

**Școala doctorală în domeniul Științe medicale**

Cu titlu de manuscris  
CZU: 616.72-002.77-07(043.2)

**NISTOR Alesea**

**DIAGNOSTICUL PRECOCE ȘI EVOLUȚIA ARTRITEI  
REUMATOIDE SERONEGATIVE**

**321.04 – REUMATOLOGIE**

**Teză 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.

*semnătura*

**Membrii comisiei de îndrumare:**

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

*semnătura*

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

*semnătura*

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

*semnătura*

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

\_\_\_\_\_

***Conducător științific:***

**Groppa Liliana**

dr. hab. șt. med., profesor universitar

\_\_\_\_\_

***Membrii:***

**Ciobanu Nicolae**,

dr. hab. șt. med., profesor cercetător

\_\_\_\_\_

**Ciurea Paulina Lucia**,

dr. hab. șt. med., profesor universitar

\_\_\_\_\_

**Agachi Svetlana**,

dr. șt. med., conferențiar universitar

\_\_\_\_\_

**Moșneaga Marigula**

dr. șt. med., conferențiar universitar

**Autor**

**Nistor Alesea**

\_\_\_\_\_

© Nistor Alesea, 2024

## CUPRINS

<b>LISTA ABREVIERILOR.....</b>	<b>4</b>
<b>REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII .....</b>	<b>6</b>
<b>1. SERONEGATIVITATEA ARTRITEI REUMATOIDE - DIFICULTĂȚI ÎN APRECIEREA CLINICO-PARACLINICĂ.....</b>	<b>13</b>
<b>2. CARACTERISTICILE CLINICO-STATUTARE ȘI METODOLOGIA CERCETĂRII ARTRITEI REUMATOIDE SERONEGATIVE .....</b>	<b>32</b>
2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu .....	32
2.2. Algoritmeele și principiile de examinare a pacienților .....	37
2.3 Metodele de examinare statistică.....	40
<b>3. CARACTERISITCILE CLINICO-PARACLINICE, EVOLUTIVE ȘI DE PROGNOSTIC LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ SERONEGATIVĂ.....</b>	<b>42</b>
3.1. Particularitățile clinice, de laborator și radiologice ale artritei reumatoide seronegative ..	42
3.2 Particularitățile comparative de debut ale artritei reumatoide seronegative.....	55
3.3. Evaluarea factorilor de prognostic al evoluției ARSN.....	63
3.4 Particularitățile afectărilor extraarticulare în artrita reumatoidă în funcție de seropozitivitate.....	66
<b>4.ANALIZA COMPARATIVĂ A CALITĂȚII VIEȚII ȘI A PROGNOSTICULUI LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ SERONEGATIVĂ .....</b>	<b>83</b>
<b>CONCLUZII .....</b>	<b>93</b>
<b>RECOMANDĂRI PRACTICE.....</b>	<b>94</b>
<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>95</b>
<b>ANEXE .....</b>	<b>109</b>
<b>INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII .....</b>	<b>117</b>
<b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....</b>	<b>123</b>
<b>CURRICULUM VITAE .....</b>	<b>124</b>

## LISTA ABREVIERILOR

AAF – anticorpi antifilagrinii  
AAK – anticorpi antikeratinici  
AAR – Asociația Americană a Reumatologilor  
ACR – American College of Rheumatology  
ALT – alanintransferaza  
AMCV – anticorpi la vimentina citrulinată modificată  
AN – artrita nediferențiată  
ANOVA – analiza varianțelor  
AntiCCP – anticorpii anti-peptid ciclic citrulinat  
APC – proteinele citrulate  
AR – artrita reumatoidă  
ARSN – artrita reumatoidă seronegativă  
ARSP – artrita reumatoidă seropozitivă  
AST – aspartat-transferaza  
CF – clasa funcțională  
CIC – complexe imune circulante  
CPI – cardiopatie ischemică  
DAS – Disease Activity Score  
DMARDs – medicamente antireumatice modificatoare de boală  
DS – deviația medie standard  
DZ – diabet zaharat  
EBNA – peptide citrulinizate virale  
ECL – metodă electrochimiluminiscentă  
ELISA – testul imunosorbant legat de enzime  
ES – eroarea standard  
EULAR – European League Against Rheumatism  
FAP – factor antiperinuclear  
FEGDS – fibro-esofago-gastro-duodenoscopia  
FR – factorul reumatoid  
HAQ – Health Assessment Questionnaire  
HDL – lipoproteinele de densitate înaltă  
HLA – antigen leucocitar uman  
IFA – metoda imunofermentativă  
IFP – interfalangiene proximale

Ig – imunoglobulina  
IRVA – infecția respiratorie virală acută  
LDL – lipoproteinele de densitate joasă  
LSN – limita superioară a normei  
M – media aritmetică  
MCF – metacarpofalangiene  
MRF – microradiofotografia toracelui  
MTF – metatarsofalangiene  
NAD – numărul articulațiilor dureroase  
NAT – numărul articulațiilor tumefiate  
NCP1 și HSD – histone citrullinizate  
PAD – peptidilargininedeiminază  
PC – peptizi citrulini  
PCR – proteina C reactivă  
*r* – coeficientul de corelare  
RMN – rezonanța magnetică nucleară  
TCR – receptorul celulelor T  
TG – trigliceride  
UE – Uniunea Europeană  
USG – ultrasonografia  
VLDL – lipoproteinele de densitate foarte joasă  
VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

## **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 [18, 48, 77]. În AR seropozitivă, testele serologice demonstrează niveluri ridicate de anticorpi numiți antipeptide 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 [45, 58, 89, 101].

### **Descrierea situației în domeniul accesat și identificarea problemelor de cercetare**

Artrita reumatoidă (AR) este o boală autoimună inflamatorie sistemică descrisă prin inflamația cronică a membranei sinoviale a articulațiilor, precum și prin distrugerea progresivă a cartilajului și a țesutului osos [5, 17, 19, 59, 87, 127, 163]. 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 [11, 34, 38, 45-48, 98, 112, 175]. 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 [1, 59, 111, 143, 159]. 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 [24, 39, 89, 115, 118, 129, 154, 168, 179, 188].

Factorul reumatoid este un autoanticorp detectat, pentru prima dată, în artrita reumatoidă și a fost utilizat în diagnosticul ei. Anticorpul anti-peptid ciclic citrinit (AntiCCP) a dobândit multă atenție în ultima vreme, ca un marker valoros în diagnosticarea și prezicerea prognosticului AR [5, 17, 24, 29, 37, 39, 46, 51, 63, 78, 124, 143, 155]. Este la fel de sensibil ca FR, dar mult mai specific decât FR în diagnosticarea AR [2-5, 9, 78, 91, 107, 108, 113, 117, 124, 131, 182, 191]. În plus, aceasta joacă un rol important în patogeneza AR și este asociată, în mod semnificativ, cu progresia radiografică [24, 32, 39, 42, 47, 63, 71]. 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) [6, 9, 15, 19, 22, 25, 67, 74, 93]. 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) [16, 21, 40, 65, 90, 111, 119]. 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 [7, 20, 45, 94, 145, 172] și că pacienții cu ARSN au prezentat un rezultat radiografic mai rău în comparație cu ARSP [13, 61, 83, 113, 141, 166]. 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 a pacienților diagnosticați cu ARSP și ARSN.

IgM FR este un biomarker sensibil, dar insuficient de specific al AR, care se găsește în sângele pacienților cu diferite boli reumatice, infecții cronice, boli pulmonare, neoplasme maligne, ciroză biliară primară, precum și în etate [2, 27, 52, 77, 102, 127, 177]. Detectarea IgM FR în concentrație mare servește ca un test util în prezicerea leziunilor articulare distructive progresive rapide și în dezvoltarea manifestărilor sistemice ale AR [17, 72, 91, 115, 168, 187]. IgA FR se depistează adesea în AR cu o variantă poliarticulară a debutului bolii și cu manifestări extraarticulare (sistemice). Rezultatele pozitive ale studiului IgA FR au o anumită valoare prognostică în raport cu dezvoltarea distrugerii erozive severe a articulațiilor la pacienții cu AR [10, 37, 54, 86, 107, 134, 190].

APC este un grup eterogen de autoanticorpi care recunosc determinanții antigenici ai proteinelor care conțin citrulină, format ca urmare a modificării posttranslaționale a reziduurilor de arginină sub acțiunea enzimei peptidilargininedeiminase. Familia APC include factor antiperinuclear (FAP), anticorpi antikeratinici (AAK), AntiCCP, anticorpi la vimentina citrullinată modificată (AMCV), anticorpi la fibrinogenul citrullinizat, histone citrullinizate (NCP1 și HSD2), peptide citrullinizate virale (EBNA1, EBNA2), enolază citrullinată  $\alpha$  etc [28, 73, 86, 98, 102].

AntiCCP este un marker de diagnostic foarte specific al AR, în special în stadiul incipient al bolii [18, 38, 56, 62, 64]. Determinarea AntiCCP este importantă pentru diagnosticul AR seronegativ (frecvența detectării la pacienții IgM FR-negativi este de 20-40%), diagnosticul diferențial al AR cu alte boli reumatice, prognosticul leziunilor articulare erozive severe. Detectarea AntiCCP în serul de sânge servește ca un predictor al dezvoltării AR la persoanele sănătoase și la pacienții cu artrită precoce nediferențiată [4, 12, 23, 43, 70]. Definiția AntiMCV [41, 66, 92, 96] a devenit larg răspândită în diagnosticarea de laborator a AR. În comparație cu AntiCCP, AntiMCV-urile au o sensibilitate de diagnostic mai mare sau mai asemănătoare

(sensibilitatea), dar mai puțină specificitate în diagnosticare [26, 28, 31, 36, 49, 123, 146]. Se crede că o creștere a nivelului de AntiMCV este mai bine asociată cu indicatorii clinici și de laborator ai activității inflamatorii a AR și cu dezvoltarea unor leziuni articulare distructive severe decât AntiCCP [8, 116, 118, 124, 143].

În prezent, există subtipuri APC-pozitive și AntiCCP-negative ale AR, care diferă în mecanismele moleculare ale patogenezei, în severitatea evoluției bolii și în abordările terapeutice [14, 46, 98, 120, 144]. 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, cu prezența manifestărilor sistemice, cu severitatea leziunilor articulare distructive în AR rămân contradictorii și trebuie clarificate [11, 35, 58, 84, 101, 151].

O problemă importantă a imunodiagnosticii AR este standardizarea insuficientă a metodelor de determinare a APC [3, 78, 103, 110, 136, 163]. Reacția indirectă de imunofluorescență (RIF) utilizată pentru a determina FAP și AAK nu a fost utilizată pe scară largă din cauza dificultăților tehnice, asociate cu standardizarea substratului și cu evaluarea subiectivă a rezultatelor testelor [5, 68, 76, 79, 95, 140, 148]. Dezavantajul studiului anticorpilor antifilagrină (AAF) prin imunoblotting și prin testul imunosorbant legat de enzime (ELISA) este necesitatea de a izola preparatele de filaggrin uman foarte purificate standardizate în ceea ce privește conținutul genotipar [20, 48, 89, 137, 162, 186]. În plus, există o comparabilitate scăzută a rezultatelor testelor ELISA ale AntiCCP și AntiMCV, atunci când se utilizează kituri comerciale ale diferiților producători, ceea ce se datorează variației sistemelor de testare a sensibilității și a specificității în funcție de caracteristicile antigenilor, ale reactivilor și ale valorilor limitei superioare a normei.

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 [13, 34, 50, 59, 97]. 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 al specificității, ceea ce face posibilă identificarea sistemelor optime de testare pentru diagnosticarea AR, care actualmente rămâne seronegativă [44, 117, 142, 167].

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 propus 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 seronegativă.

**Metodologia cercetării științifice.** Tipul studiului realizat este de tip clinic și analitic. Pentru selectarea pacienților în studiu, au fost utilizate criterii 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 [29, 30, 85].

#### **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 degenerescenta 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.

### **Rezultatele științifice principale**

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 extrarticulare, ce se conturează la pacienții cu AR, tot atât de severe ca evoluție și pronostic, și care ne determină să mobilizăm, în continuare, forțele pentru găsirea de noi terapii. Deși sinoviala articulară este arena principală, pe care se desfășoară procesele patogenice complexe din cadrul procesului reumatoid,

particularitățile dimorfismului tabloului clinic la ARSN și la ARSP s-au observat chiar din perioada de debut. 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.

**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 17.06.2016, nr. 61, Disciplina de reumatologie și nefrologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

### **Sinteza capitolului 1.**

Astfel, putem concluziona că artrita reumatoidă este o boală autoimună multifactorială de etiologie necunoscută, afectând în primul rând articulațiile, după care debutează manifestările extra-articulare. Datorită complexității sale, care se bazează pe un mecanism fiziopatologic incomplet elucidat, o bună gestionare a AR necesită o abordare multidisciplinară. Statutul clinic a pacienților cu AR s-a ameliorat în ultimii ani datorită progreselor în diagnostic și tratament, care au făcut posibilă reducerea activității bolii și prevenirea complicațiilor sistemice. Cele mai promițătoare rezultate au fost obținute prin dezvoltarea medicamentelor anti-reumatice care modifică boala (DMARD), clasa din care fac parte medicamentele sintetice convenționale sintetice, biologice și țintite, dar care rămân discutabili în administrarea în AR seronegativă. În plus, dezvoltarea continuă a medicamentelor a dus la obținerea de molecule cu profiluri amplificate de eficacitate și siguranță, dar sunt necesare cercetări suplimentare pentru AR seronegativă. Așadar, noi vom încerca să oferim o perspectivă cuprinzătoare asupra diagnosticului precoce a AR seronegative, prin centralizarea datelor existente furnizate de literatura de specialitate și a rezultatelor cercetărilor proprii, subliniind importanța unui diagnostic precoce și precis pentru a obține rezultate mai bune pentru pacienții cu AR seronegativă. În plus, acest studiu va sugera perspective pentru viitoarele cercetări în tratamentul AR seronegative, care ar duce la rezultate mai mari de eficacitate și siguranță și la costuri financiare mai mici.

### **Sinteza capitolului 2.**

Așadar, pentru realizarea studiului și satisfacerea obiectivelor propuse s-a selectat un lot de 100 de pacienți, cu diagnosticul de AR, stabilit în conformitate cu criteriile de diagnostic ACR/EULAR 2010, care au fost separate - 50 de pacienți cu AR seropozitivă și 50 de pacienți cu AR seronegativă. Acest studiu fiind desfășurat în baza 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 perioada anilor 2015-2022. Pacienții din lotul de studiu au fost supuși unei evaluări detaliate, efectuate conform unui program de examinare clinică complexă, stabilit de noi, pentru a determina gradul de avansare clinică și paraclinică a AR. Pe când, pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării este planificat studiu analitic, observațional de cohortă. Lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment "StatCalc- Sample Size and Power" pentru studiu analitic, observațional de cohortă, ceea ce permite constatarea unei veridicități statistice suficiente și corectitudine în trasarea concluziilor.

### **Sinteza capitolului 3.**

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 extrarticulare 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.

### **Sinteza capitolului 4.**

În acest capitol este prezentată sinteza studiului în prisma unei analize comparative a datelor obținute cu cele mai relevante studii publicate în literatura de specialitate. Acesta permite de a formula științifico-practic dovezile rezultante ale studiului prin prezentarea concluziilor generale și trasarea recomandărilor practice. În baza concordanței datelor studiului nostru cu cele prezente în literatura de specialitate am avut posibilitatea unor dovezi pentru a implementa rezultatele în practica medicului clinicist.

# 1. SERONEGATIVITATEA ARTRITEI REUMATOIDE - DIFICULTĂȚI ÎN APRECIEREA CLINICO- PARACLINICĂ

## Artrita reumatoidă – unele aspecte clinico-evolutive ale seronegativității

Artrita reumatoidă (AR) este o boală reumatică imunoinflamatorie (autoimună), caracterizată prin distrugerea progresivă a articulațiilor și deteriorarea organelor interne, a cărei dezvoltare este determinată de o interacțiune complexă a factorilor de mediu și de predispoziția genetică- ducând la tulburări globale în sistemul imunității umorale și celulare [12, 37, 62, 87, 112, 169]. 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 [69, 121, 139, 165, 188].

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 - patologice cardiovasculare, osteoporoză, infecții severe, boli pulmonare interstițiale, boli oncologice [73, 80, 82, 88, 170]. La mulți pacienți cu AR, prognosticul este la fel de nefavorabil ca în limfogranulomatoză, diabet-zaharat de tip 2, leziuni 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.

AR este o boală imunoinflamatorie frecventă și una dintre cele mai severe, ceea ce determină marea semnificație medicală și socioeconomică a acestei patologii [75, 122, 171, 174, 182]. Prevalența AR în rândul populației adulte în diferite zone geografice ale lumii variază de la 0,5 la 2% [108, 133, 158, 183]. Potrivit statisticilor oficiale, în 2017, peste 300.000 de pacienți cu AR au fost înregistrați în statele nordice ale UE, în timp ce, potrivit studiului epidemiologic EULAR, AR afectează aproximativ 0,6% din populația totală [57, 132, 157, 185]. Raportul dintre femei și bărbați este de 3:1. Boala apare în toate grupele de vârstă, dar vârful incidenței cade pe vârsta cea mai capabilă - 40-55 de ani. AR determină o pierdere persistentă a capacității de muncă la jumătate dintre pacienți în primii 3-5 ani de la debutul bolii și duce la o reducere semnificativă a speranței lor de viață atât datorită frecvenței ridicate a bolilor comorbide, în primul rând a complicațiilor infecțioase, cât și a manifestărilor extraarticulare (sistemice), caracteristice AR și a complicațiilor asociate cu procesul imunoinflamator sistemic - vasculită reumatoidă, amiloidoză AA etc. [16, 99, 150, 173, 179, 191].

Deși etiologia AR atât seropozitive, cât și seronegative este necunoscută, riscul de a dezvolta boala se asociază cu o gamă largă de factori genetici, hormonal și de mediu (fumat, poluarea aerului, agenți infecțioși) și metabolici (deficiență de vitamina D3, obezitate, aport scăzut de acizi grași polinesaturați), precum și cu tulburări ale microbiotei intestinale [33, 60, 81, 109, 161, 178]. Patogeneza AR este determinată de o interacțiune complexă a factorilor de mediu și a predispoziției genetice ducând la tulburări globale în sistemul imunității congenitale și dobândite, detectate cu mult înainte de dezvoltarea simptomelor clinice ale bolii, și au diverse expresii prin seronegativitate [55, 104, 125, 159].

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 [63, 100, 152, 156, 160]. 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 plasmatică, macrofage, mastocite, celule stromale activate și fibroblaste sinoviale); natura interacțiunii dintre ele și profilul sintezei mediatorilor „proinflamatori” variază semnificativ în funcție de stadiul bolii [18, 31, 114, 138, 189].

În aproximativ jumătate din cazuri, boala începe cu o creștere treptată (peste luni) a durerii și a rigidității, mai ales în articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor. În debutul bolii, manifestările clinice se exprimă moderat și sunt adesea subiective [45, 94, 105, 126, 154]. Numai la unii pacienți cu o evoluție foarte activă ale bolii, sunt detectate semne clasice de inflamație a articulațiilor, cum ar fi o creștere a temperaturii pielii deasupra articulațiilor afectate și tumefierea acestora (mai des genunchii, mai rar - interfalangiana proximală și radiocarpiană). Uneori, boala debutează ca monoartrită acută a articulațiilor mari, caracteristică mai frecventă a formei seronegative, fiind asemănătoare artritei septice sau microcristaline [19, 51, 106, 128]. Boala poate începe cu bursită recurentă și cu tendosinovită, în special localizată în regiunea articulațiilor mâinii, ceea ce duce la dezvoltarea sindromului de tunel carpian. La vârstnici, debutul bolii se poate manifesta sub formă de poliartrită acută a articulațiilor mici și mari cu poliartralgie generalizată sau simptome asemănătoare polimialgiei reumatice, de obicei, în lipsa FR și AntiCCP [7, 39, 71, 92, 112]. Majoritatea pacienților se caracterizează prin afectarea simetrică a articulațiilor mâinilor (interfalangiene proximale, metacarpofalangiene și ale încheieturii mâinii),

precum și a articulațiilor metatarsofalangiene. Cel mai frecvent și caracteristic semn de inflamație a membranei sinoviale a articulațiilor în AR este rigiditatea matinală. Durata sa este, de obicei, strâns legată de severitatea sinovitei și este de cel puțin 1 oră [19, 68, 83, 120, 124].

Leziunile articulare în AR pot fi împărțite în două categorii: potențial reversibile (de obicei timpurii), asociate cu dezvoltarea sinovitei, și structurale ireversibile, care se dezvoltă în etapele ulterioare ale bolii [24, 129, 135, 175]. Această diviziune este importantă pentru evaluarea stadiului bolii, a prognosticului și a tacticii de tratament. Trebuie de avut în vedere faptul că daunele structurale se pot dezvolta foarte repede, deja în primii doi ani de la debutul bolii [16, 130, 155, 184].

AR este o boală reumatică imunoinflamatorie sistemică, astfel încât mulți pacienți au diverse manifestări extraarticulare. Unele dintre ele sunt observate deja la debutul bolii și pot (deși foarte rar) să prevaleze în imaginea clinică a bolii [8, 40, 121, 164, 180]. Factorii de risc pentru dezvoltarea manifestărilor sistemice sunt: leziuni articulare grave, titruri ridicate ale FR, AntiCCP. Cele mai frecvente manifestări sistemice (extraarticulare) ale AR sunt simptomele constituționale (în special depresia), complicațiile cardiovasculare, asociate cu hipertensiunea arterială și leziunile vasculare aterosclerotice, boala pulmonară interstițială, nodulii reumatoizi, limfadenopatia, osteoporoza, sindromul Sjögren, asociate cu dezvoltarea seropozitivă importantă în FR și AntiCCP AR [33, 131, 147, 181].

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 [14, 35, 88, 110, 137]. Debutul manifestărilor începe cu implicarea uneia sau a mai multor articulații, dar acestea nu se caracterizează prin simetrie [20, 44, 68, 92, 116]. Articulațiile mari sunt implicate în proces mai des, articulațiile degetelor - mai puțin frecvent [7, 33, 59, 85].

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, 34, 70, 149, 153]. Grupul de risc include persoanele în vârstă (de la 40 de ani).

Vom analiza modul în care progresează artrita reumatoidă seronegativă. Simptomele încep prin faptul că există disconfort și durere în zona uneia dintre articulații. Pacienții acuză un sentiment de ușoară rigiditate matinală, temperatură ridicată a corpului, frisoane, slăbiciune [2, 18, 37, 89, 118]. Dacă rigiditatea este pronunțată și, în primul rând, există o leziune a articulațiilor mici, acest lucru indică faptul că tipul de boală este seropozitivă [3, 8, 19, 21, 34, 58, 94]. Artrita reumatoidă seronegativă se caracterizează prin patologie la nivelul articulațiilor mari, de exemplu, genunchi

sau șold. În plus, pacientul are următoarele manifestări: incidență mai mare a limfadenopatiei regionale; pierderea în greutate; atrofie musculară; leziuni renale [5, 77, 81, 92, 162, 178, 183]. Din partea articulațiilor cu progresia afecțiunii, se pot determina următoarele: natura fibroasă a modificărilor; prezența contracturilor; exacerbări frecvente ale bolii; afectarea funcției articulațiilor; localizarea unilaterală a leziunii în primul an; în viitor, articulațiile mici sunt implicate în proces [34, 78, 81, 93, 118, 137, 159, 184].

Atunci când se colectează anamneza, se recomandă tuturor pacienților suspecti cu AR de a clarifica durata simptomelor artritei, durata rigidității, prezența unui ritm zilnic de dureri articulare, persistența semnelor de leziuni articulare [54, 78, 91, 115, 167, 177].

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, artralгии, temperatură corporală subfebrilă [59, 86, 115, 142, 165, 168, 176].

Debutul bolii se caracterizează prin diversitate, următoarele opțiuni pentru debutul AR seronegative se disting condiționat [46, 93, 111, 137, 160]:

- 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 [33, 58, 69, 81, 101].

Cel mai important semn al inflamației articulare în AR este rigiditatea matinală, a cărei durată corelează, de obicei, cu severitatea sinovitei și este de cel puțin 1 oră [41, 75, 83, 94, 97].

Într-o proporție semnificativă a pacienților, AR debutează cu manifestări clinice necaracteristice și, prin urmare, diagnosticul conform criteriilor existente nu poate fi stabilit în timpul examinării inițiale. Această condiție este, de obicei, clasificată ca artrită nediferențiată (AN). Printre pacienții cu AN în termen de 1 an de urmărire, cel puțin 30% dezvoltă AR tipică [10, 36, 82, 135, 173, 178]. În practică, următoarele variante clinice de AN sunt găsite mai frecvent [5, 49, 113, 148, 174]:

- oligoartrita articulațiilor mari (genunchi, gleznă, umăr, șold)



- artrita asimetrică a articulațiilor mâinilor
- oligoartrita seronegativă FR a articulațiilor mâinilor
- poliartrita instabilă

Atunci când se efectuează o examinare fizică a articulațiilor la toți pacienții cu AN sau AR seronegativă, se recomandă evaluarea [19, 68, 77, 103, 146, 186]:

- Tumefierea articulațiilor și hipertermia locală a pielii
- Artralgiile la palpare și mișcare
- Volumul mișcărilor active și pasive în articulații
- Prezența deformărilor articulare datorate proliferării țesuturilor, a subluxațiilor și a contracturilor

Cele mai tipice manifestări în debutul bolii [2, 39, 41, 69, 143, 180]:

- durere (la palpare și mișcare) și tumefiere (asociată cu efuziunea în cavitatea articulară) a articulațiilor afectate;
- creșterea durerii articulare în primele ore ale dimineții;
- test pozitiv de „compresie transversală” a mâinii;
- slăbirea forței de comprimare a mâinii (este dificil sau imposibil pentru pacient să-și încleșteze mâna într-un pumn);
- rigiditatea matinală la nivelul articulațiilor  $\geq 30$  min (durata depinde de severitatea sinovitei);
- boala Still a adultului - o boală caracterizată prin febră recurentă, artrită, leucocitoză neutrofilă, erupție cutanată maculopapulară, activitate inflamatorie, seronegativitate în FR și ACCP [51, 69, 87, 161, 184].

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 radiocarpene. 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 [13, 41, 74, 125, 174, 177] 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

tână 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 [35, 110, 119, 126, 131, 143].

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 [38, 42, 86, 105].

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 [29, 67, 91].

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 dislipidemie proinflamatorii și a vasculopatiei [38, 46, 60, 79].

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. 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 a strategiilor terapeutice eficiente și de ameliorare a calității vieții pacienților cu ARSN [53, 69, 74, 95].

### **1.1. Autoanticorpi în artrita reumatoidă**

AR este o boală reumatică autoimună de etiologie necunoscută, caracterizată prin artrită erozivă cronică (sinovită) și leziuni inflamatorii sistemice ale organelor interne [42, 96, 105].

Patogeneza AR este asociată cu activarea persistentă determinată genetic și indusă de factorii de mediu ai răspunsului imun, dobândit și înnăscut împotriva diferiților agenți patogeni, ceea ce duce la o dereglare a toleranței imunologice la antigenele proprii [30, 82, 109, 162]. Celulele helper CD4+ activate (Th) joacă un rol-cheie în dezvoltarea inflamației sinoviale și a distrugerii osoase în AR, provocând activarea limfocitelor și a macrofagelor, precum și creșterea producției de citokine [44, 122, 171, 183]. Pierderea toleranței celulelor B în AR promovează supraviețuirea clonelor de celule B autoreactive și diferențierea lor în celule plasmatiche autoreactive, care sintetizează o gamă largă de autoanticorpi, producând seropozitivitatea acestei boli [23, 71, 92, 118, 166].

Natura moleculară a autoantigenului specific AR rămâne necunoscută. În serul sanguin și lichidul sinovial al pacienților cu AR, sunt detectați autoanticorpi la factori imunoinflamatori, proteine citrinate (PC), proteine ale membranei sinoviale și țesut cartilagos, proteine de șoc termic, antigene intracelulare, nucleare și de altă natură (tabelul 1) [17, 40, 91, 124, 152]. Principalii markeri serologici ai AR sunt IgM FR și AntiCCP. Rezultatele pozitive ale determinării lor sunt incluse în criteriile de clasificare ale AR și pot fi utilizate în evaluarea prognosticului bolii [77, 102, 128, 153]. Semnificația clinică și patogenetică a altor autoanticorpi asociați cu AR este puțin studiată și determinarea lor nu este utilizată pe scară largă în diagnosticarea de rutină în laborator.

În ultimele decenii se studiaza tot mai mult specificitatea și sensibilitatea autoanticorpilor noi decoperiți. La fel și factorii imunoinflamatori ce induc răspunsul imuno-inflamator și producerea de autoanticorpi, ce și sunt la baza procesului patogenetic al artritei reumatoide.

Tabelul 1. Autoanticorpii la factori imunoinflamatori depistați în AR

	Antigen	Sursă
<b>Factori imunoinflamatori</b>	Fc fragment de IgG; epitopul lanțurilor kappa ușoare (RASFP1); moleculele B7-H1 (PD-L1, CD274); HLA-DR; IL-1a; IL-8; glicozilarea receptorului produsului final (RAGE)	[76]
<b>APC</b>	Keratină/factor antiperinuclear/filaggrin; peptidă ciclică citrulinată; Sa-antigen/vimentin; fibrinogen; fibrinectină; colagen de tip I și II; a-enolaza; factorul eucariot de inițiere a difuzării 4G1; histone; nucleoplasmină B23; antigenul nuclear 1 al virusului Epstein-Barr; asporină; catepsină D; β-actină; albumină; izomerasele proteinelor disulfide; aldehydă mitocondrială dehidrogenază; plafonarea proteinei filamentelor de actină (CapZ); proteine de legare 1 și 2	[48]
<b>Componentele membranei sinoviale și ale țesutului cartilajinos</b>	Colagenul II, IX și tip X; glicoproteina cartilajului 39 (YKL-40); fibronectină; antigen condrocitar (CH65); biglican (SLRP); proteina cartilajului matricei oligomerice (COMP)	[91]
<b>Proteine de șoc termic</b>	Hsp65; Hsp70; Hsp90; proteină de legare a imunoglobulinei (Bip); fosfoproteina indusă de stres 1 (STIP1)	[17]
<b>Alte antigene</b>	Plasminogen; proteine carbominate (SagR); ribonucleoproteina nucleară eterogenă A2/B1 (RA33); factorul de prelungire a difuzării (eEFIA); calpastatină; aldolază A; dipeptidyl peptidaza; osteopontină; glucoză-b-fosfatizomerază; anexare (lipocortină); componente ale citoplasmei neutrofilelor; calreticulină; proteine cromozomiale nonhistone (HMG1, HMG2); peptidil arginin-deiminaza; oncogene omoloage viral B1 (BRAF); fosfoglicerat kinază-1; anhidrază carbonică-III; feritină; proteina-3, care leagă factorul de creștere insulin-like; sorcină, o proteină nucleară a aparatului mitotic-1; lanțuri grele de miozină, proteina centromere B; Antigenele SS-A/Ro și SS-B/La.	[35]

## 1.2. Factorul reumatoid

Factorul reumatoid (FR), descris de E. Waaler în 1940, sunt autoanticorpii claselor IgM, IgA și IgG, care reacționează cu fragmentul Fc al IgG. În practica clinică, cea mai mare importanță o are FR IgM, care este un criteriu serologic pentru diagnosticul AR [18, 73, 99, 143] (Tabelul 2).

Tabelul 2. Frecvența detectării FR IgM în diferite boli

<b>Maladia</b>	<b>Frecvența de depistare (%)</b>
Artrita reumatoidă	50-90
Lupus eritematos sistemic	15-35
Sindromul Sjögren	75-95
Sclerodermie sistemică	20-30
Polimiozită/dermatomiozită	<10
Crioglobulinemie	40-100
Boala mixtă a țesutului conjunctiv	50-60
<i>Infecție:</i>	
Endocardită bacteriană	25-50
Tuberculoză	<10
Sifilis	<13
Infecții parazitare	20-90
Lepră	5-58
Infecții virale (rubeolă, rujeolă, gripă)	15-65
<i>Boli pulmonare:</i>	
Sarcoidoza	3-33
Fibroza pulmonară interstițială	10-50
Silicoza	30-50
Ciroză biliară primară	45-70
<i>Neoplasme maligne:</i>	
Solide	5-25
Limfoproliferative	până la 50
<i>Oameni sănătoși:</i>	
mai tineri de 70 de ani	<5
peste 70 de ani	până la 25

Tehnicile standard de determinare IgM FR includ reacția de aglutinare a particulelor de latex, sensibilizate la IgG (testul latex) sau a eritrocitelor de oaie (reacția Waaler-Rose), metoda imunofermentativă (IFA) și ELISA. Se recomandă metode cantitative de măsurare a FR IgM în unități internaționale (UI/ml) în serul sanguin (imunofluorescență, ELISA). Rezultatele pozitive ale determinării FR IgM prin metode semicantitative (latex-aglutinare), chiar și în titruri mari, ar trebui considerate ca fiind pozitive scăzute [42, 94, 146, 172]. Atunci când se utilizează valoarea general acceptată a limitei superioare a normei (LSN) (1520 UI/ml), sensibilitatea FR IgM este de 50-90% și specificitatea: 80-93% [38, 59, 82, 104, 127, 176]. FR IgM este un marker sensibil, dar

insuficient de specific pentru diagnosticul AR, îndeosebi ale formelor sale seronegative, cât și faptul că se depistează frecvent în serul sanguin în alte boli reumatice, infecții cronice, neoplasme maligne și la vârstnici (Tabelul 2).

FR IgM în concentrație mare este un marker util pentru prezicerea leziunilor articulare distructive progresive rapide și a manifestărilor sistemice în AR [26, 51, 77, 126]. Atunci când se interpretează rezultatele definiției FR, este necesar să se țină cont de existența unor variante seronegative ale bolii pentru FR. AR seronegativă este mai frecventă la femeile și la pacienții cu debutul bolii la bătrânețe decât la persoanele cu debutul bolii la vârsta mijlocie [25, 47, 66, 98, 143, 170].

FR IgA se depistează adesea în AR cu o variantă poliarticulară a debutului bolii și cu manifestări extraarticulare (sistemice), în nefropatie prin IgA, sindromul Sjögren, purpură Schönlein-Henoch și endocardită infecțioasă. Detectarea FR IgA poate avea o anumită valoare prognostică în ceea ce privește dezvoltarea eroziunii articulare severe [11, 32, 40, 49, 123, 142, 181]. FR IgG se determină în diferite boli umane și, în prezent, semnificația sa clinică nu este pe deplin elucidată [22, 97, 119, 137, 158].

### 1.3. Anticorpul proteinelor citrullizate

APC este un grup eterogen de autoanticorpi care recunosc epitopii proteinelor și ai peptidelor sintetice care conțin aminoacidul citrulinic [21, 72, 94, 118, 131, 154]. În prezent, mai mult de 100 de tipuri de APC au fost identificate în serurile pacienților cu AR, inclusiv factorul antiperinuclear (fAPN), anticorpul antikeratină (AKA), anticorpul antifilaggrin, anticorpul fibrinogenului citrullizat, AntiCCP, AMCV, anticorpul la a-enolaza citrullizată, histonele citrullinate (NSD1 și NSR2), peptidele citrullinate virale (EBNA1, EBNA2), [48, 62, 70, 83, 117, 134, 184] (tabelul 1). Complexele imunogenice se formează ca urmare a modificării posttranslaționale a reziduurilor de arginină sub acțiunea enzimei peptidilargininedeiminază (PAD) în prezența ionilor de  $Ca^{2+}$  [18, 33, 57, 91, 108, 139, 155, 187] (Fig. 1).

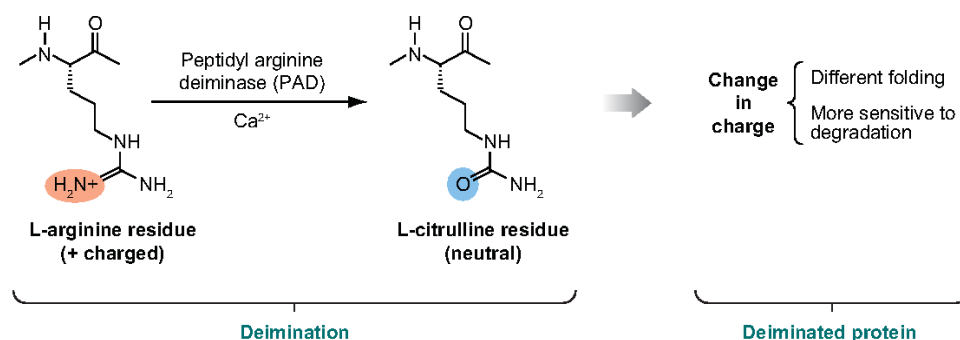


Figura 1. Citrulinarea proteinelor [89]

Citrulinarea proteinelor structurale este un proces fiziologic însoțind diferențierea și apoptoza diferitelor celule ale corpului [19, 37, 72, 81, 92, 124, 138, 171]. Conform ipotezei lui W.J. van Venrooij, în AR, factorii de mediu (infecții, fumat, stres) servesc drept mecanisme de declanșare a infiltrării masive a țesutului sinovial de către celulele inflamatorii [49, 83, 106, 128, 154, 171]. Dezvoltarea sinovitei se caracterizează prin creșterea apoptozei celulelor imunoinflamatorii, încetinirea clearance-ului celulelor apoptotice și activarea PAD. Acest lucru duce la citrulinarea proteinelor intracelulare, la moartea celulelor secundare și eliberarea unui număr mare de PC și PAD din celule, urmată de citrulinarea proteinelor extracelulare. În țesutul sinovial al pacienților cu AR, PC sunt reprezentate de vimentină, a-enolază, și a-3-lanțuri de fibrină [4, 38, 57, 78, 104]. Metodele de colorare imunohistochimică arată acumularea de PC în țesutul sinovial și în alte leziuni inflamatorii articulare; cu toate acestea, spre deosebire de AR, ele nu sunt însoțite de producerea de APC [34, 61, 87, 114, 168]. Se crede că formarea APC în AR este strâns legată de dezvoltarea unui răspuns imunopatologic la PC [39, 65, 91, 117, 143, 170].

Citrulinarea proteinelor membranei sinoviale determină modificarea lor sub forma detectării „ascunse” sau a formării de noi epitopi. La pacienții cu AR, care sunt purtători de alele HLA-DR4 (HLA-DRB1 \* 0401 și HLA-DRB 1 \* 0404), antigenele peptidice citrullinate, legate de suprafața celulelor prezentatoare de antigen sub forma unui complex de înaltă afinitate cu o secvență comună de aminoacizi în a treia regiune hipervariabilă a HLA-DR (numită „epitop-SE comun”), sunt recunoscute de receptorul celulelor T (TCR) și determină activarea celulelor T CD4+ autoreactive, ceea ce induce sinteza celulelor B activate AntiCCP [51, 77, 103, 129, 151, 178]. Acești autoanticorpi au capacitatea (direct sau prin formarea de complexe imune) de a activa sistemul complementului și celulele inflamatorii, care exprimă receptorul Fcy, stimulând sinteza citokinelor proinflamatorii, care, la rândul lor, recrutează noi celule imunoinflamatorii în țesutul sinovial, susținând ciclul inflamației cronice și distrugerea țesuturilor articulare (Fig. 2). [61, 132, 144, 153, 167, 188].

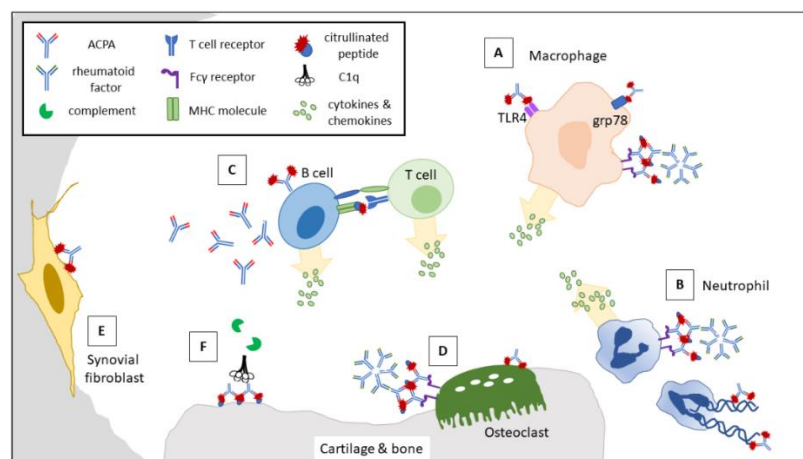


Figura 2. Schema de participare a APC în patogeneza AR [29]

AntiCCP activează macrofagele prin formarea CIC și prin activitatea agonistă. Acestea se leagă de proteina grp78 și de TLR4 de pe suprafața celulară, pentru a provoca un răspuns inflamator. În plus, prin legarea circuitelor integrate și FcyR, se eliberează citokine proinflamatorii și M-CSF (A). Neutrofilele și AntiCCP interacționează într-o manieră autoperpetuantă. Deoarece NETosis eliberează cantități masive de antigeni citrulinați, pentru a stimula producția AntiCCP, formarea AntiCCP de circuite promovează, în continuare, compensarea neutrofilelor și eliberarea enzimelor degradante și a speciilor reactive de oxigen la legarea cu FcyR (B). Celulele B autoreactive la suprafața AntiCCP pot servi ca APC-uri, pentru a promova citrulina specifică celulelor T maturare și T diferențiere și pentru a secreta diverse citokine proinflamatorii (C). Direcționarea AntiCCP îmbunătățește diferențierea osteoclastelor. Legarea CIC-urilor prin FcyR activează osteoclastele și promovează producția de citokine proinflamatorii (D). AntiCCP interacționează cu proteinele celulare citrinate și sporesc migrarea fibroblastelor (E). Activarea complementului are loc atât pe calea tradițională cât și pe calea alternativă. AntiCCP reacționează, de asemenea, încrucișat cu colagenul de tip II din cartilajul articular, ducând la distrugerea articulațiilor (F).

În același timp, dacă pacienții au o alelă „protectoare” HLA 1\*0402, celulele care prezintă antigen nu sunt capabile să lege PC și pacienții rămân seronegativi. Rezultatele confirmă faptul că răspunsul imun la PC la pacienții cu AR poate fi determinat prin transportul anumitor molecule HLA [23, 71, 94, 119, 162].

La pacienții cu AR în lichidul sinovial, concentrația de AntiCCP este de aproape 1,5 ori mai mare în comparație cu cea din serul sanguin, ceea ce indică producerea locală a acestor anticorpi de către celulele membranei sinoviale [31, 56, 59, 67, 83, 119, 169]. Peptidele sintetice din prima, a doua și a treia generație au fost elaborate pentru a determina acești anticorpi ca antigen [24, 37, 49, 56, 68, 78, 91, 104].

Vimentina este prezentă în celulele mezenchimale, macrofage, sinoviale și în sinovocitele asemănătoare fibroblastelor (Fig. 3) [39, 61, 84, 107].

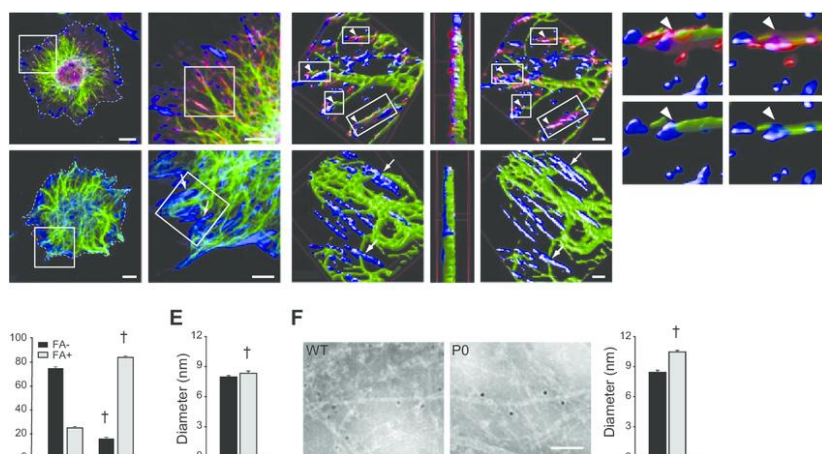


Figura 3. Modelul structural al vimentinei [105]



Aceasta este o proteină cu o greutate moleculară de 55 kDa, care face parte din țesuturile de origine mezodermică [15, 47, 54, 122, 128, 165]. Filamentele de vimentină sunt implicate în reglarea interacțiunilor mecanice dintre condrocite și matricea cartilajului [13, 38, 55, 78, 105]. Una dintre enzimele care reglează polimerizarea filamentelor de vimentină este PAD [10, 27, 72, 86, 115, 133]. Rezultatul citrulinizării vimentinei este transformarea filamentelor sale intracelulare subțiri în clustere amorfe de-a lungul periferiei nucleului [48, 54, 79, 109, 121, 134, 153, 191]. Savanții sugerează că vimentina este, de asemenea, capabilă de citrulinare în procesul apoptozei macrofagelor în centrul inflamației reumatoide [98, 123, 147, 171]. De asemenea, datele privind capacitatea anticorpilor de a citrulina vimentina (ACV) nu numai că se leagă direct de osteoclaste, ci și stimulează formarea lor, sporind, astfel, procesele de resorbție osoasă în AR [44, 62, 95, 121, 147], care sunt extrem de interesante. Experimentele de reactivitate încrucișată au demonstrat că doar o cantitate neglijabilă de AntiMCV se leagă de PC, confirmând că acești anticorpi au diferite determinante antigenice [48, 72, 95, 118]. În plus, hiperproducția AntiMCV, spre deosebire de cea a AntiCCP (mai asociată cu detectarea FR), se asociază cu prezența genei tirozin-fosfatază (RTRSH2) [8, 78, 112, 128, 173].

Keratinele sunt proteine fibrilare cu o greutate moleculară de 44-66 kDa, formând filamente intermediare în celulele epiteliale. Unele dintre aceste proteine sunt implicate în procesele de apoptoza și în transmiterea semnalelor intracelulare [69, 86, 142, 164, 172, 181].

O țintă directă pentru AKA este filagrinul proteic (40 kDa), o proteină hidrofilă, care agregă filamentele de keratină [7, 32, 57, 83, 108, 133]. Filagrin se formează ca urmare a prelucrării proteolitice a surplusinei proteice - componenta principală a granulelor keratohialine de keratinocite. Există 42 de variante de secvențe de aminoacizi ale acestei proteine. Moleculele de filagrin sunt fosforilate și unele dintre reziduurile sale de arginină sunt transformate în citrulină de PAD [19, 44, 69, 94].

#### **1.4. Metode de determinare a anticorpilor la proteinele citrulizate în artrita reumatoidă**

Factorul reumatoid și, în special, anticorpii antipeptid ciclic citrulinat (AntiCCP) au devenit markeri serologici timpurii specifici ai artritei reumatoide și cruciali pentru clasificarea pacienților [16, 43, 70, 96]. Autoanticorpii au fost constituit ipoteza de a avea un rol în patogeneza AR. Mai mult, serologia pozitivă este asociată cu boli mai agresive și leziuni articulare radiografice [23, 68, 114, 167, 186]. Diferențele dintre artrita seronegativă și artrita seropozitivă au fost observate în ereditate, asocieri cu factori majori de risc genetic și de mediu cunoscuți pentru AR, ca alele HLA-DRB și tabagismul [35, 60, 86, 111]. Unele studii au observat diferențe și în ceea ce privește vârsta, demonstrând că seronegativitatea este mai frecventă la AR cu debut în etate (>60 de ani) [91, 116, 141, 167].

Studiul APC a început în 1964 cu dezvoltarea metodei de imunofluorescență indirectă (RIF) pentru determinarea în serurile pacienților cu AR fAPN - anticorpi care reacționează cu granule keratohialine ale celulelor epiteliale ale membranei mucoasei bucale umane. fAPN, a cărui sensibilitate a constituit 40-91%, iar specificitate - 73-99% [32, 81, 116, 144, 163], a fost prezent în ser și în lichidul sinovial [22, 43, 59, 95, 109]. După 15 ani, s-a detectat reacția AKA cu epiteliul esofagului șobolanului și s-a stabilit specificitatea lor înaltă (95-97%) în AR [24, 73, 96, 119, 142]. Toate studiile au observat o asocieră între fAPN și pozitivitatea AKA cu severitatea bolii și cu severitatea distrugerii articulare [19, 47, 52, 79, 127]. În ciuda specificității ridicate a acestor markeri pentru diagnosticul AR, ei nu au găsit o aplicare largă în practica clinică de laborator din cauza dificultăților tehnice, asociate cu standardizarea substratului și cu subiectivismul în evaluarea rezultatelor unui test imunofluorescent. În 1993, s-a stabilit că ținta pentru AKA în epiteliul uman este filagrinul proteic și a fost dezvoltată determinarea anticorpilor la acesta, folosind imunoblotting și ELISA. Filagrinul purificat izolat din țesutul epitelial uman a fost folosit ca substrat [11, 58, 94, 120, 138, 170]. Dezavantajul testării AKA constituie dificultatea de a obține substraturile sale standardizate, foarte purificate. În 1998, s-a constatat că antigenul pentru toți autoanticorpii enumerați mai sus este citrulina atipică a aminoacizilor, iar în 2000, s-a creat un set pentru determinarea izotipului AntiCCP prin metoda ELISA de primă generație (AntiCCP) [23, 48, 75, 125, 175].

În studiile axate pe prognostic, progresia clinică și răspunsul la tratament, artrita seronegativă se comportă diferit în comparație cu AR seropozitivă, prezentând un răspuns mai bun la tratament și rezultate radiografice mai favorabile [1, 26, 100, 150]. Evoluția radiografică mai benignă a pacienților cu AR seronegativă a fost, de asemenea, demonstrată într-un studiu de evidență pe termen lung de peste 15 până la 20 de ani [8, 43, 74, 80, 146]. În plus, incidența manifestărilor extraarticulare diferă între pacienții seropozitivi și seronegativi [19, 38, 66, 87, 115, 172]. Cu toate acestea, studiile clinice ale AR și cohortele au inclus până la o treime din pacienții seronegativi [29, 55, 76, 127, 129, 157]. Este evident că patogeneza și evoluția clinică a artritei seronegative trebuie să fie elucidate mai profund [39, 58, 74, 116, 128, 145, 152, 188]. Studiile de monitorizare pe termen lung pot oferi informații utile despre evoluția clinică a artritelor, dar studiile sunt limitate [38, 45, 71, 91, 125, 171]. Printre metodele existente pentru determinarea APC, cea mai comună este testul imunosorbant, legat de enzime (ELISA) care utilizează peptida ciclică citrulinată (PCC<sub>2</sub>) ca antigen. Detectarea APC prin imunoelectroforeză are sensibilitate ridicată (95%) și specificitate moderată (20-75%) în AR.

## **1.5. Semnificația clinică a anticorpilor pentru proteinele citrulinizate în artrita reumatoidă**

Pacienții la care nu s-au depistat atât FR, cât și AntiCCP pot fi diagnosticați cu AR seronegativă pe baza unor constatări caracteristice AR, dacă au fost îndeplinite excluderile corespunzătoare. Prezența unui număr mare de articulații tumefiate într-un aspect articular simetric, predominarea afectării articulațiilor mici sau prezența unor caracteristici, cum ar fi eroziunea sau nodulii reumatoizi, oferă o mai mare încredere într-un diagnostic de AR în absența testelor serologice pozitive. Pacienți cu AR seronegativă diferă de pacienții AntiCCP pozitivi genetic și în riscurile lor de mediu, în severitatea bolii și în capacitatea de reacție clinică la unele medicamente [60, 68, 71, 92, 108, 127, 139]. Astfel, noi ne-am pus ca scop cercetări suplimentare, pentru a caracteriza mai bine această populație.

Până în prezent, s-a acumulat o cantitate suficientă de date, pentru a ne permite să considerăm AntiCCP cel mai eficient marker pentru diagnosticarea AR. Dezvoltarea testului ELISA, folosind PCC<sub>2</sub> ca antigen, a obținut sensibilitate = 91% și specificitate = 98% [16, 41, 66, 91, 116].

Potențialul ridicat de diagnostic al AntiCCP<sub>2</sub> este confirmat prin detectarea lor în 34-69,3% din pacienți seronegativi pentru FR IgM cu AR [70, 94, 121, 145, 169]. Trebuie remarcat faptul că sensibilitatea determinării APC<sub>2</sub> la debutul AR (<2 ani) este nesemnificativ mai mică decât în AR constituită [23, 94, 116, 173]. În general, pentru diagnosticul AR precoce, sensibilitatea acestui test este de 78-97%, iar specificitatea este de 66-81% [8,151].

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 APC<sub>2</sub> [67, 93, 119, 145]. În plus, literatura de specialitate [31, 57, 83, 109], 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 [33, 58, 84, 109]. AntiCCP a fost detectat în sclerodermie sistemică la cel mult 3% dintre pacienți; cu vasculită, artrită reactivă și sindromul Sjögren, rata de detecție a variat de la 1% la 8% [101, 127, 153, 179]. Rezultatele negative ale determinării AntiCCP pot juca un rol semnificativ în diagnosticul diferențial al AR cu lupus eritematos sistemic (în prezența poliartritei erozive și a seropozitivității conform FR IgM), precum și în cazul polimialgiei reumatice [36, 60, 87, 114].

În bolile infecțioase (tuberculoză, hepatită virală, yersenioză, endocardită infecțioasă), nu mai mult de 2% dintre pacienți sunt pozitivi pentru AntiCCP. S-a demonstrat că AntiCCP poate

fi utilizat pentru diagnosticul diferențial al AR și al poliartropatiei asociate cu hepatita C [68, 94, 120, 145, 161].

Pe baza statutului serologic, care se referă la prezența sau absența FR și a AntiCCP, AR este clasificată ca seropozitivă sau seronegativă. Statutul FR și al AntiCCP sunt factori importanți pentru diagnostic, decizii de tratament și prognostic [18, 42, 59, 83, 114]. Incidența AR seronegative este estimată la aproximativ 20% dintre pacienții cu AR [85, 110, 135, 160]. AR seronegativă a fost considerată o entitate clinică mai puțin severă în comparație cu AR seropozitivă, cu mai puține leziuni radiografic confirmate [58, 83, 108, 133]. S-a recomandat ca pacienții cu AR seronegativă să fie luați în considerare pentru un tratament mai puțin intensiv decât cei cu AR seropozitivă, ceea ce se reflectă, de asemenea, în criteriile din 2015 ale Colegiului American de Reumatologie (ACR) [54, 79, 104, 129] și 2016 European League Against Rheumatism (EULAR) [70, 95, 120, 145] protocol de tratament.

AntiCCP pot fi un marker prognostic al severității AR. Sensibilitatea și specificitatea acestor anticorpi în prezicerea leziunilor articulare erozive severe sunt 63-88% și, respectiv, 58-90%, ceea ce le depășește pe cele pentru FR, VSH și PCR [86, 112, 139, 168, 184]. 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 [59, 86, 114, 142, 171]. Determinarea combinată a AntiCCP2 și FR este optimă pentru prezicerea naturii evoluției AR în grupul de pacienți cu sinovită precoce [14, 62, 83, 109, 160, 186].

În prezent, FR IgM și AntiCCP sunt considerate două sisteme diferite de autoanticorpi, ceea ce face posibilă distingerea a două subtipuri clinice și de laborator ale AR (AntiCCP + - pozitiv și AntiCCP - - negativ), care diferă în mecanismele moleculare de patogeneză, în severitatea evoluției și în abordările terapeutice [44, 95, 120, 148, 155]. 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% [26, 58, 79, 127, 166, 171]. 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 [63, 88, 113]. În stadiul preclinic al AR, AntiCCP poate fi detectat în serurile pacienților cu 14 ani înainte de primele simptome ale AR, care este cu 4-5 ani mai devreme decât apariția FR [20, 71, 147]. Seropozitivitatea APC este un predictor important al AR la pacienții cu artrită precoce, nediferențiată în termen de 1-3 ani de la debutul bolii (RR: 19.8-37.8) [49, 130, 183]; este însoțită de o progresie radiografică accelerată a leziunilor distructive ale articulațiilor [117, 144, 163, 190] și de o evoluție severă de AR, cu o creștere a mortalității

generale și o dezvoltare mai frecventă a afecțiunilor comorbide, în special a complicațiilor cardiovasculare [48, 69, 93, 116]. În probele de biopsie ale țesutului sinovial la pacienții AntiCCP+ cu AR, s-a observat formarea unui număr semnificativ de infiltrate inflamatorii, focare de limfogenează și centre germinale [65, 93, 121, 145, 167]. Sinteza AntiCCP este asociată cu anumiți markeri genetici și factori de mediu (tabagismul etc.) [37, 60, 108, 133]. Există dovezi că AntiCCP la pacienții cu AR răspund mai eficient la tratamentul cu anticorpi monoclonali la antigenul membranal al celulelor B CD20 (rituximab) și metotrexat, în timp ce pacienții fără AntiCCP răspund mai bine la inhibitorii factorului de necroză tumorală  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [58, 81, 109, 131, 154].

Astfel, determinarea AntiCCP poate fi foarte utilă pentru diagnosticarea AR precoce, diagnosticarea AR seronegative, diagnosticul diferențial al AR cu alte boli reumatice și pentru prezicerea leziunilor articulare erozive severe. Determinarea în comun a APC și FR permite diagnosticarea AR în stadiile incipiente, ceea ce este important pentru administrarea în timp util a terapiei antireumatice de bază mai agresive.

Cu toate acestea, studii recente au demonstrat rezultate contradictorii în comparație cu rapoartele anterioare. AR seronegativă într-un studiu de cohortă a arătat o activitate inflamatorie mai mare la diagnostic decât AR seropozitivă la pacienții care nu administrau DMARD (naivi) [12, 49, 67, 82, 113]. Unii savanți au demonstrat că progresia radiografică în AR seronegativă a fost similară cu AR seropozitivă, iar răspunsul la tratament a fost mai lent la pacienții seronegativi [21, 34, 77, 116]. Au fost raportate 20-42% de leziuni radiografice la pacienții cu artrită reumatoidă seronegativă [19, 24, 28, 90]. Aceste rezultate indică faptul că AR seronegativă nu este o formă ușoară a bolii și necesită un tratament intensiv similar cu cel din AR seropozitivă.

La diagnosticarea AR, AntiMCV reprezintă parametri destul de informativi (sensibilitatea: 69,5-82%; specificitatea: 91-97%) [29, 33, 118, 124, 172]. La debutul AR, AntiMCV demonstrează o specificitate mai mică (67%) decât în desfășurare, care prezintă o sensibilitate similară (71%) [30, 61, 146, 171]. O serie de studii au observat relația dintre concentrația AntiMCV și VSH și numărul de articulații tumefiate [22, 67, 93, 124, 159]. 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 [34, 47, 49, 144, 157]. În literatură, se descrie asocierea nivelului AntiMCV și a activității bolii numai la pacienții cu DAS28 $>5$  [17, 72, 93]. În plus, s-a demonstrat că AntiMCV/APC poate fi un predictor mai bun al dezvoltării distrugerii articulare severe decât AntiCCP [5, 12, 40, 91]. Se remarcă faptul că totalizarea simultană a rezultatelor testelor AntiMCV, AntiCCP și FR IgM este însoțită de o creștere a specificității la 78% -100% [8, 33, 58].

În diagnosticul AR, AKA demonstrează o sensibilitate ridicată (95-97%) cu specificitate intermediară (36-59%) [39, 64, 90, 115]. Toate studiile au observat o asociere între pozitivitatea AKA în severitatea bolii și severitatea distrugerii articulare [14, 36, 59, 87, 116]. Pozitivitatea AKA nu este asociată cu prezența HLA-B14, care o caracterizează ca un marker de diagnostic și prognostic potențial independent al AR [27, 52, 78, 101, 126]. În plus, determinarea AKA poate fi un test serologic util pentru diagnosticul diferențial al AR cu poliartropatie asociată cu hepatita C [3, 29, 53, 80, 130].

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. Rezultatele pozitive ale acestor autoanticorpi în serul sanguin se numără printre criteriile de diagnostic pentru AR, sunt utilizate pentru a evalua evoluția și prognosticul bolii, servesc drept predictorii ai dezvoltării AR într-un stadiu incipient (preclinic) al procesului patologic. Conform literaturii de specialitate, APC (AntiCCP și AntiMCV) au o specificitate mai mare pentru diagnosticul AR decât FR IgM. În prezent, FR IgM și ACCP sunt considerate sisteme diferite de autoanticorpi, ceea ce face posibilă distingerea a două subtipuri clinice și de laborator ale AR (sero-pozitiv și sero-negativ), care diferă în ceea ce privește mecanismele moleculare de patogeneză, severitatea evoluției și abordările terapeutice. AR APC-pozitivă este asociată cu anumiți markeri genetici și factori externi (fumat, infecție etc.), se caracterizează prin progresia radiografică accelerată a leziunilor distructive ale articulațiilor, prin evoluția severă a bolii cu o creștere a mortalității globale și prin dezvoltarea mai frecventă a afecțiunilor comorbide. În prezent, diferite metode de analiză imună sunt utilizate pentru a determina APC, dar rezultatele studierii informativității lor clinice sunt destul de contradictorii, ceea ce se datorează standardizării insuficiente și diferențelor în aspectele metodologice ale testării acestor autoanticorpi.

Studiile analitice ale AR seronegative dedicate, în mod special, rezultatelor clinice privind progresia radiografică și factorii de risc asociați pentru AR sunt limitate. Prin urmare, scopul acestui studiu a fost de a evalua caracteristicile clinice la prezentare și rezultatul clinico-radiografic la pacienții cu artrită reumatoidă seronegativă. În special, acest studiu a determinat, de asemenea, factorii de prognostic pentru progresia radiografică la pacienții cu artrită reumatoidă seronegativă.

Astfel, putem concluziona că artrita reumatoidă este o boală autoimună multifactorială de etiologie necunoscută, afectând, în primul rând, articulațiile, după care debutează manifestările extraarticulare. Datorită complexității sale, care se bazează pe un mecanism fiziopatologic incomplet elucidat, o bună gestionare a AR necesită o abordare multidisciplinară. Statutul clinic al pacienților cu AR s-a ameliorat în ultimii ani datorită progreselor în diagnostic și tratament, care au făcut posibilă reducerea activității bolii și prevenirea complicațiilor sistemice. Cele mai

promițătoare rezultate au fost obținute prin dezvoltarea medicamentelor antireumatice, care modifică boala (DMARD), clasa din care fac parte medicamentele sintetice convenționale sintetice, biologice și țintite, dar care rămân discutabili în administrarea în AR seronegativă. În plus, dezvoltarea continuă a medicamentelor a dus la obținerea de molecule cu profiluri amplificate de eficacitate și siguranță, dar sunt necesare cercetări suplimentare pentru AR seronegativă. Așadar, noi vom încerca să oferim o perspectivă cuprinzătoare asupra diagnosticului precoce a AR seronegative, prin centralizarea datelor existente, furnizate de literatura de specialitate și de rezultatele cercetărilor proprii, subliniind importanța unui diagnostic precoce și precis, pentru a obține rezultate mai bune pentru pacienții cu AR seronegativă. În plus, acest studiu va sugera perspective pentru viitoarele cercetări în tratamentul AR seronegative, care ar duce la rezultate mai mari de eficacitate, de siguranță și la costuri financiare mai mici.

## 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 ale IMSP SCR „Timofei Moșneaga” și ale 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.

Numărul necesar de pacienți s-a determinat prin utilizarea formulei:

$$n = 1 \div (1 - f) \times [2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P \times (1 - P)] \div (P_0 - P_1) \quad (2.1)$$

unde:

$n$  – volumul lotului de examinare,

$f$  – numărul persoanelor ieșite din studiu, presupunem până la 5%. Când puterea statistică „ $\beta$ ” este egală cu 20%, atunci coeficientul  $Z_{\beta}=2,52$  (din total). Când pragul de semnificație „ $\alpha$ ” este de 0,05, atunci coeficientul  $Z_{\alpha}=5,28$  (pentru studiul unilateral).

$P_0$  – proporția subiecților la care se așteaptă apariția rezultatului studiat.

$P_1$  – proporția subiecților din grupul de bază.

Conform datelor existente pentru Republica Moldova, artrita reumatoidă seronegativă la vârstele incluse în studiu se întâlnește cu cea mai mică frecvență pentru AR, cu proporția medie de 0,17% și  $P_0=0,0017$ , încât lotul minim a fost apreciat după această nozologie. Astfel, în lotul de cercetare, incidența trebuie să fie de trei ori mai mare  $P_1=0,0051$ ;  $P = (P_1 + P_0):2 = 0,0034$ .

Introducând datele în formulă, am obținut că numărul necesar de pacienți este în volum de 20,5 ( $\approx 21$ ); astfel, se recomandă un număr minim de 50 de pacienți per subgrup de studiu.

*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 minim 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 cumulativă > 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 [3,37]:

<b>1. Artrita (numărul și tipul articulațiilor afectate)</b>	
1 articulație mijlocie sau mare – 0 puncte	
2-10 articulații mijlocii/mari – 1 punct	
1-3 articulații mici – 2 puncte	
4-10 articulații mici – 3 puncte	
>10 articulații mici – 5 puncte	
<b>2. Serologia (factorul reumatoid - FR sau anticorpii anti-peptid ciclic citrulinat - AntiCCP)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ambele negative – 0 puncte</li> <li>• Cel puțin una pozitivă la titru mic* – 2 puncte</li> <li>• Cel puțin una pozitivă la titru mare** – 3 puncte</li> </ul>	
* peste limita normală, dar mai mică decât de 3 ori valoarea normală	
** mai mare decât de 3 ori valoarea-limită normală	
<b>3. Durata artritei</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 6 săptămâni – 0 puncte</li> <li>• &gt;6 săptămâni – 1 punct</li> </ul>	
<b>4. Reacțiile de fază acută (VSH și Proteina C reactivă)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ambele normale – 0 puncte</li> <li>• Oricare din acestea pozitive – 1 punct</li> </ul>	
<b>TOTAL</b> _____ puncte	
<i>Pacientul primește punctajul maxim, pe care îl realizează în fiecare domeniu. Diagnosticul de AR se consideră veritabil la acumularea a minim 6 puncte.</i>	

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. Figura A2.1

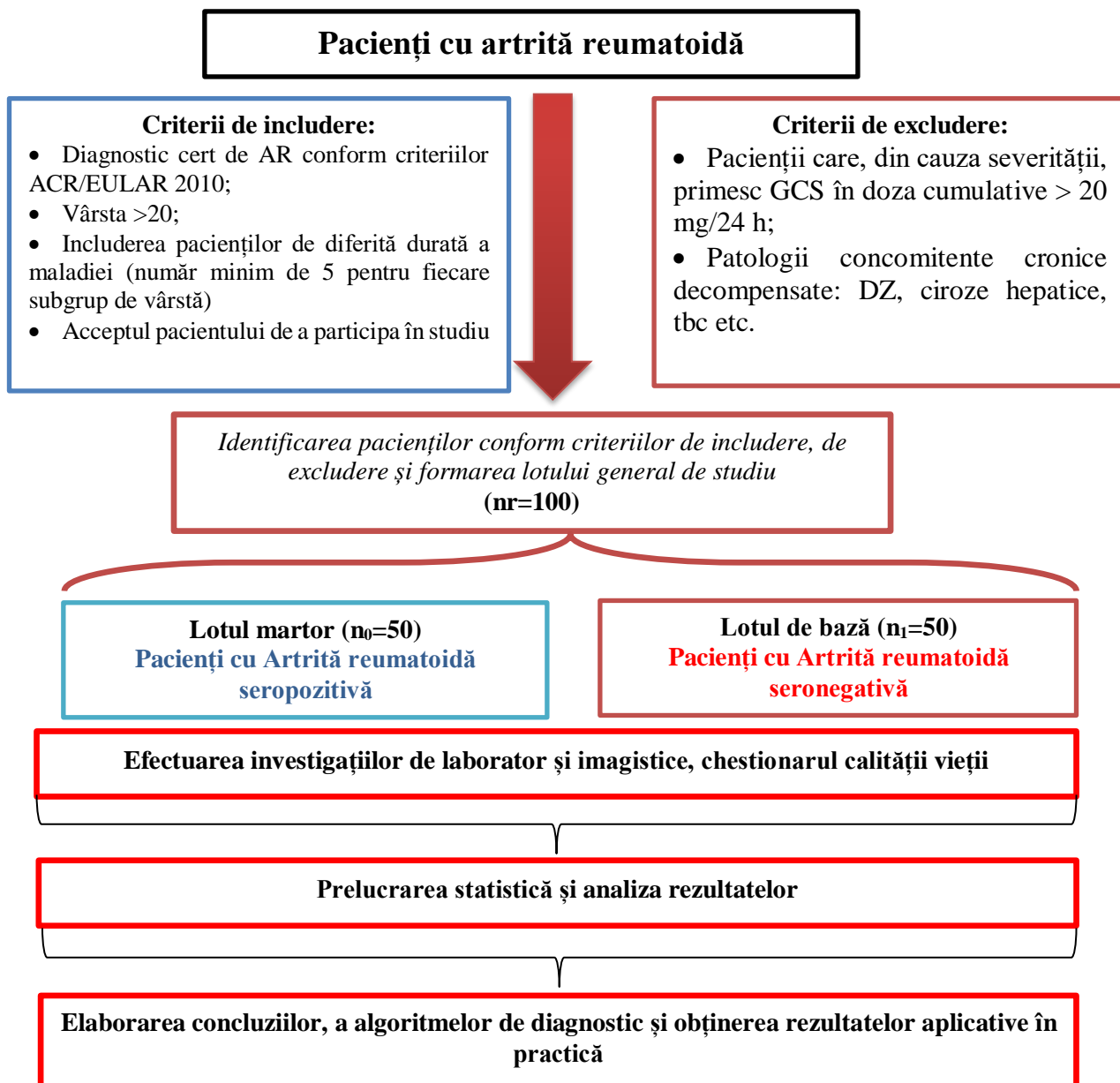


Figura 4. Design-ul studiului

Menționăm că grupurile studiate au fost omogenizate după vârstă (ARSN vârstă medie este  $53,4 \pm 1,71$ ; [26,7; 1.234] și pentru ARSP este de  $52,3 \pm 1,14$  [27.1; 1.314]) și după durata maladiei (comparația ARSN de  $88,1 \pm 9.5$  luni și la ARSP de  $98,4 \pm 10,2$  luni;  $p > 0.05$ ). Caracteristicile generale ale persoanelor din grupul de studiu sunt incluse în Tabelul 3.

Tabelul 3. Caracteristicile generale ale pacienților incluși în studiu

Parametrii evaluați	Grupul total n=100	AR seropozitivă n=50	AR seronegative n=50	95 %ÎÎ (min-max)	$\chi^2$ , gl
Vârsta:					(gl = 4)
< 30 ani	6	5	1	19.3-29.8	2,142
31-40ani	11	5	6	30.5-38.9	3,016
41-50ani	31	12	19	41.2-49.6	2,678
51-60ani	28	18	10	51.6-59.7	1,458
>60 ani	24	10	14	61.5-72.0	1,746
Vârsta, la debut					(gl = 4)
< 30 ani	17	9	8	18.1-25.5	2,784
31-40 ani	23	14	9	30.8-39.5	1,678
41-50 ani	36	16	20	41.9-49.0	1724
51-60 ani	14	9	5	51.0-58.5	2,914
>60 ani	10	2	8	62.0-72,0	2,349
Durata maladiei					(gl = 3)
<1 an	12	7	5	0.5-0.9	2,078
1-5 ani	38	17	21	1.5-4.5	2,345
6-15 ani	32	16	16	6.0-14.5	2,714
>15 ani	18	10	8	15.5-22.0	2,917

Notă:  $\chi^2$  – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

Caracteristicile clinice generale ale subiecților din lotul de studiu au fost determinate conform criteriilor de clasificare ARA, care au inclus [16, 72, 118]: Figura 1.1

- **Particularitățile clinico-statutare** – afectările articulare și periarticulare (specificul, caracteristicile și expresiile).
- **Caracteristica imunologică** incluzând detectarea FR și AntiCCP în serul pacienților cu artrită reumatoidă, divizarea lor ulterioară în seropozitivi și în seronegativi.
- **Evoluția bolii**, apreciată, conform datelor evolutive ale procesului autoimun, astfel (conform Protocolului Clinic Național „Artrita reumatoidă la adult”) [127]:

*Evoluție lent progresivă:* deformare articulară moderată, 2-3 articulații noi afectate, stadiul radiologic I-II, clasa funcțională I, activitatea maladiei gradul 1-2 și lipsa atingerii sistemice.

*Evoluție rapid progresivă:* deformare articulară gravă, afectarea a 3 și mai multe articulații în procesul reumatoid; stadiul radiologic are o avansare de două trepte în decursul unui an; clasa funcțională II-III, activitatea procesului reumatoid 2-3, prezența afectărilor extraarticulare.

Gradul de activitate inflamatorie a AR a fost determinat bazându-se pe baza criteriilor combinate semicantitative, propuse de ARA (1966).

Fiecare criteriu, atestat de către medic (durata redorii matinale, astenie, durere - stare subiectivă, clasa funcțională, forța de prehensiune, răspândirea artropatiei, valorile VSH și ale PCR), se notează cu un punct.

Suma de puncte acumulate reprezintă scorul activității bolii: 0 puncte – inactivă, 10 – activitate minimă, 20 – activitate moderată, 30 – activitate severă.

• **Clasificarea afectării radiologice a articulațiilor** s-a bazat pe criteriile Steinbrocker O. (1949):

Stadiul I (precoce): 1. Niciun semn radiologic de distrugere. 2. Aspectul de osteoporoză poate fi prezent.

Stadiul II (moderat): 1. Osteoporoză cu sau fără leziuni ușoare cartilajinoase sau osoase. 2. Absența deformațiilor (limitarea mobilității poate fi prezentă). 3. Atrofie musculară de vecinătate. 4. Leziuni periarticulare, prezența posibilă a nodulilor sau a tenosinovitei.

Stadiul III (sever):

1. Distrucții cartilajinoase sau osoase.
2. Deformări axiale, fără anchiloză fibroasă sau osoasă.
3. Atrofie musculară extinsă.
4. Leziuni periarticulare, prezența posibilă a nodulilor sau a tenosinovitei.

Stadiul IV (terminal)

1. Anchiloză fibroasă sau osoasă.
2. Criteriile stadiului III.

• Incapacitatea funcțională a bolnavilor cu AR s-a stabilit prin indicatorii malfuncției elaborate de Steinbrocker O. (1949):

1. Clasa funcțională I: Funcție articulară adecvată, care nu afectează abilitățile profesionale.
2. Clasa funcțională II: Funcție articulară normală, cu excepția durerii și a redorii matinale tranzitorii la nivelul unei sau al mai multor articulații.
3. Clasa funcțională III: Mobilitate articulară compromisă, care încadrează doar o mică parte dintre ocupațiile casnice și autoservirea.
4. Clasa funcțională IV: Infirmitate importantă: bolnavul este imobilizat la pat sau în fotoliu, nu se poate ocupa de propria îngrijire sau o face cu mare dificultate.

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)	$\chi^2$ , gl	<i>p</i>
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:  $\chi^2$  – 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 declarant în designul studiului.

### ***Evaluarea sindromului articular***

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:

#### ***Examinarea radiologică articulară***

Au fost examinate radiografiile 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, a anchilozelor și a deformărilor osteoarticulare), cu stadializarea conform Steinbrocker. În prezența indicațiilor, au fost efectuate radiografiile și ale altor arii articulare.

1. Indicele articular 28 a fost evaluat la toți 100 de pacienți din lotul de studiu, calculat separat pentru articulațiile dureroase și pentru cele tumefiate. Pentru calcularea indicelui dat, se apreciază, cu 1 punct, articulațiile dureroase și/sau articulațiile tumefiate (dintre cele marcate pe schemă); scorul maxim este de 28 [112,166]. Figura 4.1

2. Indicele Ritchie a fost determinat la 100 de pacienți incluși în studiu. Articulațiile examinate sunt redate în schemă. Toate articulațiile se apreciază separat pe o scară de 4 puncte (de la 0 la 3), cu excepția articulațiilor interfalangiene proximale ale mâinilor, metacarpofalangiene ale mâinilor, metatarsofalangiene, acromioclaviculare și sternoclaviculare, care se apreciază ca o singură articulație (după intensitatea maximă);

- 0 puncte - lipsa durerii la palpare;
- 1 punct – durere slabă;
- 2 puncte – durere moderată la palpare;
- 3 puncte – durere severă la palpare [56,109]. Figura 3.1

3. Indicele Lee. Acest indice s-a aplicat pentru cuantificarea abilităților funcționale ale pacienților cu artrită reumatoidă și care pune în evidență nemijlocit mobilitatea articulară. S-a calculat, în baza unui chestionar validat (1973), completat individual de pacienți (n=100) din grupul I și II de studiu, folosind o scară de la 0 la 3 [100].

La final, scorul total a reprezentat suma punctelor acumulate, minim fiind 0 (capacitate funcțională excelentă) și maxim – 48 (capacitate funcțională sever compromisă) Figura 6.1.

#### ***Evaluarea activității bolii***

În scopul aprecierii gradului de activitate a procesului inflamator reumatoid, au fost efectuate procedee de laborator, specifice pentru evidențierea indicatorilor de fază acută, după metode unificate și aprobate de Ministerul Sănătății al RM:

- Hemoleucograma a fost necesară pentru testarea Hb și VSH ca markeri ai activității procesului inflamator, precum și pentru a evidenția manifestările hematologice din cadrul AR.

- PCR (mmol/l).

- Fibrinogenul (g/l).

Proteina C- reactivă, ca marker al inflamației, s-a determinat prin metoda calitativă, folosind testul de aglutinare CRP-latex [24, 51, 63, 102].

Indicele-scor DAS-28 DAS (*Disease Activity Score*) [59] – scor combinat clinic-paraclinic, utilizat pentru aprecierea activității procesului inflamator, prin calcularea componentelor sale: NAT – numărul articulațiilor tumefiate și NAD – numărul articulațiilor dureroase, VSH (mm/h), expresia clinică a sindromului algic prin scara vizuală analogică (100mm); astfel, scorul DAS-28 s-a apreciat după formulă:

$$DAS28 = 0.56 * \sqrt{(NAD28)} + 0.28 * \sqrt{(NAT28)} + 0.70 * \lg(VSH) + 0.014 * SVA \quad (2.2)$$

DAS-28 a furnizat o valoare numerică pe o scară de la 0 la 10, care indică activitatea prezentă a bolii. Astfel: >5,1 corespunde unei activități înalte, iar <3,2 corespunde unei activități scăzute a bolii. Remisia este atinsă la valori mai mici de 2,6. Figura 3.1

**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 chimioluminiscentă (analizor automat Eleksys-2010, producător: F. Hoffman-La Roche Ltd, Elveția).

Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor s-a efectuat conform metodei calitative graduale [16, 52].

Complexele imune circulante (CIC) s-au apreciat prin precipitare selectivă în polietilenglicol 3,75% cu fotometria precipitatului.

#### **Evaluarea calității vieții**

Pentru evaluarea calității vieții, s-a utilizat chestionarul HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), validat pentru pacienții cu AR [39, 105], completat individual de fiecare din cei 100 de pacienți cu AR din studiu. Acest chestionar conține 8 diviziuni, cuprinzând sferele principale pentru deservire personală, fiecare diviziune conține 2-3 întrebări. Scara de gradații este de la 0 (efectuează fără dificultăți) la 3 (nu poate efectua). La calcularea scorului final, s-a luat în considerație doar cel mai mare grad de dizabilitate pentru fiecare diviziune și s-a determinat media. Astfel, un scor de 0 prezintă o calitate satisfăcătoare a vieții și 3 – calitate nesatisfăcătoare a vieții. Figura 7.1

#### **Evaluarea manifestărilor extraarticulare**

### ***Evaluarea metabolismului lipidic***

Titrare profilului lipidic a fost efectuată la lotul I și II de studiu, cu scopul evidențierii riscului cardiovascular al pacienților cu AR pentru evenimente acute, care periclitează viața pacienților în dependență de seronegativitatea și seropozitivitatea a procesului reumatoid. Testarea a fost efectuată prin metoda fotometrică fermentativă. Executarea investigațiilor a avut loc în laboratoarele clinice ale IMSP SCR „Timofei Moșneaga” și ale IMSP SCM „Sfânta Treime”, cu determinarea lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL), cu densitate joasă (LDL), a trigliceridelor (TG).

***Evaluarea clinic-paraclinică a sistemului respirator*** s-a efectuat prin analiza bacteriologică a sputei, prin fluorografia convențională cu spirografie.

***Examinarea statutară a sistemului digestiv*** s-a efectuat prin determinarea markerilor serici ai funcției hepatice (Bilirubina totală, AST, ALT), prin FEGDS și USG ale organelor interne.

***Aprecierea statutului sistemului renal*** s-a efectuat prin analiza generală a urinei cu efectuarea uroculturii (la necesitate), prin funcționalitatea renală (creatinina serică și în urină, ureea serică și în urină, *clearance*-ul creatininei) și prin USG-renală.

### **2.3 Metodele de examinare statistică**

Toate variabilele colectate 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 categoriale s-a evaluat diferențele de frecvență prin criteriul  $\chi^2$  prin corectarea după Yates și, în cazuri de tabele de contingență 2x2 – conform testului exact Fisher.

Asocierea dintre variabile s-a identificat prin determinarea criteriului  $\chi^2$  și prin coeficientul de corelare (r). De asemenea, s-au evaluat factorii în baza ANOVA (modificate după Welch) și regresiei liniare, univariate și multivariate, cu specificarea coeficienților calculați, erorii standard (ES) și valorii *p*.

Reprezentarea grafică prin box-plot-uri a permis evaluarea repartiției valorilor extreme (maxim, minim), locația mediei, reprezentarea deviației standard, iar prin grafice de tip dendrograme cu redare multiplă tridimensională s-a evaluat similitudinea clusteriană [47, 83, 91, 96].

Așadar, pentru realizarea studiului și satisfacerea obiectivelor propuse, s-a selectat un lot de 100 de pacienți, cu diagnosticul de AR, stabilit în conformitate cu toate criteriile de diagnostic ARA (1987), care au fost separate - 50 de pacienți cu AR seropozitivă și 50 de pacienți cu AR seronegativă. Acest studiu s-a desfășurat în baza Disciplinei de reumatologie și nefrologie a



Departamentului Medicină internă a USMF „Nicolae Testemițanu”, secțiile de reumatologie și artrologie ale IMSP SCR „Timofei Moșneaga” și ale IMSP SCM „Sfânta Treime” în perioada anilor 2015-2019. Pacienții din lotul de studiu au fost supuși unei evaluări detaliate, efectuate conform unui program de examinare clinică complexă, stabilit de noi, pentru a determina gradul de avansare clinică și paraclinică a AR. Pe când, pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării, este planificat studiul analitic, observațional de cohortă. Lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment „StatCalc-Sample Size and Power” pentru studiu analitic, observațional de cohortă, ceea ce permite constatarea unei veridicități statistice suficiente și a unei corectitudini în trasarea concluziilor.

### 3. CARACTERISITCILE 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/ $\chi^2$ , 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);  $\chi^2$  – 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 maximă a activității bolii.

Astfel, putem nota faptul că, pentru pacienții studiați, vârsta de debut al AR la seronegativi și la seropozitivi urmează aceleași regularități [42, 68, 94].

Factorii care ar precipita inițierea și menținerea procesului reumatoid sunt vizați în multe studii clinice și epidemiologice din domeniu, însă, până în prezent, nu sunt încă definitiv formulați. Savanții menționează că, mai probabil, ar exista un fundal multifactorial, printre care se enumeră: vârsta, sexul, predispoziția genetică, factorii infecțioși, perturbările endocrine, factorii habituali și socioeconomici [36, 59, 105].

Predispoziția ereditară a fost atestată anamnesthic la pacienții evaluați; astfel, 84% dintre pacienții din lotul de studiu nu au prezentat agregare familială pentru AR. Conform datelor din Tabelul 6, 12% dintre seronegativi și 8% dintre seropozitivi au menționat prezența AR la rudele de gradul I și 4% dintre seronegativi și 4% dintre seropozitivi au constatat prezența bolii la rudele de gradul II.

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

<b>Anamneza eredocolaterală</b>	<b>ARSN n=50</b>	<b>ARSP n=50</b>	<b>P (X<sup>2</sup>)</b>	<b><math>\chi^2</math>, gl=1</b>
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:  $\chi^2$  – coeficient de contingență; gl – grad de libertate*

La analiza factorilor declanșatori, determinați anamnesthic, care au precedat nemijlocit debutul AR și care au acumulat o pondere mai sporită în lotul general de studiu, am evidențiat: IRVA la 30% dintre subiecți, efort fizic intens la 17%, stresul acut la 15%, expunerea îndelungată la frig și suprarăceala la 12%, traumatismul articular la 5%, perturbări hormonale specifice vârstei la 9% și nașteri și avorturi la 8%. Fiind atribuiți la cele două grupuri, factorii enumerați mai sus au prezentat următoarea repartiție, redată în Tabelul 7.

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

Factorii declanșatori	ARSN n=50	ARSP n=50	p	$\chi^2$	$\chi^2, gl=1$
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:  $\chi^2$  – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

Conform datelor prezentate în Tabelul 7, ponderea maximă 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. O astfel de repartizare a factorilor cu potențial declanșator pentru debutul AR este confirmată și de datele altor studii efectuate cu referire la aceasta problemă: în SUA, printre factorii declanșatori pentru AR, predomină stresul psihoemoțional, avorturile și ereditatea [42, 49, 84, 134], iar în Franța, întâietatea este deținută de nașteri și de perioada climacterică [7, 66, 115].

Pe lângă importanța factorilor declanșatori, unele studii menționează și rolul condițiilor socioeconomice, intelectuale și habituale în declanșarea și în evoluția AR [24, 108, 131]. Dacă au existat sau nu diferențe ale acestor factori la subiecții analizați din grupurile de studiu, putem constata în baza datelor prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 8. Caracteristicile socio**int**electuale și ponderea lor la subiecții din grupul I și II de studiu, %

<b>Caracteristici socio<b>int</b>electuale</b>	<b>ARSN (n=50)</b>	<b>ARSP (n=50)</b>	<b><i>p</i> (<math>\chi^2</math>)</b>
<b>Naționalitatea</b>			(gl = 2)
Moldovean	64,0	68,0	0,071 [15.987]
Ucrainean	20,0	12,0	0,082 [14.516]
Rus	16,0	20,0	0,077 [15.142]
<b>Starea socială</b>			(gl = 5)
Intelectual	24,0	18,0	0,068 [14.016]
Muncitor	14,0	18,0	0,073 [15.198]
Pensionar	22,0	20,0	0,061 [19.429]
Invalid	22,0	36,0	0,059 [26.012]
Neangajat	14,0	6,0	0,071 [9.017]
Student	4,0	2,0	0,067 [3.056]
<b>Studii</b>			(gl = 3)
Superioare	36,0	32,0	0,081 [33.057]
Medii complete	42,0	42,0	0,092 [41.077]
Medii incomplete	18,0	20,0	0,059 [18.098]
Fără studii	4,0	6,0	0,063 [5.698]
<b>Starea civilă</b>			(gl = 2)
Căsătorit	86,0	96,0	0,055 [88.097]
Celibatar	14,0	2,0	0,041 [11.237]
Văduv	0,0	2,0	0,052 [1.782]
<b>Copii (prezența)</b>			(gl = 3)
0	18,0	12,0	0,054 [14.467]
1	18,0	34,0	0,062 [21.719]
2	52,0	34,0	0,064 [41.057]
3 și mai mult	12,0	20,0	0,052 [16.899]

Notă:  $\chi^2$  – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

Datele prezentate în tabelul 8 atestă faptul că grupurile studiate sunt practic omogene ca naționalitate, studii, stare socială, stare civilă și prezența copiilor în familii. La evaluarea condițiilor sociale la subiecții examinați, putem menționa un procent mai mic de ARSN (22%)

posesori ai gradului de invaliditate în comparație cu ARSP (36%). La fel, merită atenție cota sporită de persoane cu studii superioare și medii complete în ambele grupuri (76% dintre ARSN și 74% dintre ARSP), fapt care ne vorbește despre o dezvoltare intelectuală adecvată a pacienților cu AR. La fel, este comparabil și procentul de ARSP și ARSN care au copii (indiferent de numărul lor): 82% dintre ARSN și 88% dintre ARSP.

**Tabelul 9. Datele anamnezei vieții și ponderea lor la subiecții din grupurile de studiu, %**

<b>Datele anamnezei vieții</b>	<b>ARSN</b> n=50	<b>ARSP</b> n=50	<b>p (<math>\chi^2</math>, gl=1)</b>
<b>Condițiile actuale de lucru</b>			
• Satisfăcătoare (%)	80,0	60,0	0,051 (4,401)
• Suprasolicitare fizică (%)	18,0	16,0	0,056 (1,542)
• Umiditate și aer rece (%)	12,0	14,0	0,067 (1,177)
• Suprasolicitare psihică (%)	28,0	6,0	0,0041 (1,463)
• Contact cu substanțe nocive (%)	2,0	4,0	0,054 (3,041)
<b>Condițiile de lucru până la instalarea AR</b>			
• Satisfăcătoare (%)	26,0	30,0	0,072 (1,968)
• Suprasolicitare fizică (%)	72,0	32,0	0,0009 (3,897)
• Umiditate și aer rece (%)	64,0	40,0	0,043 (4,690)
• Suprasolicitare psihică (%)	18,0	18,0	0,123 (1,751)
• Contact cu substanțe nocive (%)	4,0	10,0	0,054 (2,051)
<b>Deprinderi dăunătoare</b>			
• Lipsesc (%)	94,0	46,0	0,041 (1,321)
• Tabagism (%)	4,0	38,0	0,0002 (2,719)
• Alcoolism (%)	16,0*	2,0	0,023 (1,234)
• Droguri (%)	0,0	0,0	0,0 (0)

*Notă:  $\chi^2$  – coeficient de contingență; gl – grad de libertate*

Condițiile de muncă și debutul AR, cât și deprinderile nocive ale pacienților cu AR au prezentat date relativ convingătoare. În tabelul 9, aceste date sunt raportate la seropozitivitatea pacienților.

AR prezintă diferite forme de debut: acut, subacut și insidios (Figura 5).

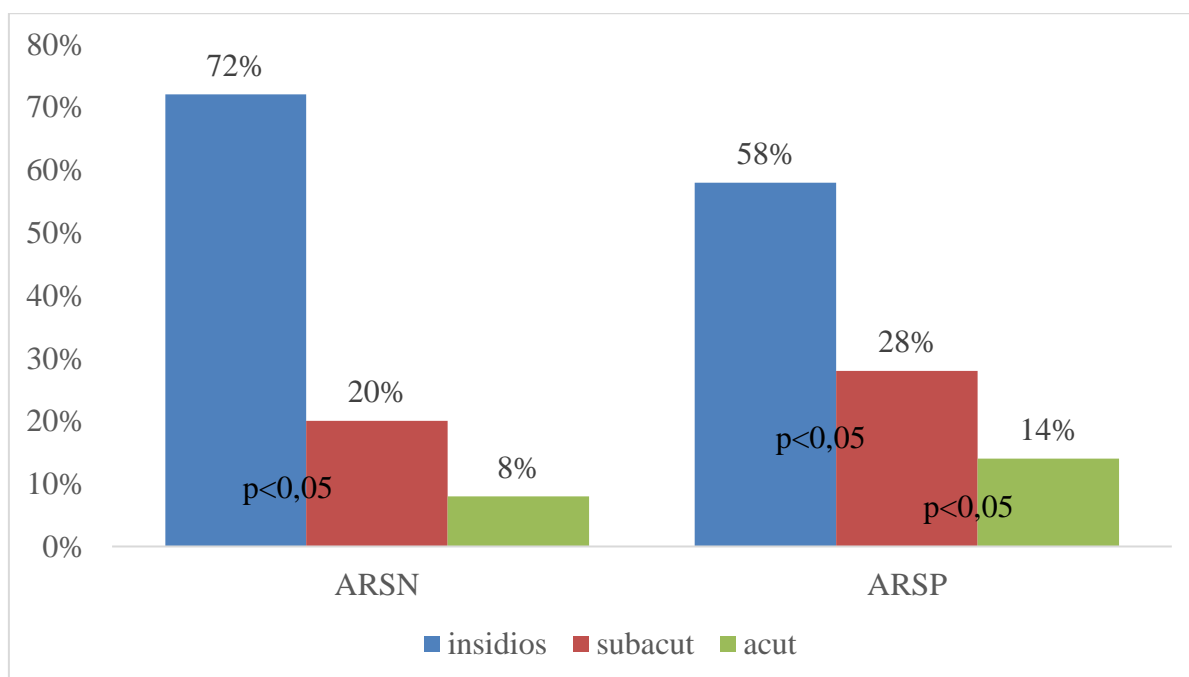


Figura 5. Repartizarea debutului AR la subiecții din lotul de studiu, %

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 statistic 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, oligoartrită 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 ( $p < 0,05$ ).

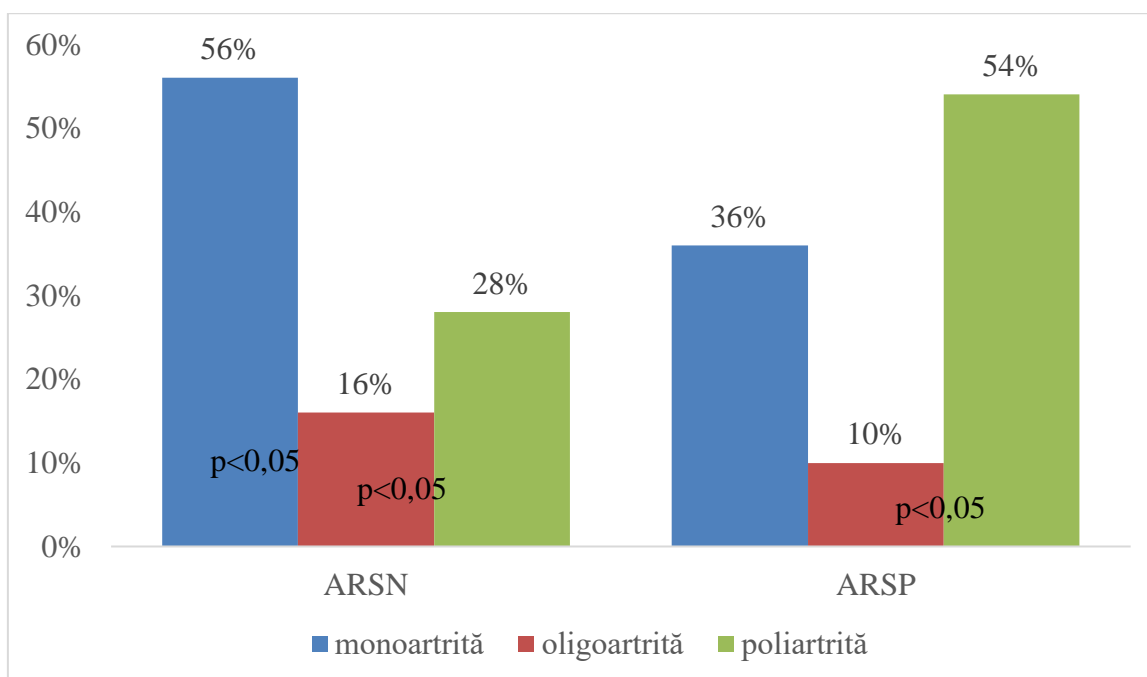


Figura 6. Caracterul sindromului articular la debutul AR la subiecții din lotul de studiu, %

Evaluarea radiologică a pacienților cu artrită reumatoidă a constituit unul dintre reperele de diagnostic indispensabil al afectării articulare la pacienții cu artrita reumatoidă. Semnele radiologice evidențiate pe radiografiile standard ale mâinilor și plantelor au servit drept criterii pentru stadializarea radiologică după O. Steinbrocker [89]. Evidențierea leziunilor radiologice precoce, care vizează spațiul articular, producând îngustarea lui precum și afectarea structurii osoase, manifestată prin osteoporoza periarticulară și a celor caracteristice pentru AR, cum sunt eroziunile osoase, care marchează o evoluție agresivă a bolii și, de obicei, deja ireversibilă, au constituit țintele evaluărilor radiologice efectuate. Examenul radiologic al mâinilor și 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 acestora pentru ARSN și pentru ARSP cu un suport statistic evident ( $p < 0,05$ ). La ARSN, s-a stabilit o evoluție 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%.



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

Stadiu radiologic	ARSN n=50	ARSP n=50	p	95 %Î	$\chi^2$ , gl
<b>Articulațiile mici ale mâinilor:</b>					(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
<b>Articulațiile mici ale plantelor:</b>					(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
<b>Eroziuni articulare:</b>					(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:  $\chi^2$  – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

Modificările radiologice ale articulațiilor plantelor, la fel, indică diferențe statistic 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 ( $p < 0,05$ ).

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. Aceasta poate fi explicat printr-o posibilă predispoziție genetică aptă să determine aceste agresiuni articulare [34, 57, 98]. Totodată, aceste constatări subliniază conceptul despre prezența ferestrei terapeutice precoce, timp în care aplicarea tratamentului patogenetic agresiv ar putea preveni sau, cel puțin, încetini semnificativ dezvoltarea handicapului funcțional la pacienții cu AR [17, 88, 144].

Pentru o evaluare mai obiectivă și o cuantificare mai exactă a afectărilor articulare, am aplicat calculul indicilor articulari.

- Indicele articular 28
- Indicele Ritchie

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±DS)	14,80±1,30	19,30± 0,96	0,0097 (11,08-22,9)
Indicele articular 28 pentru articulații tumefiate, (M±DS)	20,12±1,28	23,46±0,76	0,037 (18,5-24,67)

Dacă, pentru AR seropozitivă, corelarea directă a indicilor articulari este descrisă în multiple studii efectuate [34, 56, 62, 78, 93], atunci pentru AR seronegative, această afirmație nu s-a regăsit, cu fermitate, în datele publicate în literatura de specialitate. Astfel, analiza grafică a relațiilor acestor indicatori pentru AR seronegativă a redescoperit un tablou în general asemănător cu AR seropozitivă (Figura 7).

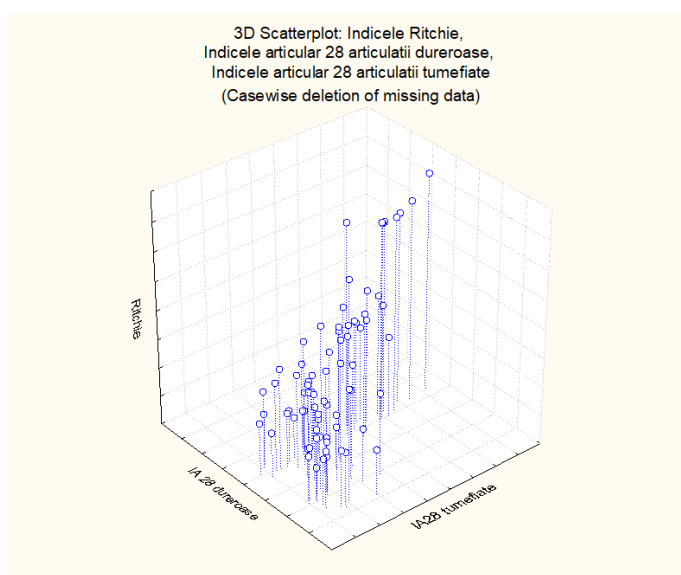


Figura 7. Prezentarea grafică a relației valorilor medii a indicilor articulari la pacienții cu ARSN

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.

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

<b>Markerii de fază acută</b>	<b>ARSN n=50</b>	<b>ARSP n=50</b>	<b>p (t)</b>	<b>95 %ÎÎ</b>
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

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 activitatea 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.

Dat fiind faptul că pacienții din 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. Evaluarea scorului DAS28, fiind un indice complex, s-a calculat incluzând mai multe componente, printre care și indicii articulari, și a prezentat diferențe statistic veridice între grupuri ( $p < 0,05$ ) (Figura 8).

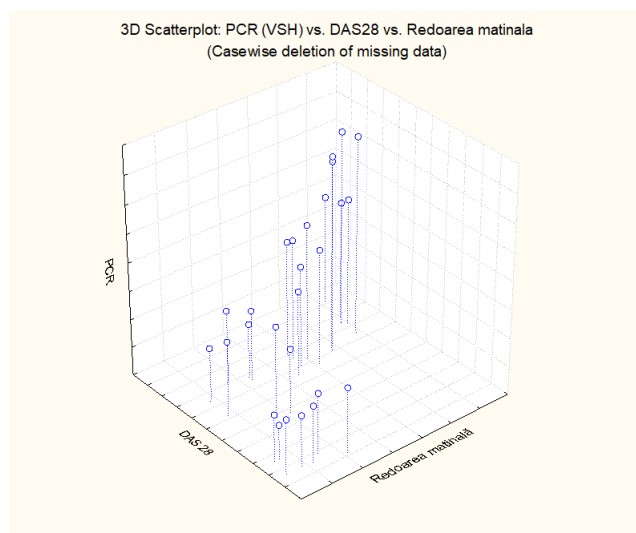


Figura 8. **Prezentarea grafică a relației dintre valorile medii ale markerilor nespecifici ai inflamației (PCR), scorurile cumulative (DAS 28) și expresia clinică a inflamației articulare (redoarea matinală)**

Prin analiza corelațională multiplă, am evaluat gradul de corelare dintre numărul articulațiilor dureroase, determinat după indicele articular 28 și după 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).

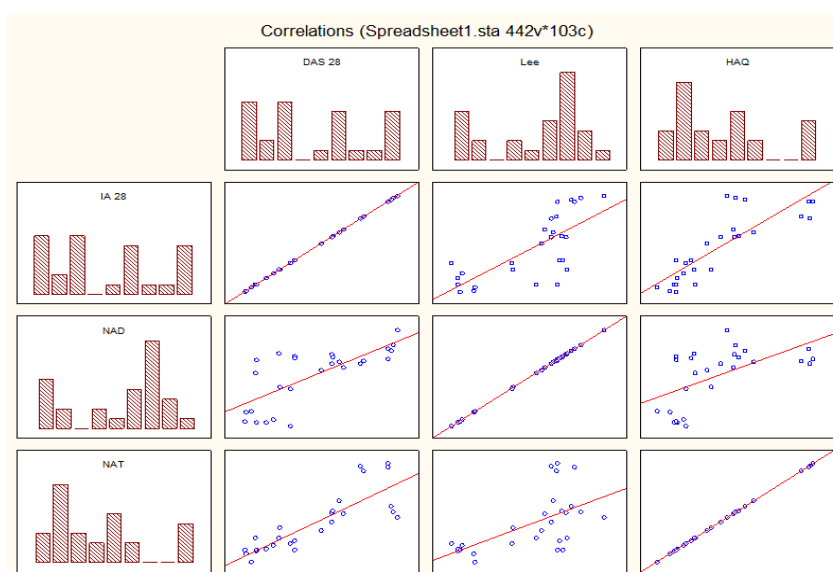


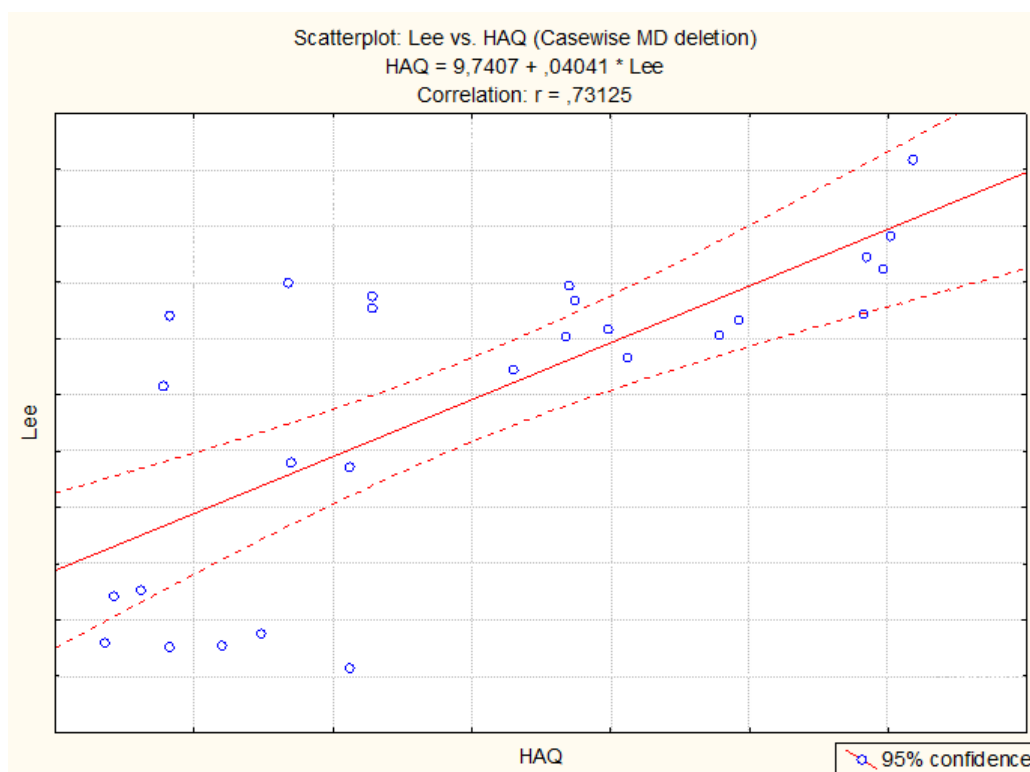
Figura 9. **Matricea corelațională valorilor indicilor articulari și ale celor cumulativi (DAS28, Lee, HAQ) la pacienții cu ARSN**

Un alt moment, care merită atenție în cadrul evaluării pacienților cu artrită reumatoidă, este determinarea gradului de dizabilitate funcțională la acești pacienți, realizat prin calcularea indicelui Lee și, totodată, prin 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 statistic 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 ( $p < 0,05$ ).



**Figura 10. Corelarea dintre indicii cumulativi articulari (Lee) și calitatea vieții (HAQ) la pacienții cu ARSN**

Acești indici, fiind supuși analizei corelaționale multifactoriale, au evidențiat următoarele: la ARSN, indicele funcțional Lee manifestă o corelație moderată (Figura 10) cu redoarea matinală de  $r = 0,364$  și este în corelație strânsă cu scorul DAS28 de  $r = 0,665$ . HAQ a indicat o corelație strânsă cu scorul DAS28 de  $r = 0,669$  și o corelație moderată cu redoarea matinală de  $r = 0,348$ . Indicii de corelație la ARSP au prezentat un tablou diferit de cel al ARSN, în special în ceea ce privește numărul de factori care au prezentat corelații. Astfel, indicele Lee a arătat corelații moderat pozitive, cu redoarea matinală de  $r = 0,467$ , cu PCR de  $r = 0,457$  și cu VSH de  $r = 0,368$  și o corelație manifestă cu scorul DAS28 de  $r = 0,546$ . Calitatea vieții, atestată prin chestionarul HAQ la ARSP, a demonstrat corelații moderate pozitive cu PCR de  $r = 0,380$  și cu VSH de  $r = 0,415$  și corelații manifeste, cu redoarea matinală de  $r = 0,516$  și scorul DAS28 de  $r = 0,570$ .

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 indicelui calității vieții HAQ. Dezvoltarea atingerilor articulare avansate, la fel, a relevat corelații variate. Aceasta am demonstrat-o prin corelarea dintre numărul eroziunilor articulare și indicatorii de laborator ai sinovitei exsudative. Drept urmare, numărul de eroziuni a demonstrat indici de corelare pozitivi moderați cu durata bolii de  $r = 0,365$ , cu redoarea matinală de  $r = 0,372$ , cu PCR de  $r = 0,343$  cu scorul DAS28 de  $r = 0,402$ ; la fel, s-a demonstrat o corelare moderată între numărul eroziunilor articulare și indicele dizabilității funcționale Lee de  $r = 0,462$  și de  $r = 0,402$  cu calitatea vieții pacienților, atestată prin HAQ.

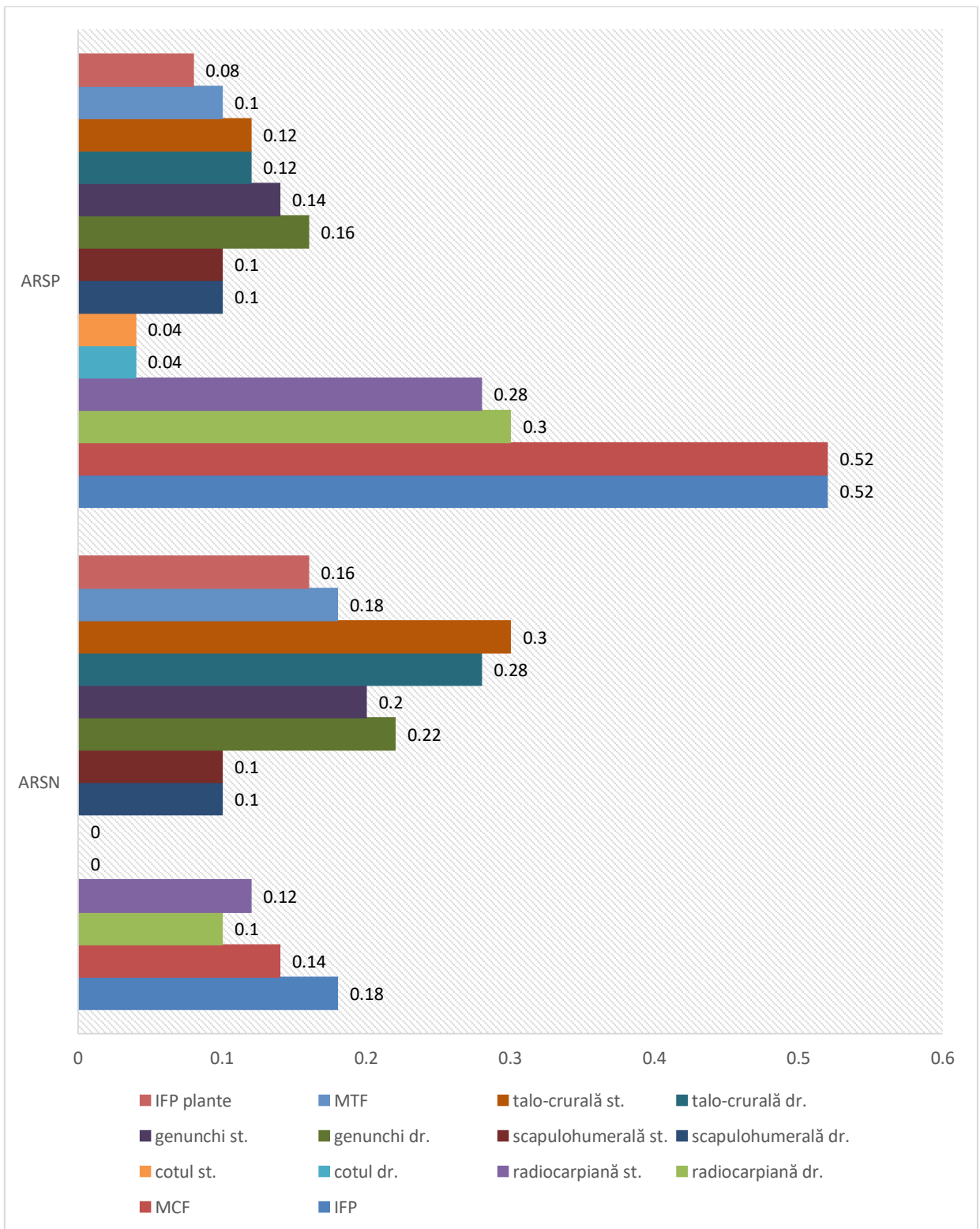
### 3.2 Particularitățile comparative de debut ale artritei reumatoide seronegative.

Repartizarea topografică a atingerilor articulare la debutul AR se află în atenția multor clinicieni din domeniu, care încearcă să determine factorii care influențează aceste particularități de debut (Tabelul 15). Desfășurând studiul nostru, am fost interesați să evaluăm în ce măsură sexul pacientului influențează debutul manifestărilor articulare ale AR. 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.

Tabelul 15. Manifestările generale de la debutul AR

Semne clinice generale	ARSN n=50	ARSP n=50	p, (95%Î)
• Satisfăcătoare	4,0	6,0	0,079 <sup>1</sup> (4.0-6.0)
• Febră/subfebrilitate	10,0	12,0	0,091 <sup>1</sup> (10.0-12.0)
• Anorexie	2,0	16,0	0,0087 <sup>1</sup> (2.0-16.0)
• Astenie	34,0	44,0	0,028 <sup>1</sup> (34.0-44.0)
• Pierderi ponderale	36,0	44,0	0,097 <sup>1</sup> (36.0-44.0)
Redoare matinală, minute (M±DS)	61,10±4,21	68,50±6,06	0,124 <sup>2</sup> (58.5-63.07)

Notă: 1 –  $\chi^2$ ; 2 – t (Welch).



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

Analizând datele obținute, putem observa unele particularități de debut al sindromului articular în funcție de seropozitivitatea pacienților. 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 pacientele 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 radiocarpene 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. Articulațiile cotului au arătat o implicare la debutul articular al AR doar la seropozitivi (4%). Concomitent, trebuie să menționăm: caracterul simetric al afectării articulare la ARSP se conturează chiar de la debutul AR.

Durata medie de la prima tumefiere a articulațiilor până la îndeplinirea criteriilor de clasificare din 1987 (48 vs 2 zile,  $p = 0.001$ ) și 2010 (14 vs 0 zile,  $p = 0.004$ ) a fost semnificativ mai lungă la pacienții seronegativi față de cei seropozitivi (Tabelul 16). Nu a existat nicio diferență semnificativă în zilele de la îndeplinirea criteriilor din 2010 până în 1987 între grupuri. 42% dintre pacienții seronegativi vs 16% dintre pacienții seropozitivi au prezentat o întârziere de  $\geq 12$  săptămâni la îndeplinirea criteriilor din 1987 ( $p < 0.001$ ), în timp ce 38% dintre pacienții seronegativi vs 16% dintre pacienții seropozitivi au prezentat o întârziere  $\geq 16$  săptămâni ( $p < 0.001$ ). 40% din seronegativ vs 14% din seropozitiv au îndeplinit criteriile 2010  $\geq 12$  săptămâni de la prima tumefiere a articulațiilor ( $p < 0.001$ ) și 34% din seronegative vs 12% dintre pacienții seropozitivi au îndeplinit criteriile 2010  $\geq 16$  săptămâni de la prima tumefiere a articulațiilor ( $p < 0.001$ ). La toți pacienții studiați, s-a stabilit diagnosticul clinic de AR și/sau artrită inflamatorie. Timpul median de la prima tumefiere a articulațiilor până la diagnosticul clinic al AR a fost mai lung la pacienții seronegativi vs seropozitivi (187 vs 11 zile,  $p < 0.001$ ), deși timpul median până la diagnosticul clinic al AR sau al artritei inflamatorii nu a fost semnificativ diferit (12 vs 1 zi,  $p = 0.11$ ). Timpul de la prima tumefiere a articulațiilor până la prima vizită la reumatolog a fost similar pentru pacienții seronegativi și seropozitivi (median [IQR]: 1 [0-31] vs 0 [0-20],  $p = 0.34$ ). Timpul mediu în zile până la primul DMARD a fost semnificativ mai lung la pacienții seronegativi (40 vs 14 zile,  $p = 0.01$ ).

Tabelul 16. Compararea timpului de la prima tumefiere articulară documentată la îndeplinirea criteriilor din 1987 sau 2010 și la momentul diagnosticului clinic între pacienții seropozitivi și seronegativi cu AR.

	ARSN n=50	ARSP n=50	p (t/ $\chi^2$ )
<b>Timpul median de la prima tumefiere a articulațiilor la criteriile din 1987, zile (IQR)</b>	2 (0, 45)	48 (0, 300)	0.0051 (2,317)
<b>Timpul median de la prima tumefiere a articulațiilor până la criteriile din 2010, zile (IQR)</b>	0 (0, 29)	14 (0, 196)	0.004 (2,741)
<b>Timp de la prima tumefiere a articulațiilor până la inițierea DMARD, zile (IQR)</b>	14 (0, 73)	40 (5, 199)	0.0069 (2,357)
<b>Pacienții cu <math>\geq 12</math> săptămâni de la prima tumefiere a articulațiilor până la criteriile din 1987, n (%) [<math>\chi^2</math>]</b>	8 (16%) [1.67-5.246]	20 (40%) [3.47-11.981]	0.00081 (2,059)
<b>Pacienții cu <math>\geq 12</math> săptămâni de la prima tumefiere a articulațiilor până la criteriile din 2010, n (%) [<math>\chi^2</math>]</b>	7 (14%) [2.486-6.047]	20 (40%) [18.24-19.37]	0.00035 (2,489)
<b>Timp de la prima tumefiere a articulațiilor până la diagnosticul clinic al AR, zile (IQR)</b>	11 (0, 76)	187 (13, 503)	0.00034 (1,258)

Notă: IQR - rata interquartilă;  $\chi^2$  – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

Suplimentar au fost lărgite limitările cercetării prin analiza comparativă a celor trei subgrupuri seropozitive (FR+/AntiCCP+; FR+/AntiCCP-; FR-/AntiCCP+), care n-a prezentat diferențe semnificative în timp față de îndeplinirea criteriilor de clasificare din 1987 sau 2010. Când grupurile FR+/AntiCCP- și FR-/AntiCCP+ au fost combinate și comparate cu pacienții dublu pozitivi, 20% dintre pacienții monopozitivi vs 8% dintre pacienții dublu pozitivi au îndeplinit criteriile din 2010  $\geq 12$  săptămâni de la prima tumefiere articulară (p=0.067). 20% dintre pacienții monopozitivi vs 8% dintre pacienții dublu pozitivi au îndeplinit criteriile din 2010  $\geq 16$  săptămâni de la prima tumefiere a articulațiilor (p=0.071).

Procesele complexe ale inflamației imune, precum și componentele ei autoimune, care se desfășoară la nivelul sinovialei reumatoide, au, drept rezultat final, dezvoltarea panusului sinovial și a leziunilor distructive osteocartilaginoase [29,54,80,109]. În AR, sinovita activă și distrucția articulară determină un procent însemnat de morbiditate, cu impact socioeconomic, fiind asociat și cu un exces de mortalitate. Sindromul articular în stadiul manifest al bolii posedă caracteristicile sale distincte: în marea lui majoritate, este poliarticular, implicarea articulațiilor mici este o tendință constantă a evoluției procesului reumatoid cu un caracter simetric al afectării articulare [67, 121, 144].

Tabelul 17. Evaluarea articulațiilor dureroase la ARSN și la ARSP

Articulațiile afectate	ARSN n=50	ARSP n=50	p ( $\chi^2$ ), gl = 1
IFP (%)	74,0	92,0	0.023 (1,025)
MCF (%)	76,0	92,0	0.034 (1,357)
Radiocarpiană dr (%)	62,0	80,0	0.025 (1,498)
Radiocarpiană st (%)	62,0	80,0	0.019 (1,654)
Cotul dr (%)	42,0	44,0	0.089 (3,011)
Cotul st (%)	42,0	44,0	0.197 (1,490)
Scapulohumerală dr (%)	46,0	68,0	0.038 (1,678)
Scapulohumerală st (%)	48,0	68,0	0.041 (1,248)
Coloana cervicală (%)	26,0	30,0	0.053 (1,348)
Genunchi dr (%)	68,0	72,0	0.064 (1,497)
Genunchi st (%)	74,0	72,0	0.173 (1,267)
Talocrurală dr (%)	60,0	66,0	0.192 (1,089)
Talocrurală st (%)	62,0	68,0	0.097 (1,045)
MTF (%)	56,0	62,0	0.086 (1,112)
IFP plante (%)	52,0	54,0	0.134 (1,009)

Notă:  $\chi^2$  – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

Aprecierea afectărilor articulare (Tabelul 17) a fost efectuată în baza examenului obiectiv pentru constatarea durerii articulare, a tumefierii articulare și a limitării mobilității articulare. Pentru evaluarea obiectivă a acestor manifestări, au fost aplicați indicii articulari: Indicele Ritchie, Indicele articular 28. Leziunile articulare mai avansate au fost documentate prin radiografia

articulară. Clinica manifestărilor articulare este în corelație directă cu procesele inflamației acute, care se desfășoară la nivelul sinovialei articulare; de aceea, paralel, au fost apreciați și indicii fazei acute: VSH, PCR, redoarea matinală, scorul DAS28. Funcționalitatea articulară a fost apreciată prin indicele Lee. Atingerile articulare, atât cele acute exsudative, cât și cele avansate, au repercusiuni directe asupra calității vieții pacienților, care a fost atestată în baza chestionarului validat HAQ.

La examenul obiectiv al pacienților din lotul de studiu, prin compresia ariilor articulare, au fost atestate durerea articulară și tumefierea articulară. Repartizarea topografică a sindromului algic articular la cele două grupuri este redată în Tabelul 17.

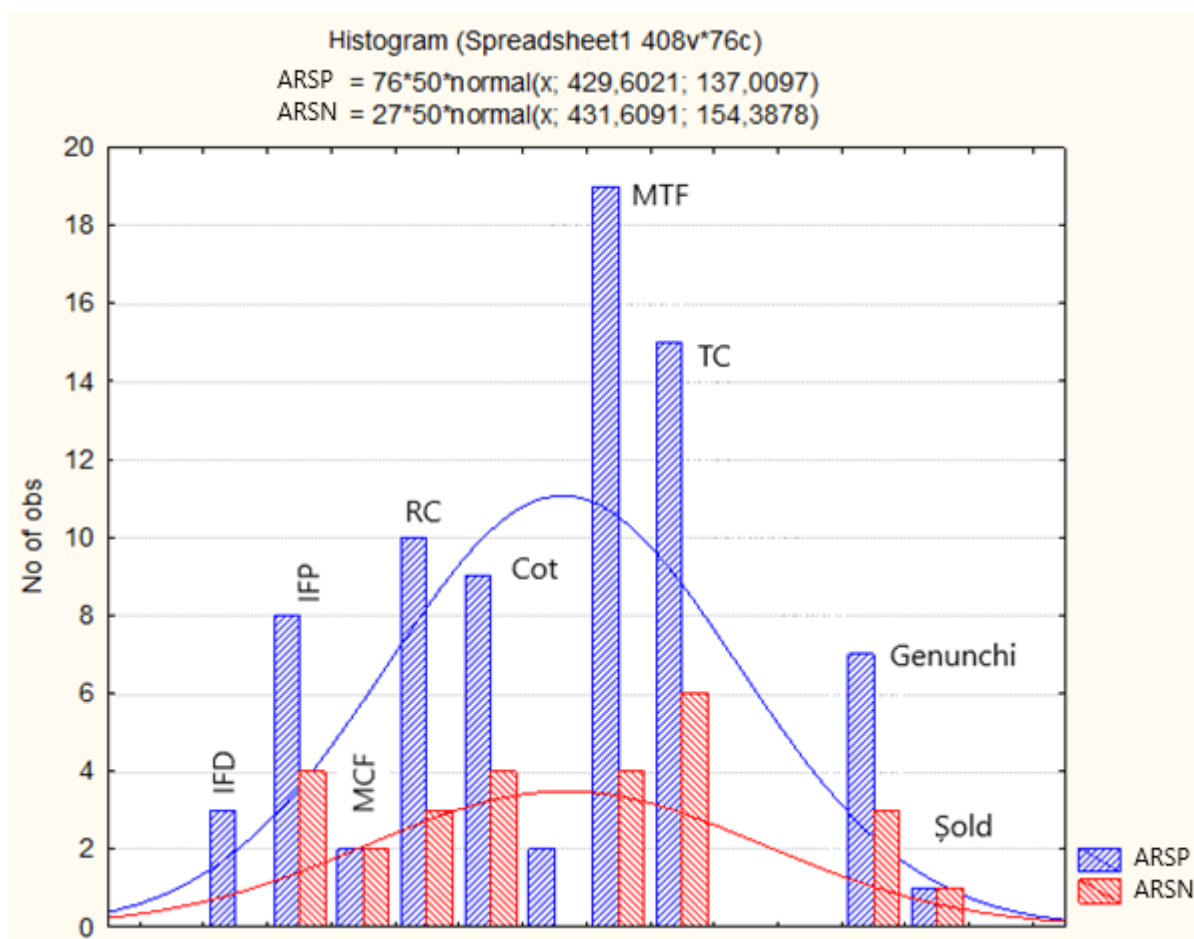


Figura 12. **Repartizarea articulațiilor tumefiate ale membrelor superioare în dependență de grupul de studiu**

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 radiocarpene ( $p < 0,01$ ) (Figura 13). Încă o diferență statistic demonstrată a fost prezentată de afectarea articulațiilor umerilor, predilecția pentru aceste articulații fiind manifestată la ARSP ( $p < 0,01$ ).

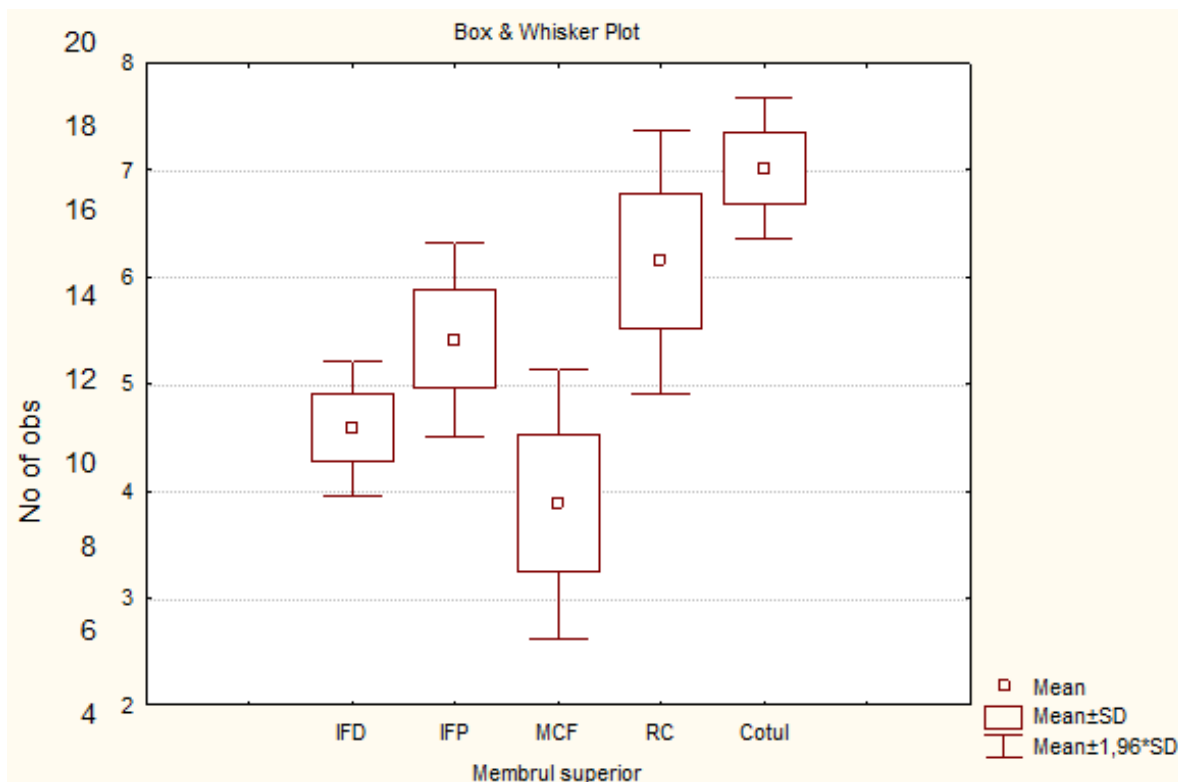


Figura 13. Repartizarea afectării articulațiilor membrului superior la pacienții cu ARSN

Tumefierea articulară, drept semn al proceselor exsudative ale sinoviei, fiind determinată la examenul obiectiv al pacienților din grupurile de studiu, a prezentat unele particularități ale repartizării topografice; rezultatele sunt redate în Tabelul 18.

ARSN au manifestat o repartizare topografică relativ uniformă a procesului articular exsudativ, cu o predominare statistic veridică pentru articulațiile mici ale mâinilor în comparație cu cele mici ale plantelor ( $p < 0,01$ ), articulațiile mari ale membrului inferior au fost afectate în mod practic omogen (Figura 14).

Tabelul 18. Evaluarea articulațiilor tumefiate la ARSN și la ARSP

Articulații afectate	ARSN n=50	ARSP n=50	p ( $\chi^2$ , gl=1)
IFP (%)	54,0	80,0	0,0034 (1,024)
MCF (%)	68,0	88,0	0,0018 (2,019)
Radiocarpiană dr (%)	56,0	66,0	0,271 (1,058)
Radiocarpiană st (%)	54,0	66,0	0,972 (1,078)
Cotul dr (%)	6,0	8,0	0,142 (1,945)
Cotul st (%)	6,0	8,0	0,097 (1,208)
Genunchiul dr (%)	42,0	40,0	0,175 (1,069)
Genunchiul st (%)	48,0	36,0	0,051 (1,234)
Talocrurală dr (%)	48,0	42,0	0,073 (1,008)
Talocrurală st (%)	46,0	40,0	0,167 (1,365)
MTF (%)	12,0	20,0	0,057 (1,322)
IFP plante (%)	6,0	16,0	0,023 (1,354)

Notă:  $\chi^2$  – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

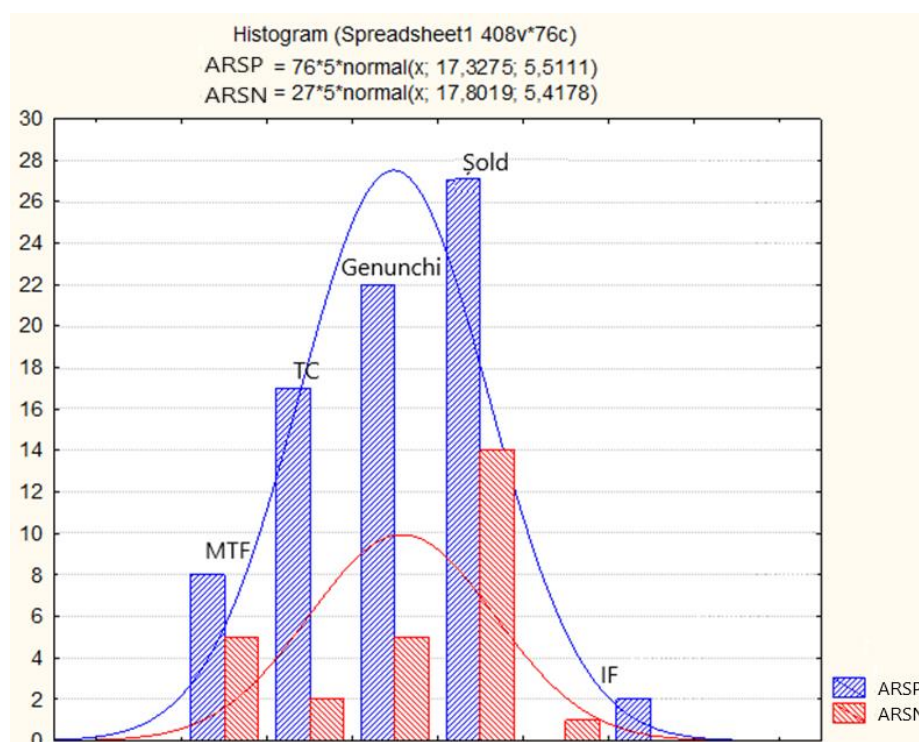


Figura 14. Repartizarea articulațiilor dureroase ale membrilor inferioare în dependență de grupul de studiu

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 exsudativ a avut o localizare la nivelul articulațiilor mari, ARSP au prezentat o tendință mai mare pentru aceste arii ale membrului superior.

### 3.3. Evaluarea factorilor de prognostic al evoluției ARSN

Datele din Tabelul 19 demonstrează factorii predictivi ai progresiei radiografice în AR seronegativă. Analiza regresiei liniare a fost efectuată pentru a determina factorii predictivi ai progresiei radiografice, definiți ca o creștere a uneia sau a mai multor unități în scorul radiografic pe an, la pacienții cu ARSN.

Tabelul 19. Factorii predictivi ai progresiei radiografice prin utilizarea analizelor de regresie liniară univariate și multivariate la pacienții cu artrită reumatoidă seronegativă.

	Univariabil		Multivariabil	
	$\beta \pm ES$	p	$\beta \pm ES$	p
<b>Vârsta la diagnostic</b>	0.11 $\pm$ 0.04	0.61	n.s.	n.s.
<b>Durata simptomului la diagnostic</b>	0.29 $\pm$ 0.13	0.02	0.08 $\pm$ 0.09	0.42
<b>Fumatul la diagnostic</b>	-0.78 $\pm$ 1.60	0.63	n.s.	n.s.
<b>Rigiditatea matinală la diagnostic</b>	0.48 $\pm$ 0.32	0.71	n.s.	n.s.
<b>Numărul de sinovite active la diagnostic</b>	0.03 $\pm$ 0.08	0.64	n.s.	n.s.
<b>PCR la diagnostic</b>	1.19 $\pm$ 0.21	0.34	n.s.	n.s.
<b>Eroziunea articulară la diagnostic</b>	12.61 $\pm$ 1.09	0.0009	6.50 $\pm$ 1.84	0.001
<b>Scorul radiografic la diagnostic</b>	0.21 $\pm$ 0.02	0.00078	0.12 $\pm$ 0.02	0.00045

Notă: Ajustat pentru sex, vârstă, numărul de sinovite active, durata simptomelor, PCR, eroziune articulară, scor radiografic la diagnostic. Starea tabagismului nu a fost inclusă în analiza regresiei liniare multivariate din cauza lipsei valorilor.  $\beta$  - coeficient nestandardizat de regresie; SE - eroare standard; n.s. - nesemnificativ; PCR proteină C reactivă.

Durata simptomelor, eroziunea articulară și scorul radiografic la diagnostic au arătat semnificație statistică în progresia radiografică a pacienților cu ARSN prin analiza regresiei liniare univariate (coeficientul  $\beta$  0,29 0,13;  $p=0,02$ , coeficientul  $\beta$  12,61 1,09;  $p < 0,001$  și, respectiv,

coeficientul  $\beta$  0,21 0,02;  $p < 0,001$ ). Nu a existat nicio asociere semnificativă între progresia radiografică și alți factori, cum ar fi sexul, vârsta, fumatul, rigiditatea matinală, numărul de sinovite active și PCR la diagnostic în ARSN. Eroziunea articulară și scorul radiografic la diagnosticare semnificativ corela cu progresia radiografică la pacienții cu ARSN după ajustarea vârstei, a sexului, a duratei simptomelor, a numărului de sinovite active și PCR la diagnostic (coeficientul de  $\beta$  6,5  $\pm$  1,84;  $p = 0,001$  și coeficientul  $\beta$  0,12  $\pm$  0,02;  $p < 0,001$ , respectiv).

La evaluarea retrospectivă a datelor anamnestice ale pacienților, am remarcat un șir de factori care s-au asociat cu specificul evoluției AR. Ulterior, acești factori au fost prelucrați minuțios prin analiza discriminantă, pas cu pas, și s-au evidențiat următoarele 9 variabile care influențează evoluția procesului reumatoid articular și care au o valoare semnificativă de prognozare de 92% pentru evoluția lent progresivă și de 88% pentru cea rapid progresivă în dependență de seronegativitate. Variabilele sunt redată în Tabelul 20.

**Tabelul 20. Determinarea factorilor de pronostic al ARSN, %**

<b>Variabile</b>	<b>Grup general (n=100)</b> Evoluție lent progresivă vs rapid progresivă	<b>Grup general (n=100)</b> Evoluție rapid progresivă vs lent progresivă	<b>95%ÎÎ</b>	<b><math>\chi^2</math>, gl=2</b>
<b>Naționalitatea</b>				(gl = 3)
• Moldovean	72,0	52,0	1,0-62,0	1,233
• Ucrainean	16,0	24,0	9,0-20,0	2,017
• Rus	12,0	20,0	1,0-26,0	1,056
• Alte	0,0	4,0	0,0-4,0	1,047
<b>Grupele de vârstă de la debut*</b>				(gl = 4)
• < 30 ani	12,0	4,0	4,0-12,0	1,347
• 31-40	24,0	20,0	20,0-24,0	1,456
• 41-50	52,0	12,0	12,0-52,0	2,148
• 51-60	8,0	28,0	7,0-19,0	2,013
• > 60 ani	4,0	20,0	2,5-18,2	2,056
<b>Afectarea la debut a articulației radiocarpiene asimetric</b>				(gl = 1)
• Da				
• Nu	8,0	16,0	1,0-14,0	1,048



	92,0	84,0	42,0-64,0	1,025
<b>Afectarea bilaterală la debut a articulațiilor interfalangiene ale plantelor</b>				(gl = 1)
• Da	4,0	28,0	4,0-28,0	1,025
• Nu	96,0	72,0	68,0-96,0	1,089
<b>Starea generală la debut</b>				(gl = 3)
• Satisfăcătoare	4,0	4,0	0,0-4,0	2,011
• Febră	20,0	20,0	10,0-15,0	1,248
• Inapetență	0,0	4,0	0,0-4,0	1,388
• Astenie	76,0	72,0	68,0-72,0	1,567
<b>Prezența în antecedente a infecțiilor urogenitale</b>				(gl = 1)
• Da	20,0	4,0	4,0-20,0	1,045
• Nu	80,0	96,0	80,0-96,0	1,335
<b>Tabagismul</b>				(gl = 1)
• Da	36,0	40,0	36,0-39,0	1,248
• Nu	64,0	6,0	6,0-64,0	2,011
<b>Consum excesiv de alcool</b>				(gl = 1)
• Da	28,0	4,0	4,0-28,0	1,245
• Nu	72,0	96,0	71,0-88,0	1,667
<b>Prognosticul (%)</b>	92,0	88,0	83,0-90,0	gl = 1 1,012

Notă:  $\chi^2$  – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

Astfel, evoluția rapid progresivă a bolii s-a determinat la ARSN pentru care AR a debutat la o vârstă înaintată ( $p < 0,05$ ), atunci când la debut au fost implicate articulațiile interfalangiene ale plantelor bilateral 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 [19, 67, 86]. 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 moldoveni 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, deci funcționalitatea articulară devine mai compromisă.

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

Având o imunopatogenie complexă și necunoscută în direcții particulare, AR duce la instalarea deformărilor osteoarticulare importante [44, 58, 96, 133], cu multiple manifestări extraarticulare. Așadar, AR este o maladie sistemică [10, 46, 94, 139], având multiple comorbidități (pulmonare, digestive, renale, boli limfoproliferative, infecții etc.) și o creștere mortalității cu scăderea dramatică a speranței de viață [44, 137, 163]. De aceea, controlul acesteia merită la fel de multă atenție ca și reducerea dizabilităților motorii.

#### *Manifestările vasculopatiei la pacienții cu AR seronegativă*

Vasculita reumatoidă (VR) este o complicație rară, dar severă a AR, când ea afectează vasele sanguine și provoacă inflamația și îngustarea vaselor de sânge mici și mijlocii, ceea ce afectează cel mai frecvent pielea, nervii, degetele mâinilor și degetele plantelor. Cu toate acestea, poate implica orice organ, ce prezintă un risc mai mare pentru dezvoltarea acestei complicații.

Simptomele primare includ erupții cutanate, ulcere mici pe vârful degetelor sau plăgi trofice, cu hiperemie în jurul unghiei, parestezii și dureri ale mâinilor și picioarelor. Deoarece vasculopatia este sistemică, aceasta poate afecta, de asemenea, cordul, rinichii, tractul gastrointestinal, creierul sau plămâni. Vasculopatia reumatoidă seamănă cu alte forme de vasculită, inclusiv cu poliarterita nodoasă și crioglobulinemia secundară cu vasculită leucocitoclastică.

Datele obținute la analiza raportului manifestărilor clinice ale vasculitei la ambele grupuri sunt demonstrate în Tabelul 21.

Tabelul 21. Manifestările vasculitei la ARSP/ARSN

Forme de vasculită	Total, %	Raportul ARSP/ARSN	95%ÎÎ	$\chi^2$ , 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:  $\chi^2$  – 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. Ultima afirmație este în concordanță cu datele prezentate în literatura de specialitate [91, 116, 141, 165].

#### *Afectarea sistemului respirator în ARSN*

Asocierea dintre AR și patologia pulmonară a fost identificată încă în anii 40 ai secolului trecut. Mulți ani, clinicienii atribuiau afectării pulmonare o cotă de 1-4% dintre pacienții cu AR. Aceasta se explică prin clinica discretă a manifestărilor pulmonare din cadrul AR și prin dificultățile diagnosticului diferențiat [5, 30, 54, 79]. În prezent, odată cu apariția metodelor contemporane de diagnostic, afectarea aparatului respirator în AR înregistrează 30-50%, iar 10% dintre acestea au un prognostic sever [55, 80, 104, 129]. La pacienții cu AR, se pot dezvolta peste zece forme de afectare pulmonară, cele mai caracteristice fiind pleurezia pulmonară, plămânul multinodular, fibroza interstițială difuză, vasculita pulmonară și pneumoconioza reumatoidă [11, 36, 60, 85].

Datele literaturii cu referire la frecvența și la caracterul afectărilor pulmonare din cadrul AR, în funcție de seronegativitate, sunt foarte modeste și controversate. După părerea unor autori, pleurezia pulmonară mai frecvent se dezvoltă la pacienții cu ARSP [3, 28, 54, 81], pe când alții consideră că pleurezia constituie apanajul în general al AR și al formelor severe de boală indiferent de prezența sau absența FR și ACCP [61, 86]. Seronegativitatea este considerată drept factor de risc pentru dezvoltarea nodulilor reumatoizi pulmonari și a pneumonitei interstițiale cronice [94, 118, 140].

La examinarea clinică a aparatului respirator la pacienții cu AR, datele anamnestice și cele ale examenului obiectiv au fost discrete și insuficiente pentru a ne permite să facem concluzii clinice. Acest fenomen este subliniat de mulți clinicieni din domeniu, care menționează că afectarea aparatului respirator la pacienții cu AR nu este însoțită de manifestări clinice evidente [7, 32, 56, 79].

De aceea subiecții cercetați au fost examinați paraclinic prin radiografie pulmonară și prin spirometrie. Radiografia cutiei toracice este o metodă de diagnostic informativă pentru confirmarea pleureziei exsudative, a nodulilor reumatoizi pulmonari, a pneumoniilor care, în ultimul timp, sunt frecvent descrise în asociere cu patologia de bază. Rezultatele obținute la descrierea imaginilor radiografice pulmonare ale pacienților cu AR sunt redate în Tabelul 23.

Tabelul 23. **Concluziile radiografiei toracice efectuate și ponderea acestora la pacienții cu AR, %**

<b>Imagine radiografică</b>	<b>ARSN n=50</b>	<b>ARSP n=50</b>	<b>95%ÎÎ</b>	<b>p (<math>\chi^2</math>, gl=1)</b>
Imagine normală	34,0	64,0	33,0-67,0	0,0041 (2,014)
Accentuare a desenului bronhopulmonar	48,0	26,0	22,0-49,0	0,027 (2,018)
Lărgirea hililor pulmonari	18,0	0,0	0,0-19,0	0,0061 (2,345)
Fibroza interstițială difuză	14,0	12,0	11,0-14,0	0,052 (2,035)

Notă:  $\chi^2$  – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

Modificări radiologice în plămâni au fost depistate la jumătate dintre subiecți, date susținute și de alți clinicieni. Pacienții cu ARSN au prezentat o valoare inferioară, statistic veridică a imaginii pulmonare normale ( $p < 0.01$ ). Examenul radiologic efectuat a exclus cazurile de pleurezie exsudativă la pacienții cercetați în momentul evaluării, deși 4 pacienți au menționat antecedente de pleurezie pulmonară, fapt atestat în cartelele de ambulatoriu ale pacienților. Radiologic a fost descris un caz de plămân nodular la o pacientă seropozitivă, cu titru FR- 382, care, concomitent, prezenta o clinică inflamatorie severă a procesului reumatoid (DAS28 - 8,08). Celelalte descrieri radiologice au posedat un caracter mai degrabă nespecific. Cel mai frecvent a fost atestată accentuarea desenului bronhopulmonar, care s-a dezvoltat pe baza componentului interstițial. Această imagine a fost descrisă mai frecvent la ARSP, cu o veridicitate statistică ( $p < 0,05$ ). La fel, s-a atestat, mai des la bărbați, lărgirea hilurilor pulmonari ( $p < 0.01$ ). Tot la ARSP, au manifestat o tendință mai mare pentru imagini radiologice caracteristice pentru fibroza interstițială difuză, însă fără suport veridic.

Cu scopul de a evalua disfuncția ventilației externe și, în același timp, pentru a determina tipul și gradul disfuncției date, i-am supus pe pacienții studiați la o examinare spirometrică. Rezultatele spirometriei efectuate la pacienții din ambele loturi sunt redată în Tabelul 24.

Analizând rezultatele spirometriei, putem menționa faptul că disfuncția ventilației externe a fost atestată la o cotă importantă de pacienți cu AR, tendința fiind mai accentuată la ARSP decât la ARSN.

Tabelul 24. Rezultatele spirometriei obținute la pacienții cu AR, % ( $p > 0.05$ )

Indicii spirometriei	ARSN n=50	ARSP n=50	95%ÎÎ	$\chi^2$ , gl=1
Norma (%)	68,0	48,0	43,0-71,0	1,023
Restricție ușoară (%)	8,0	18,0	7,5-19,1	1,007
Restricție moderată (%)	14,0	24,0	12.5-25.3	1,354
Restricție severă (%)	6,0	8,0	5.5-9.2	1,347
Obstrucție ușoară (%)	0,0	0,0	0.0-0.0	1,369
Obstrucție moderată (%)	2,0	2,0	1.0-2.0	1,452
Obstrucție severă (%)	2,0	0,0	0.0-2.0	1,511

Notă:  $\chi^2$  – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

Disfuncția respiratorie depistată a 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 caracteristică disfuncția respiratorie de tip obstructiv, iar cazurile prezentate au la bază altă stare comorbidă.

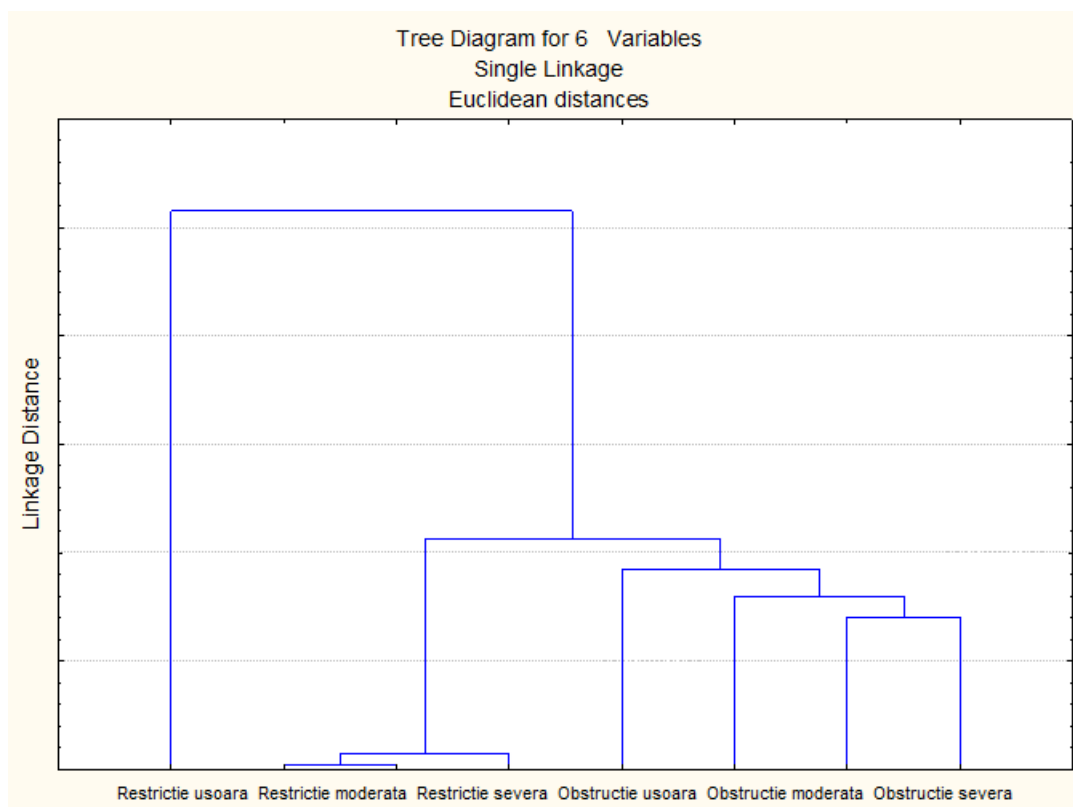


Figura 15. Legăturile clinico-patogenetice a modificărilor sistemului respirator la pacienții cu ARSN

Relatările clinicienilor de ultimă oră ne demonstrează o asociere importantă între pneumoni și AR. Totodată, infecțiile pulmonare reprezintă 20% dintre cauzele de deces al pacienților cu AR, din motive pulmonare [17, 43, 92]. La subiecții evaluați de noi, nu am putut confirma aceste relatări, neînregistrând niciun caz de pneumonie. Însă am determinat o asociere sporită a bronșitei cronice la pacienții investigați, diagnosticul fiind confirmat prin examinarea bacteriologică a sputei. Acest diagnostic a prevalat la ARSP în comparație cu ARSN (32% și 8% respectiv), diferența dintre grupuri fiind statistic veridică ( $p < 0,05$ ). Frecvența ultimei poate fi motivată prin susceptibilitatea crescută la infecții, determinată de imunodeficiența pacienților cu AR, din cauza patologiei de bază, precum și prin tratamentul imunosupresiv administrat. ARSP ar putea fi mai predispuși și din cauza multitudinii factorilor de risc asociați. Dacă facem o totalizare a patologiilor respiratorii evidențiate de noi la lotul de studiu, obținem următoarele rezultate prezentate în Tabelul 25.

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

<b>Afecțiunile pulmonare</b>	<b>ARSN n=50</b>	<b>ARSP n=50</b>	<b>95%ÎÎ</b>	<b>p (<math>\chi^2</math>, gl=1)</b>
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:  $\chi^2$  – 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 (Figura 16), 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.

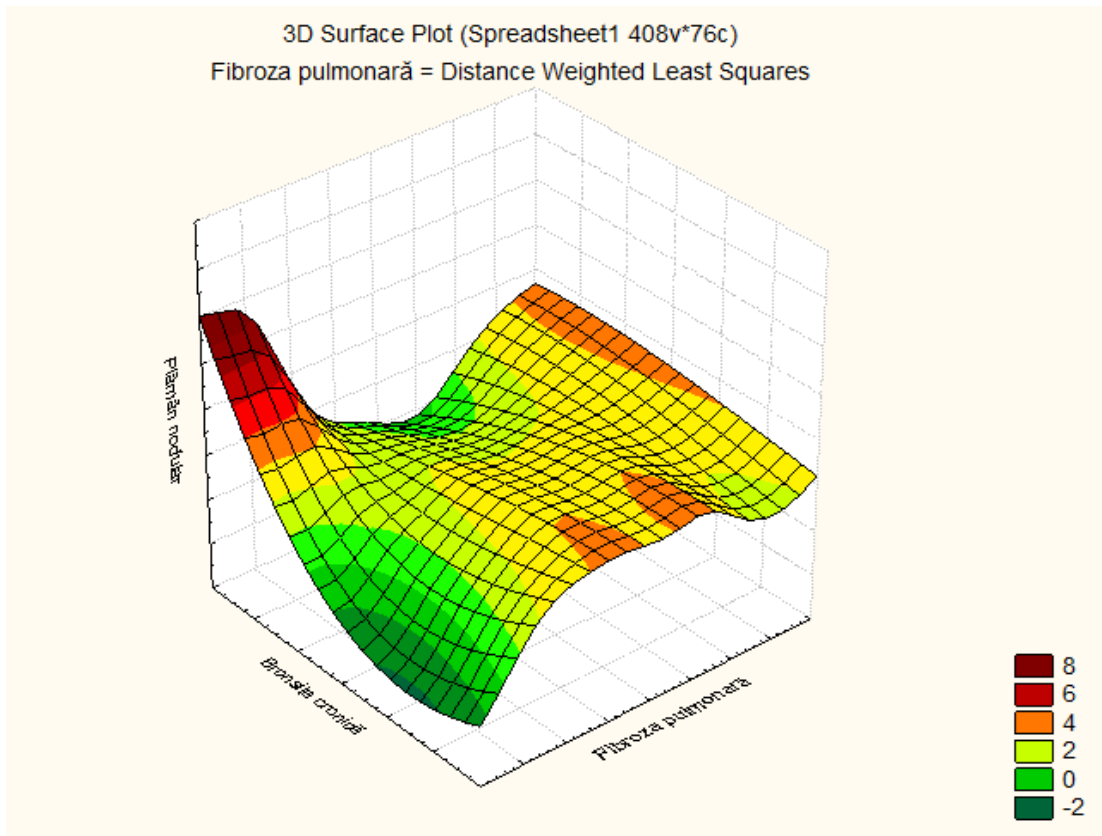


Figura 16. Interdependența patologiilor respiratorii la pacienții cu ARSN

Afectarea sistemului respirator fiind evidențiată, am intenționat s-o repartizăm în funcție de durata bolii și de vârsta pacienților. Repartizarea patologiilor pulmonare diagnosticate în funcție de durata AR este redată în Figurile 17 și 18.

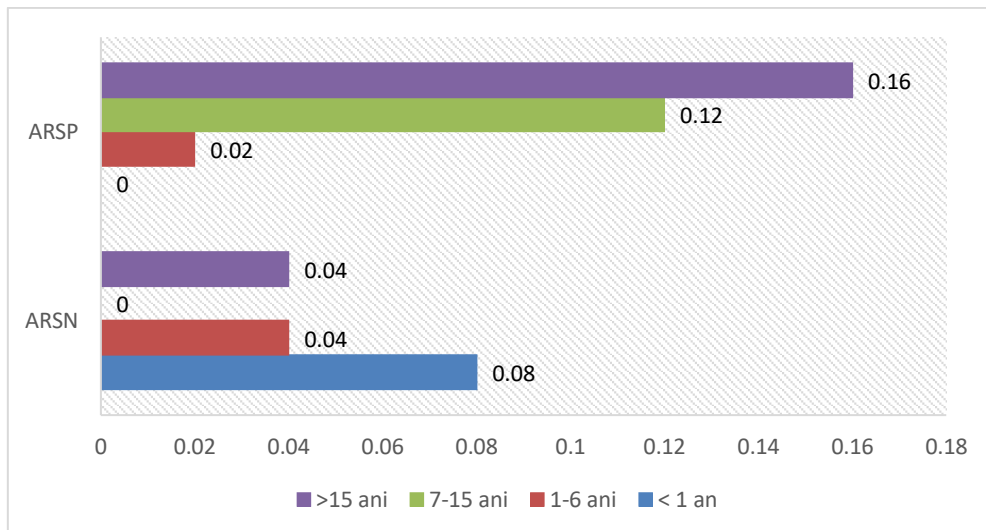


Figura 17. Incidența bronșitei cronice, raportată la durata AR pentru subiecții din ambele grupuri de studiu, %

Bronșita cronică, pentru ARSP, a înregistrat o majorare a cazurilor diagnosticate odată cu sporirea duratei de boală, pe când la ARSN, se observă o concentrare a acestui diagnostic în primul an de AR; ulterior, incidența ei nu este afectată de durata AR.

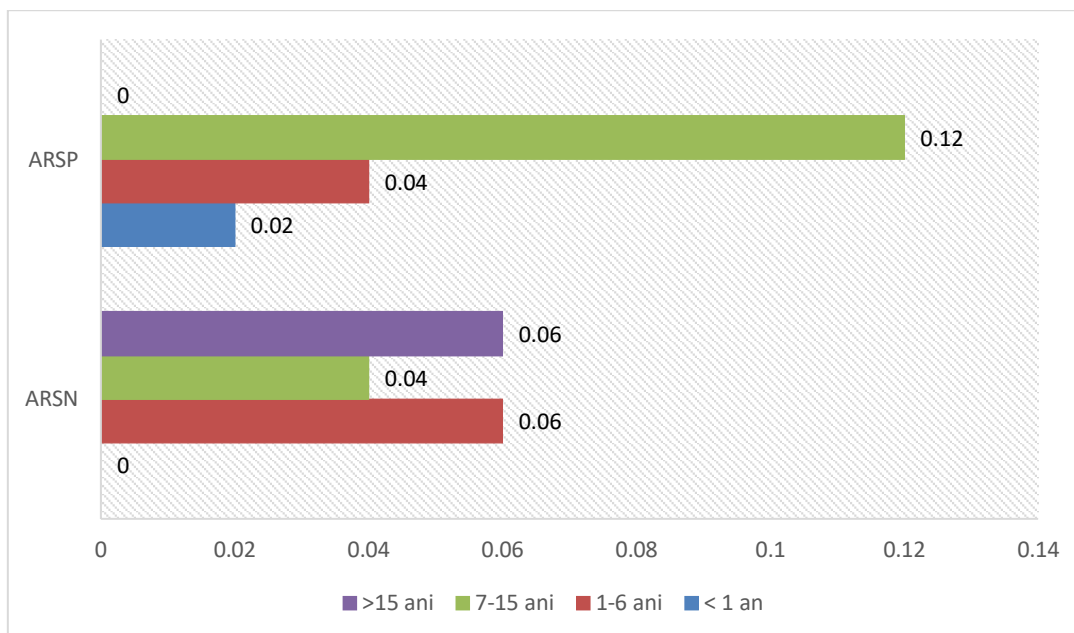


Figura 18. **Repartizarea fibrozei pulmonare în funcție de durata AR la pacienții din grupurile de studiu, %**

S-a constatat că toate cazurile de fibroză pulmonară ARSP le-au dezvoltat pe o durată a maladiei de până la 15 ani, pe când ARSN au prezentat o repartizare relativ uniformă a acestui diagnostic pentru toate grupurile de durată a patologiei de bază.

Bronșita cronică la ARSP se întâlnește la toate grupurile de vârstă cu o creștere a incidenței odată cu escaladarea în etate a pacienților, pe când la ARSN, s-a observat o asociere mai sporită a bronșitei cronice la vârste mai înaintate.

Fiind raportată la vârsta pacienților, fibroza pulmonară s-a atestat mai frecvent, pentru ambele grupuri, la vârstele mai înaintate, începând cu 40 ani, fără a indica anumite diferențe dintre AR seronegativă și seropozitivă.

#### ***Afectarea sistemului gastrointestinal și hepatic la AR seronegativă***

Disfuncții gastrointestinale și hepatice se întâlnesc la jumătate dintre pacienții cu AR [57,82,106,130]. Etiologia afectărilor sistemului gastrointestinal sunt ghidate de boala autoimună sistemică, inclusiv vasculita leucocitoclastică, dar și utilizarea substanțelor (remediile SMARD și DMARD) cu impact negativ asupra sistemului digestiv [70, 94, 118].

Așadar, 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 (Tabelul 26), dar la ARSP, ALAT a depășit nesemnificativ nivelul normal, în comparație cu ARSN.



Tabelul 26. Valorile medii ale transaminazelor hepatice și ale bilirubinei la pacienții cu AR

Transaminazele și bilirubina	ARSN n=50	ARSP n=50	ES	95%ÎÎ	p (t)
ALAT, mmol/l (M±DS)	0,44±0,059	0,508±0,074	0,0071	0,33-0,59	0,068 (1,025)
ASAT, mmol/l (M±DS)	0,391±0,042	0,398±0,032	0,052	0,29-0,41	0,074 (1,948)
Bilirubina, mmol/l (M±DS)	11,35±0,516	13,11±0,613	0,0069	9,45-14,10	0,081 (1,994)

Prin analiza incidenței valorilor crescute ale ALAT, au fost depistate la 16% ARSP și la 10% la ARSN. Incidența ASAT a fost egală la cele două grupuri, fiind determinată în 24% la ARSP, cât și la ARSN (Figura 19).

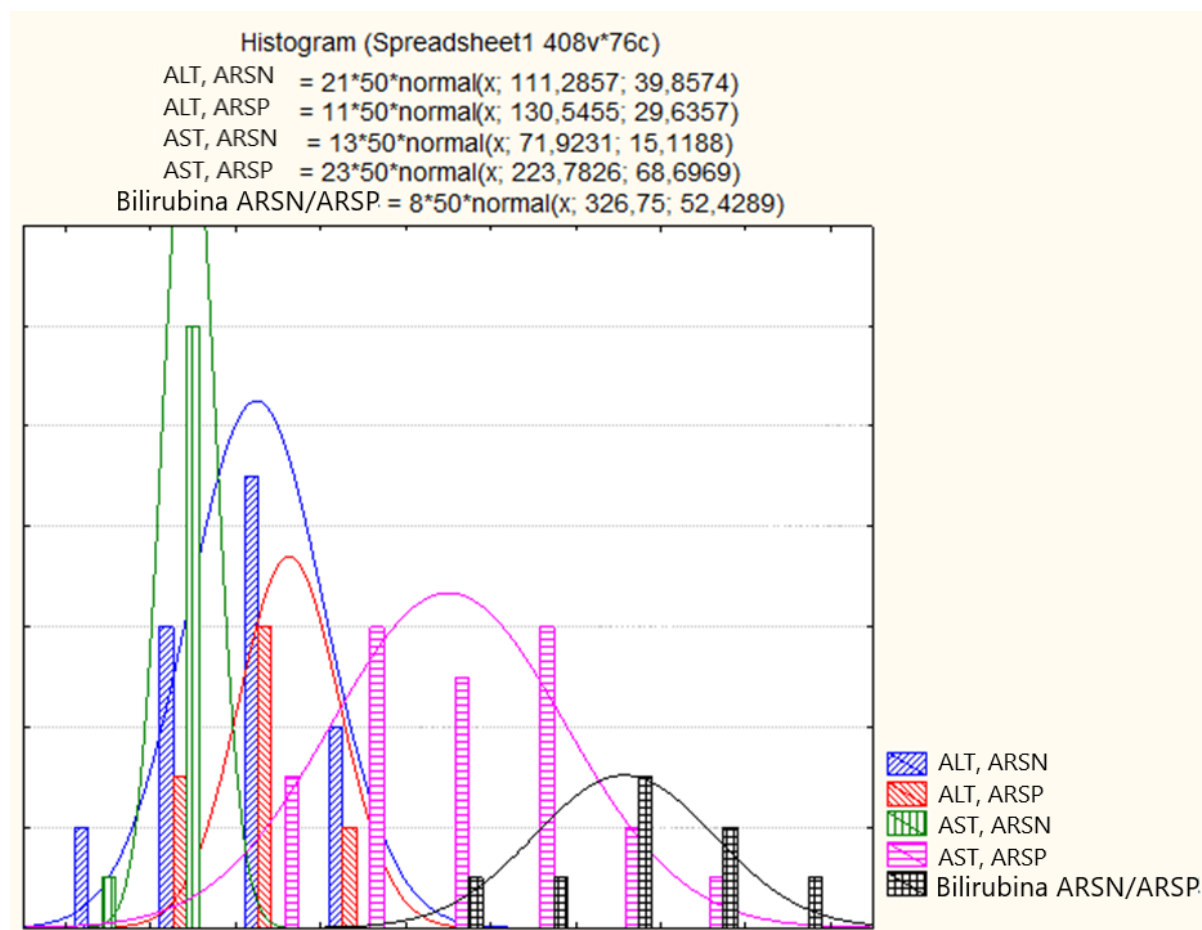


Figura 19. Repartizarea markerilor serologici ai funcției renale în grupurile studiate

În continuarea examinării clinice a aparatului digestiv, toți pacienții din lotul de studiu au urmat o examinare imagistică hepatică, prezentând următoarele rezultate redată în Tabelul 27.

Examinarea USG a demonstrat o frecvență marcată a steatozei hepatice la ARSP, cu o diferență veridic statistică față de ARSN ( $p < 0,05$ ). Trebuie să menționăm și incidența crescută a hepatitei nespecifice, fapt descris pentru ambele grupuri, dar cu o tendință mai pronunțată pentru ARSN.

**Tabelul 27. Rezultatele examinării imagistice ale ficatului și ponderea acestora la pacienții cu AR, %**

<b>Imagine ultrasonografică</b>	<b>ARSN n=50</b>	<b>ARSP n=50</b>	<b>95%ÎÎ</b>	<b>p (<math>\chi^2</math>, gl=1)</b>
Imagine normală, (%)	6,0	4,0	3,5-6,5	0,061 (1,489)
Schimbări difuze în parenchim, de la moderate la pronunțate, (%)	92,0	92,0	90,0-94,0	0,138 (1,788)
Steatoză hepatică, (%)	4,0	20,0	2,5-21,8	0,029 (1,356)
Semne de hepatită, (%)	24,0	16,0	12,0-26,0	0,056 (1,884)

Notă:  $\chi^2$  – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

Pacienții care au prezentat o simptomă digestivă mai pronunțată și, în special, cei care au o durată de boală de peste 10 ani au fost supuși examinării endoscopice. Rezultatele acestei investigații sunt redată în Tabelul 28.

**Tabelul 28. Rezultatele investigației FEGDS și ponderea lor la pacienții cu AR, %**

<b>Imagine endoscopică</b>	<b>ARSN n=50</b>	<b>ARSP n=50</b>	<b>p (<math>\chi^2</math>, gl=1)</b>	<b>95%ÎÎ</b>
Aspect normal (%)	44,0	42,0	0,24 (2,045)	41,0-45,0
Gastroduodenită (%)	20,0	20,0	1,0 (2,314)	-
Ulcer duodenal (%)	8,0	8,0	1,0 (2,348)	-
Ulcer gastric (%)	8,0	18,0	0,021 (1,234)	7,0-18,0

Notă:  $\chi^2$  – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

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 (Figura 21). Aceste observații sunt expuse și de alți autori, care au menționat, la pacienții cu AR, incidența crescută a ulcerului gastric, determinat, în majoritatea sa, de consumul prelungit de AINS.

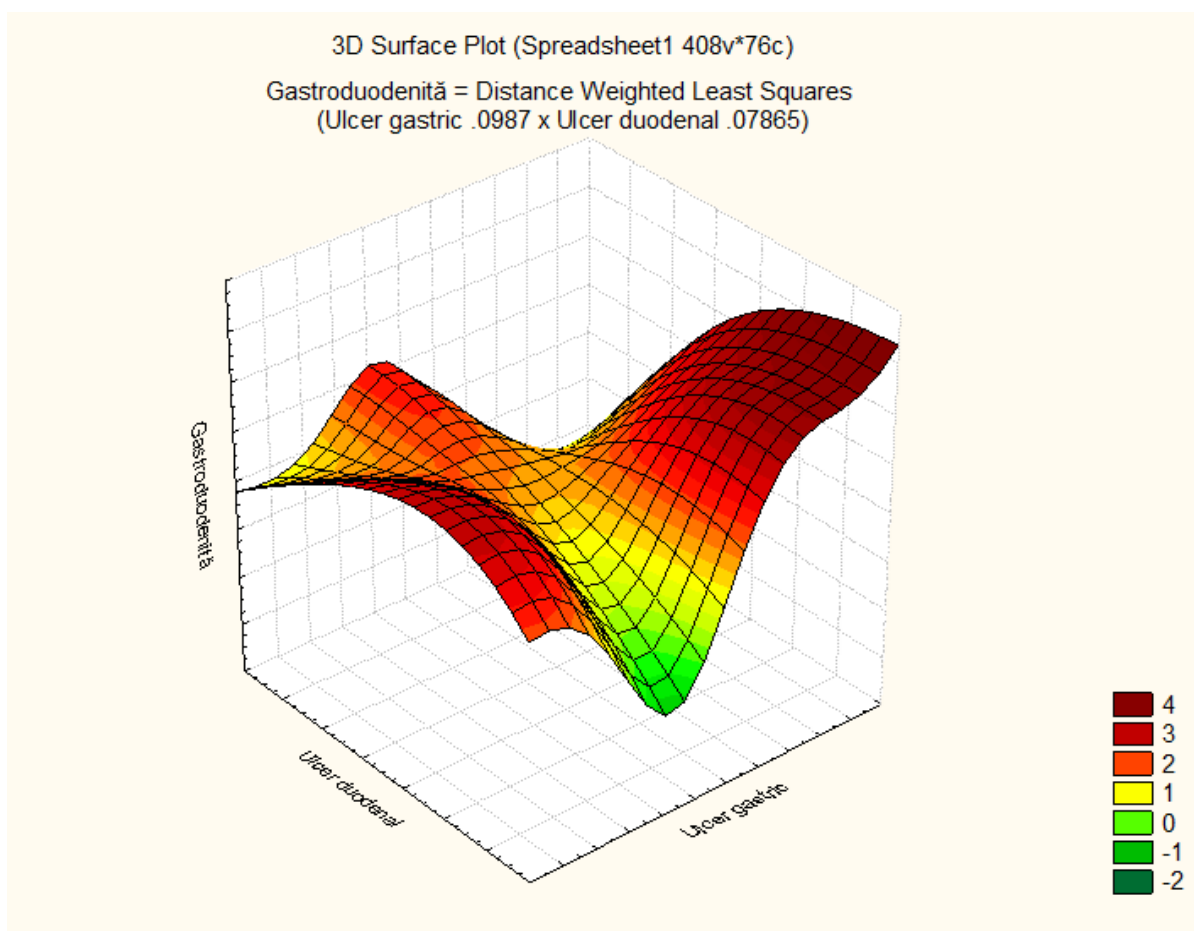


Figura 20. **Interrelația dintre patologia mucoasei tractului gastrointestinal la pacienții cu ARSN**

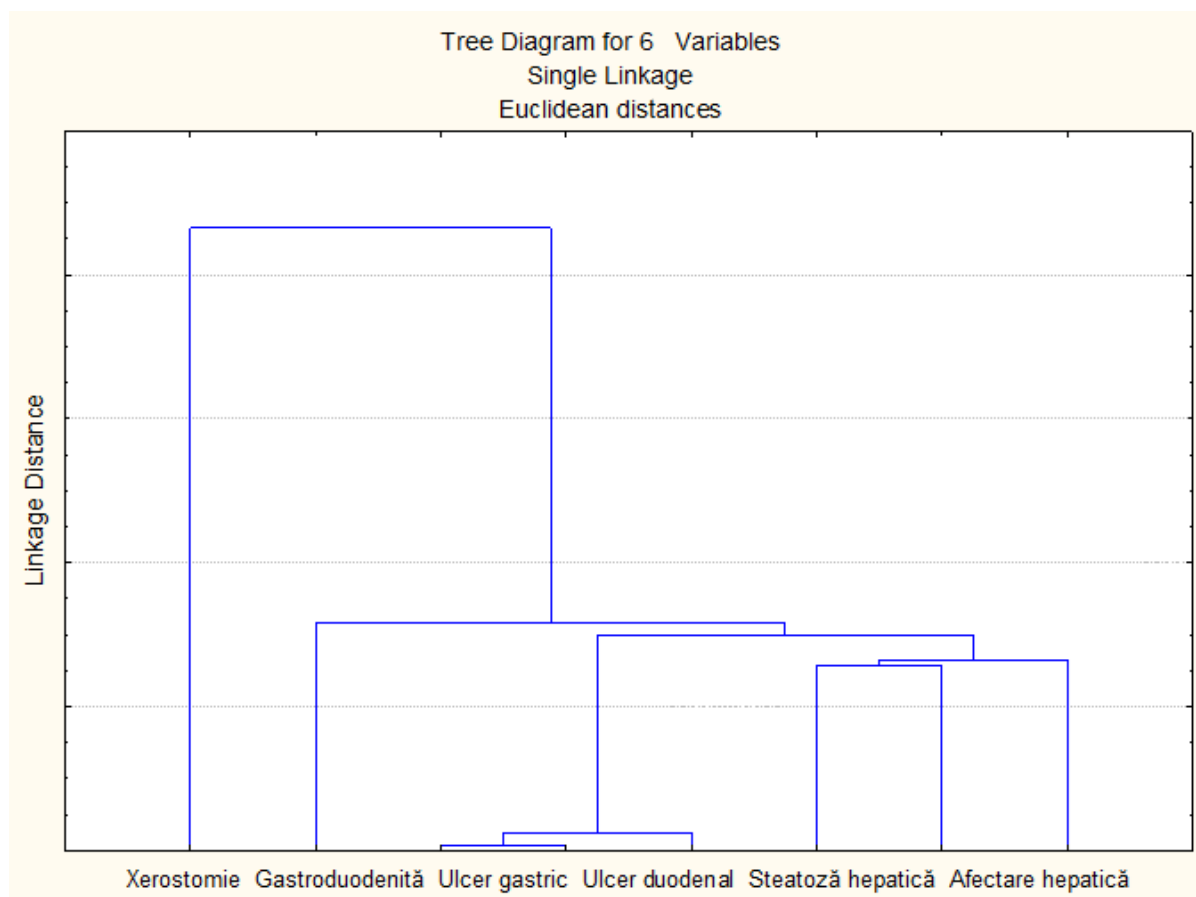
Astfel, sumând datele examinării clinice și ale celei paraclinice, vizând sistemul digestiv la pacienții din cele două grupuri, am evidențiat un șir de suferințe gastro-intestinale și hepatice asociate AR, prezentate în Tabelul 29.

În concluzie, patologia digestivă, determinată la pacienții din studiul nostru și raportată la cele două grupuri conform statutului serologic, se prezintă în felul următor: ARSP dețin întâietatea, confirmată statistic pentru ulcer gastric  $p < 0,05$  și pentru steatoză hepatică  $p < 0,05$ . Pentru pacienții cu ARSP, este mai puțin caracteristică xerostomia, veridicitatea statistică fiind prezentă  $p < 0,05$ . Gastroduodenita și afectarea hepatică sunt comune, în mod practic omogen, pentru ambele grupuri studiate.

**Tabelul 29. Incidența afecțiunilor gastrointestinale și hepatice, asociate AR în dependență de seropozitivitate, %**

Afecțiunile digestive	ARSN, % n=50	ARSP, % n=50	95%ÎÎ	p ( $\chi^2$ , gl=1)
Xerostomie (%)	38,0	16,0	14,0-38,0	0,0189 (1,025)
Gastroduodenită (%)	20,0	20,0	-	0,1 (2,315)
Ulcer gastric (%)	8,0	18,0	7,0-18,0	0,022 (2,671)
Ulcer duodenal (%)	8,0	8,0	-	0,1 (1,234)
Steatoză hepatică (%)	4,0	20,0	2,0-21,0	0,016 (1,567)
Afectare hepatică (%)	24,0	16,0	14,0-25,0	0,091 (1,033)

Notă:  $\chi^2$  – coeficient de contingență; gl – grad de libertate



**Figura 21. Legăturile clinico-patogenetice ale modificărilor sistemului digestiv**

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

(Figura 21). 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.

#### **Examinarea afecțiunilor renale în AR**

Cum a fost declarat anterior, pacienților cercetați li s-a efectuat examenul paraclinic și de laborator pentru aprecierea stării morfofuncționale renale.

Analiza generală a urinei cu proteinuria nictemerală a indicat proteinurie izolată și hematurie. La 14% din ARSP, au fost depistați cilindri hialini și, doar la 4% dintre ARSN, au fost evidențiate aceste manifestări în sumarul urinei. Bacteriuria a fost evidențiată la 42% dintre ARSP și la 52% dintre ARSN (dintre care 1/5 au prezentat bacteriurie severă).

Dintre toți pacienții examinați de noi, ARSP s-au prezentat cu diagnosticul de amiloidoză renală, stabilit deja, prin histologia nefrobiopsatului, investigație efectuată în străinătate; astfel, noi am extras rezultatele din fișa de ambulatoriu. Ambele paciente se aflau într-un grad avansat de insuficiență renală cronică și aveau o durată de boală de peste 15 ani. Valorile medii ale proteinuriei nictemerale indică cifre mai mari, cu veridicitate statistică, la ARSP comparativ cu cele atestate la ARSN de  $p < 0,01$ ; aceasta se explică prin cele două cazuri de proteinurie masivă la pacienții cu ARSP, cu amiloidoză renală.

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**

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

Notă:  $\chi^2$  – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

Examinarea ultrasonografică a pus în evidență următoarele manifestări: dilatarea sistemului calice – bazinet, 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).

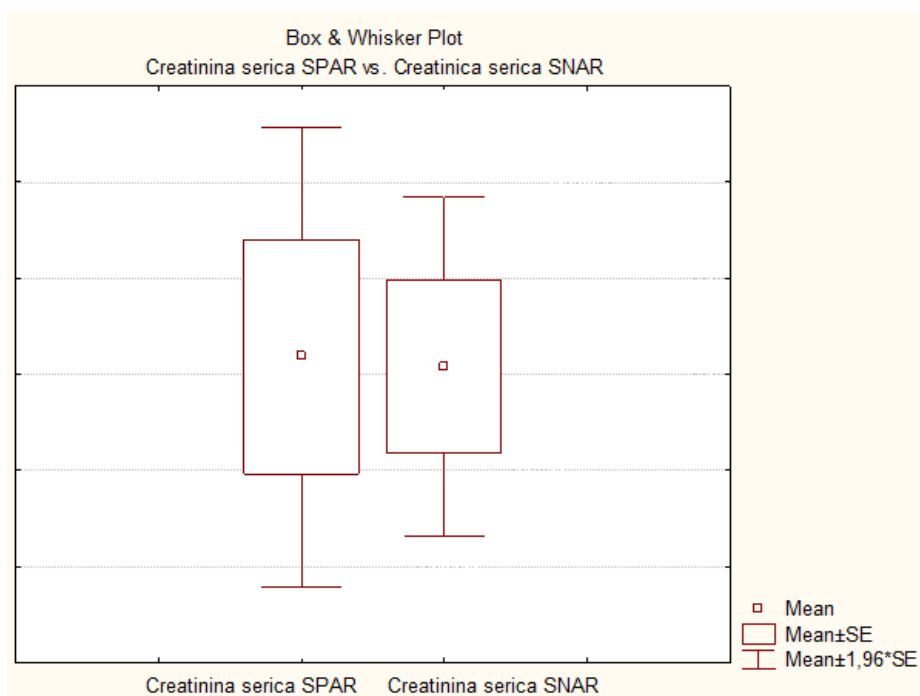


Figura 22. Repartizarea valorilor creatininei serice la pacienții grupurilor studiate

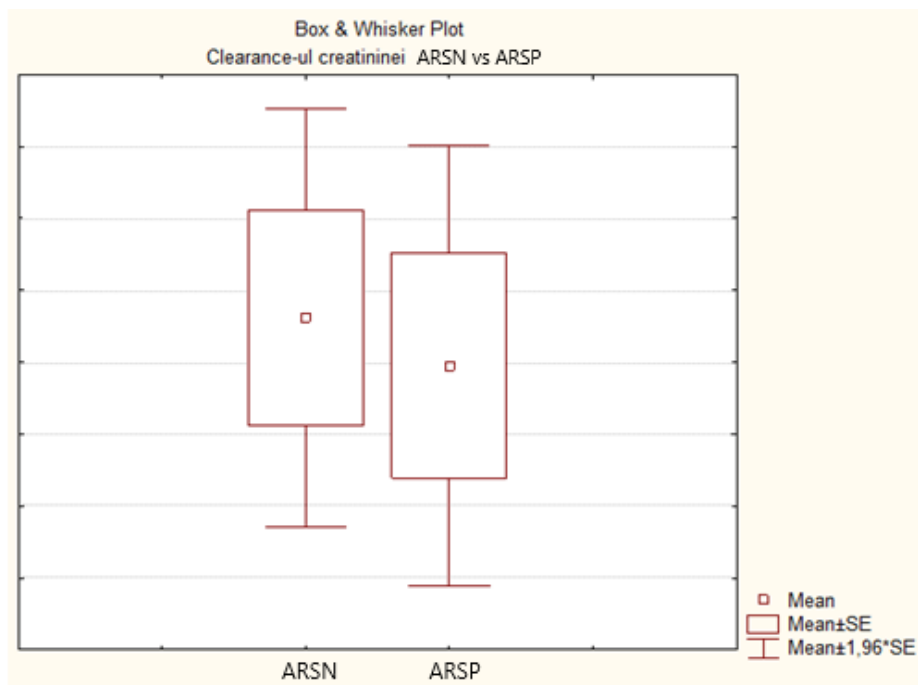


Figura 23. Clearance-ul creatininei la pacienții cu ARSN și ARSP

În concluzie, putem sublinia că pacienții cu AR prezintă o asocierie 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.

Raportarea cazurilor de pielonefrită cronică, diagnosticată în rândul pacienților cu AR, la durata bolii și la vârsta pacienților, este redată în Figurile 24 și 25.

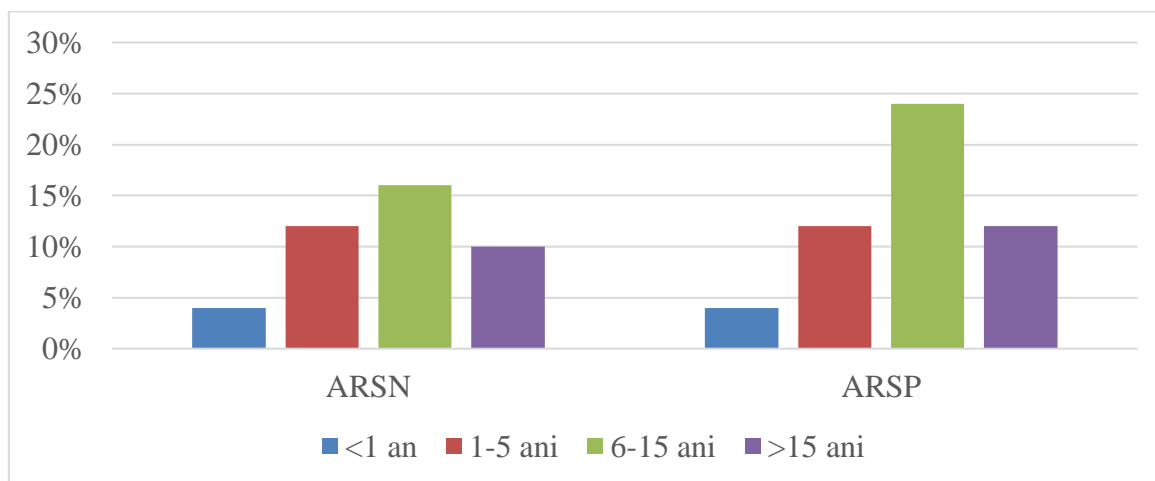


Figura 24. **Repartizarea cazurilor de pielonefrită cronică, diagnosticate la pacienții cu AR în funcție de serologie și de durata AR, %**

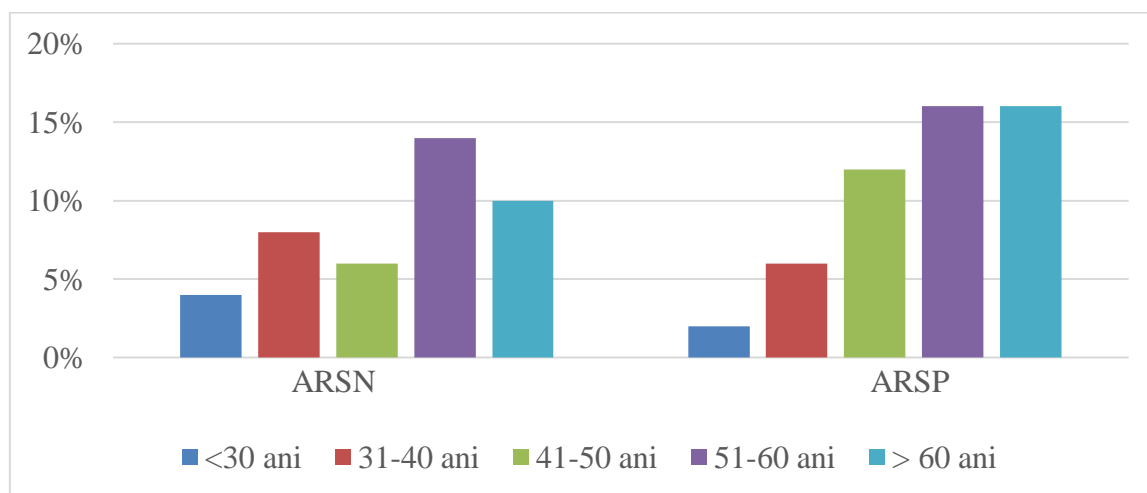


Figura 25. **Repartizarea cazurilor de pielonefrită cronică la pacienții cu AR în funcție de serologie și de vârstă, %**

Cazurile de pielonefrită cronică, diagnosticată la pacienții cu AR, au indicat o aglomerare procentuală în primii 15 ani de boală și la pacienții cu vârste mai înaintate, fără diferențe statistice dintre cele două grupuri.

Afectarea renală severă din cadrul AR, prin amiloidoza renală, având o incidență de 2,0% în studiu nostru și aparținând în exclusivitate ARSP, corespunde cu datele prezentate în literatura de specialitate [29, 53, 81].

#### 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 <sup>12</sup> /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 <sup>9</sup> /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

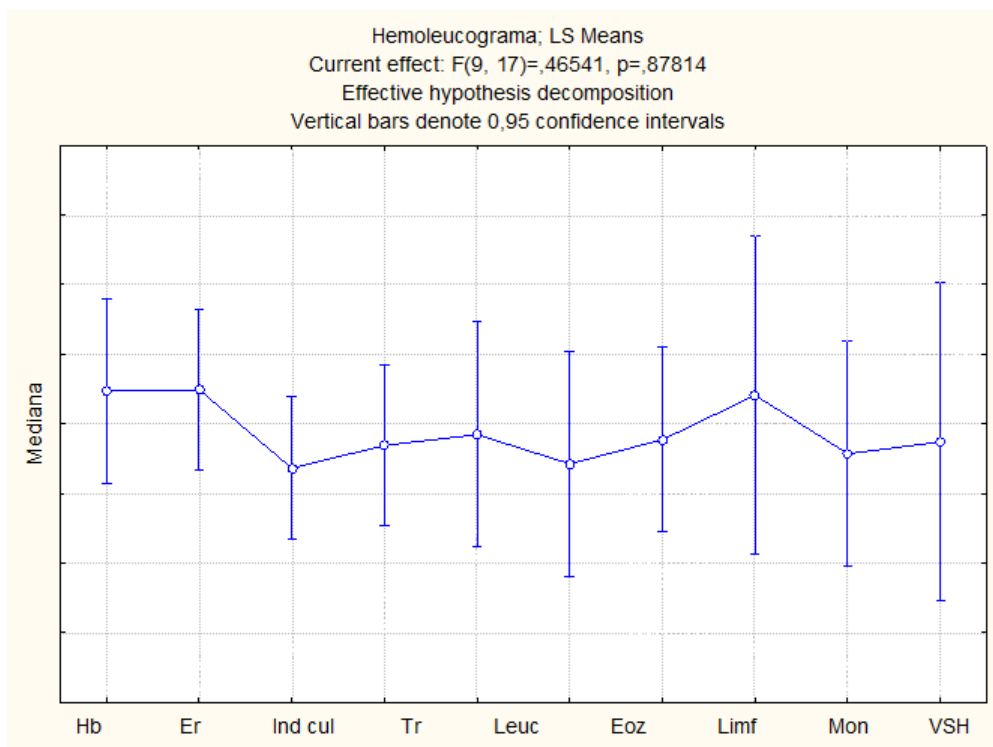


Figura 26. Interrelațiile valorilor hemoleucogramei la pacienții cu ARSN



În baza rezultatelor obținute la examinarea de laborator a sângelui periferic, la pacienții cu AR, au fost evidențiate câteva simptome hematologice, prezentate în Figura 26 și Tabelul 32:

Tabelul 32. Ponderele simptomelor hematologice la grupul I și grupul II de studiu, %

Simptome hematologice	ARSN n=50	ARSP n=50	p (95%ÎÎ)	$\chi^2$ , gl=1
Anemie (%)	9	14	0.0143 (98.0-109.0)	1,254
Leucopenie (%)	0	6	0.0024 (3.97-4.01)	1,345
Eozinofilie (%)	0	4	0.037 (4.9-5.41)	2,018
Limfopenie (%)	6	7	0.071 (13.8-14.5)	2,314
Trombocitoză (%)	4	2	0.054 (400.0-419.1)	2,781

Notă:  $\chi^2$  – coeficient de contingență; gl – grad de libertate

Așadar, dintre toate formele clinice de afectare hematologică în AR, anemia este cea mai ponderală, cu o incidență de peste 50% [63, 88, 115], ceea ce s-a observat și la grupul nostru de studiu, 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) ( $p < 0.05$ ). Pe de altă parte, eozinofilia fiind o expresie rară la pacienți examinați, datele literaturii nu stipulează cert mecanismul ei de dezvoltare (se presupune că CIC manifestă un chemotactism pentru eozinofile) [14, 36, 59]. Limfopenia fiind frecvent depistată prin dereglările hematologice la pacienții cu AR, s-a determinat și la bolnavii din studiul nostru, având la bază un mecanism necunoscut (în ARSP, s-a prezentat o frecvență crescută, dar fără diferențe statistic semnificative). Așadar, rezultatele studiului sângelui periferic la pacienții cu ARSP și ARSN sunt redată în Figura 27.

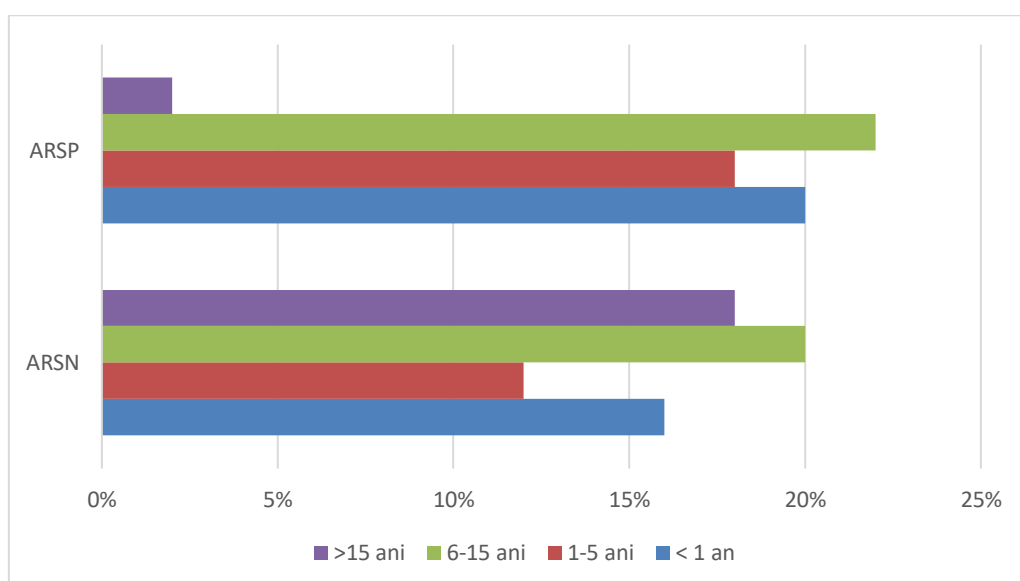


Figura 27. Repartizarea cazurilor de anemie în funcție de serologia pacienților și de durata AR, %

Anemia a fost repartizată omogen în perioadele evolutive ale bolii. În Figura 28, este redată repartizarea cazurilor de anemii diagnosticate la pacienții cu AR în funcție de serologia acestor pacienți și de vârsta lor.

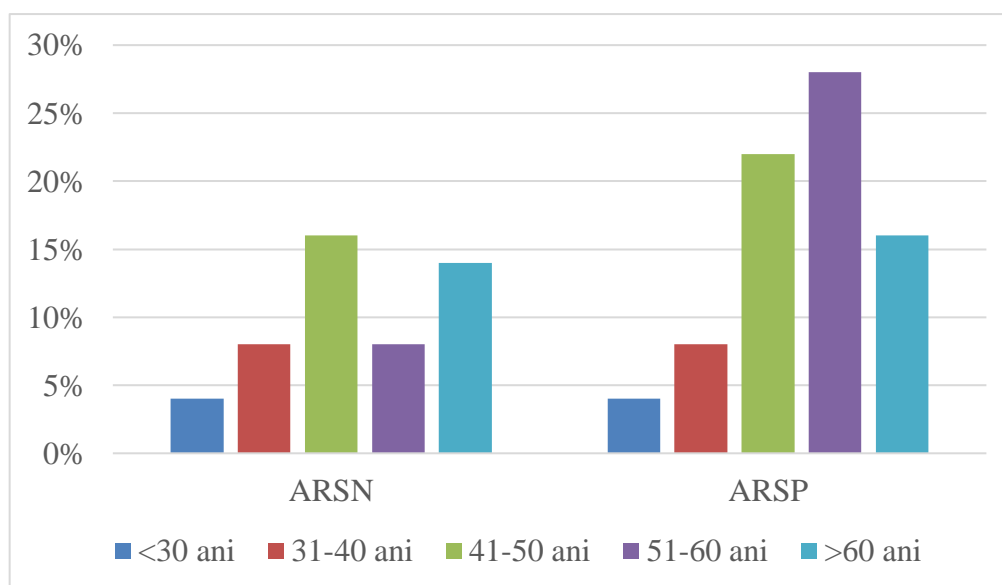


Figura 28. Repartizarea cazurilor de anemie în funcție de serologie și de vârsta pacienților cu AR, %

Cazurile de anemie, fiind raportate la grupuri de vârstă a pacienților cu AR, au prezentat o concentrație mai sporită în ultimele grupuri de vârstă, atât la ARSP, cât și la ARSN. Aceasta se poate explica prin scăderea funcțiilor plastice ale măduvei osoase odată cu vârsta, care agravează vizibil tabloul hematologic la pacienții din grupurile de vârstă mai înaintată.

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.

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

Artrita reumatoidă, o maladie imunoinflamatorie cronică, persistentă, cu o patogenie autoimună și etiologie necunoscută, se caracterizează prin evoluție articulară cronică distructivă și deformantă, cu incapacitatea funcțională severă, și lezează calitatea vieții [4, 29, 53, 81, 110]. AR prezintă o serioasă problemă socială și medicală, determinată de afectarea severă a persoanelor de vârstă tânără [22, 43, 97, 99, 147].

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.

Realizarea studiului nostru a fost efectuată în baza obiectivelor pe care ni le-am propus:

- Aprecierea factorilor declanșatori, asociați artritei reumatoide seronegative.
- Evaluarea comparativă a particularităților sindromului articular la ARSN și ARSP la debut și în stadiul manifest al maladiei.
- Delimitarea particularităților afectării extraarticulare în evoluția artritei reumatoide seronegative și seropozitive.
- Studiarea profilului inflamator la ARSN și corelarea acestuia cu datele clinice, biochimice, imunologice și radiologice a patologiei.
- Analiza comparativă a calității vieții și a prognosticului la pacienții cu ARSN.

Studiul nostru, având în vizor analiza comparativă a particularităților clinice și paraclinice ale AR la cele două grupuri serologice, a fost realizat pe un lot de 100 de pacienți, divizați în două grupuri, cu număr egal de subiecți, 50 pacienți lotul I – ARSN și 50 pacienți lotul II - ARSP. Persoanele vizate în studiu au fost examinate conform unui program de cercetare clinică amplă, realizată, în majoritatea sa, în baza secțiilor de profil reumatologic (artrologie și reumatologie) a IMSP SCR „Timofei Moșneaga” și a secției de reumatologie a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” din mun. Chișinău, Disciplina de reumatologie și nefrologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, în perioada anilor 2015-2019.

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. Această constatare se află în conformitate cu literatura de specialitate, care arată că, în cohortele europene de artrită precoce, pacienții seropozitivi sunt mai predispuși a îndeplini criteriile la începutul procesului inflamator [17,41,68,95]. 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.

Lucrările anterioare au arătat dovezi pentru o fereastră de oportunitate, în timpul căreia inițierea tratamentului este benefică pentru rezultatele pe termen lung [7, 32, 68, 123]. Această fereastră a fost estimată să cuprindă primele 12-20 săptămâni de simptome [14, 61, 118, 133]. Într-o cohortă de artrită precoce din Regatul Unit, a fost raportată întârzierea de la evaluarea de specialitate până la începerea tratamentului cu DMARD, și-a atribuită incertitudinii diagnostice și unei probabilități mai mari de diagnosticare a artritei nediferențiate la pacienții seronegativi [43, 72, 81, 115]. Constatările noastre, că pacienții seronegativi au avut nevoie de  $\geq 12$  și  $\geq 16$  săptămâni, pentru a îndeplini criteriile din 1987 și 2010 după prima sinovită decât cei seropozitivi, și că timpul median pentru un diagnostic clinic de AR a fost de peste 26 de săptămâni de la prima sinovită pentru pacienții seronegativi, sugerează că o întârziere clinic semnificativă pentru îndeplinirea criteriilor de clasificare poate apărea mai frecvent în acest grup. În rândul pacienților seropozitivi, un procent mai mare de pacienți monopozitivi îndeplinește criteriile din 2010  $\geq 12$  și  $\geq 16$  săptămâni de la prima tumefiere a articulațiilor, sugerând o întârziere mai mare în acest grup în comparație cu pacienții dublu pozitivi; cu toate acestea, constatarea nu a atins semnificația statistică. Acest rezultat este în concordanță cu datele literaturii [45, 97, 110] care au arătat o probabilitate mai mare pentru pacienții dublu pozitivi, care îndeplinesc criteriile de clasificare la începutul procesului de boală.

În studiul nostru, întârzierea mediană la 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 nu 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. Metotrexatul a fost utilizat ca prim DMARD într-un procent mai mic de pacienți cu ARSN, în pofida îndeplinirii criteriilor de clasificare, deși această diferență nu a fost semnificativă. Timpul de la prima tumefiere a articulațiilor până la prima vizită la reumatolog nu a fost diferit între grupuri, sugerând că accesibilitatea consultului reumatologic nu contribuie la întârzierea acestei populații.

Datele sunt neomogene în ceea ce privește activitatea bolii la momentul diagnosticului, atunci când se compară pacienții cu AR seronegativi și seropozitivi, deși datele recente sugerează o mai mare amploare a bolii la pacienții seronegativi, în ciuda timpului similar de la debutul simptomelor [39, 98, 123]. Acest lucru poate fi o consecință a ponderii mai puternice a criteriilor din 2010 a autoanticorpilor decât alte criterii. 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. Acest lucru este în contrast cu datele de la *Canadian Early Arthritis Cohort* (CATCH), în care subiecții seronegativi cu artrită precoce au scoruri mai mari ale DAS28 și o prevalență a bolii erozive radiografice, în plus față de o medie mai mare de tumefiere, în ciuda duratei mai scurte a bolii de la debutul simptomelor [28, 53, 104, 130].

Cercetările anterioare sugerează că pacienții seronegativi răspund mai bine la terapie și sunt mai puțin susceptibili să dezvolte noi boli distructive ale articulațiilor la doi ani [41, 65, 89, 113]. Pacienții seronegativi în *Canadian Early Arthritis Cohort* (CATCH) au avut o ameliorare mai mare în scorurile de activitate a bolii decât pacienții seropozitivi pe intervalul de urmărire [34, 58, 82, 105]. Constatările noastre diferă prin faptul că pacienții seronegativi au avut scoruri de bază similare de boală pe tot parcursul intervalului de urmărire, după cum indică NAT, NAD, DAS28 [71, 96, 119, 147], durere și scoruri HAQ; totuși au fost mai puțin susceptibili de a obține remisiune, atunci când a fost utilizată definiția de remisiune. Acest lucru este în contrast cu cohorta canadiană, în care statutul de autoanticorp nu a avut un impact semnificativ asupra realizării remisiunii, deși remisia a fost definită diferit (ca DAS28 <2.6) și intervalul de urmărire mai scurt [47, 66, 84, 103, 161]. Rezultatele actuale sugerează că scorul global al pacientului, o reflectare a impactului bolii asupra pacientului, este componenta remisiunii afectate negativ mai mult în grupul seronegativ din populația noastră. A fost propusă o „țintă dublă” pentru terapia în AR, sugerând că, în activitatea bolii, așa cum este indicată de NAT, NAD, reactanții de fază acută pot fi abordați separat de impactul bolii asupra pacientului [19, 48, 97]. Probabilitatea mai mică de a obține remisiune în timpul intervalului de urmărire în această cohortă, deși cu măsuri comparabile de

activitate a bolii (NAT, NAD, PCR) în timp, sugerează că întârzierea clasificării, a diagnosticului clinic și/sau a inițierii tratamentului, observată la pacienții seronegativi, poate afecta impactul asupra bolii, în ciuda lipsei unei diferențe evidente în implicarea articulațiilor sau a markerilor inflamatori în timp. Sunt necesare eforturi suplimentare, pentru a determina dacă diagnosticarea și tratamentul anterior la pacienții cu ARSN ar reduce impactul persistent al bolii. În plus, realizarea de aproape-proximă remisiune [139, 160, 178, 183, 189] nu a fost examinată în acest studiu și ar fi un subiect interesant de pentru cercetări viitoare.

Posibilitățile de diagnostic diferențial al artritei seronegative sunt extinse. Grupul de SpA cuprinde o serie de boli reumatice strâns legate, inclusiv APs, nr-axSpA, SA, artrita reactiva și SpA nediferențiate. Prezentarea clinică este heterogenă și poate include dureri inflamatorii de spate, oligoartrita predominantă a membrelor inferioare, dactilita, entezita și manifestări extraarticulare, cum ar fi uveita, psoriazisul și BII [16, 70, 93, 115]. Grupul de SpA este unul dintre diagnosticele diferențiale pentru ARSN precoce [12, 40, 72]. 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.

Rolul imagisticii în general și în diagnosticul, gestionarea și evaluarea pacienților cu artrită inflamatorie a crescut important [26, 48, 79, 123]. Precizia diagnosticării este îmbunătățită cu utilizarea imagisticii USG. De exemplu, utilizarea USG a devenit un mijloc de diagnostic promițător și ușor de utilizat, pentru a detecta sinovita pentru reumatologi [47, 54, 96, 136]. Cu ajutorul modalităților imagistice, cum ar fi radiografiile, USG și, în special, cu RMN, reumatologii sunt acum în forță să facă diagnostic diferențial mai precis într-o fază anterioară a bolii [67, 83, 122, 139]. De fapt, combinația dintre o interpretare expertă a constatărilor RMN și USG, împreună cu raționamentul constatărilor clinice ale unui reumatolog cu experiență, îmbunătățește foarte mult detectarea manifestărilor periferice (cum ar fi entezita) și, prin urmare, diagnosticarea ARSN și a spondiloartritelor [34, 47, 53, 99].

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, maxim 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, care au prezentat un procent important de implicare a articulațiilor mici ale mâinilor de la debut 52% susținut de  $p < 0,01$ , fiind urmate de articulațiile radiocarpiene, cu o diferență la fel susținută statistic  $p < 0,05$ . Caracterul simetric al atingerilor articulare la debut este o caracteristică predominantă la ARSP. Drept urmare a

acestor repartizări topografice ale sindromului articular în cadrul AR, ARSN, mult mai frecvente sunt victimele erorilor diagnostice și, astfel, îngustările marcate ale ferestrei terapeutice eficiente.

Tabloul manifest, care se dezvoltă ulterior la pacienții cu AR, a prezentat unul dintre obiectivele principale ale evaluărilor din cadrul studiului nostru. În scopul evidențierii particularităților sindromului articular la ARSN și la ARSP, s-au efectuat examinări clinice și paraclinice ample, susținute de calcularea indicilor articulari și funcționali, iar datele obținute au fost ulterior confruntate la cele două grupuri de studiu. 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 radiocarpiene, 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 semnificativă față de afectarea acestor articulații la ARSN  $p < 0,01$ ; sinovitele articulare din cadrul acutizărilor procesului reumatoid își găsesc sediul anume în aceste articulații.

Evaluarea radiologică a articulațiilor mici ale mâinilor și plantelor a fost efectuată la toți pacienții din lotul de studiu, având, drept scop final, evidențierea atingerilor articulare precoce și ale celor avansate și, totodată, determinarea stadiului radiologic după O. Steinbrocker [48, 94, 105]. Astfel, dacă am compara stadiile 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 constituie prototipul ARSP, acestea având ponderea mai mare.

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. Rezultatele obținute sunt statistic manifeste la compararea dintre grupuri. 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  $p < 0,01$ .

Odată ce distrucțiile articulare, produse în cadrul sinovialei reumatoide, sunt rezultatul direct al proceselor inflamației, induse pe cale imună de la nivelul sinovialei articulare, am evaluat paralel indicatorii fazei acute a inflamației, cu scopul suprapunerii ulterioare a datelor obținute cu stadiul radiologic și cu valorile indicilor articulari determinați. Astfel, odată ce examinarea pacienților a avut loc în perioada spitalizării acestora, din motivul acutizării procesului de bază, 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.

În finalul examinării sindromului articular, a fost evaluat indicele funcțional Lee și calitatea vieții pacienților, atestată în baza unui chestionar validat HAQ. Calcularea acestor indici la ARSN și la ARSP, la fel, s-a prezentat cu diferențe statistic concludente dintre grupuri. 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. Totodată, nu trebuie de ignorat faptul că anume implicarea ARSN în câmpul muncii, cu o solicitare fizică permanentă determină o evoluție benignă a procesului reumatoid, în special al celui articular, menținând funcționalitatea motorie la un nivel mai favorabil decât cea a ARSP.

Identificarea factorilor, pentru a prezice rezultatul clinic, ar putea fi crucială în luarea deciziilor pentru gestionarea pacienților cu ARSN, deoarece acestea sunt strâns legate de funcția motorie și calitatea vieții. 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.



Evoluția clinică și rezultatul ARSN s-au dovedit a fi contradictorii în studiile anterioare. ARSN a fost considerat ca o formă ușoară a bolii, cu mai puține daune radiografice [20, 44, 68, 92]. În special, studiile participanților clasificați cu AR, corespunzător criteriilor ACR din 1987, au indicat că pacienții cu ARSN au prezentat leziuni radiografice mai puțin severe în comparație cu cei cu ARSP [23, 47, 71], iar activitatea inflamatorie la pacienții seropozitivi a fost mai mare decât cea la pacienții seronegativi [4, 30, 57]. Cu toate acestea, studii recente ale pacienților cu AR, care îndeplinesc criteriile ACR/EULAR din 2010, au demonstrat că activitatea bolii la momentul diagnosticării este mai mare la pacienții seronegativi, deoarece criteriile din 2010 pun un accent puternic pe statutul serologic [61, 86, 110, 133]. Studiul ARCTICA, care a inclus pacienții cu AR, diagnosticați în conformitate cu criteriile ACR/EULAR 2010, a stabilit că afectările radiografice, scorurile de activitate a bolii și rata de remisiune au fost similare între pacienții cu artrită reumatoidă seronegativă și seropozitivă [44, 72, 93, 114]. În plus, răspunsul la tratament a fost mai lent la pacienții cu ARSN decât la cei seropozitivi, deși toți pacienții au primit un management similar. Aceste rezultate sugerează că ARSN ar putea fi o boală mai gravă decât se știe în prezent.

Incidența leziunilor radiografice la pacienții cu ARSN în studiul curent este de 38%, ceea ce este similar cu alte studii [28, 52, 129]. 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 calitatea vieții. Cu toate acestea, studiile care evaluează în mod specific factorii de risc pentru progresia radiografică în ARSN sunt foarte rare. Analiza subgrupului într-un studiu prospectiv din cohorta *Etude et Suivi des POLyarthrites Indifférenciées Récentes Récentes* (ESPOIR) a descris că prezența eroziunii la articulația afectată de progresia radiografică, definită cu cel puțin 5 puncte van der Heijde a modificat scorul Sharp total (mTSS) la 1 an la pacienții cu ARSN precoce (OR = 5,42 [95% CI 1,14-25,7],  $p = 0,03$ ) [1, 31, 59, 91]. Acest rezultat este în conformitate cu studiul nostru în sensul că eroziunea articulară la diagnosticarea ARSN a fost un predictor semnificativ al progresiei radiografice într-o perspectivă pe termen lung. În plus, studiul nostru a confirmat că scorul radiologic la diagnostic se referă, de asemenea, în mod semnificativ, la progresia radiografică pentru 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.

Deși unii factori care indică o activitate moderată până la evoluarea bolii în conformitate cu scorurile combinate, cum ar fi numărul mare de articulații tumefiate [7, 34, 57, 79, 112] sau nivelul

ridicat al reactanților fază acută [19, 43, 65, 87], au fost bine cunoscuți ca fiind asociați cu rezultate prognostice nefavorabile la pacienții cu AR, sunt rare studiile care analizează, în mod specific, rolul acestor factori pentru progresia radiografică la pacienții cu artrită reumatoidă seronegativă. În mai multe studii privind ARSN, numărul de articulații inflamate sau nivelul reactanților de fază acută la nivelul de referință nu au arătat semnificația statistică pentru scorurile privind rezultatele clinice. 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.

De rând cu manifestările articulare, un alt obiectiv al studiului a fost delimitarea particularităților manifestărilor extraarticulare, care, deopotrivă cu dizabilitățile motorii, sunt parte componentă a tabloului clinic al AR și, uneori, nu mai puțin importante prin gradul de morbiditate, pe care îl determină, iar acele severe, cu evoluție fatală, sunt incriminate direct drept cauză a mortalității sporite a pacienților cu AR [24, 72, 96, 119].

Pentru evidențierea afectărilor respiratorii din cadrul AR, de rând cu examinarea obiectivă, am apelat la metodele radiologice și la cele funcționale de evaluare a sistemului respirator. Rezultatele *screening*-ului imagistic, efectuat la pacienții din ambele loturi, 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. Totodată, pacienții din lotul de studiu au fost examinați funcțional prin spirometrie, pentru a evidenția prezența disfuncțiilor ventilației externe, caracteristice pacienților cu diagnosticul de AR. Determinarea unei disfuncții a ventilației externe de tip restrictiv a fost una frecvent identificată printre pacienții implicați în studiu. 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. 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 caracteristice.

Evaluarea sistemului digestiv a implicat la fel examinări paraclinice, precum USG abdominală, FEGDS și probele de laborator pentru transaminazele hepatice. Din totalul

manifestărilor gastrointestinale, s-au 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 mai 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 certe patologii hepatice. Aceasta a fost înregistrată la 16% dintre ARSP și la 24% dintre ARSN. Putem constata că pacienții care suferă de AR au un risc sporit de afectare a sistemului digestiv, care are drept cauză atât procesele inflamației sistemice, cât și nu mai puțin importanta acțiune agresivă a tratamentului antireumatoid. 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.

Un alt sistem, care se include în tabloul manifestărilor extraarticulare ale pacienților cu AR, este cel renal. Afectarea renală nu este una specifică în cadrul AR, dar, odată apărută, precipită evoluția bolii, totodată, limitând sever alternativele terapeutice. Examinarea sistemului renal a inclus sumarul urinei, urocultura, probele funcționale renale, proteinuria nictemerală și examinarea ecoscopică renală.

În scopul evidențierii funcției renale, au fost efectuate probele funcționale renale; valorile medii ale acestora nu au arătat diferențe statistic veridice dintre grupuri.

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: cea mai severă afectare renală, descrisă în cadrul AR, este amiloidoza renală, care prevede un prognostic rezervat. Dintre toți pacienții examinați de noi, 2 pacienți cu ARSP s-au prezentat în clinică, având diagnosticul de amiloidoză renală, deja confirmat prin examinare histomorfologică. Ambii pacienți se aflau în grad avansat de insuficiență renală, cu pierderi proteice nictemerale importante.

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.

Deși sinoviala articulară este arena principală, pe care se desfășoară procesele patogenice complexe din cadrul procesului reumatoid, particularitățile dimorfismului tabloului clinic la ARSN și la ARSP s-a observat chiar din perioada de debut.

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 membrelor inferioare, care, ulterior, evoluează spre o poliartrită în stadiul manifest. Evoluția radiologică a afectărilor articulare la artrita reumatoidă seronegativă este exprimată la nivelul membrelor 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, o efectuare a 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 a 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. Agachi S, Groppa L, Rotaru L, Deseatnicova E, Chişlari L, Russu E. Novel biomarkers in systemic sclerosis. *Moldovan Journal of Health Sciences.* 2022-06. DOI: [10.52645/MJHS.2022.2.09](https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.2.09) URL:<https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.2.09>.
3. Aletaha D , Neogi T , Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580–8.
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010, 69:1580-8. [10.1136/ard.2010.138461](https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461).
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1580–8.
6. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA.* 2018, 320:1360-72. [10.1001/jama.2018.13103](https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103).
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010, 62:2569–81. doi:10.1002/art.27584.
8. Aletaha D, Ramiro S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *JAMA.* 2018;320:1360–1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103.
9. 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](https://doi.org/10.3899/jrheum.200367).
10. Anaya JM. SP0089 trends in the treatment of rheumatoid arthritis in Latin America. *Ann Rheum Dis.* 2014, 2:24-2. [10.1136/annrheumdis-2014-eular.6238](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.6238).
11. Arnab B, Biswadip G, Arindam P, Shyamash M, Anirban G, Rajan P. Anti-CCP antibody in patients with established rheumatoid arthritis: does it predict adverse cardiovascular profile? *J Cardiovasc Dis Res.* 2013, 4:102–6. doi:10.1016/j.jcdr.2012.09.003.
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988, 31:315-24. [10.1002/art.1780310302](https://doi.org/10.1002/art.1780310302).
13. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315–24.
14. Asikainen J , Nikiphorou E , Kaarela K, et al. Is long-term radiographic joint damage different between men and women? Prospective longitudinal data analysis of four early RA cohorts with greater than 15 years of follow-up. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34:641–5.

15. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2005, 65:845–51. doi:10.1136/ard.2006.051391.
16. Azizi G, Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 Cells in Immunopathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2013;16:243–253. doi: 10.1111/1756-185X.12132.
17. Barra L, Pope JE, Orav JE, et al. CATCH Investigators. Prognosis of seronegative patients in a large prospective cohort of patients with early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2361–9.
18. Barra L, Pope JE, Orav JE, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, et al. Prognosis of seronegative patients in a large prospective cohort of patients with early inflammatory arthritis. *J Rheumatol.* 2014, 41:2361–9. 10.3899/jrheum.140082.
19. Barragán-Martínez C, Amaya-Amaya J, Pineda-Tamayo R, et al. Gender differences in Latin-American patients with rheumatoid arthritis. *Gen Med.* 2012, 9:490-510.e5. [10.1016/j.genm.2012.10.005](https://doi.org/10.1016/j.genm.2012.10.005).
20. Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014, 66:264–72. doi:10.1002/art.38210.
21. Bossini-Castillo L, de Kovel C, Källberg H, van 't Slot R, Italiaander A, Coenen M, et al. A genome-wide association study of rheumatoid arthritis without antibodies against citrullinated peptides. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):e15.
22. Brennan FM, McInnes I. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Investig.* 2008;118:3537–3545. doi: 10.1172/JCI36389.
23. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Pain Res.* 2015;8:105–118. doi: 10.2147/JPR.S75160.
24. Brzustewicz E, Henc I, Daca A, Szarecka M, Sochocka-Bykowska M, Witkowski J, et al. Autoantibodies, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and serum cytokine profiling in monitoring of early treatment. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2017; 42:259–268. doi: 10.5114/ceji.2017.70968.
25. Burkhardt H, Sehnert B, Bockermann R, Engström A, Kalden JR, Holmdahl R. Humoral immune response to citrullinated collagen type II determinants in early rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2005;35(5):1643–52.
26. Cambridge G, Acharya J, Cooper JA, Edwards JC, Humphries SE. Antibodies to citrullinated peptides and risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2013, 228:243–6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.009.
27. Cascão R, Moura R.A, Perpetuo I, Vierende-Sousa E, Mourao AF, Rodrigues AM, Polido-Pereira J, Queiroz MV, Rosario HS, Souto-Carneiro MMM, et al. Identification of a cytokine network sustaining neutrophil and Th17 activation in untreated early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2020 doi: 10.1186/ar3168.
28. Chabaud M, Lubberts E, Joosten L, Berg WVD, Miossec P. IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2001;3:168–177. doi: 10.1186/ar294.
29. Chao-Yi Wu, Huang-Yu Yang, Jenn-Huang Lai. Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis: Biological Effects and Mechanisms of Immunopathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(11), 4015;



<https://doi.org/10.3390/ijms21114015> Received: 15 May 2020 / Revised: 30 May 2020 / Accepted: 2 June 2020 / Published: 4 June 2020.

30. Chemin K, Gerstner C, Malmström V. Effector Functions of CD4+ T Cells at the Site of Local Autoimmune Inflammation-Lessons from Rheumatoid Arthritis. *Front. Immunol.* 2019;10:353. doi: 10.3389/fimmu.2019.00353.
31. Chen Z, Bozec A, Ramming A, Schett G. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018;15:9–17. doi: 10.1038/s41584-018-0109-2.
32. Chişlari L, Groppa L, Russu E, Agachi S. Improvement of early diagnosis of axial spondyloarthritis in intestinal infectious diseases. *Moldovan Journal of Health Sciences.* 2022-06 DOI: [10.52645/MJHS.2022.2.06](https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.2.06) URL <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.2.06>
33. Chişlari L, Groppa L, Russu E, Cazac V, Rotaru L. Trigger impact of Chlamydia trachomatis on various types of seronegative spondyloarthritis. *Moldovan Journal of Health Sciences.* 2022-05 DOI: [10.52645/MJHS.2022.1.06](https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.1.06) URL: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.1.06>
34. Choi S-T, Lee K-H. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: a comparative study. *PLoS ONE.* 2018, 13:1–10. doi:10.1371/journal.pone.0199468.
35. Coffey CM, Davis JM III, Crowson CS. The impact of gender on time to rheumatoid arthritis classification: a retrospective analysis of a population-based cohort. *Rheumatol Int.* 2019, 39:2025–30. [10.1007/s00296-019-04360-2](https://doi.org/10.1007/s00296-019-04360-2)
36. Combe B, Benessiano J, Berenbaum F, et al. The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. *Joint Bone Spine.* 2007, 74:440–5. [10.1016/j.jbspin.2007.06.001](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.06.001)
37. 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.
38. Coutant F, Miossec P. Altered dendritic cell functions in autoimmune diseases: Distinct and overlapping profiles. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016;12:703–715. doi: 10.1038/nrrheum.2016.147.
39. 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.
40. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014, 73:1316–22. [10.1136/annrheumdis-2013-204627](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204627)
41. D'Agostino M-A, Terslev L, Aegerter P, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce — Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open.* 2017, 3:e000428. doi:10.1136/rmdopen-2016-000428.
42. De Punder YMR, Hendrikx J, Den Broeder AA, Pascual EV, Van Riel PL, Fransen J. Should we redefine treatment targets in rheumatoid arthritis? Low disease activity is sufficiently strict for patients who are anticitrullinated protein antibody-negative. *J Rheumatol.* 2013, 40:1268–74. [10.3899/jrheum.121438](https://doi.org/10.3899/jrheum.121438).
43. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pr. Res. Clin. Rheumatol.* 2017;31:3–18. doi: 10.1016/j.berh.2017.08.003.

44. Derksen VFAM, Trouw LA, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM, Knevel R, Westerlind H, et al. Anti-carbamylated protein antibodies and higher baseline disease activity in rheumatoid arthritis—a replication study in three cohorts: comment on the article by Truchetet et al. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(12):2096–7.
45. Elliott SE, Kongpachith S, Lingampalli N, Adamska JZ, Cannon BJ, Mao R, et al. Affinity maturation drives epitope spreading and generation of proinflammatory anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(12):1946–58.
46. 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.
47. Epis O, Paoletti F, d'Errico T, et al. Ultrasonography in the diagnosis and management of patients with inflammatory arthritides. *Eur J Intern Med* 2014;25: 103–11.
48. Farragher TM, Lunt M, Plant D, Bunn DK, Barton A, Symmons DPM. Benefit of early treatment in inflammatory polyarthritis patients with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies versus those without antibodies. *Arthritis Care Res*. 2010, 62:664–75. doi:10.1002/acr.20207.
49. Felbo SK, Terslev L, Ostergaard M. Imaging in peripheral and axial psoriatic arthritis: contributions to diagnosis, follow-up, prognosis and knowledge of pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 (Suppl 1):24–34.
50. Fournié B, Margarit-Coll N, Champetier de Ribes TL, et al. Extrasynovial ultrasound abnormalities in the psoriatic finger. Prospective comparative power-doppler study versus rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006;73: 527–31.
51. Gabay C, Prieur AM, Meyer O. Occurrence of antiperinuclear, antikeratin, and anti-RA 33 antibodies in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1993, 52:785-9. [10.1136/ard.52.11.785](https://doi.org/10.1136/ard.52.11.785)
52. Gaffen SL, Jain R, Garg A.V, Cua DJ. The IL-23–IL-17 immune axis: From mechanisms to therapeutic testing. *Nat. Rev. Immunol*. 2014;14: 585–600. doi: 10.1038/nri3707.
53. Ganea N, Groppa L, Russu E, Cazac V. Studiul comparativ al expresiei osteoporozei la pacienții cu artrită reumatoidă. „Akademos”. Chișinău, 2014, v.IV, p.88.
54. Ganea N, Groppa L, Russu E, Cazac V. Studiul vitaminei D la pacienții cu artrită reumatoidă. „Akademos”. Chișinău, 2014, v.IV, p.56.
55. Ganea N, Groppa L, Russu E. Changes in bone mineral density in patients with serum positive or negative rheumatoid arthritis. *Abstracts of the European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO14-IOF), 2<sup>th</sup>-5<sup>th</sup> April 2014, Seville, Spain. Osteoporosis International with other metabolic bone diseases*. 2014, april, v.25 supplement 2, p. 224.
56. Ganea N, Groppa L, Russu E. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: methotrexate compared with leflunomide treatment alone. *Abstracts of the European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO14-IOF), 2<sup>th</sup>-5<sup>th</sup> April 2014, Seville, Spain. Osteoporosis International with other metabolic bone diseases*. 2014, april, v.25 supplement 2, p. 250.
57. 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.

58. Geng Y, Zhou W, Zhang Z-L. A comparative study on the diversity of clinical features between the sero-negative and sero-positive rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2012, 32:3897–901. doi:10.1007/s00296-011-2329-5.
59. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, Tang MW, Tas SW, Starmans-Kool MJF, et al. Tak PP7F1000Prime recommendation of Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: The PRAIRI study. *Ann. Rheum. Dis.* 2019;78: 179–185.
60. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381–90.
61. Goff D.C, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2014, 63:2935–59. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.005.
62. Gonzalez A, Kremers HM, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis.* 2008, 67:64–9. doi:10.1136/ard.2006.059980.
63. Groppa L, Cazac V, Russu E, Ștepa V, Sîrbu O, Goțonoagă E. The influence of intestinal microscopic inflammation on disease activity in spondyloarthritis. *Sesiunea a XIX-a a Zilelor Uniunii Medicale Balcanice, Chișinău, 2013. Archives of the Balckan Medical Union.* Chișinău, 2013, pp.302-304.
64. Groppa L, Gonța L, Russu E. Dereglări de ritm și conducere la pacienții cu artrita psoriazică. *Materialele Congresului național de Reumatologie, București, România, 2012, p.88.*
65. Groppa L, Gonța L, Russu E, Ciobanu N. Unele aspecte ale examenului ecocardiografic la pacienții cu spondiloartrita anchilozantă. *Materialele Congresului național de Reumatologie.* București, România, 2012. p.90.
66. Groppa L, Ștepa V, Russu E, Agachi S, Cazac V, Goțonoagă E. Ecographic diagnostic aspects of synovitis in predicting damage in inflammatory arthritis. *Sesiunea a XIX-a a zilelor uniunii medicale balcanice, chișinău, 2013. Archives of the Balckan Medical Union.* Chișinău, 2013, pp.300-301.
67. Groppa L, Hellis O, Russu E. Răspunsul terapeutic al triplei terapii combinate cu metotrexat, leflunomid și wobenzym în artrita reumatoidă. *Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, vol.3, „Probleme actuale în medicina internă”. 2013, pp.214-222.*
68. Groppa L, Ștepa V, Russu E, Gonța L, Cazac V, Ganea N, et al. Atitudini de perspectivă în diagnosticul precoce al pacienților cu artrite inflamatorii. *Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, vol.3, „Probleme actuale în medicina internă”. 2013, pp.188-195.*
69. 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.
70. Hansson M, Mathsson L, Schleder T, Israelsson L, Matsson P, Nogueira L, et al. Validation of a multiplex chip-based assay for the detection of autoantibodies against citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(5): R201.
71. Harman H, Karakece E, Sag M, et al. Anti-RA 33: a marker of good prognosis in seronegative rheumatoid arthritis. *West Indian Med J.* 2016, 1-19. [10.7727/wimj.2016.330](https://doi.org/10.7727/wimj.2016.330)

72. Harris ML, Darrah E, Lam GK, Bartlett SJ, Giles JT, Grant AV, et al. Association of autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 with genotype and disease severity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):1958–67.
73. Hellis O, Groppa L, Russu E. Tripla terapie DMARD și calitatea vieții pacienților cu artrită reumatoidă – În: *Revista Română de Reumatologie*. Al XX-lea Congres Național de Reumatologie cu participare internațională. București (România), vol. XXII, 25-28 Septembrie 2013, p.49-50.
74. Hellis O, Groppa L, Russu E. Influența triplei terapii combinate cu metotrexat, leflunomid și wobenzim asupra calității vieții în artrita reumatoidă. *Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*, vol.3, „Probleme actuale în medicina internă”. 2013, pp.222-227.
75. Holers VM, Banda NK. Complement in the Initiation and Evolution of Rheumatoid Arthritis. *Front. Immunol.* 2018;9: 1057. doi: 10.3389/fimmu.2018.01057.
76. Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005;52: 3433–8.
77. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, Marshall T, Lunt M, Symmons DPM, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the norfolk arthritis register. *Arthritis Care Res.* 2014, 66:1296–301. doi:10.1002/acr.22296.
78. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid Factors: Clinical Applications. *Dis. Markers.* 2013;35: 727–734. doi: 10.1155/2013/726598.
79. Janssen KMJ, de Smit MJ, Brouwer E, de Kok FAC, Kraan J, Altenburg J, et al. Rheumatoid arthritis-associated autoantibodies in non-rheumatoid arthritis patients with mucosal inflammation: a case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):174.
80. Jääntti JK, Kaarela K, Lehtinen KES. Seronegative oligoarthritis: a 23-year follow-up study. *Clin Rheumatol* 2002;21: 353–6.
81. Jiang X, Trouw LA, van Wesemael TJ, Shi J, Bengtsson C, Källberg H, et al. Anti-CarP antibodies in two large cohorts of patients with rheumatoid arthritis and their relationship to genetic risk factors, cigarette smoking and other autoantibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(10):1761–8.
82. Juarez M, Bang H, Hammar F, Reimer U, Dyke B, Sahbudin I, et al. Identification of novel antiacetylated vimentin antibodies in patients with early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1099–107.
83. Kaarela K, Jääntti JK, Lehtinen K. Unclassified early arthritis is often spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2003; 30(6):1393.
84. Kasturi S, Goldstein BL, Malspeis S, Karlson EW, Costenbader KH. Comparison of the 1987 American College of Rheumatology and the 2010 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism criteria for classification of rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study cohorts. *Rheumatol Int.* 2014, 34:407-11. [10.1007/s00296-013-2865-2](https://doi.org/10.1007/s00296-013-2865-2)
85. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology.* 2012, 51:vi5-9. [10.1093/rheumatology/kes279](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes279)
86. Kim EY, Moudgil KD. Immunomodulation of autoimmune arthritis by pro-inflammatory cytokines. *Cytokine.* 2017;98: 87–96. doi: 10.1016/j.cyto.2017.04.012.

87. Kim K-W, Kim BM, Moon HW, See SH, Kim HR. Role of C-reactive protein in osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2015 doi: 10.1186/s13075-015-0563-z.
88. Klareskog L, Alfredsson L, Rantapää-Dahlqvist S, et al. What precedes development of rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2004; 63: ii28–ii31.
89. L. Klareskog, J. Rönnelid, K. Lundberg, L. Padyukov, L. Alfredsson. *Published in Annual review of immunology 2008, Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis.*]
90. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA–DR (shared epitope)–restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38–46.
91. Korpilahde T, Heliövaara M, Knekt P, Marniemi J, Aromaa A, Aho K. Smoking history and serum cotinine and thiocyanate concentrations as determinants of rheumatoid factor in non-rheumatoid subjects. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(11):1424–8.
92. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J. Clin. Investig.* 1999;103: 1345–1352. doi: 10.1172/JCI5703.
93. Krishna M, Nadler SG. Immunogenicity to Biotherapeutics – The Role of Anti-drug Immune Complexes. *Front. Immunol.* 2016;7: 164. doi: 10.3389/fimmu.2016.00021.
94. Krishnamurthy A, Joshua V, Hensvold AH, Jin T, Sun M, Vivar N, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;75: 721–729. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208093.
95. Kurreeman F, Liao K, Chibnik L, Hickey B, Stahl E, Gainer V, et al. Genetic basis of autoantibody positive and negative rheumatoid arthritis risk in a multi-ethnic cohort derived from electronic health records. *Am J Hum Genet.* 2011;88(1):57–69.
96. 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](https://doi.org/10.1007/s00296-016-3587-z)
97. Lenz TL, Deutsch A, Han B, Hu X, Okada Y, Eyre S, et al. Widespread non-additive and interaction effects within HLA loci modulate the risk of autoimmune diseases. *Nat. Genet.* 2015;47: 1085–1090. doi: 10.1038/ng.3379.
98. Littlejohn EA, Monrad S. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim. Care: Clin. Off. Pr.* 2018;45:237–255. doi: 10.1016/j.pop.2018.02.010.
99. 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](https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.010)
100. Lu DR, McDavid AN, Kongpachith S, Lingampalli N, Glanville J, Ju C-H, et al. T cell-dependent affinity maturation and innate immune pathways differentially drive autoreactive B cell responses in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1732–44.
101. Lundberg K, Bengtsson C, Kharlamova N, Reed E, Jiang X, Källberg H, et al. Genetic and environmental determinants for disease risk in subsets of rheumatoid arthritis defined by the anticitrullinated protein/peptide antibody fine specificity profile. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):652–8.



102. Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegner N, Wait R, Charles P, et al. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):3009–19.
103. Lundström E, Källberg H, Alfredsson L, Klareskog L, Padyukov L. Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1597–603.
104. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1327–39.
105. Martin Gregor, Selma Osmanagic-Myers, Gerald Burgstaller. Mechanosensing through focal adhesion-anchored intermediate filaments. *The FASEB Journal*. December 2013, DOI:10.1096/fj.13-231829.
106. Masson-Bessière C, Sebbag M, Girbal-Neuhausser E, Nogueira L, Vincent C, Senshu T, et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. *J Immunol*. 2001;166(6):4177–84.
107. Matsuno H, Yudoh K, Nakazawa F, Koizumi F. Relationship between histological findings and clinical findings in rheumatoid arthritis. *Pathol. Int*. 2002;52: 527–533. doi: 10.1046/j.1440-1827.2002.01389.x.
108. Menard L, Saadoun D, Isnardi I, Ng Y-S, Meyers G, Massad C, et al. The PTPN22 allele encoding an R620W variant interferes with the removal of developing autoreactive B cells in humans. *J Clin Invest*. 2011;121(9):3635–44.
109. Mikuls TR, Hughes LB, Westfall AO, Holers VM, Parrish L, van der Heijde D, et al. Cigarette smoking, disease severity and autoantibody expression in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1529–34.
110. Möttönen M, Heikkinen-Eloranta J, Mustonen L, Isomäki P, Luukkainen R, Lassila O. CD4+ CD25+ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol*. 2005;140: 360–367. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02754.x.
111. 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.
112. Muilu P, Rantalaiho V, Kautiainen H, et al. Increasing incidence and shifting profile of idiopathic inflammatory rheumatic diseases in adults during this millennium. *Clin Rheumatol* 2019; 38:555–62.
113. Murphy D, Matthey D, Hutchinson D. Anti-citrullinated protein antibody positive rheumatoid arthritis is primarily determined by rheumatoid factor titre and the shared epitope rather than smoking per se. *PLoS One*. 2017;12(7): e0180655.
114. Naredo E, Rodríguez M, Campos C, Rodríguez-heredia JM, Medina JA, Giner E, et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008, 59:515–22. doi:10.1002/art.23529.

115. 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.
116. Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E, 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.
117. Nordberg LB, Lillegraven S, Aga AB, Sexton J, Olsen IC, Lie E, et al. Comparing the disease course of patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria in a treat-to-target setting: 2-year data from the ARCTIC trial. *RMD Open*. 2018, 4:11–7. doi:10.1136/rmdopen-2018-000752.
118. Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E, Aga A-B, Olsen IC, 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(2):341–5.
119. Orozco G, McAllister K, Eyre S. Genetics of rheumatoid arthritis: GWAS and beyond. *Open Access Rheumatol. Res. Rev*. 2011;3: 31–46. doi: 10.2147/OARRR.S14725.
120. 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.
121. Padyukov L, Seielstad M, Ong RTH, Ding B, Rönnelid J, Seddighzadeh M, et al. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):259–65.
122. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(10):3085–92.
123. Peene I, Meheus L, Veys EM, De Keyser F. Diagnostic associations in a large and consecutively identified population positive for anti-SSA and/or anti-SSB: the range of associated diseases differs according to the detailed serotype. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(12):1090–4.
124. Peláez-Ballestas I, Sanin L, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*. 2011, 86(Suppl 86):3–8. doi:10.3899/jrheum.100951.
125. Plenge RM, Padyukov L, Remmers EF, Purcell S, Lee AT, Karlson EW, et al. Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in >4,000 samples from North America and Sweden: association of susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4. *Am J Hum Genet*. 2005;77(6):1044–60.
126. 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.

127. Protocolul clinic național „Artrita reumatoidă la adult”, PCN-75, MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA, <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/04/PCN-75-Artrita-reumatoida-la-adult-2020.pdf>
128. 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.
129. 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.
130. Ramírez J, Azuaga-Piñango AB, Frade-Sosa B, Gumucio-Sanguino R, Cajiao-Sánchez K, Cuervo AM, et al. Proliferative synovitis, an ultrasound pattern associated with ACPA-positive patients and erosive disease in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2022, 40:960–66. 10.55563/clinexprheumatol/so5skx
131. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376:957–70.
132. Robert M, Miossec P. IL-17 in Rheumatoid Arthritis and Precision Medicine: From Synovitis Expression to Circulating Bioactive Levels. *Front. Med.* 2019;5: 364. doi: 10.3389/fmed.2018.00364.
133. 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.
134. 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.
135. Russu E. Incapacitatea funcțională motorie a pacienților cu spondilită anchilozantă – valoarea activității bolii și a modificărilor radiologice. *Congresului Național de Reumatologie cu participare internațională.* București (România), 25-28 Septembrie 2013, p.19.
136. Russu E, Groppa L, Chișlari L, Cazac V, Agachi S. Enthesopathy as early manifestation in psoriatic arthritis. *The Moldovan Medical Journal.* 2022-08-29. <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.65-1.22.04>
137. Russu E, Groppa L, Chișlari L, Cazac V, Rotaru L. Clinical heterogeneity in the early diagnosis of psoriatic arthritis. *Moldovan Journal of Health Sciences.* 2022-05 DOI: [10.52645/MJHS.2022.1.08](https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.1.08) URL: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.1.08>
138. Russu E, Groppa L, Chișlari L, Dutca L. Expressions and difficulty of clinical manifestations in the early diagnosis of psoriatic arthritis. *Moldovan Journal of Health Sciences.* 2022-06 DOI: [10.52645/MJHS.2022.2.05](https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.2.05)
139. Russu E, Groppa L, Chișlari L, Ganea N. Conexiunile dintre tabloul clinic al artritei psoriazice și clasele HLA la pacienții din Republica Moldova. *Revista de Medicina Internă. Căciulata Călimănești, România, 2013, v. X (supliment), p.132.*
140. Russu E, Cazac V, Ștepa V, Agachi S, Goțonoagă E, Groppa L. Genetic biomarkers with importance in early diagnosis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Sesiunea a XIX-a a zilelor*



- uniunii medicale balcanice, Chişinău, 2013. Archives of the Balckan Medical Union. Chişinău, 2013, pp.304-306.*
141. Russu E, Cazac V, Ştepa V, Gonţa L, Goţonoagă E, Groppa L. Blood biomarkers with importance in early diagnosis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Sesiunea a XIX-a a zilelor uniunii medicale balcanice, Chişinău, 2013. Archives of the Balckan Medical Union. Chişinău, 2013, pp.204-207.*
  142. Russu E, Cazac V, Ştepa V, Goţonoagă E, Chişlari L, Groppa L. Tissue and transcriptional biomarkers with importance in early diagnosis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Sesiunea a XIX-a a zilelor uniunii medicale balcanice, Chişinău, 2013. Archives of the Balckan Medical Union. Chişinău, 2013, pp.278-281.*
  143. Russu E, Groppa L, Chişlari L, Cazac V, Rotaru L. The value of immunogenetic markers in the early diagnosis of psoriatic arthritis. *Arta Medica. 2022-07-17, Journal article DOI: [10.5281/ZENODO.6850633](https://zenodo.org/record/6850633). URL <https://zenodo.org/record/6850633>*
  144. Saevarsdottir S, Wedrén S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum. 2011;63(1):26–36.*
  145. Schneeberger E, Citera G, Heredia M, Maldonado CJ. Clinical significance of anti-Ro antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol. 2008;27(4):517–9.*
  146. Schwenzer A, Jiang X, Mikuls TR, Payne JB, Sayles HR, Quirke A-M, et al. Identification of an immunodominant peptide from citrullinated tenascin-C as a major target for autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis. 2016;75(10):1876–83.*
  147. Shapiro SC. Biomarkers in rheumatoid arthritis. *Cureus. 2021, 13:e15063. [10.7759/cureus.15063](https://doi.org/10.7759/cureus.15063)*
  148. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, van der Linden MP, Janssen GMC, van Veelen PA, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(42):17372–7.*
  149. 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.*
  150. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet 2017;390:73–84.*
  151. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond. Engl. 2016;388:2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.*
  152. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers. 2018, 4:18001. [10.1038/nrdp.2018.1](https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1)*
  153. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, et al. Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST–RA database. *Ann Rheum Dis 2009;68:1666–72.*
  154. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Toloza S, da Rocha Castelar PG, Lazovskis J, et al. Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST-RA database. *Ann Rheum Dis 2009; 68(11):1666-1672.*

155. Sokka T. National databases and rheumatology research I: longitudinal databases in Scandinavia. *Rheum Dis Clin* 2004; 30:851–67.
156. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, Lahey LJ, Derber LA, Chandra PE, et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012;7(5):e35296.
157. Steen J, Forsström B, Sahlström P, Odowd V, Israelsson L, Krishnamurthy A, et al. Recognition of amino acid motifs, rather than specific proteins, by human plasma cell-derived monoclonal antibodies to posttranslationally modified proteins in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(2):196–209.
158. Stepa V, Groppa L, Russu E, Ganea N. Leflunomide treatment and its effects on serum 25-(OH)D levels in women with rheumatoid arthritis. *Abstracts of the European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO14-IOF), 2<sup>th</sup>-5<sup>th</sup> April 2014, Seville, Spain. Osteoporosis International with other metabolic bone diseases.* 2014, april, v.25 supplement 2, p. 323.
159. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population-based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):835–41.
160. Sudoł-Szopińska I, Jans L, Teh J. Rheumatoid arthritis: what do MRI and ultrasound show. *J Ultrason.* 2017, 17:5-16. [10.15557/JoU.2017.0001](https://doi.org/10.15557/JoU.2017.0001)
161. Sudoł-Szopińska I, Jurik AG, Eshed I, et al. Recommendations of the ESSR arthritis subcommittee for the use of magnetic resonance imaging in musculoskeletal rheumatic diseases. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2015, 19:396-411. [10.1055/s-0035-1564696](https://doi.org/10.1055/s-0035-1564696)
162. Sund R. Quality of the Finnish Hospital Discharge Register: a systematic review. *Scand J Public Health* 2012;40: 505–15.
163. Svärd A, Skogh T, Alfredsson L, Ilar A, Klareskog L, Bengtsson C, et al. Associations with smoking and shared epitope differ between IgA- and IgG-class antibodies to cyclic citrullinated peptides in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(8):2032–7.
164. Syversen SW, Goll GL, Van Der Heijde D, Landewé R, Lie BA, Ødegård S, et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2010, 69:345–51. doi:10.1136/ard.2009.113092.
165. 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](https://doi.org/10.1007/s00296-012-2515-0)
166. Taniguchi Y, Kumon Y, Takata T, et al. Imaging assessment of enthesitis in spondyloarthritis. *Ann Nucl Med* 2013;27: 105–11.
167. Terao C, Brynedal B, Chen Z, Jiang X, Westerlind H, Hansson M, et al. Distinct HLA associations with rheumatoid arthritis subsets defined by serological subphenotype. *Am J Hum Genet.* 2019; in press. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.08.002>.
168. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KMJ, Nightingale P, Smith JP, Griffiths H, et al. Are lipid ratios less susceptible to change with systemic inflammation than individual lipid

- components in patients with rheumatoid arthritis? *Angiology*. 2011, 62:167–75. doi:10.1177/0003319710373749.
169. Tracey G: Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Prescriber*. 2017, 28:13-18. [10.1002/psb.1580](https://doi.org/10.1002/psb.1580)
170. Truchetet M-E, Dublanc S, Barnetche T, Vittecoq O, Mariette X, Richez C, et al. Association of the presence of anti-carbamylated protein antibodies in early arthritis with a poorer clinical and radiologic outcome: data from the French ESPOIR cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2292–302.
171. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Förger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1079–84.
172. Van den Broek M, Dirven L, Klarenbeek NB, et al. The association of treatment response and joint damage with ACPA-status in recent-onset RA: a subanalysis of the 8-year follow-up of the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2012;71: 245–8.
173. van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes REM, Huizinga TWJ. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7: R949.
174. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Ronday HK, Hulsmans HMJ, Speyer I, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1424-1432.
175. Van Drongelen V, Holoshitz J. Human Leukocyte Antigen–Disease Associations in Rheumatoid Arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2017;43: 363–376. doi: 10.1016/j.rdc.2017.04.003.
176. van Nies JAB, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TWJ, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AHM. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):861–70.
177. Van Schouwenburg P, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2013;9: 164–172. doi: 10.1038/nrrheum.2013.4.
178. van Tubergen A, Weber U. Diagnosis and classification in spondyloarthritis: identifying a chameleon. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8: 253–61.
179. van Wesemael TJ, Ajeganova S, Humphreys J, Terao C, Muhammad A, Symmons DPM, et al. Smoking is associated with the concurrent presence of multiple autoantibodies in rheumatoid arthritis rather than with anti-citrullinated protein antibodies per se: a multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):285–10.
180. Veale DJ, Fearon U. What makes psoriatic and rheumatoid arthritis so different? *RMD Open* 2015;1:e000025.
181. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):97.
182. Viatte S, Massey J, Bowes J, Duffus K, arcOGEN Consortium, Eyre S, et al. Replication of associations of genetic loci outside the HLA region with susceptibility to anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(7):1603–13.

183. 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.
184. Vossenaar ER, Després N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, Senshu T, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(2):R142–50.
185. Wagner CA, Sokolove J, Lahey LJ, Bengtsson C, Saevarsdottir S, Alfredsson L, et al. Identification of anticitrullinated protein antibody reactivities in a subset of anti-CCP-negative rheumatoid arthritis: association with cigarette smoking and HLA-DRB1 ‘shared epitope’ alleles. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):579–86.
186. Wang J, Shan Y, Jiang Z, Feng J, Li C, Ma L, Jiang Y. High frequencies of activated B cells and T follicular helper cells are correlated with disease activity in patients with new-onset rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol*. 2013;174:212–220. doi: 10.1111/cei.12162.
187. Wasserman A. Rheumatoid arthritis: common questions about diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2018, 97:455-462.
188. Westhoff G, Schneider M, Raspe H, Zeidler H, Runge C, Volmer T, et al. Advance and unmet need of health care for patients with rheumatoid arthritis in the German population--results from the German Rheumatoid Arthritis Population Survey (GRAPS). *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(6):650–7.
189. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis* 2012;71: 1472–7.
190. Wiener C, Fauci A, Hauser S, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review. *McGraw Hill*, New York; 2021.
191. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 1997;24: 1477–1485.
192. Yap H-Y, Tee SZ-Y, Wong MM-T, Chow S-K, Peh S-C, Teow S-Y. Pathogenic Role of Immune Cells in Rheumatoid Arthritis: Implications in Clinical Treatment and Biomarker Development. *Cells*. 2018;7: 161. doi: 10.3390/cells7100161.
193. Zhang Q, Vignali DA. Co-stimulatory and Co-inhibitory Pathways in Autoimmunity. *Immunology*. 2016;44: 1034–1051. doi: 10.1016/j.immuni.2016.04.017.
194. Zhang Y, Li Y, Lv T.-T, Yin Z-J, Wang X-B. Elevated circulating Th17 and follicular helper CD4 + T cells in patients with rheumatoid arthritis. *APMIS*. 2015; 123:659–666. doi: 10.1111/apm.12399.
195. Zheng J, Ibrahim S, Petersen F, Yu X. Meta-analysis reveals an association of PTPN22 C1858T with autoimmune diseases, which depends on the localization of the affected tissue. *Genes Immun*. 2012;13(8):641–52.

## ANEXE

### **Anexa 1. Criteriile de diagnostic elaborate de American Rheumatism Association (ARA) 1987 (varianta revizuită)**

1. **Redoare matinală** - articulară sau periarticulară cu durată de minim 1 oră (+/-)
2. **Artrită a 3 sau a mai multe arii articulare, cu tumefiere din contul țesuturilor moi, detectată prin observație de medic** (+/-)
3. **Artrită a articulațiilor mâinii**: artrită care ar include articulațiile interfalangiene proximale, metacarpofalangiene sau radiocarpiene (+/-)
4. **Artrită simetrică**: includerea simultană a ariilor articulare similare, bilateral (+/-)
5. **Noduli reumatoizi**: noduli subcutanați, localizați în regiunea proeminențelor osoase pe suprafața extensoare sau în apropierea articulațiilor (+/-)
6. **Factorul reumatoid în serul sangvin** (+/-)
7. **Modificări radiologice**: osteoporoză juxtaarticulară și /sau eroziuni la nivelul articulațiilor afectate (+/-)

**TOTAL:** \_\_\_\_\_

Diagnosticul de AR este considerat veritabil la prezența a cel puțin 4 dintre cele 7 criterii sus-numite. Criteriile 1-4 trebuie să persiste cel puțin 6 săptămâni.

Anexa 2. Criteriile de diagnostic ACR/EULAR 2010

**1. Artrita (numărul și tipul articulațiilor afectate)**

- 1 articulație mijlocie sau mare – 0 puncte
- 2-10 articulații mijlocii/mari – 1 punct
- 1-3 articulații mici – 2 puncte
- 4-10 articulații mici – 3 puncte
- >10 articulații mici – 5 puncte

**2. Serologia (factorul reumatoid - FR sau anticorpul antipeptid ciclic citrulinat - antiCCP)**

- Ambele negative – 0 puncte
- Cel puțin una pozitivă la titru mic\* – 2 puncte
- Cel puțin una pozitivă la titru mare\*\* – 3 puncte

\* peste limita normală, dar mai mică decât de 3 ori valoarea normală

\*\* mai mare decât de 3 ori valoarea limită normală

**3. Durata artritei**

- < 6 săptămâni – 0 puncte
- >6 săptămâni – 1 punct

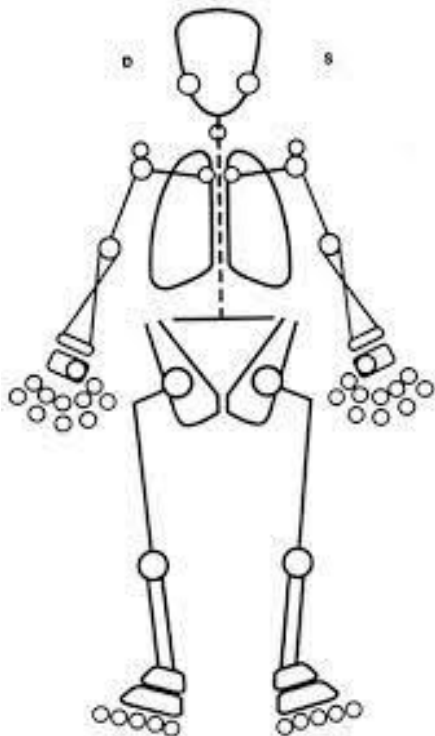
**4. Reacțiile de fază acută (VSH și Proteina C reactivă)**

- Ambele normale – 0 puncte
- Oricare din acestea pozitive – 1 punct

**TOTAL** \_\_\_\_\_ puncte

Pacientul primește punctajul maxim, pe care îl realizează în fiecare domeniu. Diagnosticul de AR se consideră veritabil la acumularea a minim 6 puncte.

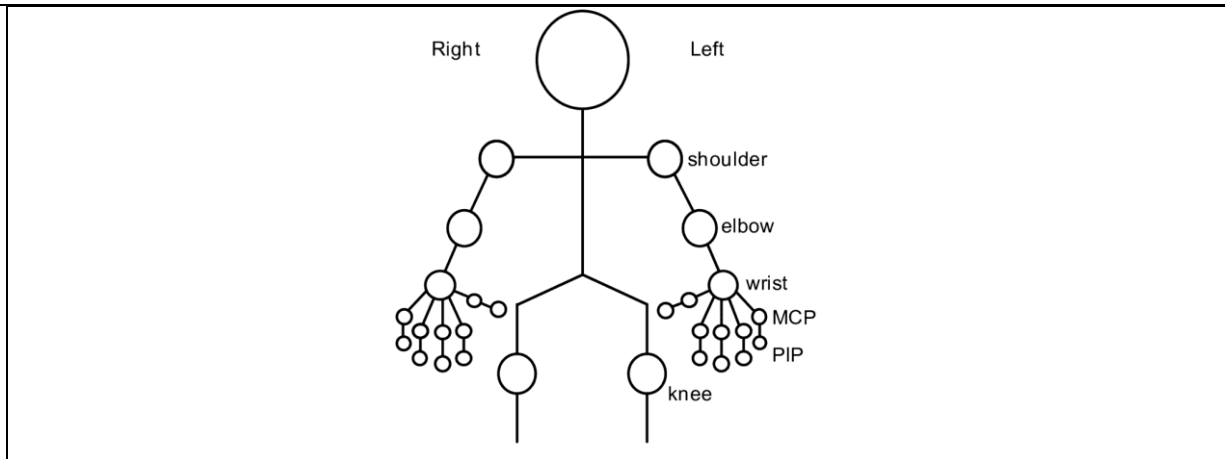
**Anexa 3. Index Ritchie 28 0 nu 1 durere ușoară 2 durere moderată 3 durere manifestă**



Toate articulațiile se apreciază separat pe o scară de 4 puncte (de la 0 la 3), cu excepția articulațiilor interfalangiene proximale ale mâinilor, metacarpofalangiene ale mâinilor, metatarsofalangiene, acromioclaviculare și sternoclaviculare, care se apreciază ca o singură articulație (după intensitatea maximă);

- 0 puncte - lipsa durerii la palpare;
- 1 punct - durere slabă;
- 2 puncte – durere moderată la palpare;
- 3 puncte - durere severă la palpare.

Anexa 4. **Indicele articular 28**





Anexa 5.

$$\text{DAS 28} \frac{\text{SAV}}{\text{VSH}} = (0,56 \times \sqrt{NAD} 28) + (0,28 \times \sqrt{NAT} 28) + 0,7 \times \ln(\text{VSH}) + 0,014 \times (\text{SAV})$$

**Gradul de activitate:**

> 2,4 / < 3,2      Activitate scăzută

> 2,4 - < 3,7 / > 3,2 - < 5,1      Activitate moderată

> 3,7 / > 5,1      Activitate înaltă

**Anexa 6. Indicele funcțional Lee**

	Da, fără dificultate (0)	Da, cu dificultate (1)	Nu (2)
Puteți să înclinați capul dintr-o parte în alta?			
Puteți să vă pieptănați părul?			
Puteți să vă încheiați la nasturi?			
Puteți să deschideți ușa?			
Puteți să ridicați un vas plin cu apă?			
Puteți să ridicați cana cu o mână, pentru a bea din ea?			
Puteți întoarce cheia în broasca ușii?			
Puteți tăia carnea cu cuțitul?			
Puteți programa ceasul?			
Puteți merge?			
Puteți merge fără:			
a) ajutor			
b) cârje			
c) baston			
Puteți urca scările?			
Puteți coborî scările?			
Puteți să vă ridicați de pe scaun?			
Puteți sta în degete?			
Puteți să vă aplecați, pentru a ridica un obiect?			
Scorul total			

Anexa 7. **Health Assessment Questionary (HAQ)**

	Fără dificultăți (0)	Cu unele dificultăți (1)	Cu mari dificultăți (2)	Nu pot efectua (3)	Scorul total
Îngrijirea corpului: <b>Puteți Dvs.?</b> 1.să vă îmbrăcați singur, inclusiv șireturile și nasturii 2.să vă spălați <u>pe cap</u>					
Ridicarea: <b>Puteți Dvs.?</b> 1. să vă ridicați cu spatele drept 2. să vă ridicați și să vă culcați în pat					
<b>Mâncarea: Puteți Dvs.?</b> 1. să tăiați singur carnea 2. să aduceți cana sau paharul plin la gură 3. să desfaceți o cutie de lapte					
Mersul: <b>Puteți Dvs.?</b> 1. Să vă plimbați pe teren drept 2. Să ridicați 5 trepte					
Igienă personală: <b>Puteți Dvs.?</b> 1. să vă spălați și să ștergeți corpul 2. să faceți baie 3. <u>să folosiți WC</u>					
Extensia: <b>puteți Dvs.?</b> 1. să vă ridicați și să luați un obiect de 2 kg, ce se află deasupra capului 2. să vă aplecați, ca să luați ceva de la podea					
Abilitatea <u>mâinii</u> : <b>puteți Dvs.?</b> 1. să deschideți ușa automobilului 2. să scoateți capacul sticlelor deschise anterior					

3. să <b>efectuați</b> mișcări rotative cu <u>mâna</u>					
Activitatea motorie: Puteți <b>Dvs.?</b> 1. să faceți cumpărături 2. să intrați și să ieșiți din mașină, autobuz					
<b>Scorul total</b>					

# INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII

## LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI A PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

### LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **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 seronegative 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 L, **Nistor A**, Dutca L, GonțaL. 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 VII 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.
1. GROPPA, L., **NISTOR, A.** *Utilizarea chestionarului HAQ în artrita reumatoidă seronegativă (FR/ACCP – negativ)*. Certificat de invenție MD 6023, 04/2023.
1. GROPPA, L., **NISTOR, A.** *Utilizarea Indicelui Ritchie și articular 28 în artrita reumatoidă seronegativă (FR/ACCP - negativ)*. Certificat de invenție MD 6024, 04/2023.



Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6022

Pentru inovația cu titlul  
**UTILIZAREA SCORULUI DAS28-4 ÎN  
ARTRITA REUMATOIDĂ  
SERONEGATIVĂ (FR/ACCP - NEGATIV)**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**GROPPA Liliana, NISTOR Alesea**



Data eliberării

13 aprilie 2023

*M. Tudor*  
(Semnătura autorizată)





Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6023

Pentru inovația cu titlul  
**UTILIZAREA CHESTIONARULUI  
HAQ ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ  
SERONEGATIVĂ (FR/ACCP - NEGATIV)**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**GROPPA Liliana, NISTOR Alesea**



13 aprilie 2023

*M. D. C.*  
(Semnătura autorizată)



Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6024**

Pentru inovația cu titlul  
**UTILIZAREA INDICELUI RITCHIE ȘI  
ARTICULAR 28 ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ  
SERONEGATIVĂ (FR/ACCP - NEGATIV)**

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

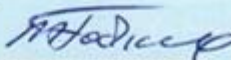
Se recunoaște calitatea de autor(i)

**GROPPA Liliana, NISTOR Alesia**



Data eliberării

**13 aprilie 2023**

  
(Semnătura autorizată)

## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

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

Numele de familie, prenumele

Nistor Alesea

Semnătura

Data

## CURRICULUM VITAE

### Informații personale

Nume / Prenume	<b>Nistor Alesea</b>
Adresă(e)	Str. Cuza Voda 45/12, ap.5, or.Chișinău, R. Moldova
Telefon(oane)	Mobil: (+373 79) 003789
E-mail(uri)	alesea.nistor@usmf.md
Naționalitate(-tăți)	moldoveancă
Data nașterii	30.05.1979
Sex	Feminin

### Experiența profesională

<b>Perioada</b>	<b>2005-2011</b>
Funcția sau postul ocupat	Laborant superior
Numele și adresa angajatorului	Catedra Medicină Internă, nr. 1, Facultatea Rezidențiat și secundariat Clinic a USMF “Nicolae Testemițanu”, Or.Chișinău, R. Moldova
<b>Perioada</b>	<b>2013-2016</b>
Funcția sau postul ocupat	Medic generalist
Numele și adresa angajatorului	C.S. Fala Dental S.R.L., str. București 13, or. Chișinău, R. Moldova

### Educație și formare

<b>Perioada</b>	<b>1985-1995</b>
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Scoala medie nr.1 s. Nezavertailovca, r-ul Slobozia, R. Moldova
<b>Perioada</b>	<b>1995-2001</b>
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	USMF “Nicolae Testemițanu”, Facultatea Medicină Generală
Calificarea / diploma obținută	Diploma de medic generalist
<b>Perioada</b>	<b>2001-2004</b>
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	USMF “Nicolae Testemițanu”, Facultatea Rezidențiat, Specializarea Medicină de Familie

Calificarea / diploma obținută	Diploma medic de familie					
<b>Perioada</b>	<b>2013-2015</b>					
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	USMF “Nicolae Testemițanu”, Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic					
Calificarea / diploma obținută	Diploma medic reumatolog					
<b>Perioada</b>	<b>2015-2019</b>					
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	USMF “Nicolae Testemițanu”, Studii de doctorat					
<b>Perioada</b>	<b>2019</b>					
Functia si postul ocupat	USMF “Nicolae Testemițanu”, Departamentul de medicina interna, Disciplina de reumatologie si nefrologie, asistent universitar					
	<b>2022</b>					
	USMF “Nicolae Testemițanu”, Departamentul de medicina interna, Disciplina de reumatologie si nefrologie, Șef studii, asistent universitar					
	<b>2023</b>					
	Laborator de Reumatologie, IMSP SCR ”Timofei Moșneaga”					
<b>Alte formări / instruirii:</b>	Participare la Congrese și Conferințe naționale și internaționale, work shopuri, școli de vară.					
Limba(i) străină(e) cunoscută(e)	rusa, engleza					
Autoevaluare	<b>Înțelegere</b>		<b>Vorbire</b>		<b>Scriere</b>	
<i>Nivel european (*)</i>	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Discurs oral	
<b>Rusa</b>	C2	C2	C2	C2	C2	C2
<b>Engleza</b>	B2	B2	B2	B2	B2	B2





UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

# CERTIFICAT

## DE PARTICIPARE

Se acordă Dnei/Dlui

*Alesoa Nistor*

pentru participare activă la Zilele Universității  
și Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice,  
doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților

**15-19 octombrie 2018**

12 ore  
de educație medicală continuă



*Geoorghe Rojnovanu,*  
prorector pentru activitate științifică,  
profesor universitar, dr. hab. șt. med.



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA



# CERTIFICAT

Se acordă

**Alese Nistor**

pentru participare la

CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ  
CERCETAREA ÎN BIOMEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE:  
CALITATE, EXCELENȚĂ ȘI PERFORMANȚĂ

hr

HR EXCELLENCE IN RESEARCH



19 21 octombrie  
2022

Rector  
*Emil Ceban*  
**Emil Ceban,**  
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,  
președinte al Comitetului  
organizatoric al Conferinței

Prorector pentru activitate  
de cercetare  
*Stanislav Groppa*  
**Stanislav Groppa,**  
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,  
academician al AȘM,  
președinte al Biroului Comitetului  
științific al Conferinței





UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

# CERTIFICAT

Se acordă

**Alesea Nistor**

pentru participare la

CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ  
CERCETAREA ÎN BIOMEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE:  
CALITATE, EXCELENȚĂ ȘI PERFORMANȚĂ



Chișinău, Republica Moldova

Rector

*E. Ceban*

**Emil Ceban,**

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,  
președinte al Comitetului  
organizatoric al Conferinței

Prorector pentru activitate  
de cercetare

*S. Groppa*

**Stanislav Groppa,**

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,  
academician al AȘM,  
președinte al Biroului Comitetului  
științific al Conferinței

Seria MMX Cod XX Nr. 12695

Manifestarea a fost cuantificată cu 25 de credite de educație medicală continuă,  
conform Dispoziției nr. 743-d din 04.10.2021 a Ministerului Sănătății al Republicii Moldova.





Universitatea "Apollonia" din Iași  
Universitatea "Apollonia" din Iași este guvernată prin lege, disciplină și rigoarea bunelor proceduri  
Str. Pacurari nr. 11, Iași, 700511  
Tel.: 0232/210.310; Fax: 0232/210.310  
E-mail: secretariat@univapollonia.ro  
www.univapollonia.ro

SERIA D NR. 000373

## DISTINCȚIE DE EXCELENȚĂ

Se acordă d-nei Asist. Drd. Alesia Nistor, în semn de prețuire pentru activitatea susținută în slujba propășirii învățământului superior medical, a culturii și științei românești.

CONGRESUL INTERNAȚIONAL „PREGĂTIM VIITORUL PROMOVÂND EXCELENȚA”

Ediția a XXXII-a

28 februarie - 2 martie 2022

Președinte,  
Prof. univ. dr. V Burlui

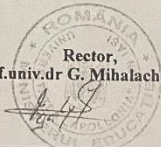
*V. Burlui*

Președinte Senat  
Prof. univ. dr. C. STADOLEANU

*C. Stădoleanu*

Rector,  
Conf. univ. dr. G. Mihalache

*G. Mihalache*





Universitatea "Apollonia" din Iași

Universitatea "Apollonia" din Iași este guvernată prin lege, disciplină și rigoarea bunelor proceduri

Str. Păcurari nr. 11, Iași, 700511  
Tel.: 0232/210.310; Fax: 0232/210.310  
E-mail: secretariat@univ-apollonia.ro  
www.univapollonia.ro

SERIA B NR 000629

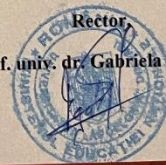
## DIPLOMĂ DE PARTICIPARE

Se acordă d-lui / d-nei Alesea Nistor  
pentru participarea activă la Secțiunea Leperes în medicina avansată  
din cadrul CONGRESULUI INTERNAȚIONAL *Pregătim viitorul, promovând excelența,*  
Iași, 27 februarie - 1 martie 2020.

Președinte,

Prof. univ. dr. Vasile Burlui

*Vasile Burlui*



Rector,

Conf. univ. dr. Gabriela Mihalache





## Universitatea „Apollonia” din Iași

Universitatea „Apollonia” din Iași este guvernată prin lege, disciplină și rigoarea bunelor proceduri

Str. Muzicii nr. 2, Iași, 700399  
Tel: 0232.210.310; Fax: 0232.210.310  
E-mail: secretariat@univapollonia.ro  
www.univapollonia.ro

**CMDR**

Colegiul Medicilor Dentisti  
din România

SERIA B NR 044308 /364

# DIPLOMĂ DE PARTICIPARE

Credite EMC 24

Se acordă d-lui / d-nei NIȘTOR OLESEA

pentru participarea la

CONGRESUL INTERNAȚIONAL *Pregătim viitorul, promovând excelența,*

Secțiunea “Repere în medicina avansată - Tribuna practicianului”

Iași, 28 februarie - 3 martie 2019

Președinte,  
Prof. Univ. Dr. Vasile Burlui

*Vasile Burlui*

  
Rector,  
Prof. Univ. Dr. Bădăra Ghiluru



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

# CERTIFICAT

## DE PARTICIPARE

Se acordă Dnei/Dlui Victor Alesea

pentru participare activă la Zilele Universității  
și Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice,  
doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților

**15-18 octombrie 2019**

12 ore  
de educație medicală continuă







# DIPLOMA

Alesea NISTOR

---

a participat la

**ȘCOALA DE VARĂ A TINERILOR REUMATOLOGI**

desfășurată la Sinaia, în perioada 8-14 iulie 2018

Președintele Societații Române de Reumatologie  
Prof. Dr. Ruxandra Ionescu

Seria SVR Nr. 68 din 14.07.2018





UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

# DIPLOMĂ

Se decernează

Doamnei

**Alesea NISTOR**

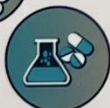
pentru prezentarea lucrării:

**Aprecierea clinico-radiologică a artritei reumatoide  
seronegative precoce**

Grupul de autori: L.Groppa, E.Russu, L.Chișlari, L.Rotaru

**CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ**

**CERCETAREA ÎN BIOMEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE:  
CALITATE, EXCELENȚĂ ȘI PERFORMANȚĂ**



OCTOMBRIE  
**18-20**  
23



Chișinău, Republica Moldova

Rector

*E. Ceban*

**Emil Ceban,**

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,  
membru corespondent al AȘM,  
președinte al Comitetului  
organizatoric al Conferinței

Prorector pentru activitate  
de cercetare

*S. Groppa*

**Stanislav Groppa,**

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,  
academician al AȘM, președinte al  
Comitetului științific al Conferinței





Universitatea "Apollonia" din Iași

Universitatea "Apollonia" din Iași este guvernată prin lege, disciplină și rigoarea bunelor proceduri

Str. Păcurari nr. 11, Iași, 700511  
Tel.: 0232/210.310; Fax: 0232/210.310  
E-mail: secretariat@univapollonia.ro  
www.univapollonia.ro

SERIA B NR 002785

## DIPLOMĂ DE PARTICIPARE

Se acordă d-nei drd. Alesia Nistor

pentru participarea activă la Secțiunea REPERE ÎN MEDICINA AVANSATĂ

*TRIBUNA PRACTICIANULUI*

din cadrul CONGRESULUI INTERNAȚIONAL *Pregătim viitorul, promovând excelența,*

Iași, 29 februarie - 03 martie 2024

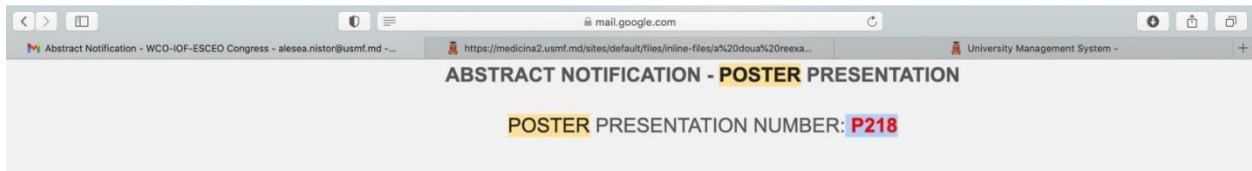
Președinte

Prof. univ. dr. Vasile Burlui

Rector,  
Conf. univ. dr. Gabriela Mihalache



Președinte Senat,  
Prof. univ. dr. Carmen Stădoleanu



Dear Colleague,

We would like to thank you very much for having submitted the abstract entitled "**OSTEOPOROSIS – A MANAGEMENT PROBLEM IN RHEUMATOID ARTHRITIS**" to the **WCO-IOF-ESCEO** congress (World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases), which will take place at Hilton London Metropole, London, England ([www.wco-iof-esceo.org](http://www.wco-iof-esceo.org)) from **April 11 to April 14, 2024**.

Due to the outstanding quality of your abstract, the Congress Scientific Programme Committee has decided to accept it for **poster presentation**.

**Please read carefully the information hereunder.**

#### **POSTER PRESENTATION INFORMATION**

**Posters** will be displayed in the **Poster** Area of the Hilton London Metropole.

- **Friday April 12, 2024:** 09:00 - 17:00 - "**P101 to P526**" (**Poster** Viewing Session I - from 14:00 to 15:00)
- **Saturday April 13, 2024:** 09:00 – 17:00, "**P527 to P961**" (**Poster** Viewing Session II - from 14:00 to 15:00)
- **Sunday April 14, 2024:** 08:30-13:00. "**P962 and above**" (**Poster** Viewing Session III - from