale artritei reumatoide seronegative	21
3.3. Evaluarea factorilor de prognostic al evoluției ARSN	24
3.4. Particularitățile afecțărilor extraarticulare în artrita reumatoidă în funcție de seropozitivitate	25
4. ANALIZA COMPARATIVĂ A CALITĂȚII VIEȚII ȘI A PROGNOSTICULUI LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ SERONEGATIVĂ.....	27
CONCLUZII	31
RECOMANDĂRI PRACTICE	32
BIBLIOGRAPHY	33
ADNOTARE	35
SUMMARY	36
PEȘIOME	37
LIST OF PUBLICATIONS ON THE THEME OF THE THESIS.....	38

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei. Unii cercetători cred că artrita reumatoidă (AR) nu este o singură boală, ci, mai degrabă, o colecție de boli. Ar putea fi, de asemenea, o boală cu multe cauze diferite. Cu toate acestea, AR este definită, în cele din urmă, ca două subtipuri principale la adulți: seropozitivă și seronegativă [7, 18]. În AR seropozitivă, testele serologice demonstrează niveluri ridicate de anticorpi numiți anti-peptide ciclice citrinate (AntiCCP) și de factor reumatoid (FR). Acestea sunt markeri specifici pentru AR și pot apărea cu mult înainte de simptome manifeste ale bolii. Aproximativ 60% până la 80% dintre persoanele diagnosticate cu AR au AntiCCP și FR [34, 67, 98]. Prin definiție, persoanele cu AR seronegativă nu au acești anticorpi și complexe în ser, deși aceasta se află într-o anumită dispută [15, 18].

Dezvoltarea AR este însoțită de activarea policlonală a celulelor B și de hiperproducția autoanticorpilor, care, prin activarea sistemului complement și a limfocitelor (direct sau prin formarea complexelor imune), induc inflamația și deteriorarea țesuturilor corpului [1, 3, 7]. În serul și lichidul sinovial al pacienților cu AR, se detectează o gamă largă de autoanticorpi specifici organelor: factor reumatoid (FR), anticorpi la proteinele citrinate (APC), RA-33/hnRNP-A2, proteina de legare a imunoglobulinei Bip/p68, izomeraza glucozei-6-fosfat, calpastatina, colagenul de tip II, proteinele cromozomiale nonhistone HMG1/2, proteinele carbamilate [2, 9, 19]. Cele mai importante în diagnosticul de laborator al AR sunt testele serologice, legate de determinarea FR și APC. FR și anticorpii la peptida ciclică citrinită (AntiCCP) în ser sunt incluse în noile criterii de clasificare pentru diagnosticul AR ACR/EULAR 2010 [8, 14, 22].

În acest sens, FR și AntiCCP au fost considerate ca markeri ai AR și sunt utilizați ca dovezi, pentru a justifica tratamentul intensiv la pacienții cu AR seropozitivă (ARSP) [1, 4, 5, 17, 25]. Cu toate acestea, nu se știe dacă pacienții cu ARSP manifestă o evoluție mai severă a bolii în comparație cu pacienții cu AR seronegativă (ARSN) în alte scoruri de activitate a bolii decât cel radiologic. Studiile au raportat o severitate mai mare a bolii și afectarea funcției la pacienții cu ARSP atât în timpul prezentării bolii, cât și după tratamentul cu medicamente antireumatice, apte să modifice boala (DMARDs) [6, 18, 24]. În schimb, alte studii au raportat că pacienții cu ARSN au avut o activitate inflamatorie mai severă în comparație cu ARSP evaluată clinic și prin ultrasonografie articulară [5, 9, 21] și că pacienții cu ARSN au prezentat un rezultat radiografic mai rău în comparație cu ARSP [10, 16, 27]. Această divergență poate fi atribuită diferențelor dintre populațiile de pacienți selectați, criteriilor de includere și scorurilor de activitate a bolii între studii. În acest studiu, am investigat și comparat prezentările clinice și rezultatele evolutive ale pacienților diagnosticați cu ARSP și ARSN.

În prezent, există subtipuri APC-pozitive și AntiCCP-negative ale AR, care diferă în mecanismele moleculare ale patogenezei, severitatea evoluției bolii și abordările terapeutice [7, 11, 15, 27]. AR APC-pozitivă se caracterizează printr-o progresie radiologică accelerată a leziunilor articulare distructive, printr-o evoluție severă a bolii cu o creștere a mortalității globale și o dezvoltare mai frecventă a condițiilor comorbide. Cu toate acestea, datele privind relația APC cu indicatorii clinici și de laborator ai activității procesului patologic, prezența manifestărilor sistemice, cu severitatea leziunilor articulare distructive în AR rămân contradictorii și trebuie clarificate [6, 12, 16, 18].

O problemă importantă a imunodiagnosticii AR este standardizarea insuficientă a metodelor de determinare a APC [3, 6, 10, 13, 20].

Recent, au fost dezvoltate noi teste pentru detectarea APC - o metodă electrochimiluminiscentă (ECL) pentru detectarea AntiCCP în serul pacienților și pentru o analiză imunocromatografică semicantitativă a AntiCCP și AntiMCV în ser sanguin integral, folosind benzi de testare [11, 14, 19, 26]. Aceste metode de determinare a APC extind, în mod semnificativ, posibilitățile de diagnosticare de laborator a AR, dar semnificația lor clinică nu a fost suficient studiată. Prin urmare, sarcina urgentă de standardizare a studiilor de laborator în AR la etapa postanalitică este o analiză comparativă a indicatorilor conținutului de informații clinice din diferite metode de determinare a APC cu calculul sensibilității și specificității, ceea ce face posibilă identificarea sistemelor optime de testare pentru diagnosticarea AR, care actualmente rămâne seronegativă [15, 17, 22, 23, 27].

Acest studiu demonstrează că pacienții cu ARSN au manifestat o boală mai activă la debut, dar benignă în evoluție. Acest studiu a recrutat pacienți în cadrul mai multor secții clinice de profil reumatologic.

Scopul studiului: evaluarea caracteristicilor clinice la prezentare și rezultatul clinico-evolutiv și radiografic la pacienții cu artrită reumatoidă seronegativă, cu determinarea factorilor de prognostic pentru progresia bolii.

În vederea dezideratului impus prin temă, am parcurs următoarele **obiective**:

1. Aprecierea factorilor declanșatori, asociați artritei reumatoide seronegative;
2. Evaluarea comparativă a particularităților sindromului articular în artrita reumatoidă seronegativă și la cei seropozitivi la debut, dar și în stadiul clinic manifest al maladiei;
3. Delimitarea particularităților afectării extraarticulare în evoluția artritei reumatoide în evoluția seronegativă și seropozitivă;
4. Studiarea profilului clinico-evolutiv și corelarea acestuia cu datele clinice, biochimice, imunologice și radiologice ale artritei reumatoide seronegative;
5. Analiza comparativă a calității vieții și a prognosticului la pacienții cu artrită reumatoidă seronegative.

Metodologia cercetării științifice. Tipul studiului realizat este de tip clinic și analitic. Pentru selectarea pacienților în studiu, au fost utilizate criteriile de includere și de excludere. Grupurile de pacienți studiate au fost omogene și comparabile. Acumularea datelor a fost de tip „caz-martor”. Conform cerințelor de atașament etic, studiul n-a inclus careva elemente de experimentare asupra omului, iar criteriile de evaluare nu s-au schimbat de-a lungul studiului. Analiza datelor obținute s-a efectuat la sfârșitul studiului. Având în vedere prezența în examenul statistic a grupurilor cu mai multe tipuri de variante (nominale și scalare), ele au fost prelucrate aparte. Datele obținute s-au analizat statistic prin prelucrarea statistică a datelor: analiza de regresie liniară, variația clusteriană cu scanare multiplă, ANOVA (modificată după Welch) de calculare a valorilor medii (M), a erorii standard (ES) și a deviației standard (DS), a corelațiilor (r). Diferențele mediilor au fost comparate utilizând criteriul t după Welch.

Suportul metodologic a fost asigurat prin utilizarea metodelor expuse în lucrările unor specialiști de notorietate în domeniu [9, 13].

Noutatea și originalitatea științifică

Rezultatele studiului au cuantificat valoarea AntiCCP în manifestarea clinică a AR, încât prezența autoanticorpilor și FR redau un tablou clinic specific și o evoluție mai severă a bolii. Însă rezultatele au confirmat faptul că valoarea absolută a cantității AntiCCP și FR nu are o importanță primordială în expresia severității clinice. La fel, s-au evidențiat factorii declanșatori, asociați debutului artritei reumatoide seronegative – atât infecțiile respiratorii virale acute, stresul fizic intens și stresul psihic, cât și expunerea îndelungată la hipotermie. Calitatea vieții, atestată în baza chestionarului HAQ, care a vizat nemijlocit abilitatea articulară motorie și funcțională, a relevat valori mai favorabile pentru ARSN, în comparație cu ARSP. Totodată, s-au demonstrat și corelații inverse certe ale acestui indice cu markerii de fază acută, stadiul radiologic de afectare articulară. Astfel, concluzionăm că autoimunitatea umorală prezintă veriga importantă în debutul, evoluția și prezentarea clinică a AR.

Aspectele științifice, soluționate în teză

Sindromul articular la debutul ARSN se prezintă drept o mono- sau oligoartrită, cu implicarea de predilecție a articulațiilor mari și medii ale membrelor inferioare care, ulterior, evoluează spre o poliartrită ce interesează și ariile articulațiilor mici. Evoluția radiologică a atingerilor articulare la ARSN este mai pronunțată la nivelul membrelor inferioare v al celor superioare ($p < 0,05$). Analiza factorilor de prognostic ai evoluției rapid-progresive la ARSN a reliefat: debutul insidios, declanșat după vârsta de 60 de ani; debutul prin poliartrită cu implicarea simetrică a articulațiilor interfalangiene ale plantelor sau prin monoartrită cu afectarea articulației radiocarpene asimetric; prezența manifestărilor extraarticulare și tabagismul.

Semnificația teoretică a lucrării

Artrita reumatoidă este o patologie cu un component autoimun, cu evoluție severă și progresivă, care, deși manifestă o predilecție pentru evoluție seropozitivă, la fel de sever evoluează seronegativ și, prin particularitățile sale de evoluție a manifestărilor articulare și extraarticulare, periclitează sever abilitățile motorii și funcționale ale pacienților seronegativi, producând un impact nefast asupra calității vieții.

Valoarea aplicativă a lucrării

Studiul manifestărilor extraarticulare din cadrul artritei reumatoide a stabilit prezența dimorfismului clinic în funcție de seronegativitatea și seropozitivitatea pacienților. Pacienții seronegativi prezintă o rată redusă pentru manifestările vasculare, gastrointestinale și hepatice (manifestate prin ulcer gastroduodenal și degenerescența grăsoasă a ficatului), pentru patologia metabolică (atât cu statutul de fumător activ, cât și prin factori nontradiționali, determinați de patologia de bază), și o predispunere redusă pentru asocierea infecțiilor bronșice cronice și afectarea renală comparativ cu artrita reumatoidă seropozitivă.

Problema științifică soluționată în teză constă în aprecierea caracteristicilor clinice și paraclinice la pacienții cu artrită reumatoidă seronegativă, prin urmare determinarea factorilor de prognostic la acești pacienți.

Implementarea rezultatelor. Datele obținute sunt aplicate în activitatea Disciplinei de reumatologie și nefrologie a IMSP SCM „Timofei Moșneaga” și SCM „Sfânta Treime”, or. Chișinău, Republica Moldova.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele tezei au fost discutate, aprobate și recomandate spre susținere la ședința Disciplinei de reumatologie și nefrologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 3 din 19.09.2023), la Seminarul științific de profil 321, specialitatea 321.04 – Reumatologie (proces-verbal nr. 8 din 25.10.2023).

Materialele studiului au fost reflectate în 9 publicații științifice, 4 articole în reviste științifice naționale acreditate, în reviste de categoria B – 3 articole în : *Moldovan Journal of Health Sciences /Revista de Științe ale Sănătății din Moldova 2022*, și 1 articol în *Arta Medica 2023*; 5 Rezumate/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale – 2 în *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2017*, 1 în *Научно-практическая ревматология. 2017*, 1 în *International Journal of Medical Dentistry*, Apr-Jun 2020, și 1 în *Tezele Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, Moldova, 2020.

Prezentări și comunicări rezumative la 16 conferințe științifice internaționale și naționale.

Sumarul compartimentelor. Teza este expusă pe 94 pagini ale textului de bază și cuprinde următoarele compartimente: introducere, 4 capitole, concluzii, recomandări practice, un indice bibliografic cu 195 de surse. Materialul iconografic include 32 de tabele și 28 de figuri.

Cuvinte-cheie: artrita reumatoidă, seronegativă, diagnostic precoce, seropozitivă, factor reumatoid, AntiCCP, proteinele citrullinate, articulații, HAQ, markerii de fază acută.

A fost obținut avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării pentru realizarea studiului din data de 17.06.2016, nr. 61, Disciplina de reumatologie și nefrologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

CONȚINUTUL TEZEI

1. SERONEGATIVITATEA ARTRITEI REUMATOIDE DIFICULTĂȚI ÎN APRECIEREA CLINICO-PARACLINICĂ

1.1. Artrita reumatoidă – unele aspecte clinico-evolutive ale seronegativității

Eterogenitatea mecanismelor patogenetice ale AR se reflectă în existența unei game largi de fenotipuri și endotipuri ale bolii, ceea ce ne permite s-o considerăm nu ca o „singură boală”, ci ca un sindrom clinic și imunologic, în stare să evolueze seropozitiv sau seronegativ [1-3, 12, 16, 25]. AR este o boală imunoinflamatorie frecventă și una dintre cele mai severe, ceea ce determină marea semnificație medicală și socioeconomică a acestei patologii [7, 11, 17, 21]. Prevalența AR în rândul populației

adulte în diferite zone geografice ale lumii variază de la 0,5 la 2% [4, 9, 24]. Boala apare în toate grupele de vârstă, dar vârful incidenței cade pe vârsta cea mai capabilă - 40-55 de ani.

În absența unei terapii eficiente, speranța de viață la pacienții cu AR este mai micuță cu 3 ani la femei și cu 7 ani la bărbați, în primul rând datorită riscului mărit de a dezvolta boli comorbide - patologii cardiovasculare, osteoporoză, infecții severe, boli pulmonare interstițiale, boli oncologice [6, 8, 13, 18]. La mulți pacienți cu AR, prognosticul este la fel de nefavorabil ca în limfogranulomatoză, diabet zaharat de tip 2, leziunile trivasculare ale arterelor coronare și accident vascular cerebral. AR provoacă o pierdere persistentă a funcționalității articulare prin stabilirea dizabilității la jumătate dintre pacienți în primii 3-5 ani de la debutul bolii, iar după 20 de ani, o treime dintre pacienți devin complet cu handicap.

Esența procesului patologic în AR este inflamația autoimună sistemică, afectând membrana sinovială a articulațiilor cu intensitate maximă. Evoluția AR include mai multe etape de dezvoltare secvențială (sau discretă): „preclinică”, transformată în „simptomatică” și culminând cu formarea unui complex de simptome clinice și de laborator caracteristice precoce și apoi extinse ale AR [13, 19-21, 25]. Se presupune că dezvoltarea sinovitei „subclinice” este observată deja în stadiul „preclinic” al AR și este asociată cu microtrauma locală, cu deteriorarea articulațiilor, cu activarea sistemului complementar și/sau cu efectul patogen al autoanticorpilor (sau complexelor imune), care determină activarea osteoclastelor periarticulare, exprimând proteine citrinate, ce provoacă distrugerea osoasă, sinteza mediatorilor „pro-inflamatori”, care induc dezvoltarea durerii și a inflamației. În țesutul sinovial în AR, se detectează infiltrarea masivă de către celulele „imune” (limfocite T, limfocite B, celule plasmatiche, macrofage, mastocite, celule stromale activate și fibroblaste sinoviale); natura interacțiunii dintre ele și profilul sintezei mediatorilor „proinflamatori” variază semnificativ în funcție de stadiul bolii [4, 9, 12, 16, 21].

Artrita reumatoidă seronegativă se caracterizează prin faptul că pacientul nu are FR sau AntiCCP, dar acest lucru nu afectează progresia bolii. Boala nu începe la fel de acut ca alte forme, iar evoluția și simptomele sunt mai puțin pronunțate [7, 18-20, 27]. Debutul manifestărilor începe cu implicarea uneia sau a mai multor articulații, dar acestea nu se caracterizează prin simetrie [5, 14, 17]. Articulațiile mari sunt implicate în proces mai des, articulațiile degetelor - mai puțin frecvent [1, 5, 23-25].

Artrita reumatoidă seronegativă, al cărei prognostic este mai favorabil în comparație cu alte forme de patologie, se dezvoltă pe fundalul expunerii la următorii factori: predispoziția ereditară; situația dificilă a mediului și condițiile de viață; boli virale; boli ale sistemului endocrin; stres; deteriorarea mecanică a elementelor sistemului musculo-scheletic; reacții alergice; boli infecțioase; surmenare [3, 15, 19, 23]. Grupul de risc include persoanele în vârstă (de la 40 de ani).

Leziunile articulare pronunțate clinic la pacienții cu AR seronegativă pot fi precedate de o perioadă prodromală, care durează de la câteva săptămâni până la câteva luni. În această perioadă, pacientul poate fi deranjat de oboseală crescută, scădere în greutate, artralgi, temperatură corporală subfebrilă [6-9, 15, 18, 21].

Debutul bolii se caracterizează prin diversitate, următoarele opțiuni pentru debutul AR seronegative se disting condiționat [9-11, 24]:

- poliartrită simetrică având o creștere treptată (pe parcursul mai multor luni) a durerii și a rigidității, în principal, în articulațiile mici ale mâinilor (în jumătate din cazuri);
- mono/oligoartrita articulațiilor genunchiului sau ale umărului cu implicarea rapidă ulterioară a articulațiilor mici ale mâinilor și picioarelor în acest proces;
- monoartrita acută a articulațiilor mari, asemănătoare artritei septice sau microcristaline;
- bursită recurentă și tenosinovită, în special, adesea a articulațiilor mâinii;
- poliartrita acută la vârstnici: leziuni multiple ale articulațiilor mici și mari, durere severă, edem difuz și limitarea mobilității articulare.
- mialgie generalizată, rigiditate, depresie, sindrom de tunel carpian bilateral, scădere în greutate, de obicei, observate la persoanele vârstnice. Seamănă cu polimialgia reumatismală. Semnele clinice caracteristice ale AR se dezvoltă mai târziu [5, 8, 21-24].

La atestarea particularităților sindromului articular, savanții au constatat diferențe, o antrenare mai frecventă a articulațiilor metatarsiene și talocrurale la ARSN la debutul afecțiunii, pe când la ARSP, sunt implicate mai frecvent articulațiile mici ale mâinilor și cele radiocarpiene. Ultima la fel a constatat că simetricitatea afectării s-a înregistrat mai des la ARSP, iar redoarea matinală mai prelungită la ARSN. Unii savanți, studiind particularitățile AR la 787 pacienți, au ajuns la concluzia că, la debutul patologiei la ARSN, mai frecvent sunt afectate articulațiile medii și mari ale membrelor superioare – humerale și coatele, ceea ce vine în mare contradicție cu majoritatea studiilor efectuate în acest scop, care demonstrează o prevalență în afectarea la debut a articulațiilor mari și medii ale membrelor inferioare. Părerile savanților diferă asupra expresiilor radiologice și asupra gradului lor de progresare la pacienții cu ARSP și ARSN. Astfel, unii autori [11, 13, 15, 19] raportează o expresie redusă a afectărilor articulare la ARSN. Oponenții însă declară o progresare relativ rapidă și a modificărilor articulare la ARSP, preponderent în vârsta tânără și cu o frecvență mare a evoluției erozive. Astfel, în literatură, nu există păreri unanim acceptate, privind caracterul schimbărilor radiologice la pacienții cu ARSN și ARSP. Contradicțiile ar putea fi explicate printr-o neomogenitate a grupurilor de pacienți. Marea majoritate a studiilor notează o activitate majoră a inflamației și a reacțiilor imunopatologice la ARSP în comparație cu ARSN. Așadar, studiile pe șiruri importante de pacienți cu manifestări preponderant articulare, cu diferite perioade de vârstă, au raportat o activitate mare a procesului imunoinflamator la ARSP [6, 18, 23].

Analizarea indicatorilor statutului imunopatologic a evidențiat reducerea prin consum a fracțiilor complementului seric indiferent de tipul AR, cu tendință mai accentuată la ARSP. Printre indicatori, au fost menționați: în cadrul ARSP, este specifică amplificarea nivelului imunoglobulinelor G și M, a complexelor imune circulante, dând dovadă de o evoluție severă. La fel, s-a determinat o corelație directă dintre ARSN și Ac antikeratinici, cu specificitate importantă pentru AR, constatând creșterea PCR la ARSN, cu o semnificație statistică nesemnificativă. Astfel, lipsa unui consens asupra specificului procesului imunoinflamator la pacienții cu ARSP și ARSN, confirmă necesitatea cercetărilor în continuare cu scopul elucidării particularităților imunoserologice și evolutive clinic-manageriale la pacienții cu AR. [2, 5, 16, 19, 22].

Cercetări privind manifestările sistemice extraarticulare ale ARSN sunt foarte

limitate. Există o tendință sporită a ARSP de a se manifesta extraarticular, dar sunt unele raportări sporadice, care nu declară diferențe semnificative în frecvența manifestărilor sistemice indiferent de rezultatele serologice ale FR și AntiCCP. [3, 9, 12, 16, 22]. Reviul datelor din literatura de specialitate ne-a direcționat opinia spre un număr mic de publicații cu referire la afectări extraarticulare ale ARSN. Una din cele mai importante manifestări sistemice din cadrul ARSN este afecțiunea vasculară, care se înregistrează la aproximativ 2,5% dintre pacienți. Conform unor savanți, formele grave de vasculopatie reumatoidă se constată mai frecvent în ARSP, la o vârstă de peste 55 de ani, cu o frecvență mare a afectărilor extraarticulare și argumentează dezvoltarea dislipidemiei proinflamatorii și a vasculopatiei. [4, 11, 19, 26].

Necesită de menționat că dislipidemia poate induce vasculopatia la pacienții cu ARSN. Respectiv, aspectele vizând particularitățile ARSN rămân, până în ziua de azi, neelucidate definitiv. Aceasta, în măsură egală, se referă și la aprecierea manifestărilor sistemice, inclusiv ale vasculitei reumatoide și ale amiloidozei, și la gradul progresării lor, fenomen care, într-o măsură oarecare, poate fi legat de o preselectie neriguroasă a pacienților pentru studiu [3-5, 16, 21]. Nu s-au efectuat lucrări cu descrierea clinico-paraclinică a ARSN și cu aprecierea concomitentă a indicatorilor, care caracterizează starea funcțională a sistemului hipofizargonadal. Pornind de la cele expuse, studiul diverselor aspecte clinice, al particularităților paraclinice și al funcției sistemului imun în ARSN prezintă o problemă de o importantă valoare științifică și practică, drept element de reducere a morbidității, a invalidității și a mortalității, pentru instituirea strategiilor terapeutice eficiente și de ameliorare a calității vieții pacienților cu ARSN [12, 16, 25, 27].

1.2. Semnificația clinică a anticorpilor pentru proteinele citrulinizate în artrita reumatoidă

Până în prezent, s-a acumulat o cantitate suficientă de date, pentru a ne permite să considerăm că AntiCCP cel mai eficient marker pentru diagnosticarea AR. Dezvoltarea testului ELISA, folosind PCC₂ ca antigen, a obținut sensibilitate = 91% și specificitate = 98% [1, 6, 7, 11, 19]. Potențialul ridicat de diagnostic al AntiCCP₂ este confirmat prin detectarea lor în 34-69,3% de pacienți seronegativi pentru FR IgM cu AR [3, 6, 8, 16, 19]. Trebuie remarcat faptul că sensibilitatea determinării APC₂ la debutul AR (<2 ani) este nesemnificativ mai mică decât în AR constituită [1-5]. În general, pentru diagnosticul AR precoce, sensibilitatea acestui test este de 78-97%, iar specificitatea este de 66-81% [2, 9, 13, 27].

În practica clinică și de laborator, se utilizează, de asemenea, sisteme de testare pentru ELISA, utilizând antigenul de a treia generație. Acesta permite determinarea simultană a anticorpilor izotipurilor IgA și IgG, dar aceștia nu depășesc valoarea lor de diagnostic APC₂ [3, 18, 24]. În plus, literatura de specialitate [6, 17, 25], prin compararea sensibilității și a specificității izotipurilor IgA, IgG și IgM din AR, au demonstrat avantajul determinării IgG-ului APC. O analiză generalizată a rezultatelor detectării APC în diferite boli reumatice a arătat sensibilitatea mai mare a acestui marker în diagnosticul AR comparativ cu FR IgM [14, 18, 21].

Rolul APC ca predictor al dezvoltării unui grad mai pronunțat de distrugere articulară și al unei imagini clinice mult mai severe a bolii este discutat în mod activ,

în timp ce se dovedește că valoarea sa prognostică în raport cu dezvoltarea unui proces eroziv sever crește semnificativ, atunci când este determinată în comun cu HLA BQV1 * 0101, 0104, 0404 [8, 12-15]. Determinarea combinată a AntiCCP2 și FR este optimă pentru prezicerea naturii evoluției AR în grupul de pacienți cu sinovită precoce [5, 11, 18, 24, 27].

AntiCCP este un marker serologic mai stabil al AR în comparație cu FR IgM, mai puțin probabil să sufere seroconversie în cursul bolii și nu depinde de vârstă, în timp ce frecvența detectării FR la persoanele sănătoase crește odată cu vârsta, ajungând la 10-30% [10, 13, 17, 23]. O creștere a concentrației de FR corelează, în mod fiabil, cu indicatorii de fază acută (VSH, PCR) și reflectă, într-o măsură mai mare, activitatea inflamației decât APC [6, 14, 19, 23].

La diagnosticarea AR, AntiMCV reprezintă parametri destul de informativi (sensibilitatea: 69,5-82%; specificitatea: 91-97%) [3, 16, 20, 26]. La debutul AR, AntiMCV demonstrează o specificitate mai mică (67%) decât în desfășurare, care prezintă o sensibilitate similară (71%) [7, 12, 17, 22]. O serie de studii au observat relația dintre concentrația AntiMCV și VSH și numărul de articulații tumefiate [4, 8, 11, 17]. Diverși autori oferă date contradictorii cu privire la relația nivelului de AntiMCV cu activitatea bolii. Pe un eșantion mic de pacienți s-a depistat o corelație între concentrația de AntiMCV și DAS28 ($r=0,404$), în timp ce alte cercetări nu au găsit o astfel de relație [1, 6, 23]. Se remarcă faptul că totalizarea simultană a rezultatelor testelor AntiMCV, AntiCCP și FR IgM este însoțită de o creștere a specificității la 78% -100% [1, 9, 22].

În diagnosticul AR, AKA demonstrează o sensibilitate ridicată (95-97%) cu specificitate intermediară (36-59%) [4, 7, 12, 18]. Toate studiile au observat o asociere între pozitivitatea AKA în severitatea bolii și severitatea distrugerii articulare [1, 19, 22, 25]. În plus, determinarea AKA poate fi un test serologic util pentru diagnosticul diferențial al AR cu poliartropatie asociată cu hepatita C [2, 8, 10, 11, 26].

Astfel, o caracteristică importantă a AR ca boală autoimună sistemică este hiperproducția unei game largi de anticorpi specifici organelor, printre care FR și APC sunt de cea mai mare importanță clinică.

2. CARACTERISTICILE CLINICO-STATUTARE ȘI METODOLOGIA CERCETĂRII ARTRITEI REUMATOIDE SERONEGATIVE

2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu

În vederea realizării scopului și a obiectivelor propuse, s-a selectat un grup de 100 de pacienți, cu diagnosticul confirmat de AR prin criteriile de diagnostic ACR/EULAR 2010 - 50 de pacienți cu AR seropozitivă și 50 de pacienți cu AR seronegativă. Studiul s-a realizat în clinica Disciplinei de reumatologie și nefrologie a Departamentului Medicină internă a USMF „Nicolae Testemițanu”, secțiile de reumatologie și artrologie a IMSP SCR „Timofei Moșneaga” și IMSP SCM „Sfânta Treime” în anii 2015-2019. Fiind interesați în compararea particularităților clinice ale AR seropozitive și seronegative, grupul de studiu a fost divizat în 2 categorii de pacienți în funcție de prezența FR și AntiCCP - grupul 1 ARSN și grupul 2 ARSP. Pacienții din grupurile studiate s-au supus evaluărilor minuțioase conform design-ului elaborat.

Design-ul studiului

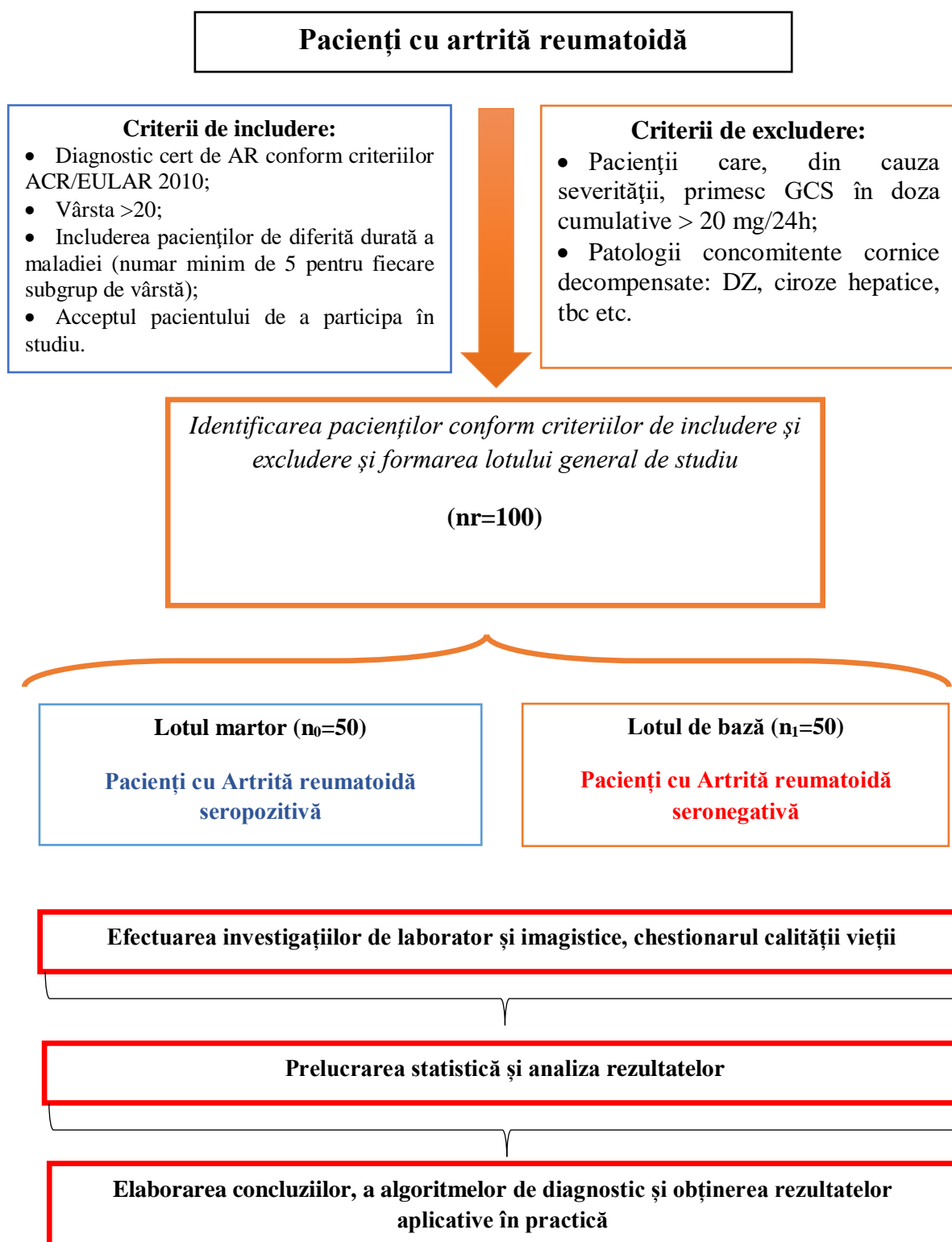


Figura 4. Design-ul studiului

Criteriile de includere în studiu:

- Diagnostic cert de AR conform criteriilor ACR / EULAR 2010;
- Vârsta >20 ani;
- Includerea pacienților de diferită durată a maladiei (număr minimal de 5 pentru fiecare subgrup de vârstă);
- Acceptul pacientului de a participa în studiu.

Criterii de excludere:

- Pacienții care, din cauza severității, primesc GCS în doza cumulative > 20 mg/24 h;
- Patologii concomitente cronice decompensate: DZ, ciroze hepatice, tbc etc.

Diagnosticul de AR a fost definit în baza criteriilor ACR/EULAR 2010. Astfel, în baza acestor criterii, diagnosticul de AR este confirmat în prezența a cel puțin 4 dintre cele 7 criterii. Criteriile 1-4 trebuie să persiste, cel puțin, 6 săptămâni.

Menționăm că grupurile studiate au fost omogenizate după vârstă (ARSN vârsta medie este 53,4±1,71; [26,7; 1.234] și pentru ARSP, este de 52,3±1,14 [27.1; 1.314]) și după durata maladiei (comparația ARSN de 88,1±9.5 luni și la ARSP de 98,4±10,2 luni; p>0.05).

Caracteristicile clinice atestate în baza criteriilor de clasificare ai AR la grupurile de studiu sunt redată în Tabelul 4.

Tabelul 4. Caracteristicile clinice ale pacienților din lotul de studiu, %

Criteriile de evaluare	AR totală (n=100)	χ^2, gl	p
Evoluția maladiei:		(gl = 1)	
Lent-progresivă	84 (84%)	2,491	0.037
Rapid progresivă	16 (16%)	2,349	
Gradul de activitate:		(gl =2)	
mic (DAS28)	12 (12%)	1,378	0.042
moderat (DAS28)	44 (44%)	3,324	0.078
înalt (DAS28)	44 (44%)	1,981	0.081
FR/AntiCCP		(gl =1)	
Pozitiv	50 (50%)	2,347	0.039
Negativ	50 (50%)	2,619	
Stadiul radiologic (după Steinbrocker, 1949)		(gl = 3)	
I	2 (2%)	2,179	0.033
II	48 (48%)	1,058	0.069
III	46 (46%)	2,034	0.071
IV	4 (4%)	2,089	0.021
Clasa funcțională (după Steinbrocker, 1949)		(gl =3)	
I	2 (2%)	2,597	0.019
II	69 (69%)	3,187	0.078
III	23 (23%)	2,169	0.044
IV	3 (3%)	2,654	0.023

Notă: χ^2 – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

2.2. Algoritmii și principiile de examinare a pacienților

Cu scopul de a defini particularitățile clinice ale AR la prezentare seronegativă și seropozitivă, în special a sindromului articular și a manifestărilor extraarticulare,

pacienții din grupul I și II de studiu au fost examinați după un program clinic și paraclinic, declarat în design-ul studiului. *Sindromul articular*, ca și principala expresie clinică a bolii, a fost examinat prin utilizarea scorurilor complementare de apreciere a afectărilor articulare, care au inclus: indicele articular 28, indicele Ritchie și Lee, cu efectuarea *examenului radiologic* articular, care a prevăzut evaluarea articulațiilor palmare și plantare la 100 de pacienți cu scopul de a determina manifestările afectărilor osteoarticulare, exprimate prin: pensarea spațiului articular, osteoporoză juxtaarticulară, prezența și numărul eroziunilor, anchilozelor și a deformărilor osteoarticulare), cu stadializarea conform Steinbrocker. În prezența indicațiilor, au fost efectuate radiografiile și ale altor arii articulare. *Evaluarea activității bolii* s-a efectuat prin analiza hemoleucogramei cu VSH, PCR (mmol/l) și fibrinogenul (g/l) cu aprecierea indicelui DAS-28. *Evaluarea imunologică*: detectarea FR în serul și în lichidul sinovial al pacienților s-a realizat prin metoda latex-test, autorizată de Refa-Dac, bazat pe capacitatea FR de a nu aglutina particule de latex, sensibilizate de IG umană nativă și de anticorpii AntiCCP prin metoda chimioluminescentă (analizor automat Eleksys-2010, producător: F. Hoffman-La Roche Ltd, Elveția). Pentru *evaluarea calității vieții*, s-a utilizat chestionarul HAQ (Health Assessment Questionnaire), validat pentru pacienții cu AR, completat individual de fiecare din cei 100 de pacienți cu AR din studiu. La fel, pentru realizarea obiectivelor propuse, noi am efectuat: *evaluarea manifestărilor extraarticulare, a metabolismului lipidic, a sistemului respirator, a sistemului digestiv și a statutului sistemului renal*.

2.3. Metodele de examinare statistică

Toate variabilele au fost introduse în baze de date, prelucrate ulterior în programul statistic STATISTICA v. 7.0 (StatSoft, SUA). Pentru analiza variabilelor continue, s-au folosit metode neparametrice, în cadrul cărora diferențele au fost analizate per grup, folosind testul t modificat după Welch (adaptată pentru distribuții anormale și loturi asimetrice), iar pentru variabilele categoricale s-a evaluat diferențele de frecvență prin criteriul χ^2 prin corectarea după Yates și, în cazuri de tabele de contingență 2x2 – conform testului exact Fisher.

Conform datelor pe Republica Moldova, artrita reumatoidă seronegativă la vârstele incluse în studiu se întâlnește cu cea mai mică frecvență pentru AR, în medie, în proporție de 0,17% și $P_o=0,0017$, încât lotul minimal a fost apreciat după această nozologie. Astfel, în lotul de cercetare, incidența trebuie să fie de trei ori mai mare $P_1=0,0051$; $P=(P_1 + P_o):2 =0,0034$. Introducând datele în formulă, am obținut că numărul necesar de pacienți este în volum de 20,5 (≈ 21), astfel, s-au acceptat 50 de pacienți în fiecare grup de studiu. În caz de prezența în examenul statistic a variabilelor, s-a efectuat analiza corelativă prin criteriul X^2 și prin coeficientul de corelare (r). Coeficientul corelării valorilor a și b se determină prin: $r(\xi, \eta) = \mu_{1.1}(\xi, \eta) \div (\sigma(\xi) \times \sigma(\eta))$. Examenul prin Box-Plot a permis repartitia valorilor max–min, mediana și deviația standard, iar metoda clusteriană a pus în evidență similitudinea (dendrograme) cu scanare multiplă tridimensională. Analiza ANOVA a stabilit interacțiunea factorilor.

3. CARACTERISTICELE CLINICO-PARACLINICE, EVOLUTIVE ȘI DE PROGNOSTIC LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ SERONEGATIVĂ

3.1. Particularitățile clinice, de laborator și radiologice ale artritei reumatoide seronegative

Caracteristicile clinico-statutare ale pacienților din grupurile studiate demonstrează omogenitatea lor (Tabelul 5) – astfel având posibilitatea de a caracteriza evoluția bolii prin grupurile de vârstă și în funcție de durata bolii cu aprecierea debutului și a evoluției în dependență de statutul serologic.

Tabelul 5. Caracteristicile generale ale subiecților din lotul de studiu

Datele generale	ARSN n=50	ARSP n=50	p (Î)	t/ χ^2 , gl
Vârsta, ani (M±DS)	51,2±1,93	50,5±1,66	0.089 (44,0-59,0)	1,596
Vârsta la debutul AR, ani (M±DS)	44,9±1,87	41,0±1,75	0.071 (38,0-49,0)	1,348
Durata bolii, luni (M±DS)	89,9±11,66	112,8±12,24	0.044 (72,0-125,0)	2,018
Grupuri de vârstă a debutului AR,%				(gl = 4)
• < 30 ani	16,0	18,0	0.059 (14,0-19,0)	2,676
• 31-40	22,0	24,0	0.057 (20,0-25,0)	2,318
• 41-50	32,0	40,0	0.049 (31,0-42,0)	3,018
• 51-60	18,0	10,0	0.048 (8,0-20,5)	2,089
• > 60 ani	12,0	8,0	0.051 (7,0-14,0)	3,077
Grupuri de durată a bolii,%				(gl = 3)
1. < 1 an	14,0	2,0	0.007 (1,0-16,0)	2,037
2. 1-5 ani	38,0	46,0	0.049 (32,0-49,0)	3,078
3. 6-15 ani	38,0	28,0	0.038 (24,0-40,0)	1,268
4. > 15 ani	12,0	24,0	0.041 (8,0-26,0)	1,249

Notă: t – valoarea coeficientului (test Welch); χ^2 – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

Pentru a facilita comparabilitatea, grupurile de studiu au fost create dintr-un număr egal de persoane. Potrivit datelor din tabel, subiecții din grupurile studiate erau comparabili după vârsta medie ($p>0,05$), vârsta medie de debut ($p>0,05$) precum și după durata medie a bolii ($p>0,05$). Dacă ne referim la vârsta de debut al AR, la seronegativi s-a observat o repartizare relativ uniformă a debutului pentru toate grupurile de vârstă, poate cu o tendință mai exprimată pentru decada a IV-a a vieții (32%). La seropozitivi însă, s-a observat o aglomerare a debutului până la vârsta de 50 de ani, cu ascensiuni înregistrate pentru 31-40 ani (24%) și maxim pentru 41-50 ani (40%), perioadă căreia îi revine incidența maximală a activității bolii. Astfel, putem nota faptul că, pentru pacienții studiați, vârsta de debut al AR la seronegativi și la seropozitivi urmează aceleași regularități.

Predispoziția ereditară a fost atestată anamnestic la pacienți, astfel 84% dintre pacienții din lotul de studiu nu au prezentat agregare familială pentru AR. Tabelul 6,

Tabelul 6. Predispoziția genetică, repartizată pe grupuri de studiu, %

Anamneza eredocolaterală	ARSN n=50	ARSP n=50	P (X ²)	χ ² , gl=1
Ereditate neagravată (%)	84	88	0.061 (37.0-44.0)	2,037
AR se atestă la rudele gr. I (%)	12	8	0.063 (6,0-12,0)	3,045
AR se atestă la rudele gr.II (%)	4	4	0.388 (4,0-4,0)	1,987

Notă: χ² – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

S-a analizat rolul factorilor declanșatori, determinați anamnestic, care au precedat nemijlocit debutul AR, sunt redați în Tabelul 7.

Tabelul 7. Ponderea factorilor declanșatori, care au precedat debutul AR, %

Factorii declanșatori	ARSN n=50	ARSP n=50	p	χ ²	χ ² , gl=1
IRVA (%)	30	22	0.029	22.0-38.0	1,548
Stres fizic sau efort fizic intens (%)	17	12	0.051	8.0-22.0	2,147
Stres psihic acut (%)	15	14	0.054	12.0-16.0	2,315
Expunere îndelungată la frig și suprarăceală (%)	12	8	0.049	6.0-16.0	2,614
Traumatism articular (%)	4.0	6	0.061	3.0-6.0	2,919
Acutizarea infecțiilor cronice (%)	2.0	6	0.058	1.0-6.0	2,316
Perturbări hormonale, specifice vârstei (%)	9	16	0.002	1.0-16.0	2,347
Nașteri, avorturi (%)	8	16	0.0034	0.0-16.0	1,988

Notă: χ² – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

Conform datelor prezentate în Tabelul 7, ponderea maximală în calitate de factor declanșator, pentru ambele grupuri, i-a revenit IRVA, dar, totodată, ARSN prezintă o valoare statistică net superioară celei obținute la ARSP ($p < 0.05$). Următorul factor declanșator important, după pondere, pentru ARSN, a fost supraefortul fizic intens, fiind urmat, în mod egal, de stresul psihic și de expunerea îndelungată la frig. La ARSP, o cotă importantă au prezentat-o nașterile, avorturile și schimbările hormonale specifice vârstei, precum și factorul psihoemoțional. AR prezintă diferite forme de debut: acut, subacut și insidios (Figura 5).

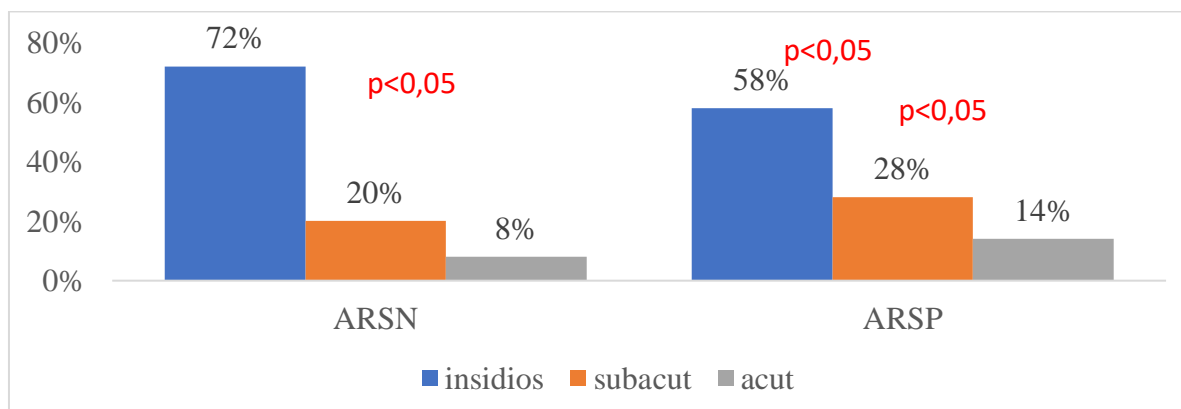


Figura 5. Repartizarea debutului AR la subiecții din lotul de studiu, %

Majoritatea pacienților s-au înregistrat cu debut insidios, ARSN - de 72%, iar pentru ARSP - 58% ($p<0,05$). Tot așa, debutul acut/subacut nu a relevat diferențe statistice semnificative ($p<0,05$), dar s-a înregistrat o rată sporită în cazul ARSP (14% debut acut și 28% debut subacut) în comparativ cu ARSN (8% și 20%).

Debutul AR în marea majoritate a cazurilor este predominant articular, prezentându-se drept monoartrită, oligoartrite sau poliartrită. Pacienții din grupurile de studiu au prezentat următorul tablou de debut al sindromului articular, indicat în Figura 6.

Astfel, constatăm că ARSN mai frecvent a debutat prin monoartrită (56%) și oligoartrită (16%), pe când ARSP au prezentat un debut monoarticular în 36% cazuri și oligoarticular în 10% cazuri. Pentru debutul monoarticular, diferența dintre grupuri este statistic semnificativă ($p<0,05$). Totodată, ARSP le este caracteristic un debut poliarticular simetric al AR, menționat în 54% de cazuri, în comparație cu 28% dintre ARSN, care au indicat un debut poliarticular, diferența fiind statistic concludentă ($p<0,05$).

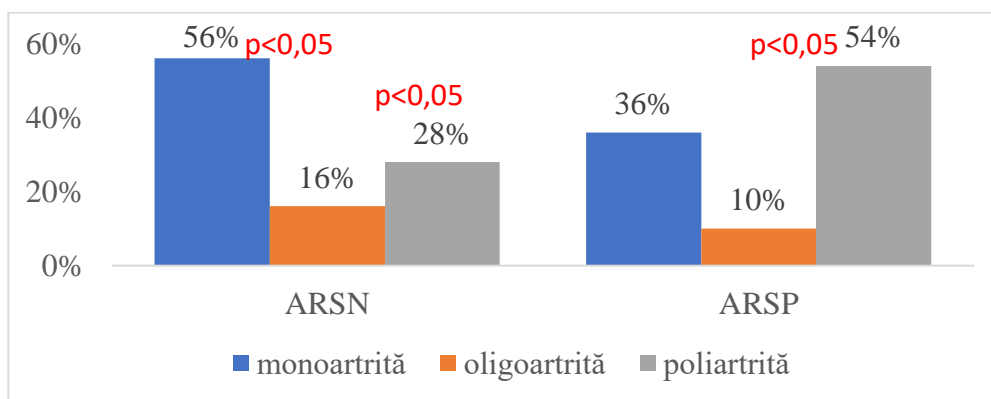


Figura 6. Caracterul sindromului articular la debutul AR la subiecții din lotul de studiu, %

Examenul radiologic al mâinilor și al plantelor a fost efectuat la toți 100 de pacienți din lotul de studiu. Suplimentar, au fost selectate imagini radiologice ale altor articulații, care au manifestat o deformare articulară marcată sau o dizabilitate funcțională manifestă. Rezultatele obținute sunt redată în Tabelul 10.

Analiza modificărilor radiologice ale articulațiilor mâinilor a evidențiat particularități ale acestor pentru ARSN și pentru ARSP cu un suport statistic evident ($p<0,05$). La ARSN, s-a stabilit o evoluție mai benignă a afectărilor articulare, doar 4% dintre ei au ajuns la stadiul avansat de distrucții articulare, majoritatea prezentând stadiul radiologic II și III. În grupul de studiu ARSP, 52% au prezentat stadiul II și cealaltă jumătate a prezentat stadiul radiologic III și IV, ultimul având o cotă de 18,0%.

Modificările radiologice ale articulațiilor plantelor, la fel, indică diferențe statistice concludente între grupuri. Celor cu ARSN le este mai caracteristic un stadiu mai avansat al modificărilor radiologice ale articulațiilor mici ale picioarelor, 48% dintre ei au indicat stadiu radiologic III în comparație cu 18% dintre ARSP, care au prezentat același stadiu. Majoritatea ARSP (78%) la radiografia articulațiilor mici ale picioarelor au prezentat modificări corespunzătoare stadiului II radiologic ($p<0,05$).

Tabelul 10. Evaluarea radiologică a sindromului articular la pacienții din lotul de studiu, %

Stadiu radiologic	ARSN n=50	ARSP n=50	p	95 %Î	χ^2 , gl
Articulațiile mici ale mâinilor:					(gl = 3)
• Stadiul I	2,0	0,0	0,179	0,0-1,8	2,017
• Stadiul II	48,0	52,0	0,237	46,7-51,2	2,134
• Stadiul III	46,0	30,0	0,038	32,1-44,2	1,954
• Stadiul IV	4,0	18,0	0,012	3,5-13,5	1,746
Articulațiile mici ale plantelor:					(gl = 3)
• Stadiul I	4,0	0,0	0,184	0,0-3,3	2,033
• Stadiul II	46,0	78,0	0,018	33,4-61,0	2,098
• Stadiul III	48,0	18,0	0,024	12,4-31,8	1,234
• Stadiul IV	2,0	4,0	0,053	1,5-3,3	1,649
Eroziuni articulare:					(gl = 1)
• Unice (%)	18,0	28,0	0,052	14,5-23,6	1,647
• Multiple (%)	14,0	42,0	0,013	11,0-37,5	1,239

Notă: χ^2 – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

Analizând evoluțiile articulare avansate, în funcție de durata AR, la acești pacienți am constatat că distrucțiile articulare se dezvoltă în primii 5 ani de boală, fenomen valabil pentru ambele grupuri.

Pentru o evaluare mai obiectivă și o cuantificare mai exactă a afectărilor articulare, am aplicat calculul indicilor articulari. Pentru indicele articular 28, au fost determinate separat numărul articulațiilor dureroase și numărul articulațiilor tumefiate. Datele sunt prezentate în Tabelul 11.

Tabelul 11. Evaluarea indicilor articulari la ARSN și ARSP

Indicii articulari	ARSN n=50	ARSP n=50	p (95 %Î)
Indicele Ritchie, (M±DS)	28,40 ±1,53	32,86±1,54	0,024 (24,15-33,95)
Indicele articular 28 pentru articulații dureroase, (M±m)	14,80±1,30	19,30± 0,96	0,0097 (11,08-22,9)
Indicele articular 28 pentru articulații tumefiate, (M±m)	20,12±1,28	23,46±0,76	0,037 (18,5-24,67)

Analiza grafică a relațiilor acestor indicatori pentru AR seronegativă a redescoperit un tablou în general asemănător cu AR seropozitivă (Figura 7).

Calcularea indicilor articulari a relevat diferențe statistic concludente dintre ARSN și ARSP ($p<0,05$) conform indicelui Ritchie și Indicelui articular 28, calculat pentru articulațiile tumefiate precum și pentru indicele 28, calculat pentru articulațiile dureroase ($p<0,01$), în toate cazurile, ARSN demonstrând cifre mai moderate de implicare articulară.

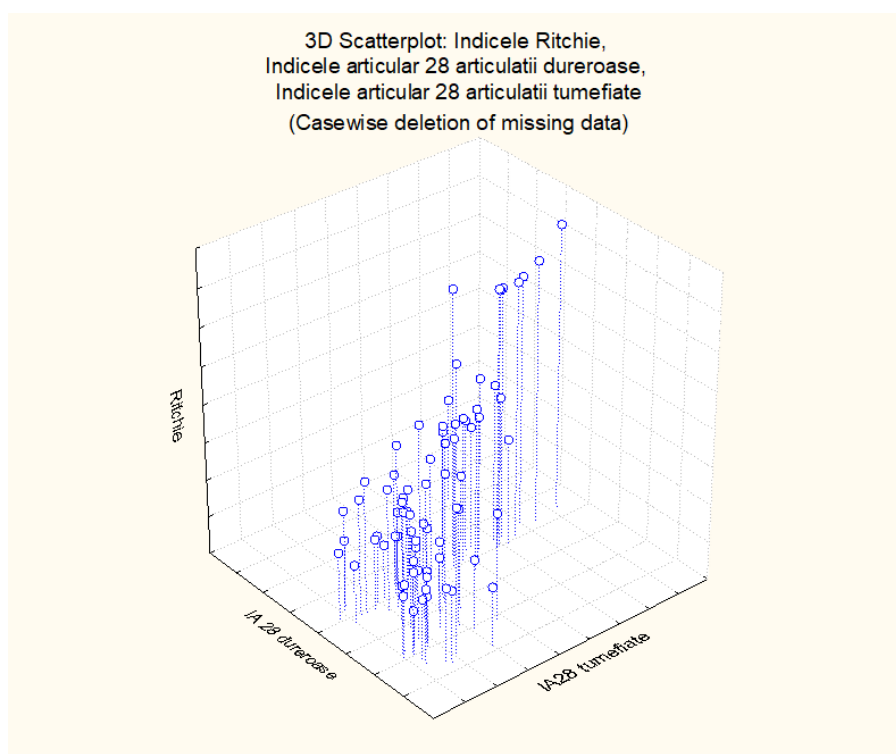


Figura 7. **Prezentarea grafică a relației valorilor medii a indicilor articulari la pacienții cu ARSN**

Evaluarea sindromului articular a fost efectuat prin aprecierea markerilor nespecifici ai inflamației PCR și VSH. Prezența lor în cantități majore în ser, prezența redorii osteoarticulare prelungite, indică activitate înaltă a procesului inflamator la nivelul sinoviului cu prezența destrucției articulare. Un alt indice obiectiv și complex, care denotă activitatea bolii la pacienții cu AR, pe care l-am determinat la lotul de studiu, a fost DAS 28. Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12. **Valorile medii ale marcherilor fazei acute a inflamației la ARSN și ARSP**

Marcherii de fază acută	ARSN n=50	ARSP n=50	p (t)	95 %Î
PCR, mmol/l (M±DS)	24,02±3,276	19,16±3,803	0,052 (1,229)	11,35-25,08
VSH mm/h (M±DS)	35,84±2,122	34,68±2,07	0,145 (1,974)	21,3-39,7
Fibrinogen g/l (M±DS)	5,17±0,24	4,60±0,28	0,072 (2,347)	2,07-5,33
DAS28 (M±DS)	6,781±0,190	7,249±0,994	0,047 (2,266)	4,21-8,52
Redoarea matinală, minute (M±DS)	134,8±7,576	156,60±11,85	0,059 (3,001)	74,0-168,5

Dat fiind faptul că pacienții se aflau în clinica reumatologică aveau o acutizare a patologiei, markerii nespecifici ai inflamației au indicat valori ridicate. Deși fără diferențe statistice dintre grupuri ale indicatorilor de fază acută, cu excepția indicelui DAS28, ARSN au manifestat o sporire a PCR și VSH, pe când ARSP cu prelungire a redorii osteoarticulare.

Prin analiza corelațională multiplă, am evaluat gradul de corelare dintre numărul articulațiilor dureroase, determinat după indicele articular 28, și markerii de activitate a bolii. În rezultat, am constatat o corelare pozitivă moderată, cu redoarea matinală de $r = 0,304$, cu numărul de erozii de $r = 0,308$, cu indicele Lee de $r = 0,423$ și cu indicele calității vieții de $r = 0,365$. În același timp, o corelație strânsă a fost evidențiată cu scorul DAS28. Numărul articulațiilor tumefiate, la fel calculat după indicele articular 28, a demonstrat corelații pozitive moderate cu indicii HAQ și Lee și o corelație substanțială cu scorul DAS28 de $r = 0,804$. Corelațiile descrise se referă, în egală măsură, la ARSN și la ARSP (Figura 9).

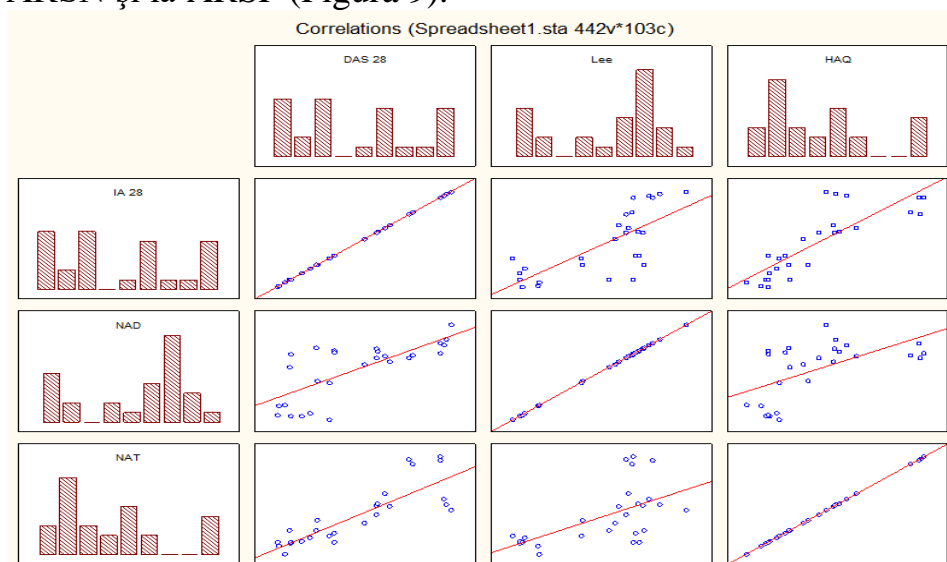


Figura 9. Matricea corelațională a valorilor indicilor articulari și ale celor cumulativi (DAS28, Lee, HAQ) la pacienții cu ARSN

Un alt moment care merită atenție în cadrul evaluării pacienților cu artita reumatoidă, este determinarea gradului de dizabilitate funcțională la acești pacienți, realizat prin calcularea indicelui Lee și, totodată, evaluarea calității vieții efectuată în baza unui chestionar validat pentru AR, chestionarul HAQ. Ambii indicatori sunt utilizați pentru evidențierea handicapului motor al pacienților cu AR precum și sunt urmărite în calitate de criterii de remisiunea a bolii pentru evaluarea tratamentului. Rezultatele acestor evaluări sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabelul 13. Evaluarea indicelui funcțional Lee și a indicelui calității vieții HAQ la pacienții cu AR din grupurile I și II de studiu

Indicii	ARSN n=50	ARSP n=50	p (t)
Indicele Lee, scorul (M±DS)	15,46±0,91	20,18±0,76	0,0028 (2,007)
Indicele HAQ, scorul (M±DS)	1,68±0,08	1,92±0,07	0,0271 (1,088)

Calcularea acestor indici la ARSN și la ARSP a relevat diferențe statistice semnificative dintre grupuri. În concluzie, putem menționa faptul că, la ARSN, dizabilitatea funcțională, din motive de boală, este mai puțin afectată decât la ARSP ($p < 0,01$); totodată, și calitatea vieții are indicatori mai favorabili în comparație cu cei determinați la ARSP ($p < 0,05$).

Ulterior, având la dispoziție aceste date, am fost cointeresați să evaluăm corelarea dintre parametrii caracteristici procesului inflamator din cadrul AR și stadiul radiologic al afectărilor articulare la acești pacienți; rezultatele obținute sunt redate în tabelul 14.

Tabelul 14. Interrelația între stadiul radiologic și markerii inflamației la ARSN și ARSP

Indicii		Stadiul radiologic I	Stadiul radiologic II	Stadiul radiologic III	Stadiul radiologic IV
Redoarea matinală, min (M±DS)	ARSN	77±3,43	113,75±7,44	156,08±11,90	180,0±60,0
	ARSP	-	132,69±13,12	146,0±18,48	243,33±32,57
VSH, mm/h (M±DS)	ARSN	44,1±7,4	34,95±3,30	37,00±3,05	29,00±7,0
	ARSP	-	29,46±2,53	38,33±3,93	43,66±6,35
PCR, mmol/l (M±DS)	ARSN	12,2±2,4	20,54±4,75	27,13±4,98	36,00±12,00
	ARSP	-	10,62±2,21	19,73±7,02	42,88±14,40
DAS28 (M±DS)	ARSN	5,03±1,3	6,24±0,29	7,34±0,20	7,55±0,54
	ARSP	-	6,93±0,20	7,40±0,19	7,90±0,28
Indicele Lee (M±DS)	ARSN	8,0±1,71	12,41±1,66	18,30±1,18	23,00±1,00
	ARSP	-	18,23±0,60***	20,46±1,28	25,33±2,65
Indicele HAQ (M±DS)	ARSN	0,87±0,09	1,48±0,12	1,87±0,12	2,31±0,06
	ARSP	-	1,67±0,08	2,11±0,07	2,32±0,22

Notă: *** $p < 0,001$

În baza datelor prezentate în acest tabel, putem sublinia corelația care se evidențiază între gradul de activitate a bolii și avansarea stadiului radiologic. Atât la ARSN, cât și la ARSP, s-a observat o tendință a corelării pozitive dintre stadiul radiologic mai avansat și valorile medii mai înalte ale markerilor fazei acute precum: durata redorii matinale, VSH, PCR, DAS-28. Totodată, s-a notat prezența indicilor de corelare dintre stadiul radiologic articular și valorile indicelui funcțional Lee, precum și cu valorile indecelui calității vieții HAQ.

3.2. Particularitățile comparative de debut ale artritei reumatoide seronegative

La colectarea anamnezei bolii, pacienții au fost rugați să menționeze cu precizie care articulație sau care articulații au fost afectate la debut. Rezultatele obținute la acest capitol sunt redate în Figura 11.

ARSN, la debutul AR, au manifestat o predilecție notabilă pentru articulațiile mari și medii ale membrelor inferioare. Cel mai frecvent ARSN au menționat afectarea la debut a articulațiilor talocrurale (30% talocrurală stângă și 28% talocrurală dreaptă), cu o diferență statistic veridică față de ARSP ($p < 0,05$). Tot la ARSN, în perioada de debut, s-a observat o tendință de afectare a articulațiilor genunchilor (22% genunchiul drept și 20% genunchiul stâng) în comparație cu pacienții cu ARSP (16% și 14% respectiv). Atunci când debutul AR s-a realizat prin poliartrita articulațiilor mici, la ARSN, nu s-au evidențiat deosebiri pentru membrele superioare sau cele inferioare. La ARSP însă, cel mai frecvent, AR a debutat prin poliartrita articulațiilor mici ale mâinilor în comparație cu articulațiile mici ale plantelor ($p < 0,01$), notând,

totodată, și diferențe statistic veridice în comparație cu afectarea acestor articulații la debutul AR la seronegativi ($p < 0,01$). Implicarea articulațiilor radiocarpiene la debutul patologiei s-a atestat mai rar la ARSN decât la ARSP ($p < 0,05$). Debutul sindromului articular prin afectarea articulațiilor humerale este absolut identic, repartizat în cele două grupuri.

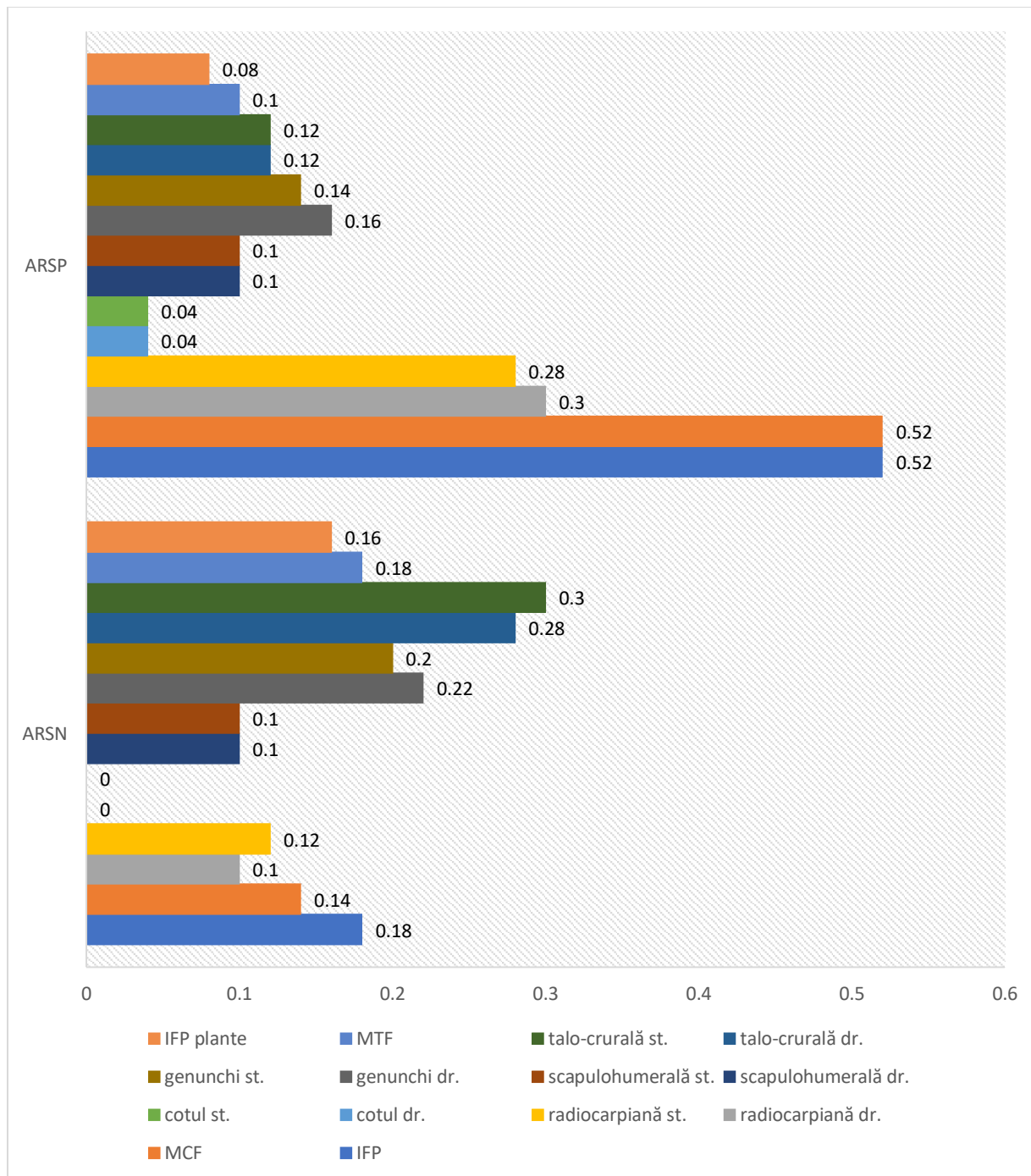


Figura 11. Repartizarea topografică a sindromului articular pentru debutul AR la subiecții din lotul de studiu, %

La examenul obiectiv al pacienților din lotul de studiu, prin compresia ariilor articulare, au fost atestate durerea articulară și tumefierea articulară.

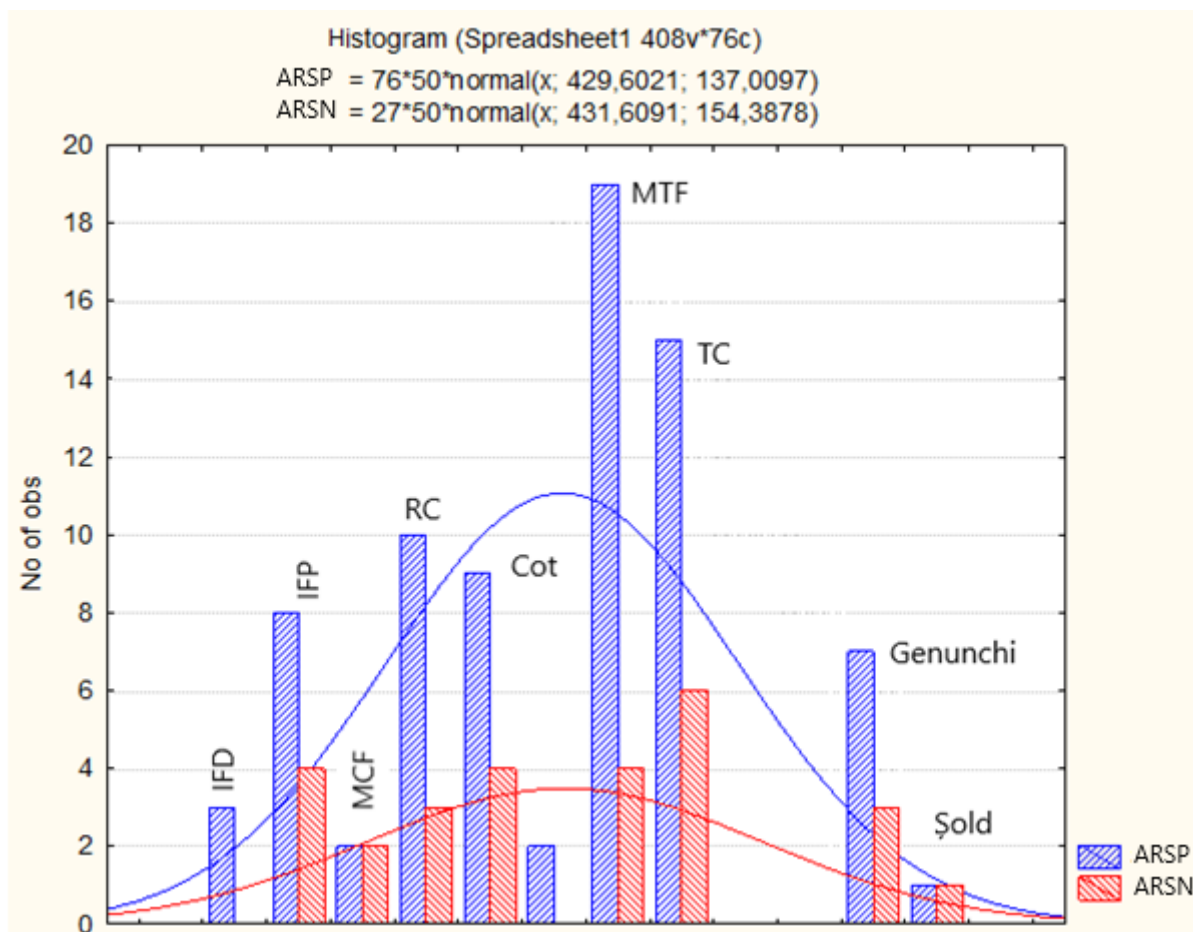


Figura 12. Repartizarea articulațiilor tumefiate ale membrilor superioare în dependență de grupul de studiu

În stadiul manifest al bolii, sindromul articular capătă un caracter generalizat, cu implicarea poliarticulară. La atestarea durerii articulare la subiecții din grupul I și grupul II de studiu, s-a observat o predilecție pentru articulațiile mici ale mâinilor și ale plantelor (Figura 12). La ARSN, aceste arii articulare au fost afectate în proporții relativ uniforme, pe când ARSP au demonstrat o predilecție semnificativă pentru articulațiile mici ale mâinilor, cu diferențe statistic semnificative față de afectarea acestor articulații la ARSN ($p < 0,05$). ARSP, la fel, prezintă diferențe statistic veridice la afectarea articulațiilor mici ale mâinilor și ale plantelor, mâinile fiind mai frecvent implicate. Totodată, ARSN, statistic semnificativ mai rar, au prezentat dureri bilaterale în articulațiile radiocarpiene ($p < 0,01$) (Figura 13). Încă o diferență statistic demonstrată a fost prezentată de afectarea articulațiilor umerilor, predilecția pentru aceste articulații fiind manifestată la ARSP ($p < 0,01$).

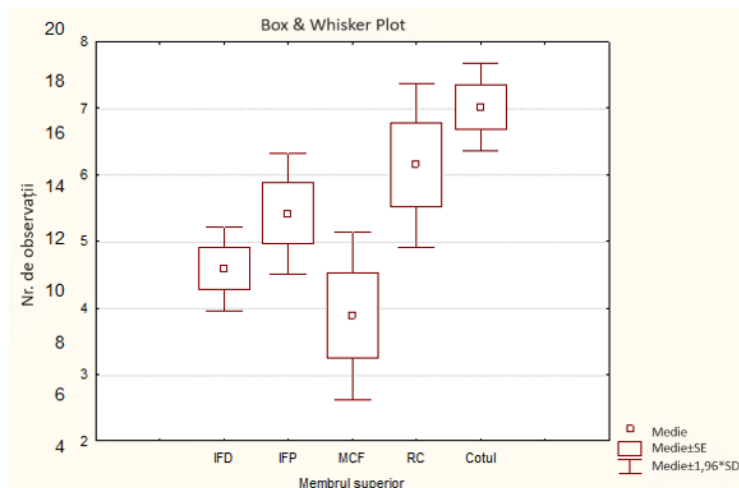


Figura 13. Repartizarea afectării articulațiilor membrului superior la pacienții cu ARSN

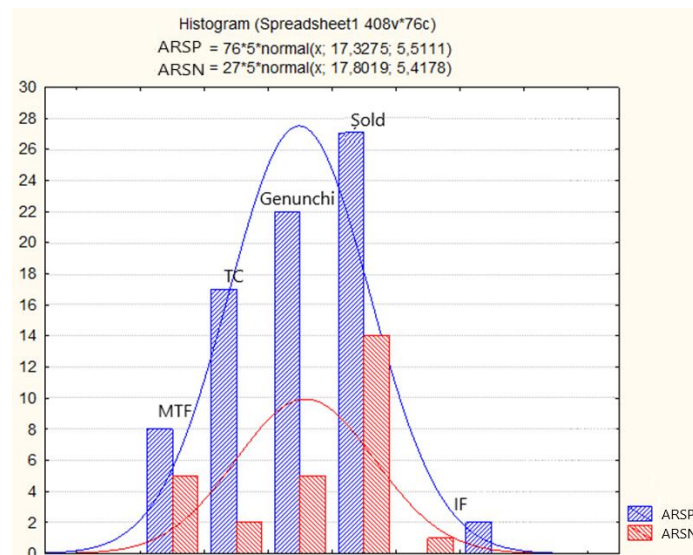


Figura 14. Repartizarea articulațiilor dureroase ale membrului inferior în dependență de grupul de studiu

ARSP au prezentat tumefieri ale articulațiilor mici ale mâinilor, cu o diferență semnificativă față de aceste articulații la ARSN ($p < 0,05$), la fel, cu o diferență față de articulațiile mici ale plantelor ($p < 0,01$). În cazul când procesul exudativ a avut o localizare la nivelul articulațiilor mari, ARSP au prezentat o tendință mai mare pentru aceste arii ale membrului superior. (Figura 14).

3.3. Evaluarea factorilor de prognostic al evoluției ARSN

La evaluarea retrospectivă a datelor anamnestice ale pacienților, am remarcat un șir de factori care s-au asociat caracterului evoluției AR. Ulterior, acești factori au fost prelucrați minuțios prin analiza discriminantă, pas cu pas, și s-au evidențiat 9 variabile. Astfel, evoluția rapid progresivă a bolii s-a determinat la ARSN, la care AR a debutat la o vârstă înaintată ($p < 0,05$), atunci când la debut au fost implicate articulațiile interfalangiene ale plantelor bilaterale sau articulația radiocarpiană stângă, la cei care, la debut, au prezentat mai frecvent astenie și la fumători. Asocierea dintre fumat și AR este demonstrată și în alte studii clinice. Totodată, la pacienții din studiul

nostru s-a stabilit o evoluție diferită a AR și în funcție de naționalitatea lor; astfel, naționalitatea moldoveană ar fi un factor de prognostic pentru evoluția lent progresivă în comparație cu naționalitatea ucraineană și rusă, care s-a prezentat ca factor de prognostic pentru evoluția rapid progresivă. Explicația ultimelor date noi o găsim în faptul că majoritatea pacienților de naționalitate moldoveană studiați au prestat servicii cu implicare fizică intensă, ceea ce duce la antrenarea funcțională continuă a articulațiilor și, prin aceasta, funcția articulară este menținută la nivel satisfăcător. Pacienții de naționalitate rusă și ucraineană, evaluați în studiu, au prestat mai mult servicii de birou și duc un mod sedentar de viață; astfel, funcționalitatea articulară devine mai compromisă.

3.4. Particularitățile afectărilor extraarticulare în artrita reumatoidă în funcție de seropozitivitate

3.4.1 Manifestările vasculopatiei la pacienții cu AR seronegativă

Vasculita reumatoidă (VR) este o complicație rară, dar severă a AR.

Tabelul 21. Manifestările vasculitei la ARSP/ARSN

Forme de vasculită	Total, %	Raportul ARSP/ARSN	95%ÎÎ	χ^2 , gl=1
Noduli reumatoizi	19,0	1,37:1	11.0-21.0	2,018
Arterită digitală	5,0	1:1,5	3.0-7.0	2,741
Livedo reticularis	11,0	1,75:1	9.0-17.0	2,314
Sindromul Raynaud	19,0	1,71:1	18.0-23.0	2,788
Neuropatie senzitivă	21,0	1,33:1	18.0-26.0	2,015

Notă: χ^2 – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

Astfel, putem menționa o incidență relativ scăzută de vasculopatie leucocitoclastică, iar cazurile depistate sunt în majoritate benigne, cu o tendință sporită la ARSP.

3.4.2. Afectarea sistemului respirator în ARSN

Dacă facem o totalizare a patologiilor respiratorii evidențiate de noi în lotul de studiu, obținem următoarele rezultate, prezentate în Tabelul 25.

Tabelul 25. Ponderea patologiilor respiratorii la pacienții cu AR, repartizate în funcție de seronegativitate, %

Afecțiunile pulmonare	ARSN n=50	ARSP n=50	95%ÎÎ	p (χ^2 , gl=1)
Fără patologie pulmonară (%)	64,0	34,0	33.0-65.0	0.0095 (1,247)
Fibroza interstițială difuză (%)	14,0	18,0	13.0-19.5	0.067 (1,245)
Plămân nodular (%)	0,0	2,0	0.0-2.5	0.058 (1,335)
Bronșita cronică (%)	16,0	32,0	14.0-33.6	0.026 (1,118)

Notă: χ^2 – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

Astfel, cu o diferență concludentă statistic, la ARSP, mai frecvent, se asociază patologia respiratorie, în comparație cu ARSN, înregistrând o predilecție manifestă, în special, pentru bronșita cronică ($p < 0,05$), pe când fibroza interstițială difuză a demonstrat o repartizare relativ similară între cele două grupuri.

Disfuncțiile respiratorii depistate au fost, cu o predominare marcată, de tip restrictiv, ARSP demonstrând o tendință mai substanțială decât ARSN, 50% dintre ARSP și 28% dintre ARSN, în special, pentru gradul moderat de restricție, însă fără veridicitate statistică ($p = 0,296$) (Figura 15).

Putem menționa faptul că pacienților cu AR nu le-a fost caracteristic disfuncția respiratorie de tip obstructiv, iar cazurile prezentate au la bază altă stare comorbidă.

3.4.3. Afectarea sistemului gastrointestinal și hepatic la AR seronegativă

La 76% dintre pacienții studiați au prezentat acuze de factură cu caracter specifică: anorexie, greață, disconfort și/sau dureri în regiunea epigastrică, meteorism, dereglări ale tranzitului intestinal. Hepatomegalia s-a determinat la 14% bărbați și 8% femei. Valorile medii ALAT și ASAT au fost relativ normale la grupul general de studiu, fără diferențe statistice, dar la ARSP, ALAT a depășit nesemnificativ nivelul normal, în comparație cu ARSN.

Investigarea pacienților prin FEGDS a demonstrat că ARSP au o cotă sporită de ulcer gastric, statistic superioară ARSN ($p < 0,05$). Aspectul de gastroduodenită a fost descris, în mod similar, pentru ARSP și ARSN.

Repartizarea patologiilor digestive, diagnosticate la pacienții studiați în funcție de durata bolii nu a relevat o predilecție pentru o anumită grupă de durată a bolii nici la ARSN, nici la ARSP. Totodată, patologia digestivă și hepatică, asociată pacienților cu AR, a prezentat corelări cu vârsta pacienților, fiind mai frecventă la pacienții mai vârstnici, fenomen care s-a observat atât la ARSN, cât și la ARSP.

3.4.4. Examinarea afecțiunilor renale în AR

Cu scopul evidențierii funcției renale a pacienților examinați, au fost efectuate probele funcționale renale (Figura 22 și Figura 23), datele sunt redate în Tabelul 30.

Tabelul 30. Valorile medii ale determinărilor funcționale renale, obținute la pacienții cu AR în dependență de statutul serologic

Indicii de laborator	ARSN n=50	ARSP n=50	p (95%ÎÎ)	t
Creatinina serică, mmol/l (M±DS)	93.2±13.4	98.4±15.8	0.096 (68.9-99.7)	2,0158
Creatinina urină, g/24h (M±DS)	1,374±0,059	1,942±0,121	0.041 (1.15-1.95)	2,314
Ureea serică, mmol/l (M±DS)	6,240±0,216	6,354±0,248	0.088 (5.89-6.44)	1,025
Ureea urină, g/24h (M±DS)	23,220±0,295	22,380±0,373	0.067 (20.19-23.67)	1,066
Clearance-ul creatininei, ml/min (M±DS)	124,78±2,462	121,36±2,941	0.078 (91.26-136.4)	1,879

Examinarea ultrasonografică a pus în evidență următoarele manifestări: dilatarea sistemului calice – bazineț, descrisă la 96% dintre ARSN și la 100% din ARSP, nefrolitiaza depistată la 14% dintre ARSP și la 4% dintre ARSN, zone hiperecogene au fost depistate la 4% dintre ARSP (corespunzător celor 2 cazuri de amiloidoză renală).

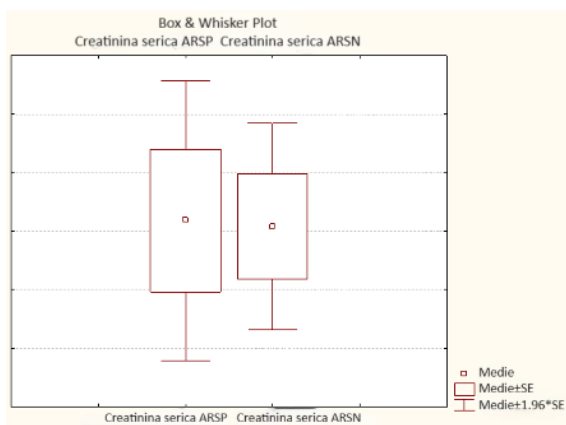


Figura 22. Repartizarea valorilor creatininei serice la pacienții grupurilor studiate

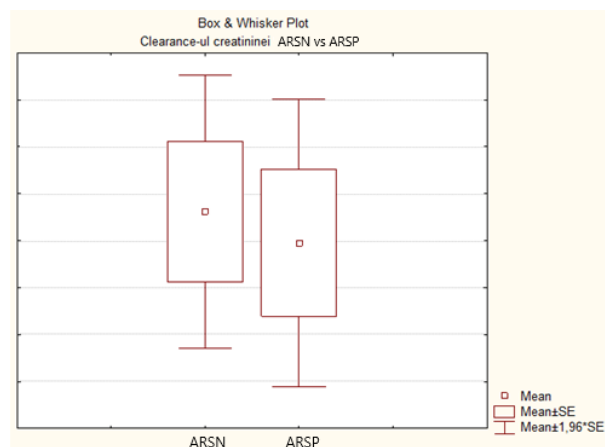


Figura 23. Clearance-ul creatininei la pacienții cu ARSN și ARSP

În concluzie, putem sublinia că pacienții cu AR prezintă o asocieră relativ frecventă a infecțiilor pielonice; astfel, pielonefrita cronică a fost înregistrată la 42% dintre ARSN și la 52% dintre ARSP cu o susceptibilitate importantă la infecții.

3.4.5 Afectarea sistemului hematopoietic în AR

La toți pacienții înrolați în studiu, s-a analizat afectarea sistemului hematopoietic prin examinarea hemoleucogramei: valorile medii ale hemoleucogramei sunt redată în Tabelul 31.

Tabelul 31. Valorile medii ale indicilor hemoleucogramei la pacienții cu AR, (M±DS)

Indicii hemoleucogramei	ARSN n=50	ARSP n=50	p (95%ÎÎ)	t
Hemoglobina g/l	125.34±2.498	114.06±2.351	0.074 (98.0-128.7)	2,017
Eritrocite x10 ¹² /l	4.164±0.090	3.96±0.069	0.069 (3.57-4.56)	1,056
Indice de culoare	0.88±0.012	0.82±0.012	0.071 (0.80-0.91)	2,048
Trombocite, %	335.5±29.68	310.4±47.21	0.062 (307.5-419.1)	2,314
Leucocite x10 ⁹ /l	7.56±0.381	7.00±0.333	0.064 (3.97-7.71)	1,521
Eozinofile, %	2.38±0.360	2.32±0.309	0.071 (2.27-5.41)	1,954
Limfocite, %	22.66±1.342	22.50±1.450	0.083 (13.8-23.01)	1785
VSH mm/h	35.84±2.122	34.68±2.207	0.061 (32.1-36.7)	1,025

Valorile hemoglobinei fiind sub cele optimale atât în ARSP, cât și ARSN – mai frecventă în cazul ARSP ($p < 0.05$). Leucopenia a fost întâlnită doar la grupul ARSP ($p < 0.05$) – patogenia leucopeniei este incertă (cu o posibilă contribuție a tratamentului citostatic) ($p < 0.05$).

4. ANALIZA COMPARATIVĂ A CALITĂȚII VIEȚII ȘI A PROGNOSTICULUI LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ SERONEGATIVĂ

În ciuda multor descoperiri, care stipulează mecanismele masive, ce intervin în patogenia AR, problema AR rămâne, până în prezent, nesoluționată.

Reieșind din acestea, noi am fost tentați să efectuăm un studiu clinic al AR la cele două grupuri serologice, cu o evaluare clinică și paraclinică amplă, axându-ne pe cercetarea statusului inflamator și pe corelarea acestuia cu sindromul articular și cu manifestările extraarticulare prezente.

Diagnosticarea precoce și inițierea tratamentului este crucială pentru îmbunătățirea rezultatelor pacientului cu AR. Conform rezultatelor studiului nostru, acesta cuantifică întârzierea îndeplinirii criteriilor, precum și întârzierea inițierii tratamentului în populația cu AR seronegativă de la momentul primei tumefieri articulare documentate. Prezentul studiu demonstrează că, în rândul populației noastre, pacienții cu AR seronegativă se confruntă cu o întârziere în îndeplinirea criteriilor ACR/EULAR din 1987 și 2010. Întârzierea mediană a fost cu 46 de zile mai mare pentru 1987 și cu 14 zile mai lungă pentru criteriile din 2010 în rândul pacienților seronegativi. În plus, în populația noastră de studiu, pacienții seronegativi perpetuează un timp mai lung până la diagnosticul clinic de AR, precum și la primul tratament DMARD cu o medie de 40 de zile de la momentul primei sinovite recunoscute clinic, comparativ cu 14 zile pentru pacienții seropozitivi.

În studiul nostru, întârzierea mediană în inițierea terapiei DMARD a fost cu mai puțin de patru săptămâni mai mare pentru pacienții seronegativi față de pacienții seropozitivi și, în ciuda faptului că această întârziere a fost mai scurtă decât fereastra de oportunitate descrisă anterior, pacienții seronegativi au fost mai puțin susceptibili de a obține remisiune în timpul intervalului de urmărire. Deși acest studiu n-a abordat motivele de la baza întârzierii tratamentului, el concluzionează că întârzierea la îndeplinirea criteriilor de clasificare și la primirea unui diagnostic clinic de AR poate reflecta incertitudinea diagnostică în grupul seronegativ și poate afecta inițierea terapiei DMARD.

Datele sunt neomogene în ceea ce privește activitatea bolii la momentul diagnosticului, atunci când se compară pacienții cu AR seronegativi și seropozitivi. În studiul nostru, pacienții seronegativi au avut o implicare comună mai extinsă, pentru a îndeplini criteriile de clasificare din 2010. Cu toate acestea, pacienții nu au fost diferiți în ceea ce privește prevalența markerilor inflamatori crescuți, a bolii erozive sau a duratei simptomelor, înainte de a îndeplini criteriile de clasificare, iar markerii activității bolii, cum ar fi VSH, PCR, Fibrinogen, HAQ și DAS28, au fost comparabili între grupuri de-a lungul timpului.

Posibilitățile de diagnostic diferențial ale artritei seronegative sunt extinse. Grupul de SpA cuprinde o serie de boli reumatice strâns legate, inclusiv APs, nr-axSpA, SA, artrita reactivă și SpA nediferențiate. Prezentarea clinică este heterogenă. Grupul de SpA este unul dintre diagnosticele diferențiale pentru ARSN precoce. [12]. Studiul nostru actual susține acest punct de vedere. Aceste rezultate subliniază, de asemenea, importanța monitorizării pe termen lung a pacienților, ceea ce poate ajuta la dezvăluirea adevăratei naturi a bolii lor.

Un alt moment important, descris la pacienți, de la debutul AR, a fost repartizarea topografică a afectării articulare. ARSN la debut au manifestat o predilecție notabilă pentru articulațiile mari ale membrelor inferioare, maximal implicând articulațiile talocrurale, cu diferență statistic concludentă față de ARSP $p < 0,05$, fiind urmate de articulațiile genunchiului și de articulațiile mici ale plantelor. Afectarea articulațiilor membrelor superioare la ARSN a înregistrat frecvențe net inferioare celor atestate la ARSP.

În stadiul manifest al bolii, ARSN se prezintă printr-un sindrom poliarticular, repartizat topografic cvasiomogen, cu un caracter moderat al proceselor articulare acute, cu implicarea articulațiilor mici ale mâinilor și ale plantelor în proporții aproape egale; la fel de importantă rămâne afectarea articulațiilor talocrurale și a articulațiilor genunchilor și o cotă substanțială revine articulațiilor radiocarpene, articulațiilor humerale și coatelor atinse în cadrul tabloului manifest în proporții egale. ARSP prezintă predilecție marcată pentru articulațiile MCF în mod detașat față de celelalte arii articulare și statistic semnificativ față de afectarea acestor articulații la ARSN $p < 0,01$; sinovitele articulare din cadrul acutizărilor procesului reumatoid își găsesc sediul anume în aceste articulații, fapt confirmat și de alți savanți [2, 13, 18].

La compararea stadiilor radiologice ale mâinilor la ARSN și ARSP, am putea evidenția stadii mai avansate la ARSP în comparație cu cele determinate la ARSN, în sensul că 46% dintre ARSN au prezentat stadiul radiologic III și doar 4% stadiul IV, pe când ARSP au prezentat 30% de avansare radiologică de gradul III și 18% stadiul IV. Situația este diferită la examinarea stadializării radiologice a afectărilor articulațiilor mici ale plantelor, unde 48% dintre ARSN prezintă stadiul III în comparație cu 18% dintre ARSP, care au evaluat la stadiul III pentru articulațiile mici ale picioarelor. În concluzie, putem sublinia caracterul mai avansat al atingerilor radiologice ale plantelor, în comparație cu cele ale mâinilor la ARSN și o situație inversă constatată la ARSP. Agresivitatea afectărilor articulare, caracterizată prin erozii evidențiate radiologic, care sunt manifestări articulare deja ireversibile, la fel sunt prototipul ARSP, acestea având ponderea mai mare, ce corespunde și altor studii [7, 10, 15, 26].

Pentru o evaluare mai obiectivă a sindromului articular, am aplicat indici articulari, indicele Ritchie și indicele articular 28, separat pentru articulațiile tumefiate și cele dureroase. Indicele Ritchie s-a prezentat cu valori medii de $28,40 \pm 1,53$ pentru ARSN și de $32,86 \pm 1,54$ pentru ARSP ($p < 0,05$); numărul articulațiilor dureroase, după indicele articular 28, la ARSN, a avut o medie de $20,12 \pm 1,28$, în comparație cu $23,46 \pm 0,76$ la ARSP ($p < 0,05$), iar numărul articulațiilor tumefiate, determinate, la fel, conform indicelui articular 28, a indicat valori medii de $14,80 \pm 1,30$ pentru ARSN și de $19,30 \pm 0,96$ pentru ARSP, manifestând o diferență statistic semnificativă $p < 0,01$.

La evaluarea indicatorilor fazei acute a inflamației, subiecții din lotul de studiu au indicat valori crescute ale acestor markeri ai inflamației. Fiind comparate între ele, ARSN au indicat tendințe pentru valori mai sporite ale PCR, VSH și redoarea matinală; diferențe statistic semnificative au fost observate doar pentru scorul DAS28, care reprezintă un indice complex al evaluării activității bolii ($p < 0,05$).

La suprapunerea rezultatelor de laborator pentru determinarea markerilor de fază acută și a stadiilor de avansare radiologică, am obținut indici de corelație pozitivi, moment care subliniază importanța proceselor inflamatorii în producerea distrucțiilor articulare.

Valorile medii ale indicelui Lee la ARSN de $15,46 \pm 0,91$, în comparație cu acele medii la ARSP de $20,18 \pm 0,76$, $p < 0,01$, indică un grad de dizabilitate mai sporit, ce se prezintă la ARSP în comparație cu ARSN. Calitatea vieții pacienților cu ARSN este mai moderat afectată cu valoarea medie a indicelui HAQ de $1,68 \pm 0,08$ în comparație cu cea a ARSP, ce indică valori mai alterate ale calității vieții de $1,92 \pm 0,07$. Aceste date explică și procentul de invalidizare, care predomină la ARSP, pe când ARSN rămân în câmpul muncii într-un procent mai semnificativ [11, 16, 23].

În acest studiu, 38% din 50 pacienți cu AR seronegativă au prezentat leziuni radiografice în timpul perioadelor de urmărire. Prezența eroziunii și scorul radiologic la debut afectează, în mod semnificativ, progresia radiografică în artrita reumatoidă seronegativă. Vârsta, sexul, tabagismul, rigiditatea matinală și PCR la debut nu au fost asociate cu progresia radiografică în ARSN.

Incidența leziunilor radiografice la pacienții cu ARSN în studiul curent este de 38%, ceea ce este similar cu alte studii [6, 12, 17, 25]. În studiul nostru 32% dintre pacienții cu leziuni radiografice au prezentat îngustarea spațiului articular fără eroziune. Rezultatul radiografic este unul dintre cele mai importante rezultate la pacienții cu AR, deoarece este direct legat de capacitatea funcțională și de calitatea vieții. Cu toate acestea, studiile care evaluează în mod specific factorii de risc pentru progresia radiografică în ARSN sunt foarte rare. În plus, studiul nostru a confirmat că scorul radiologic la diagnostic se referă, de asemenea, în mod semnificativ, la progresia radiografică la pacienții seronegativi. Aceste rezultate implică faptul că ARSN nu este destul de distinctă de ARSP în ceea ce privește daunele structurale și factorii de risc aferenți. Pacienții cu eroziune și leziuni radiografice la diagnosticarea ARSN trebuie luați în considerare pentru tratamentul intensiv [1-4, 17, 21].

În mai multe studii privind ARSN, numărul de articulații inflamate sau nivelul reactanților de fază acută la nivelul de referință n-au arătat semnificația statistică pentru scorurile privind rezultatele clinice [12, 17, 20, 22, 27]. În mod similar, numărul de sinovite active sau nivelul reactanților de fază acută ca parametru unic nu a fost asociat, în mod semnificativ, cu progresia radiografică la pacienții seronegativi ai studiului curent. Este necesar un studiu comparativ și prospectiv amplu, pentru a explora relația dintre acești factori și rezultatul radiografic în ARSN [4, 9, 15, 22].

De rând cu manifestările articulare, un alt obiectiv al studiului a fost delimitarea particularităților manifestărilor extraarticulare.

Pentru evidențierea afectărilor respiratorii din cadrul AR, rezultatele studiului au demonstrat că 64% dintre ARSN prezintă o imagine pulmonară în comparație cu un procent mult mai scăzut al imaginilor normale, depistate la ARSP de 34% $p < 0,01$. La ARSP, au dominat imagini radiologice pulmonare, care prezentau accentuarea desenului bronhopulmonar - 48%. Fibroza pulmonară a fost atestată radiologic la 18% dintre ARSP și la 14% dintre ARSN. Determinarea unei disfuncții a ventilației externe de tip restrictiv a fost una frecvent identificată printre pacienții implicați în studiu [4, 23, 25]. Astfel, la 18% dintre ARSP a fost atestată o restricție ușoară și la 32% - tipul moderat-sever de restricție pulmonară. La ARSN, acești indicatori au prevalat semnificativ mai rar. Astfel, la pacienții cu AR au fost identificate asemenea situații clinice, precum fibroza interstițială difuză la 18% dintre ARSP și la 14% dintre ARSN, plămânul multinodular fiind diagnosticat într-un singur caz din rândul ARSP. Este important a nota asocierea sporită a bronșitei cronice, depistată la 32% dintre ARSP și la 16% dintre ARSN, cu o diferență statistic evidentă $p < 0,05$. Explicația acestui fenomen ar fi susceptibilitatea sporită la infecții, pe care o prezintă pacienții cu AR, din cauza dezechilibrelor imune specifice [5, 8, 11-16].

Evaluarea sistemului digestiv a evidențiat următoarele: xerostomia caracteristică în marea ei majoritate ARSN - 38%, gastroduodenita, confirmată endoscopic, a fost depistată la 20% dintre ARSP și la 20% dintre ARSN. Prezența ulcerului gastric a fost

atestată, la fel, endoscopic la 18% dintre ARSP și la 8% dintre ARSN, diferența fiind statistic concludentă $p < 0,05$. Un procent semnificativ a înregistrat, la ARSP, steatoza hepatică în 20% cazuri în comparație cu 4% cazuri la ARSN; și în acest caz, diferența a fost susținută statistic. Trebuie de remarcat prezența unui număr impunător de pacienți care prezintă tabloul de hepatită reactivă, manifestată ultrasonografic prin imagine de hepatită și susținută de sporirea nivelului transaminazelor hepatice, în condițiile excluderii altor patologii hepatice. Aceasta a fost înregistrată la 16% dintre ARSP și la 24% dintre ARSN. De aceea, ar fi recomandabilă efectuarea unui screening intermitent, cu includerea în tratament a preparatelor gastroprotectoare și hepatoprotectoare de rând cu administrarea tratamentului de fond [7, 11, 16, 21, 27].

Afectarea renală nu este una specifică în cadrul AR, dar, odată apărută, precipită evoluția bolii. S-a înregistrat un număr sporit de infecții renale pielonice la 42% ARSN și la 52% ARSP. Examinarea ecoscopică a pus în evidență următoarele manifestări: dilatarea sistemului calice-bazinet a fost descrisă la majoritatea subiecților, nefrolitiaza a fost asociată mai frecvent la ARSP - 14% dintre cazuri. Trebuie să menționăm că cea mai severă afectare renală, descrisă în cadrul AR, este amiloidoza renală, care prevede un prognostic rezervat [6, 10, 14, 23].

Evaluând manifestările sistemice la pacienții cu AR, putem afirma că, astăzi, asistăm la o metamorfozare a tabloului clinic extraarticular al AR, fenomen care, probabil, se datorează terapiilor avansate, de care dispunem în ultimele decenii și pe care le aplicăm activ la pacienții cu AR. Pe de altă parte, anume acestor succese terapeutice, de rând cu alți factori, le revine un procent important de cauză în apariția noilor manifestări extraarticulare, ce se conturează la pacienții cu AR, tot atât de severe ca evoluție și prognostic, și care ne determină să mobilizăm, în continuare, forțele pentru depistarea de noi terapii.

În baza rezultatelor obținute în studiul realizat, putem presupune interferența reacțiilor imunopatologice specifice în procesele patogenice complexe ale inflamației imune reumatoide, cu impact asupra evoluției bolii, asupra tabloului clinic articular și extraarticular și, nemijlocit, asupra calității vieții pacienților cu AR.

CONCLUZII

1. Artrita reumatoidă, fiind o maladie sistemică autoimună, cu evoluție severă și progresivă, care, deși manifestă o predilecție pentru seropozitivitate, evoluează și seronegativ prin aceleași manifestări osteoarticulare și extraarticulare, producând un impact negativ asupra calității vieții.
2. Rezultatele cercetării au evidențiat factorii declanșatori, asociați debutului artritei reumatoide seronegative: infecțiile respiratorii virale acute, stresul fizic și psihic, hipotermii; pe când, la artrita reumatoidă seropozitivă, importanța majoră a revenit perioadelor de restabilire postinfecțioasă.
3. Sindromul articular la debutul artritei reumatoide seronegative s-a prezentat printr-o mono- (56%) sau oligoartrită (16%), cu implicarea articulațiilor mari și medii ale membrilor inferioare, care, ulterior, evoluează spre o poliartrită în stadiul manifest. Evoluția radiologică a afectărilor articulare la artrita reumatoidă seronegativă este exprimată la nivelul membrilor inferioare ($p < 0,05$).

4. Conform profilului evolutiv s-a stabilit prezența variațiilor clinice în cadrul artritei reumatoide seronegative, exprimate corelativ prin disfuncții a ventilației externe de tip restrictiv (32%), prezența gastroduodenitei, confirmate endoscopic (20%) și a steatozei hepatice (markerii biochimici și instrumentali) doar la 4% cazuri. Trebuie de remarcat prezența unui număr impunător de pacienți care prezintă tabloul de hepatită reactivă (40%), concomitent cu un număr sporit de infecții renale pielonice (42%). Pacienții cu ARSN au manifestat dereglări imunitare prin vasculită leucocitoclastică, cu o predispunere în asocierea infecțiilor respiratorii cronice, și în afectarea renală
5. Calitatea vieții, apreciată prin chestionarul HAQ, în special funcția articulară motorie și funcțională, a relevat valori mai favorabile pentru artrita reumatoidă seronegativă versus cea seropozitivă.
6. Analiza factorilor de prognostic ai artritei reumatoide seronegative a reliefat: debutul insidios, declanșat după vârsta de 60 de ani; debutul prin poliartrită cu implicarea simetrică a articulațiilor interfalangiene proximale sau prin monoartrită cu afectarea articulației radiocarpene asimetric; prezența manifestărilor extraarticulare și tabagismul.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Delimitarea particularităților sindromului articular la ARSN, evidențiate în perioada de debut și în stadiul manifest al maladiei, sunt necesare în scopul stabilirii unui diagnostic corect, chiar din perioada precoce a bolii și a inițierii tratamentului adecvat pentru a influența evoluția bolii și a ameliora calitatea vieții pacienților.
2. Pacienții ARSN necesită o monitorizare continuă a factorilor de risc ai evoluției clinice severe, efectuarea măsurilor de prevenție a infecțiilor bronșice și a complicațiilor acestora, o supraveghere strictă a reacțiilor adverse ale tratamentului antireumatoid, prescris în scopul protecției gastrice și hepatice, având drept obiectiv final prevenirea manifestărilor extraarticulare severe, asociate și scăderea ratei mortalității la acești pacienți.
3. Pacienții cu ARSN, care manifestă o activitate mai severă a procesului reumatoid și afectări articulare mai avansate, necesită o abordare terapeutică activă și agresivă în scopul ameliorării prognosticului, a calității vieții și eficacității tratamentului.

BIBLIOGRAFIE

1. Abbasi M, Mousavi M, Jamalzahi S, Alimohammadi R, Bezvan MH, Mohammadi H, et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *J. Cell. Physiol.* 2018;234:10018–10031. doi: 10.1002/jcp.27860.
2. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA.* 2018, 320:1360–72. 10.1001/jama.2018.13103.
3. Aletaha D, Ramiro S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *JAMA.* 2018;320:1360–1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103.
4. Almutairi KB, Nossent JC, Preen DB, Keen HI, Inderjeeth CA. The prevalence of rheumatoid arthritis: a systematic review of population-based studies. *J Rheumatol.* 2021, 48:669–76. 10.3899/jrheum.200367.
5. Coutant F. Pathogenic effects of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis – role for glycosylation. *Jt. Bone Spine.* 2019;86:562–567. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.005.
6. Coutant F, Miossec P. Evolving concepts of the pathogenesis of rheumatoid arthritis with focus on the early and late stages. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2020;32:57–63. doi: 10.1097/BOR.0000000000000664.
7. Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV, Ravella S, Virupannavar S, Shahrara S. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis.* 2015;18:433–448. doi: 10.1007/s10456-015-9477-2.
8. Ge C, Xu B, Liang B, Lönnblom E, Lundström SL, Zubarev RA, et al. Structural basis of cross-reactivity of anti-citrullinated protein antibodies. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(2):210–21.
9. Grosse J, Allado E, Roux C, Pierreisnard A, Couderc M, Clerc-Urmes I, et al. ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis: two distinct erosive disease entities on radiography and ultrasonography. *Rheumatol Int.* 2020, 40:615–24. 10.1007/s00296-019-04492-5.
10. Lage-Hansen PR, Lindegaard H, Chrysidis S, Terslev L. The role of ultrasound in diagnosing rheumatoid arthritis, what do we know? An updated review. *Rheumatol Int.* 2017, 37:179–87. 10.1007/s00296-016-3587-z
11. Littlejohn EA, Monrad SU. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Prim Care Clin Off Pract.* 2018, 45:237–55. 10.1016/j.pop.2018.02.010
12. Mouterde G, Rincheval N, Lukas C, Daien C, Saraux A, Dieudé P, et al. Outcome of patients with early arthritis without rheumatoid factor and ACPA and predictors of rheumatoid arthritis in the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther.* (2019) 21:140. doi:10.1186/s13075-019-1909-8.
13. Nistor A., Russu E., Groppa L., Chişlari L., Dutca L., Gonţa L. Immune and mathematical procedures in early diagnosis of psoriatic and seronegative rheumatoid arthritis. In: *Moldovan Journal of Health Sciences /Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova.* 2022, Nr. 4(30): ISSN 2345-1467, p. 5-9
14. Nistor A. Aprecierea statutului inflamator la pacienţii cu artrită reumatoidă seronegative In: *Moldovan Journal of Health Sciences /Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova.* 2022, Nr 3(29): ISSN 2345-1467, pag. 207
15. Nistor A. Diagnostic and prognostic markers of seronegative rheumatoid arthritis, In: *Moldovan Journal of Health Sciences /Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova.* 2023, 10(1):16-21, <https://doi.org/10.52645/MJHS.2023.1.0>
16. Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E, Aga AB, Olsen I.C, Hammer HB, et al. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis.* 2017, 76:341–5. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208873.
17. Paalanen K, Rannio K, Rannio T, et al. Does early seronegative arthritis develop into rheumatoid arthritis? A 10-year observational study. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37:37–43.
18. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: incidence, prevalence, characteristics, and outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69:1685–91.

19. Radner H, Lesperance T, Accortt N.A, Solomon DH. Incidence and prevalence of cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, or psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2017, 69:1510–8. doi:10.1002/acr.23171.
20. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;73: 114–123. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203284.
21. Rönnelid J, Hansson M, Mathsson-Alm L, Cornillet M, Reed E, Jakobsson P-J, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody multiplexing defines an extended group of ACPA-positive rheumatoid arthritis patients with distinct genetic and environmental determinants. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):203–11.
22. Rönnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(12):1744–9.
23. Russu E, Groppa L, Chişlari I, Nistor A, Dutca L, Gonţa L.. Clinical presentation of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis in early stages-similarities and differences in diagnosis In: *Arta Medica* 2023, Nr.86 (1), p. 4-8.
24. Shapiro SC. Biomarkers in rheumatoid arthritis. *Cureus.* 2021, 13:e15063. 10.7759/cureus.15063
25. Sieghart D, Platzer A, Studenic P, Alasti F, Grundhuber M, Swiniarski S, et al. Determination of autoantibody isotypes increases the sensitivity of serodiagnostics in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2018;9: 876.
26. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018, 4:18001. 10.1038/nrdp.2018.1
27. Tamas MM, Felea I, Rednic S. How much difference does the age at onset make in early arthritis patients? Comparison between the ACR 1987 and the ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis at the time of diagnosis. *Rheumatol Int.* 2013, 33:2881-4. 10.1007/s00296-012-2515-0
28. Tracey G: Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Prescriber.* 2017, 28:13-18. 10.1002/psb.1580
29. Viatte S, Plant D, Bowes J, Lunt M, Eyre S, Barton A, et al. Genetic markers of rheumatoid arthritis susceptibility in anti-citrullinated peptide antibody negative patients. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):1984–90.
30. Wasserman A. Rheumatoid arthritis: common questions about diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2018, 97:455-462.

ADNOTARE

Nistor Alesea „Diagnosticul precoce și evoluția artritei reumatoide seronegative”. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2023.

Structura tezei. Lucrarea a fost expusă pe 94 pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, 4 capitole de cercetări, 6 concluzii și 3 recomandări, indice bibliografic (195 titluri), 28 de figuri, 32 de tabele, 7 anexe. Rezultatele cercetării au fost prezentate în 26 de publicații.

Cuvinte-cheie: artrita reumatoidă, factor reumatoid, precoce, seronegativă, diagnostic, indici articulari, prognostic.

Domeniul de studiu: Reumatologie

Scopul studiului: evaluarea caracteristicilor clinice la prezentare și rezultatul clinico-evolutiv și radiografic la pacienții cu artrită reumatoidă seronegativă, cu determinarea factorilor de prognostic pentru progresia bolii.

Obiectivele studiului: 1. Aprecierea factorilor declanșatori, asociați artritei reumatoide seronegative; 2. Evaluarea comparativă a particularităților sindromului articular în artrita reumatoidă seronegativă și la cei seropozitivi la debut, și în stadiul manifest al maladiei; 3. Delimitarea particularităților afectării extraarticulare în evoluția artritei reumatoide seronegativă și seropozitivă; 4. Studiarea profilului clinico-evolutiv și corelarea acestuia cu datele clinice, biochimice, imunologice și radiologice a artritei reumatoide seronegative. 5. Analiza comparativă a calității vieții și prognosticului la pacienții cu artrită reumatoidă seronegative

Noutatea și originalitatea științifică Rezultatele studiului au cuantificat valoarea AntiCCP în manifestarea clinică a AR, încât prezența autoanticorpilor și FR redau un tablou clinic specific și o evoluție mai severă a bolii. Însă rezultatele au confirmat faptul că valoarea absolută a cantității AntiCCP și FR nu are o importanță primordială în expresia severității clinice. La fel, s-au evidențiat factorii declanșatori, asociați debutului artritei reumatoide seronegative – atât infecțiile respiratorii virale acute, stresul fizic intens și stresul psihic, cât și expunerea îndelungată la hipotermie. Calitatea vieții, atestată în baza chestionarului HAQ, care a vizat nemijlocit abilitatea articulară motorie și funcțională, a relevat valori mai favorabile pentru ARSN, în comparație cu ARSP. Totodată, s-au demonstrat și corelații inverse certe ale acestui indice cu markerii de fază acută, stadiul radiologic de afectare articulară. Astfel, concluzionăm că autoimunitatea umorală prezintă veriga importantă în debutul, evoluția și prezentarea clinică a AR.

Problema științifică importantă soluționată în teză. Sindromul articular la debutul ARSN se prezintă drept o mono- sau oligoartrită, cu implicarea de predilecție a articulațiilor mari și medii ale membrelor inferioare care, ulterior, evoluează spre o poliartrită ce interesează și ariile articulațiilor mici. Evoluția radiologică a atingerilor articulare la ARSN este mai pronunțată la nivelul membrelor inferioare v al celor superioare ($p < 0,05$).

Semnificația teoretică. Artrita reumatoidă este o patologie cu component autoimun, cu evoluție severă și progresivă care deși manifestă o predilecție pentru evoluție seropozitivă, la fel de sever evoluează seronegativ și, prin particularitățile sale de evoluție a manifestărilor articulare și extraarticulare, perechitează sever abilitățile motorii și funcționale ale pacienților seronegativi, producând un impact nefast asupra calității vieții.

Valoarea aplicativă. Studiul manifestărilor extraarticulare din cadrul artritei reumatoide a stabilit prezența dimorfismului clinic în funcție de seronegativitatea și seropozitivitatea pacienților. Pacienții seronegativi prezintă o rată redusă pentru manifestările vasculare, gastrointestinale și hepatice, o predispunere redusă pentru asocierea infecțiilor bronșice cronice și afectarea renală comparativ cu artrita reumatoidă seropozitivă.

Implementarea rezultatelor: Rezultatele studiului au fost incluse în Protocolul Clinic Național „Artrita reumatoidă la adulți”, se aplică în procesul didactic al Departamentului Medicină Internă, în practica Discipliniei reumatologie și nefrologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” și în secțiile clinice de reumatologie, artrologie și nefrologie a IMSP SCR „Timofei Moșneaga”.

SUMMARY

Nistor Alessa "Early diagnosis and evolution of seronegative rheumatoid arthritis". PhD thesis in medical sciences, Chisinau, 2023.

Thesis structure: The work was exposed on 94 pages of electronic text and is divided into: introduction, 4 chapters of research, 6 conclusions and 3 recommendations, bibliographic index (195 titles), 28 figures, 32 tables, 7 annexes. The results of the research were presented in 26 publications.

Keywords: rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, early, seronegative, diagnosis, joint indices;

Domain of research: Rheumatology

Aim of the study: Evaluation of the clinical characteristics at presentation and the clinical evolution and radiographic outcome in patients with seronegative rheumatoid arthritis, with the determination of prognostic factors for the progression of the disease.

Study objectives: 1. Assessment of the triggering factors associated with seronegative rheumatoid arthritis; 2. Comparative evaluation of the particularities of the joint syndrome in seronegative rheumatoid arthritis and in those seropositive at the onset and in the manifest stage of the disease; 3. Delimitation of the particularities of extra-articular involvement in the evolution of rheumatoid arthritis in seronegative and seropositive evolution; 4. Study of the clinical-evolutionary profile and its correlation with the clinical, biochemical, immunological and radiological data of seronegative rheumatoid arthritis. 5. Comparative analysis of quality of life and prognosis in patients with seronegative rheumatoid arthritis.

Scientific novelty and originality: The results of the study quantified the value of AntiCCP in the clinical manifestation of RA, so that the presence of autoantibodies and FR reflect a specific clinical picture and a more severe evolution of the disease. But the results confirmed that the absolute value of the amount of AntiCCP and FR is not of primary importance in the expression of clinical severity. In the same way, the triggering factors associated with the onset of SNRA were highlighted - both acute viral respiratory infections, intense physical stress and mental stress, as well as prolonged exposure to hypothermia. Quality of life, attested on the basis of the HAQ questionnaire, which directly targeted motor and functional joint ability, revealed more favorable values for SNRA compared to SPRA. At the same time, definite inverse correlations of this index with the markers of the acute phase, the radiological stage of joint damage, were also demonstrated.

The scientific problem solved in the thesis: The joint syndrome at the onset of the SNRA presents itself as a mono- or oligoarthritis, with the predilection involvement of the large and medium joints of the lower limbs, which later evolves into a polyarthritis that also affects the areas of the small joints. The radiological evolution of joint involvement in SNRA is more pronounced in the lower limbs versus the upper ones ($p < 0,05$).

The theoretical significance: RA is a pathology with an autoimmune component, with a severe and progressive evolution that, although it shows a predilection for seropositive RA, also it evolves just as severely in seronegative RA and due to its particularities of the evolution of articular and extra-articular manifestations, severely impairs the motor and functional abilities of these patients, producing an adverse impact on the quality of life.

Application value of the study: The study of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. Seronegative patients have a reduced rate for vascular, gastrointestinal, hepatic manifestations and a reduced predisposition for the association of chronic bronchial infections and renal damage compared with seropositive rheumatoid arthritis

Results implementation: The results of the study were included in the National Clinical Protocol "Rheumatoid Arthritis in Adults", applied in the didactic process of the Department of Internal Medicine, in the practice of the rheumatology and nephrology discipline of SMPhU "Nicolae Testemițanu" and in the clinical departments of rheumatology, arthrology and nephrology of Republican Clinical Hospital "Timofei Moșneaga".

РЕЗЮМЕ

Нистор Алеся «Ранняя диагностика и эволюция серонегативного ревматоидного артрита».
Диссертация на соискание степени доктора медицинских наук, Кишинэу, 2023.

Структура диссертации. Работа представлена на 94 страницах электронного текста и разделена на: введение, 4 глав материала, 6 выводов и 3 практических рекомендации, библиографии (195 источника), 28 рисунков, 32 таблицы, 7 приложений. Результаты исследования были опубликованы в 26 научных работах.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ревматоидный фактор, ранний, серонегативный, диагностика, суставные показатели, прогноз.

Область исследования: Ревматология

Цель исследования: оценка клинических особенностей манифестации, клинико-эволюционного и рентгенологического исхода у больных серонегативным ревматоидным артритом с определением прогностических факторов прогрессирования заболевания.

Задачи исследования: 1. Признание пусковых факторов, связанных с серонегативным ревматоидным артритом; 2. Сравнительная оценка особенностей суставного синдрома при серонегативном ревматоидном артритом и у серопозитивных в дебюте и манифестной стадии заболевания; 3. Выявление особенностей внесуставного поражения в развитии серонегативного и серопозитивного ревматоидного артрита; 4. Изучение клинико-эволюционного профиля и его корреляции с клиническими, биохимическими, иммунологическими и рентгенологическими данными серонегативного ревматоидного артрита. 5. Сравнительный анализ качества жизни и прогноза у больных серонегативным ревматоидным артритом.

Научная новизна: Результаты исследования количественно определили значение АнтиЦЦП в клиническом проявлении РА, так что наличие аутоантител и ФР отражает специфическую клиническую картину и более тяжелое течение заболевания. Но результаты подтвердили, что абсолютное значение количества АнтиЦЦП и ФР не имеет первостепенного значения в выражении тяжести клинической картины. Таким же образом выделены пусковые факторы, связанные с возникновением серонегативного ревматоидного артрита, - как острые вирусные респираторные инфекции, интенсивные физические и психические нагрузки, так и длительное воздействие гипотермии. Качество жизни, подтвержденное на основе опросника HAQ, который непосредственно касался двигательных и функциональных способностей суставов, выявило более благоприятные значения для серонегативного ревматоидного артрита по сравнению с серопозитивным. При этом были продемонстрированы и определенные обратные корреляции этого показателя с маркерами острой фазы – рентгенологической стадии поражения суставов. Таким образом, мы пришли к выводу, что гуморальный аутоиммунитет представляет собой важное звено в возникновении, развитии и клинической картине РА.

Важность решенной научной проблемы. Суставной синдром в дебюте СНРА проявляется как моно- или олигоартрит с преимущественным поражением крупных и средних суставов нижних конечностей, который в дальнейшем перерастает в полиартрит, поражающий также участки мелких суставов. Рентгенологическая эволюция поражения суставов при СНРА более выражена в нижних и верхних конечностях ($p < 0,05$).

Теоретическая значимость. Ревматоидный артрит патология с аутоиммунным компонентом, с тяжелым и прогрессирующим течением, которое, хотя и проявляет склонность к серопозитивной эволюции, но так же тяжело развивается серонегативно и, в силу особенностей развития суставных и внесуставных проявлений, тяжело ухудшает двигательные и функциональные способности серонегативных больных, оказывая неблагоприятное влияние на качество жизни.

Прикладная значимость. Изучение внесуставных проявлений при ревматоидном артритом установило у серонегативных пациентов снижена частота сосудистых, желудочно-кишечных и печеночных проявлений, снижена предрасположенность на хронические бронхиальные инфекции и поражения почек по сравнению с серопозитивным ревматоидным артритом

Внедрение в практику. Результаты исследования включены в Национальный клинический протокол «Ревматоидный артрит у взрослых», применяемый в учебном процессе кафедры внутренних болезней, в практике дисциплины ревматологии и нефрологии ГМФУ «Николае Тестемицану» и в клинические отделения ревматологии, артрологии и нефрологии РКБ «Тимофей Мошняга».

LIST OF PUBLICATIONS ON THE THEME OF THE THESIS

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**
 - ✓ **articole în reviste de categoria B**
- 1. **Nistor A**, Russu E, Groppa L, Chișlari L, Dutca L, Gonța L. Immune and mathematical procedures in early diagnosis of psoriatic and seronegative rheumatoid arthritis. In: *Moldovan Journal of Health Sciences /Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022, Nr. 4(30): ISSN 2345-1467, p. 5-9.
- 2. **Nistor A**. Aprecierea statutului inflamator la pacienții cu artrită reumatoidă seronegativă In: *Moldovan Journal of Health Sciences /Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022, Nr 3(29): ISSN 2345-1467, pag. 207.
- 3. **Nistor A**. Diagnostic and prognostic markers of seronegative rheumatoid arthritis, In: *Moldovan Journal of Health Sciences /Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2023, 10(1):16-21. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2023.1.0>
- 4. Russu E, Groppa L, Chișlari I, **Nistor A**, Dutca L, Gonța L.. Clinical presentation of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis in early stages-similarities and differences in diagnosis In: *Arta Medica* 2023, Nr.86 (1), p. 4-8.
- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
- 1. Groppa L, **Nistor A**, Usatâi R, Bujor O. Eficacitatea tratamentului afectărilor oculare în artrita reumatoidă. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017, Nr. 3(73), ISSN 1729-8687 /ISSNe 2587-3873, pag. 134-135.
- 2. Groppa L, **Nistor A**. Diagnosticul timpuriu al artritei reumatoide seronegative. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017, nr. 3(73), pp. 133-134. ISSN 1729-8687.
- 3. Гроппа Л, **Нистор А**. Сравнение клинических характеристик в начальных стадиях серонегативного и серопозитивного ревматоидного артрита. In: *Научно-практическая ревматология*. 2017; (2, прил. 1), *Тезисы VIII Съезда Ревматологов России*, Москва, стр.55.
- 4. **Nistor A**, Groppa L, Rotaru L, Dutca L. Possibilities of diagnosis in early seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. In: *International Journal of Medical Dentistry*. Apr-Jun 2020, Vol. 24 Issue 2, p268-269.
- 5. **Nistor A**. Examenul ultrasonografic în diagnosticul precoce al artritei reumatoide seropozitive și seronegative. In: *Tezele Congresului "Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*, Chișinău, Moldova, 21-23 octombrie 2020, p. 245-245.
- **Participări prin comunicări la forumuri științifice:**
 - ✓ **internaționale**
- 1. **Nistor A**. Aspergiloza în poliartrita reumatoidă. *Școala de vara a tinerilor reumatologi*, Sinaia, România, 8-14 iulie, 2018.
- 2. **Nistor A**. Prezența comorbidităților în grupurile cu diagnostic de artrită reumatoidă seronegativă comparativ cu cea seropozitivă. *Lucrările Congresului Societății Române de reumatologie. Romanian Journal of Rheumatology*, Poiana Brașov, România, vol XXVII, Suppliment, 2018.

3. **Nistor A.** Diagnosticul comparativ al poliartritei reumatoide seronegative și seropozitive. *Lucrările Congresului Național de Medicină Internă*. Căciulata, Romania, 11-14 aprilie, 2019.
4. **Nistor A, Bujor O.** Pneumonia interstițială și anemia ca manifestare extraarticulară în debutul poliartritei reumatoide. *Lucrările Congresului Național de Medicină Internă*. Căciulata, Romania, 11-14 aprilie, 2019.
5. **Nistor A, Groppa L, Rotaru L, Dutca L.** Posibilități de diagnostic în artrita reumatoidă precoce seronegativă și seropozitivă. *Lucrările Congresul internațional „Pregătim viitorul promovând excelența”, Universitatea „Appolonia”, Iași, România, 27 februarie-1 martie, 2020.*
6. **Nistor A, Groppa L, Russu E, Chișlari L, Agachi S, Sasu D, et al.** Caracteristicile de debut ale artritei reumatoide seronegative. *Lucrările Congresul internațional „Pregătim viitorul, promovând excelența”, Universitatea „Appolonia”, Ediția a XXXIII-a, Iași, România, 2-5 martie, 2023.*
7. **Nistor A, Groppa L, Russu E.** Diagnosticul precoce ale artritei reumatoide seronegative comparativ cu artrita psoriazică - provocări clinice. *Lucrările Congresul internațional „Pregătim viitorul promovând excelența”, Universitatea „Appolonia”, Ediția a XXXIV-a, Iași, România, 29 februarie - 3 martie, 2024*
✓ **naționale**
8. **Nistor A.** Diagnosticul precoce al artritei reumatoide seronegative, *Congresul III de Medicină Internă cu participare internațională din Republica Moldova*. Chișinău, 24-25 octombrie 2017.
 - **Participări cu postere la foruri științifice:**
✓ **internaționale**
1. **Nistor A.** Debut atipic al poliartritei reumatoide. *Lucrările Congresului Societății Române de reumatologie. Romanian Journal of Rheumatology*, vol XXVI, Suppliment, 2017.
2. **Nistor A.** Aprecierea comparabilă a calității vieții în artrita reumatoidă seronegativă și seropozitivă precoce. *Lucrările Congresului Societății Române de reumatologie. Romanian Journal of Rheumatology*, vol XXVI, Suppliment, 2017.
3. **Nistor A.** Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Tezele Congresului Internațional „Pregătim viitorul, promovând excelența”*. Universitatea „Appolonia”, Iași, 28 februarie-3 martie, 2019.
4. **Nistor A, Groppa L, Bujor O, Radu I, Veselovscaia A.** Riscul cardiovascular în poliartrita reumatoidă seropozitivă și seronegativă, *Lucrările Congresului Societății Române de reumatologie. Romanian Journal of Rheumatology*, vol XXVIII, Suppliment 1, 2019.
5. **Nistor A, Groppa L, Russu E, Chișlari L,** Osteoporosis: a management problem in rheumatoid arthritis, *World Congress on Osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, EUGMS-ESCEO Symposium Abstract*, London, 2024.
✓ **naționale**
6. **Nistor A.** Particularitățile artritei reumatoide seronegative. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 20 octombrie 2016.

7. **Nistor A.** Assessment of inflammatory status in patients with seronegative rheumatoid arthritis. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 19-21 octombrie, 2022.
8. **Nistor A,** Groppa L, Russu E, Chișlari L, Rotaru L. Aprecierea clinico-radiologică a artritei reumatoide seronegative precoce. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 18-20 octombrie, 2023.
9. Chișlari L, Groppa L, Russu E, Rotaru L, **Nistor A.** Remedierea diagnosticului precoce în spondiloartrita periferică și artrită reumatoidă. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 18-20 octombrie, 2023.

Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală (OPI)

1. GROPPA, L., **NISTOR, A.** *Utilizarea scorului DAS28-4 în artrita reumatoidă seronegativă (FR/ACCP - negativ)*. Certificat de invenție MD 6022, 04/2023.
2. GROPPA, L., **NISTOR, A.** *Utilizarea chestionarului HAQ în artrita reumatoidă seronegativă (FR/ACCP – negativ)*. Certificat de invenție MD 6023, 04/2023.
3. GROPPA, L., **NISTOR, A.** *Utilizarea Indicelui Ritchie și articular 28 în artrita reumatoidă seronegativă (FR/ACCP - negativ)*. Certificat de invenție MD 6024, 04/2023.

NISTOR ALESEA

**DIAGNOSTICUL PRECOCE ȘI EVOLUȚIA ARTRITEI
REUMATOIDE SERONEGATIVE**

321.04 – REUMATOLOGIE

Rezumat științific al tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 22.04.2024

Formatul hârtiei A4

Hârtie ofset. Tipar digital.

Tiraj 50 ex.

Coli de tipar: 2,5

Comanda nr. 17

Tipografia Print- CARO, str. Columna 170
Tel.:069124696