

5. Patton HM, Sirlin C, Behling C, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006;43(4):413-427.
6. Roden M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metabol.* 2006;2(6):335-348.
7. Zachary T, Bloomgarden MD. Insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care.* 2005;28:1518-1523.
8. Зилов АВ. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога. *Клин. перспек. гастроэнт. гепатол.* 2005;5:14-19.
9. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Ковязина ИО. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольного стеатогепатита. *Consilium medicum.* 2007;7:23-28.
10. Ильченко ЛЮ. Принципы лечения неалкогольного и алкогольного стеатогепатита. *Фарматека.* 2005;14:21-24.
11. Самсонов АА. Эссенциальные фосфолипиды – «золотой стандарт» в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. *Мед. вестник.* 2007;10:1-4.
12. Павлов ЧС, Бакулин ИГ. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения. *Врач.* 2007;3:24-28.
13. Яковенко ЭП. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. *Российский журнал гастрологии, гепатологии и колопроктологии.* 2005;6:35-39.

Ludmila David, doctorand
Catedra Farmacologie și farmacologie clinică
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. N. Testemițanu, 27
Tel.: 205412
E-mail: ludmila.david@gmail.com
Recepționat 16.04.2010

Particularități de manifestare a unor semne clinice în boala mixtă a țesutului conjunctiv

F. Lupașcu-Volentir¹, L. Groppa²

¹Laboratorul Științific de Gerontologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Centrul Național de Geriatrie și Gerontologie din Moldova

²Catedra Medicină Internă nr. 1, USMF “Nicolae Testemițanu”

Peculiarities in Clinical Manifestations of Symptoms of Mixed Connective Tissue Disease

The study included a group of 125 patients with diffuse connective tissue disease (DCTD), 50 entered the main group – DCTD and 3 control groups 25 patients each with SLE, SS and RA. Data obtained from investigations were analyzed by correlational, regression and multiple scanning analysis methods. Correlational analysis demonstrated a wide range of dependencies between different clinical indices in patients with DCTD, which suggests that the emergence and development of one disease, therefore, leads to the emergence and development of others. In the evolution of DCTD high positive dependencies were found between age at illness debut and the frequency of arthralgia and arthritis in radio-carpal and metacarpo-phalangeal joints, but negative correlation for muscle fatigue and arthralgia in knee joints.

Key words: diffuse connective tissue disease, arthritis, arthralgia, joints.

Особенности клинических проявлений смешанной болезни соединительной ткани

В исследование включена группа из 125 больных с диффузными заболеваниями соединительной ткани (ДЗСТ), из них 50 составили основную группу – ДЗСТ и по 25 – 3 контрольных группы: СКВ, СС и РА. Данные, полученные в исследовании, были проанализированы с помощью корреляционного, регрессионного и скринингово анализа. Корреляционный анализ показал широкий круг зависимостей между различными клиническими признаками больных ДЗСТ. Возникновение и развитие одной болезни может способствовать возникновению и развитию других. В развитии ДЗСТ была найдена высокая корреляционная зависимость между длительностью болезни и частотой артрита в кистях и межфаланговых суставах, отрицательная – с мышечной усталостью и артралгиями в коленных суставах.

Ключевые слова: смешанная болезнь соединительной ткани, артрит, коленный сустав.

Introducere

Datele prezentate în literatura de specialitate cu privire la boala mixtă a țesutului conjunctiv (BMȚC) sunt destul de contradictorii, în virtutea heterogenității de manifestări clinice evidente – poliartrită, fenomenul Raynaud, sclerodactilie, perturbări esofagiene, schimbări restrictive pulmonare, miozită, rash malar, mai rar depistate fiind ulcerele orale, hipertensiunea pulmonară, cefaleea vasculară, afectarea renală, pleurita, pericardita, neuropatia nervului trigemen. Deci, BMȚC

prezintă o boală reumatică, care reunește o combinație de semne clinice majore, similare cu cele din lupusul eritematos sistemic (LES), sclerodermia sistemică (SS), poliomiiozita și artrita reumatoidă (AR). Aceste manifestări imunologice se asociază cu anticorpilor anti-U₁RNPn-70 kd [8].

Răspândirea BMȚC în lume este slab studiată. Deși nu există studii epidemiologice, care să stabilească cu certitudine prevalența BMȚC, boala prezintă, totuși, o incidență mai redusă comparativ cu LES și SS, situată între 2,7 și 10 la 100000

de locuitori. Conform unor date, în Japonia BMȚC a prezentat 2,7% din grupul bolilor difuze ale țesutului conjunctiv [7].

În Republica Moldova, la moment BMȚC nu este cercetată, deși cazuri de această boală se remarcă.

Organismul uman prezintă un sistem biologic funcțional complex cu interacțiuni și interdependențe între elementele sistemului, precum și între interacțiunile acestora cu mediul ambiental, aceste aspecte fiind, încă, neelucidate complet. Din aceste motive, investigațiile medicale urmează a fi efectuate în baza analizei sistemice. Scopul final al acestor investigații constă în stabilirea dependențelor între caracterele, care definesc obiectul de cercetare. În medicină, în calitate de obiect de cercetare pot fi bolnavii, iar în calitate de indici, parametrii clinici și de laborator, care caracterizează starea bolnavului. În contextul vizat, o actualitate deosebită au metodele multidimensionale statistice, cu ajutorul cărora poate fi elaborat programul optim de colectare, sistematizare și procesare a datelor medicale, dar și determinat caracterul și structura legăturilor complexe între componentele caracterului multidimensional cercetat. Prin caracter multidimensional se înțelege totalitatea indicilor, care caracterizează obiectul cercetat – pacientul în calitate de sistem biologic cu o totalitate de indici, care caracterizează starea acestuia. Rezultatele analizei datelor pot fi utilizate la luarea deciziilor medicale cu privire la strategia și tactica de tratare a bolnavului (A.A. Халафян, 2008) [13]. Autorii D.W. Bates, M. Cohen, L.L. Leape, et al. (2001) [3] consideră, că utilizarea tehnologiilor informaționale în monitoringul sănătății și investigațiile medicale, în special, în suportul deciziilor clinice, conduce la micșorarea erorilor sau a consecințelor acestora.

În literatura de specialitate, practic, nu se atestă date cu privire la aplicarea tehnologiilor informaționale moderne în studiul BMȚC. Acesta din urmă este reflectat în cea mai mare parte pentru LES, SS și AR.

Scopul prezentei lucrări a constat în cercetarea particularităților clinico-evolutive ale bolii mixte a țesutului conjunctiv.

Obiectivele cercetărilor:

- studiul comparativ al dependențelor de manifestare al unor importante semne clinice articulare la bolnavele BMȚC, LES, SS, AR;
- stabilirea legăturilor asociative ale fenomenului Raynaud cu unele prezențe tipice în BMȚC;
- scanarea multidimensională a bolnavelor în baza manifestărilor extraarticulare, la etapa manifestă.

Material și metode

Cercetările s-au efectuat în cadrul Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” din municipiul Chișinău, la Catedra Medicină Internă nr. 1, Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic, Secția Reumatologie, în perioada anilor 2005-2008.

În studiu a fost inclus un lot de 125 paciente cu maladii difuze ale țesutului conjunctiv (MDȚC), dintre care 50 au prezentat lotul de bază – BMȚC, iar câte 25 – loturile de control: LES, SS și AR.

În lotul de bază au fost incluse paciente cu BMȚC, care corespundeau criteriilor Sharp (criterii ARA, 1972), iar în cele

de control – bolnave cu LES (criterii ARA, 1982), SS (criterii ARA, 1980) și AR (criterii ARA, 1987) [1,2,6,10]. Pacientele din lotul de studiu au fost cercetate amplu, conform unui program de examinare clinică complexă, pentru a determina gradul de afectare articulară și extraarticulară.

Pentru perfectarea sistemelor de testare, identificare a indicilor informaționali de valoare, elucidare a variabilității caracterului, dependenței între diverși factori și clasificarea parametrilor/pacienților este necesară utilizarea diferitelor metode statistice, care măresc gradul de obiectivitate la interpretarea datelor. În scopul vizat, datele obținute în urma investigațiilor de program, au fost analizate prin metode de analiză corelațională, regresională, scanare multiplă.

Analiza corelațională a pus în evidență coeficientul de corelație (r) care prezintă gradul de dependență între factori (0,0...1,0) și orientarea dependenței (+ sau -) [4].

Analiza regresională se bazează pe analiza corelațională, dar spre deosebire de aceasta, indică nu doar gradul de dependență și orientarea între factori, ci și ecuația matematică a acestor relații, ceea ce are o importanță predictivă pentru medicul-clinician [12].

Analiza scanării multiple s-a efectuat în baza matriței distanțelor euclidiene și prezintă repartiția obiectelor în spațiul n -metric tridimensional [5].

Datele au fost prelucrate statistic în pachetul de soft STATISTICA 7.

Rezultate și discuții

Manifestarea stărilor de boală se caracterizează nu doar prin prezența anumitor indici clinici, ci și prin asocierile corelative ale acestora [4]. Astfel, s-au constatat dependențe semnificative, pe de o parte, între vârsta la debutul BMȚC și manifestarea unor semne clinice, pe de altă parte – între diverse semne clinice, precum și existența unor corelații înalte, pozitive între vârsta la debut și frecvența de manifestare a *artralgiiilor și artritei în articulațiile radiocarpene, metacarpofalangiene*: $r = 0,68...0,97$. Adică, cu cât vârsta la debutul BMȚC a fost mai avansată, cu atât incidența semnelor menționate a fost mai mare. S-au constatat corelații înalte, dar negative între vârsta la debut și artralgiiile în articulațiile genunchilor ($- 0,67$), vârsta la debut și oboseală musculară ($- 0,91$). Deci, în cazul acestor indici, vârsta înaintată la debut, dimpotrivă a contribuit la diminuarea frecvenței de manifestare a bolii. Acest fapt, relevă specificitatea de influență a vârstei pacienților asupra diferitelor tipuri de artralgii.

În lotul LES, s-a stabilit că dependența între vârsta la debut și frecvența artralgiiilor în articulațiile scapulo-humerale, coatelor, radiocarpene a fost $0,93...0,94$ (r), adică mai mare ca în BMȚC și SS. În ceea ce privește corelațiile între diverse semne clinice, acestea au fost diferite de cele pentru BMȚC. De exemplu, pentru semnele de artralgii în articulațiile scapulo-humerale – artralgii în articulațiile metatarsofalangiene $r = 0,95$ în cazul BMȚC și $r = - 1,0$ – în cazul LES.

Pentru SS s-a constatat, că frecvența corelațiilor între indicii menționați a fost mult mai mică și valorile coeficientului de corelație au fost diferite, în comparație cu BMȚC. De exemplu, în lotul SS nu s-au constatat corelații semnificative

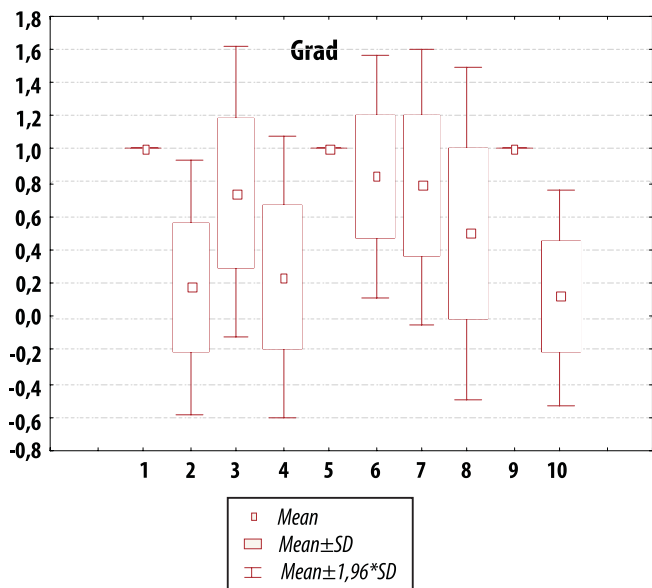


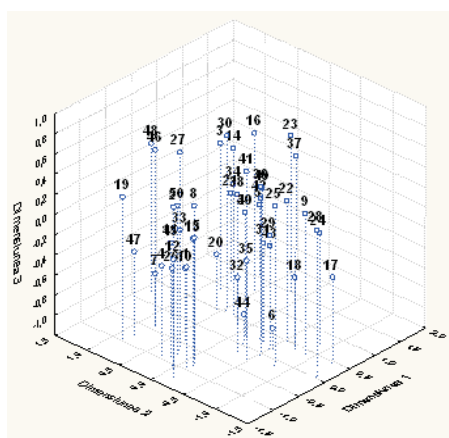
Fig. 1. Legături asociative ale manifestării unor indici clinici la bolnavele BMȚC, la debut și în perioada manifestă: 1 – fenomenul Raynaud, debut; 2 – hipertensiunea pulmonară, etapa manifestă; 3 – tipul restrictiv al modificărilor ventilatorii; 4 – pneumopatie interstițială difuză; 5 – edemul difuz al falangelor; 6 – disfagie, 7 – dereglări ale tranzitului intestinal; 8 – mialgii; 9 – prezența anticorpilor U1RNP-70 kd; 10 – nefropatie.

între vârsta la debut și frecvența artralgiilor în articulațiile scapulo-humerale, coatelor, radiocarpene, metacarpofalangiene, dar s-a manifestat o dependență între vârsta la debut și artralgiile în articulațiile interfalangiene palmare ($r = 0,76$). La loturile BMȚC și SS, s-au atestat similitudini de corelații ale diferitelor semne clinice. De exemplu, pentru artralgiile în articulațiile scapulo-humerale – artralgiile în articulațiile coatelor, radiocarpene, MCF, coeficientul de corelație a înregistrat valorile 0,50...0,98 în cazul BMȚC și 0,60...0,90 – SS. La aceste maladii, s-au constatat și dependențe direct opuse. De exemplu, pentru semnele artralgiilor în articulațiile scapulo-humerale – artralgiile în articulațiile MTF $r = 0,95$ în cazul BMȚC și $r = -0,81$ – în cazul SS.

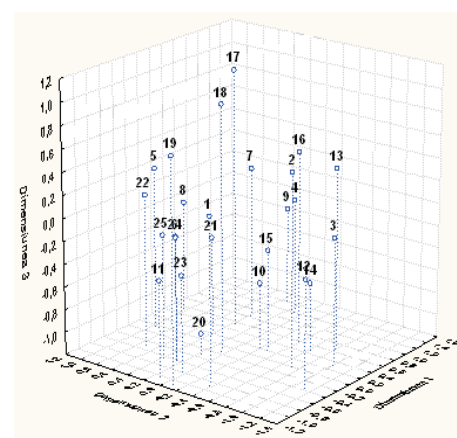
Pentru AR s-a constatat, că dependența între vârsta la debut și frecvența artralgiilor în articulațiile scapulo-humerale, coatelor, radiocarpene a fost 0,70...0,93 (r), adică mai mare ca în BMȚC, dar mai mică ca în LES. Coeficienții de corelație între diverși indici clinici, de asemenea, sunt diferiți în loturile maror.

Datele obținute relevă, că BMȚC se deosebește de loturile de control prin diferite dependențe corelative între vârsta la debut și manifestările diferitor indici clinici, precum și între frecvența indicilor clinici ca atare.

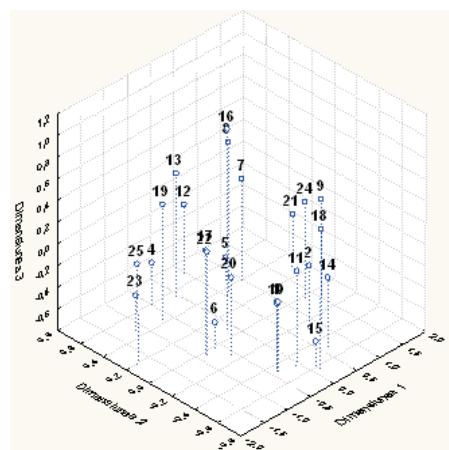
După cum se știe, analiza regresională se bazează pe analiza corelațională, dar spre deosebire de aceasta, indică nu doar gradul de dependență (0,0...1,0) și orientarea (+/-)



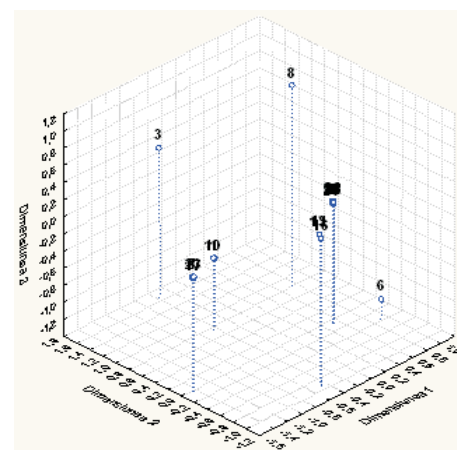
BMȚC



LES



SS



AR

Fig. 2. Scanarea multidimensională a bolnavelor în baza manifestărilor extraarticulare, la etapa manifestă.

între factori, ci și ecuația matematică a acestor relații, ceea ce are o importanță predictivă pentru medicul-clinician. De exemplu, în BMȚC pentru corelațiile $r = 0,69^*$ ($p \leq 0,05$) a relațiilor *pneumofibroză interstițială difuză – hipertensiune pulmonară*, ecuația regresională este $y = 0,122 + 0,6558 x$. Luând în considerație faptul, că manifestarea clinică independentă – HTP este x , prin ecuația regresională prezentată, se poate calcula ușor valoarea factorului y , adică poate fi prognosticată manifestarea clinică de interes – *pneumofibroză interstițială difuză*.

Prin analiza Box-Ploturilor s-au stabilit legăturile asociative între manifestarea fenomenului Raynaud și unele prezențe tipice în BMȚC. După cum rezultă din datele Fig.1, există dependență înaltă între prezența fenomenului Raynaud (1), tipul restrictiv al modificărilor ventilatorii (3), edemul *difuz* al falangelor (5), disfagie (6), dereglări ale tranzitului intestinal (7), nefropatie (9), ceea ce relevă posibilitatea predictivă a manifestărilor clinice menționate, funcție de prezența fenomenului Raynaud.

Prin analiza scanării multidimensionale, a unei dintre cele mai cuantificate metode statistice de clasificare și reprezentare a obiectelor în spațiu tridimensional [5], în cazul nostru, al bolnavelor, s-au cercetat particularitățile de distribuție a acestora în baza similitudinii de manifestări articulare la debut și stare, precum și a afecțiunilor extraarticulare. În calitate de criterii de clasificare, pentru *manifestările extraarticulare*: 1 – mialgii în grupurile proximale musculare; 2 – oboșală musculară, 3 – *rash malar*; 4 – *livedo reticularis*; 5 – fotosensibilitate; 6 – teleangiectazii; 7 – alopecie; 8 – leziuni orofaringiene; 9 – edem *difuz* al falangelor; 10 – sclerodactilie; 11 – zone de hipo-/hiperpigmentație; 12 – afectarea feței; 13 – fenomenul Raynaud; 14 – defect de țesuturi moi ale falangelor proximale (ulcere/cicatrici); 15 – dispnee progresivă; 16 – tuse seacă; 17 – disfagie; 18 – flatulență; 19 – constipații; 20 – neuropatie periferică; 21 – afectare neurologică (labilitate emoțională); 22 – semne ale sindromului Sögren (Fig.2). Aprecierea s-a efectuat în baza indicilor calitativi: absent/prezent, fiind notați: 0/1.

În Fig. 2, se vede bine polimorfismul clinic pronunțat al bolnavelor BMȚC, precum și al celor din loturile de control, ceea ce relevă, că maladiile difuze ale țesutului conjunctiv prezintă un sistem de afecțiuni, cu specific pronunțat, practic, pentru fiecare bolnav aparte. Totuși, în lotul BMȚC bolnavele au format clustere mari, comune în cazul indicilor cercetați, relevându-se, astfel, existența unei similitudini mai mari ale spectrului de manifestări clinice la aceste bolnave, decât la cele din loturile de control. Astfel, metoda aplicată este oportună și eficientă în cazul studiului loturilor mari de bolnave, ceea ce s-a constatat și în alte investigații medicale [5].

Concluzii

1. Analiza corelațională a demonstrat existența unei game vaste de dependențe între diverși indici clinici la bolnavele BMȚC, ceea ce denotă, că apariția și dezvoltarea unei afecțiuni, implicit, conduce la apariția și dezvoltarea altora. În

evoluția BMȚC, s-au constatat dependențe înalte pozitive între vârsta la debutul bolii și frecvența artralgiilor și artritelor în articulațiile radiocarpene, metacarpofalangiene, dar și negative pentru artralgiile în articulațiile genunchilor și oboșala musculară.

2. În BMȚC, fenomenul Raynaud se asociază, în special, cu edemul difuz al falangelor, nefropatia și disfagia.

3. Prin aplicarea metodei de *scanare multidimensională* a pacienților BMȚC și celor din loturile de control, în baza simptomelor extraarticulare, s-a constatat că toate loturile aflate în studiu au un polimorfism clinic pronunțat, ceea ce denotă că, practic, fiecare bolnavă prezintă o asociere specifică de semne clinice. Lotul BMȚC, spre deosebire de loturile de control, formează clustere mari, comune, ceea ce relevă similitudini mai pronunțate ale bolnavelor. Pacientele cu separare pronunțată în spațiul tridimensional al lotului BMȚC prezintă asocieri specifice de manifestări clinice, cărora li se recomandă administrarea unui tratament individualizat.

Bibliografie

1. Aringer M, Smolen JS. Mixed connective tissue disease: what is behind the curtain?. *Best Practice & Res Clin Rheumatol*. 2007;21(6):1037-1049.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-324.
3. Bates DW, Cohen M, Leape LL, et al. Reducing the frequency of errors in Medicine using information technology. *J Am Med Inform Assoc*. 2001;8:229-308.
4. Chan YH. Biostatistics 104: Correlational Analysis. *Singapore Med J*. 2003;44(12):614-619.
5. Cheung KW, So HC. A multidimensional scaling framework for mobile location using time-of arrival measurements. *Signal Processing*. 2005;53(2):460-470.
6. Groppa L, Moșneaga M, Zgârcu L, ș. a. Criteriile de diagnostic și clasificare a maladiilor reumatice. Indicații metodice. Chișinău, 1999;31.
7. Hoffman RW, Greidinger EL. Mixed connective tissue disease. www.emedicine.com. 2008.
8. Pope JE. Other manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin N Am*. 2005;31:519-533.
9. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, 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;52(2):148-159. www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~oG55S_q6B_QV8G
10. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-1277.
11. Venables PJ. Mixed connective tissue disease. *Lupus*. 2006;15(3):132-137.
12. Боженко ВК, Сотников ВМ. Использование многопараметрических методов анализа информации в онкологии // vestnik.rncrr.ru/vestnik/v6/papers/bozhen_v6.htm
13. Халафян АА. Современные статистические методы медицинских исследований. 2008;320. urss.ru/cgi-bin/db.pl?lang = Ru&blang = ru&page = Book&id = 64320&list = 549

Felicia Lupașcu-Volentir

Laboratorul Științific de Gerontologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Centrul Național de Geriatrie și Gerontologie din Moldova

E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Recepționat 16.04.2010