

ткани. Москва, Издательство «Литера», 2005, стр. 317-318.

8. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы//Рус. мед. журн. 2000, 8 (9), p. 383-388.

PARTICULARITĂȚILE FENOMENULUI RAYNAUD LA BOLNAVII CU MALADII DIFUZE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Felicia Lupașcu-Volentir

Catedra Medicină Internă a Facultății de rezidențiat și Secundariat clinic nr.1 a
Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

Summary

The peculiarities of Raynaud phenomenon in patients with diffuse connective tissue diseases

Raynaud's phenomenon is present almost uniformly in connective tissue diseases.

In the paper are presented the peculiarities of RP clinical and paraclinical depending on the age of patients, causes and its correlation with the protein C-reactive.

Rezumat

Fenomenul Raynaud reprezintă o manifestare frecventă în maladiile difuze ale țesutului conjunctiv. În articol sunt redate particularitățile clinice și paraclinice a fenomenului Raynaud în dependență de vârsta pacienților, factori declanșatori și corelația acestora cu proteina C-reactivă.

Actualitatea temei

Bolile autoimune (BAI) reprezintă sindroame clinico-biologice determinate de scăderea toleranței față de antigenii *self* și sunt caracterizate prin răspunsuri imune umorale sau celulare autoreactive, îndreptate spre propriile structuri antigenice.

În funcție de originea autoantigenilor, BAI se pot clasifica în:

- organospecifice, declanșate de către antigenii cu specificitate de organ
- difuze, caracterizate prin apariția frecventă a unui răspuns imun de tip umoral.

Simptomatologia clinică în BAI cu specificitate de organ, se caracterizează în primul rând prin semne patologice în legătură cu organul afectat primar, dar și prin simptome cu altă localizare care pot coexista ca urmare a extinderii procesului inflamator.

BAI organospecifice ale țesutului conjunctiv cuprind boala mixtă de țesut conjunctiv, sclerodermia sistemică, lupusul eritematos sistemic, poliomiiozita, sindromul Sjogren, artrita reumatoidă.

Fenomenul Raynaud, specific maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv, este caracterizat prin vasospasm tranzitoriu și recurent al vaselor mici (la nivelul degetelor de la mâini și picioare, nasului, bărbiei, urechilor), provocat de expunerea la frig și stresul emoțional. Se caracterizează prin paloare, acrocianoza și hiperemie de reperfuzie.

În 1862, Maurice Raynaud a descris primele cazuri de "asfixie și gangrenă simetrică ale extremităților". În 1932, Allen și Brown au precizat caracteristicile clinice ale fenomenului Raynaud. Pentru prima dată ei disting o formă primară și o formă secundară a fenomenului Raynaud și fac distincția între necroza ireversibilă la nivelul degetelor, legată de tromboza arterială și fenomenul Raynaud propriu-zis, determinată de vasospasmul arterial reversibil. Fenomenul Raynaud evoluează clasic în trei faze: la început - *faza sincopală brutală* cu paloarea distală și insensibilitatea unuia sau a două dintre degete (minute-oră), *faza asfixică* cu cianoza degetelor, durere și amorțirea degetelor (15-30 minute), *faza hiperemică* cu roșeață și senzație de arsură în momentul încălzirii (câteva minute). Uneori succesiunea clasică a celor trei faze nu este respectată, se poate observa doar paloare urmată de eritem sau cianoză. Fenomenul Raynaud predomină la femei (9/1) și alcătuiesc 3-5% la populația generală, iar la persoanele tinere atinge nivelul de 20,0 % [6].

Deosebirea dintre fenomenul Raynaud primar și secundar constă, în special, în gradul leziunilor endoteliale și vasculare, tipul primar fiind simetric. Dacă după doi ani de la apariție semnele clinice și paraclinice nu sunt prezente, forma secundară este puțin probabilă. Caracteristicile *fenomenului Raynaud primar* sunt: crize vasospastice provocate de frig sau stres, afectarea simetrică a mâinilor, absența antecedentelor sau semnelor fizice care să sugereze o cauză, capilaroscopie normală, VSH normal, serologie negativă (ANA-negativ). Caracteristicile *fenomenului Raynaud secundar* sunt: apariția primelor simptome după vârsta de 30-40 de ani, afectarea asimetrică (topografia atipică).

Diagnosticul diferențial între fenomenul Raynaud primar sau idiopatic (denumit anterior boală Raynaud și care reprezintă 80% dintre cazurile de fenomen Raynaud) și fenomenul Raynaud secundar (denumit inițial sindromul Raynaud) se bazează pe anamneză (uneori dificilă), examen clinic (distonie neurovasculară, hipotiroidie, sindromul Sjogren), capilaroscopie, testarea anticorpilor antinucleari și VSH. Cauzele cele mai frecvente ale fenomenului Raynaud secundar sunt colagenozele (sclerodermia sistemică, boala mixtă de țesut conjunctiv, lupusul eritematos sistemic, poliomiiozita). Fenomenul Raynaud poate să apară cu mai mulți ani înaintea altor semne clinice, dar majoritatea fenomenelor Raynaud nu evoluează spre o boală sistemică. Deși sindromul Raynaud (SR) este o suferință funcțională, în sclerodermie modificările inițial functionale devin organice datorită proliferării intinale și depunerii de colagen atât în intima vaselor, cât și în ariile perivasculare. În evoluție, pacienții prezintă ulceratii digitale și acroosteoliză, adică liza falangei distale.

Descrisă inițial de către G.Sharp, în 1972, *boala mixtă a țesutului conjunctiv (BMȚC)* este o afecțiune autoimună cu etiologie încă necunoscută [2]. Există numeroase ipoteze (implicarea autoantigenilor și/sau agenților infecțioși). Predomină la femei, cu frecvență crescută între al 2-3-lea deceniu de viață. Afecțiunea se caracterizează prin prezența titrului crescut de anticorpi anti-U₁RNP pentru antigenii nucleari sensibili la ARNză, având o asociere de elemente clinice majore din lupus eritematos sistemic (LES), artrită reumatoidă (AR), sclerodermie sistemică (SS), și/sau poliomiiozită/dermatomiiozită (PM/DM) [3,5,10].

Tabloul clinic inițial este adesea puțin specific și include astenie, mialgii/artralгии și stare (sub)febrilă. Manifestările tipice exprimate prin tumefacția mâinilor, edemul dur, sinovită și fenomenul Raynaud (semnalat la peste 85 % dintre bolnavii cu BMȚC) reprezintă primul element clinic care poate precede celelalte semne cu luni sau ani [1, 8, 10]. Rareori, tulburările circulatorii conduc spre ulceratii ale pulpei degetelor care, de regulă, apar în sclerodermie.

Sclerodermia derivă de la cuvintele grecești *skleros* (aspru sau indurat) și *derma* (piele). Sclerodermia difuză de sistem (SSD) este o boală cronică cu etiologie necunoscută. Femeile sunt de trei ori mai frecvent afectate decât bărbații. Incidența maximă este întâlnită între 45 și 65 de ani. Sclerodermia poate să afecteze pielea, vasele, țesutul conjunctiv și organele interne. Indurarea și îngroșarea pielii sunt trăsăturile caracteristice ale bolii. Modificările clinice pot fi locale sau generalizate și reflectă atât depunerea de colagen, cât și ocluzia vaselor mici [4].

Sclerodermia conduce la afectarea severă a rinichiului și plămânului. Afectarea rinichiului poate să conducă rapid la apariția hipertensiunii severe și insuficienței renale cauzată de obliterarea glomerulilor (sclerodermia renală). Afectarea plămânului include fibroza interstițială, risc crescut de carcinom, bronșiectazii și hipertensiune pulmonară.

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală inflamatorie autoimună de etiologie neelucidată, care afectează multiple organe și sisteme, caracterizată prin producția excesivă de anticorpi antinucleari. Reprezintă cea mai frecventă afecțiune a țesutului conjunctiv, având o prevalență de 50/10⁵ locuitori. Distribuția pe sexe arată o predominanță a bolii la sexul feminin (raport femei/bărbați: 10/1), la adulți, tineri și la rasa negroidă (de 4 ori mai mult decât la cea albă) [6].

Scopul studiului

Studierea particularităților clinico-evolutive și imunochimice ale fenomenului Raynaud la bolnavii cu maladii difuze ale țesutului conjunctiv.

Material și metode

În studiu au fost incluși 100 bolnavi de sex feminin cu maladii difuze ale țesutului conjunctiv, printre care 50 cu BMȚC, diagnosticul fiind confirmat în baza criteriului Sharp, 1972 [11], 25 – SSD și 25 – LES, diagnostic confirmate conform criteriilor ARA (American Rheumatism Association) în variantă modificată (1980, 1982) [7,15], care au fost examinați în secția de reumatologie a Spitalului Clinic Municipal Sfânta Treime în baza Catedrei Medicină Internă nr.1 FR și SC în perioada anilor 2006-2008.

Toți pacienții au fost examinați conform unui program unic care a inclus: acuzele, anamneza bolii, factorii declanșatori ai FR, anamneza eredo-colaterală, datele habituale și calitatea vieții conform chestionarului HAQ. De asemenea, s-au cercetat condițiile de apariție și caracterele mono-, bi- sau trifazic ale FR și corelarea acestuia cu proteina C-reactivă.

Semnele clinice ale bolilor au fost apreciate calitativ: 0 – absentă, 1 – prezentă.

Nivelul indicilor și gradul de variabilitate au fost prezentate prin media aritmetică și deviația standard (pachetul de soft STATISTICA 7.0, SUA).

Rezultate și discuții

Frecvența SR a fost în egală măsură de 100% la loturile cu BMȚC și SSD, iar în cazul LES a fost de 28,0 %. Despre prezența semnificativă a fenomenului Raynaud în BMȚC relatează și alți autori care au concluzionat, că acesta reprezintă un criteriu major în diagnosticul BMȚC și rămâne constant pe o perioadă îndelungată, fără complicații. De asemenea, se relatează că circa 21–44% cu LES [9], 95-100 % cu SSD [12], 17 % cu AR [14], 10 % cu PM prezintă fenomenul Raynaud.

Vârsta medie a bolnavilor incluși în studiu a fost: $48,7 \pm 1,7/51,0 \pm 2,12/40,40 \pm 2,13$ ani, cu durata medie de boală: $17,26 \pm 1,17$; $17,0 \pm 1,86$ și $12,08 \pm 1,63$ ani, respectiv, pentru BMȚC, SSD și LES.

La studierea dinamicității fenomenului Raynaud s-a constatat că caracterul monofazic s-a manifestat la 80,0 % de bolnavi cu BMȚC și la câte 28,0 % cu LES și SSD. Caracterul trifazic al FR s-a manifestat, în special, la lotul SSD în 36,0 % cazuri, iar în BMȚC – doar în 4,0% cazuri.

Drept factori declanșatori pentru apariția FR la bolnavii cu BMȚC, LES și SSD se consideră: frigul, stresul psihoemoțional, cofeina și fumatul. În cazul nostru, triggerii cei mai incriminați au fost expunerea îndelungată la frig, stresul psihic și diverși factori neelucidați pentru bolnavii cu BMȚC și SSD, spre deosebire de LES la care aceste date au avut efecte mai puțin semnificative. Predispoziția genetică s-a manifestat în 4,0 % la soră/bunica pe linia mamei în lotul de BMȚC, în LES: 12 % la soră/bunica pe linia mamei și de 4 % la mătușa pe linia tatălui, iar în lotul cu SSD – câte 4 % pentru tată, soră, bunica pe linia mamei, bunica pe linia tatălui. Literatura de specialitate [3,13], de asemenea relatează despre factorii declanșatori, relați anterior în apariția FR în bolile autoimune ale țesutului conjunctiv. Complicații severe ale FR, s-au constatat sub formă de ulceratii periungchiale la 8 % bolnavi cu BMȚC și 28% cu SSD, precum și cicatrice stelate la 16% cu BMȚC și 56% cu SSD.

Datele obținute (tabelul 1) relevă că pentru BMȚC s-a manifestat, în special, caracterul monofazic al FR (80 % din bolnavi); pentru LES – 28,0 %, iar pentru SSD – în măsură egală – caracterele bi- și trifazice: câte 36,0 %. S-a constatat că factorii declanșatori importanți pentru BMȚC au fost frigul (62,0 %) și stresul psihic (30,0%); LES – frigul (12,0%); SSD – frigul (68,0%) și stresul psihic (24,0 %). O parte considerabilă de bolnavi – 28,0 și 32,0 %, respectiv, pentru BMȚC și SSD nu pot motiva cauzele bolii.

Au fost atestate complicații ale FR manifestate, în special prin cicatrice stelate la bolnavii cu BMȚC (16,0%) și SSD (56,0 %). Cu incidență mai redusă s-au constatat ulceratii ale pulpei digitale:

8,0 % și 28,0 %, respectiv, pentru BMȚC și SSD.

Datele din tabelul 2 denotă că indicele nespecific de inflamație – proteina C-reactivă care de obicei corelează cu gradul de activitate a bolii, în BMȚC a prezentat valori înalte pentru toate caracterele fenomenului Raynaud. Indicele a fost, de asemenea, înalt la bolnavii monofazici

LES (22,6) și la bolnavii bi- și trifazici SSD (13,3 și 20,9). La bolnavii monofazici SSD indicele a fost relativ scăzut (6,3).

De remarcă, că complicațiile FR atestate – ulcerațiile pulpei digitale și cicatricele stelate nu au fost însoțite de indici înalți ai proteinei C-reactive, ceea ce denotă că modificările menționate nu au implicat procese inflamatorii pronunțate.

Tabel 1

**Particularități clinice ale fenomenului Raynaud la bolnavii cu
maladii difuze ale țesutului conjunctiv**

| Indici ai FR | <i>Maladii difuze ale țesutului conjunctiv</i> | | |
|---------------------------------|--|-------|-------|
| | BMȚC,% | LES,% | SSD,% |
| <i>Fazele FR:</i> | | | |
| • monofazic | 80,0 | 28,0 | 28,0 |
| • bifazic | 16,0 | 0,0 | 36,0 |
| • trifazic | 4,0 | 0,0 | 36,0 |
| <i>Factori declanșatori</i> | | | |
| • frigul | 62,0 | 12,0 | 68,0 |
| • stresul psihic | 30,0 | 4,0 | 24,0 |
| • fumatul | 4,0 | 2,0 | 0,0 |
| • cofeina | 8,0 | 2,0 | 0,0 |
| • neelucidați | 28,0 | 0,0 | 32,0 |
| <i>Complicații ale FR</i> | | | |
| • ulcerații ale pulpei digitale | 8,0 | 0,0 | 28,0 |
| • cicatrice stelate | 16,0 | 0,0 | 56,0 |

Tabel 2

Nivelul proteinei C-reactive (mmol/l) la pacienții cu sindromul Raynaud

| Indici ai FR | BMȚC | | LES | | SSD | |
|---------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|------------------------------|
| | Nr. bolnavilor | Proteina C-reactivă (mmol/l) | Nr. bolnavilor | Proteina C-reactivă (mmol/l) | Nr. bolnavilor | Proteina C-reactivă (mmol/l) |
| <i>Fazele FR:</i> | | | | | | |
| • monofazic | 40 | 10,4 | 7 | 22,6 | 7 | 6,3 |
| • bifazic | 8 | 17,5 | 7 | 0,0 | 8 | 13,3 |
| • trifazic | 2 | 15,0 | 7 | 0,0 | 9 | 20,9 |
| Lipsa FR | | | 4 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| <i>Complicații ale FR</i> | | | | | | |
| • ulcerații ale pulpei digitale | 4 | 3,0 | 0 | 0,0 | 7 | 3,4 |
| • cicatrice stelate | 7 | 6,7 | 0 | 0,0 | 14 | 5,7 |

Pacienții, evaluați conform chestionarul HAQ, au prezentat indici de calitate a vieții mult mai favorabili pentru BMȚC comparativ cu LES și SSD.

Concluzii

1. Fenomenul Raynaud reprezintă un element clinic important în maladiile difuze ale țesutului conjunctiv care se manifestă cu incidență și gravitate diferită în bolile BMȚC, SSD și LES.
2. În boala mixtă a țesutului conjunctiv FR rămâne constant pe parcursul a mai multor ani de boală, cu prevalența caracterului monofazic (80%), spre deosebire de sclerodermia sistemică în care prevalează caracterul bi- sau trifazic (câte 36%) și a lupusului eritematos sistemic cu preponderența caracterului monofazic, dar cu incidență mult mai mică (28%) decât în cazul BMȚC.
3. În loturile BMȚC și SSD majoritatea bolnavilor indică frigul în calitate de factor declanșator al bolii. Complicații ale FR s-au atestat sub formă de ulcerări ale pulpei digitale și cicatrice stelate cu incidența, respectiv de 8 și 16% pentru BMȚC; 28 și 56% - pentru SSD.
4. Nivelul proteinei C-reactive a fost înalt la toate categoriile de bolnavi BMȚC (10,4...17,5 mmol/l), la bolnavii monofazici LES (22,6) și la bolnavii bi- și trifazici SSD (13,3 și 20,9). La bolnavii monofazici SSD indicele a fost relativ scăzut (6,3).
5. Calitatea vieții pacienților evaluați prin chestionarul HAQ este mult mai severă în SSD și LES, decât în BMȚC, fapt determinat de agresivitatea pronunțată a primelor 2 maladii.

Bibliografie

1. Burdt M.A., Hoffman R.W., Deutscher S.L., Wang G.S., Johnson J.C., Sharp G.C. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum.* 1999; vol. 42(5), p.899-809.
2. Farhey Y., Hess E.V. Mixed connective tissue disease. *Arthritis Care Res*, 1997; vol.10, p. 333-342.
3. Grader-Beck T., Wigley F.M. Raynaud's Phenomenon in Mixed Connective Tissue Disease. *Rheum Dis Clin North*, 2005, vol. 31, Issue 3, p. 465-481.
4. Grainer F., Vayssairat M., Priollet P., et al. Nailfold capillary microscopy in mixed connective tissue disease. Comparison with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986; vol. 29(2), p. 189-195.
5. Hoffman R.W., Greidinger E.L. Mixed connective tissue disease. *Curr Opin Rheumatol* 2000; vol. 12, p. 386-390.
6. Hopkinson N. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992; vol.51, p.1292-1294.
7. Masi A.T., Rodnan G.P., Medsger T.A. jr, et al. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980; vol. 23, p. 581-90. *Arthritis Rheum.* 1982, vol. 25, p. 1271-1277.
8. Maricq H.R., Carpentier P.H., Weinrich M.C., et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison // *J. Rheumatol.*, 1997, vol.24: 879-889.
9. Saraux A., Allain J., Guedes C., et al. Raynaud's Phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br. J Rheumatol* 1996; vol. 35 (8), p. 752-754.
10. Sharp G.C. MCTD: A concept which stood the test of time. *Lupus*, 2002; vol.11, p. 333-339.
11. Sharp G.C., Irvin W.S., Tan E.M., et al. Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA) // *Am. J. Med.*, 1972, vol.52 (2), p.148-159.
12. Silver M.A. Clinical aspects of systemic sclerosis (scleroderma). *Annals of the Rheumatic Diseases* 1991, p.854-861.
13. Simard JF, Costenbader KH. What can epidemiology tell us about systemic lupus erythematosus? *Int J Clin Pract.* 2007; vol. 61(7), p.1170-1180.

14. Sunderkotter C., Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006; vol. 45, p. 33–35.
15. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; vol. 25, p.1271-1277.

**REZULTATELE SCREENING-ULUI HIPERGLICEMIEI,
HIPERCOLESTEROLEMIEI, HIPERTENSIUNII ARTERIALE ȘI AFECȚIUNILOR
RENALE CRONICE ÎN CENTRUL DE SĂNĂTATE RURAL**

**Luminița Suveica¹, Igor Codreanu², Rodica Ignat³,
Constantin Jucovschii³, Ghenadie Curocichin⁴**

Departamentul Sănătății mun. Chișinău¹, IMSP Spitalul clinic republican²,
IMSP Institutul de Cardiologie³, USMF „Nicolae Testemițanu”⁴

Summary

**Results of screening for hyperglycemia, hypercholesterolemia, arterial hypertension,
and chronic renal impairment in rural health centre**

Objective. Identification of patients who need preventive interventions for risk reduction of cardiovascular diseases, diabetes mellitus, and chronic renal failure in population served by a rural health center. *Patients and Methods.* Body mass index, blood pressure, fasting blood glucose, total cholesterol, serum creatinine, and albuminuria were estimated in 469 patients of the rural health centre. *Results.* Prevalence of patients with impaired glucose metabolism was 6,82% in the studied group. A tendency of body mass index, systolic and diastolic blood pressure as well as total blood cholesterol growth depending on degree of glucose metabolism impairment was observed. No significant differences of serum creatinine concentrations depending on fasting blood glucose values were detected. A tendency of worsening microalbuminuria was observed depending on the degree of advancement of glucose metabolism impairment.

Conclusions. Detection of substantial proportion of patients with impaired glucose metabolism arguments the need for more proactive screening for this abnormality in primary care sector. A tendency for aggregation of studied metabolic disturbances in the same groups of patients speaks in favor of the need of complex preventive interventions in these patients.

Rezumat

Scopul. Identificarea persoanelor care necesită intervenții profilactice în vederea reducerii riscului diabetului zaharat de tipul 2, complicațiilor cardiovasculare și insuficienței renale cronice la populația deservită de un centru de sănătate rural. *Pacienții și metodele.* La 469 pacienți din centrul de sănătate rural au fost determinate indexul masei corporale, valorile tensionale în condiții standard, glicemia *a jeun*, concentrația colesterolului total în sânge, creatinină serică și valorile de albuminurie. *Rezultatele.* Prevalența pacienților cu dereglarea metabolismului glucidic a constituit 6,82%. A fost depistată tendința de creștere a indexului masei corporale, valorilor tensionale sistolice și diastolice, precum și a concentrațiilor de colesterol sanguin în funcție de gravitatea dereglărilor metabolismului glucidic. Nu au fost depistate diferențe semnificative a concentrațiilor creatininei serice în funcție de gradul glicemiei *a jeun*. A fost constatată tendința de sporire a gradului de microalbuminurie în funcție de avansare a dereglărilor metabolismului glucidic. *Concluzii.* Depistarea proporției semnificative de pacienți cu dereglarea metabolismului glucidic denotă necesitatea activizării activității de screening a tulburărilor metabolismului glucidic la nivelul sectorului de asistență medicală primară. Este constatată tendința de gregare a dereglărilor metabolice studiate la aceleași grupe de pacienți ce denotă necesitatea intervențiilor preventive complexe la acești indivizi.