

totrexat și leflunomid cu wobenzym – a monoterapiei cu metotrexat și leflunomid. În rezultatul studiului considerăm că utilizarea combinată a preparatelor metotrexat, leflunomid și wobenzym poate fi recomandată pentru pacienții cu activitatea înaltă a artritei reumatoide ca terapie de “primă linie”, ca o alternativă a monoterapiei cu metotrexat sau leflunomid, cu monitorizarea adecvată a tratamentului. Astfel, cercetarea noastră demonstrează o eficacitate înaltă, o tolerabilitate satisfăcătoare și siguranță majoră a terapiei de fond triple (metotrexat, leflunomid și wobenzym) la pacienții cu artrită reumatoidă.

Summary

The purpose of the study was to research the effectiveness and safety of the combination of Methotrexate, leflunomide and wobenzym combination therapy with monotherapy methotrexate and leflunomide. As a result of the study we believe that the combined use of methotrexate, leflunomide and wobenzym can be recommended for patients with high activity of rheumatoid arthritis therapy to “first line” as an alternative to methotrexate or leflunomide alone, with proper monitoring of treatment. Thus, our research shows a high efficacy, tolerance and safety satisfactory background major triple therapy (methotrexate, leflunomide and wobenzym) in patients with rheumatoid arthritis.

Резюме

Целью данной работы было исследование эффективности и безопасности терапии метотрексатом и лефлуномидом в комбинации с wobenzym и монотерапии метотрексатом и лефлуномидом. В результате исследования мы считаем, что совместное использование метотрексата, лефлуномида и wobenzym может быть рекомендовано для пациентов с высокой активностью ревматоидного артрита как терапия «первой линии». Таким образом, наше исследование показало высокую эффективность, переносимость и безопасность базисной тройной терапии (метотрексат, лефлуномид и wobenzym) у пациентов с ревматоидным артритом.

EXPRESIA SINDROMULUI INFLAMATOR LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REACTIVĂ, ÎN FUNCȚIE DE FORMA CLINICĂ A BOLII

Natalia Beceanu, doctorand

Clinica Medicală Nr. 5, Reumatologie și Nefrologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere. Rolul infecției intestinale și urogenitale ca factor declanșator în dezvoltarea artritei este confirmat prin legătura cronologică stabilă de dezvoltare a artritei după o infecție suportată [12]. Procesele care au loc sunt foarte bine studiate în chlamidioză, dar probabil că particularitățile elucidate au loc și în

cazul altor infecții care duc la artrită reactivă (Are) [2, 4, 5, 7]. Odată fagocitați de către organismul gazdei, corpusculii elementari se transformă în corpusculi reticulari, care se înmulțesc și se transformă în corpusculi elementari, dereglând astfel integritatea celulei gazdă. Astfel, în organele infectate, articulațiile și țesuturile extraarticulare se dezvoltă un proces inflamator, care implică reacții biochimice și imunologice, fiind un răspuns universal la leziunile tisulare, inclusiv provocate de agenți microbieni [8, 9, 10]. Astfel, a prezentat interes cercetarea sistemului imunoinflamator umoral la pacienții cu artrită reactivă.

Scopul studiului: cercetarea particularităților sistemului imun inflamator umoral și a valorilor scorului DAREA în diferite forme clinice ale artritei reactive.

Material și metode: Pentru atingerea scopului și obiectivelor studiului, a fost selectat un lot de 161 de pacienți cu diagnosticul cert de artrită reactivă. Toți pacienții au fost divizați în 3 grupuri. Primul a fost constituit din 97 de bolnavi cu artrită reactivă forma urogenitală, al 2-lea – din 31 de pacienții cu artrită reactivă forma enterocolitică și al 3-lea a inclus 33 de bolnavi cu artrită reactivă forma mixtă

Rezultate și discuții: Luând în considerație gena complexă imunopatologică a ARe, a prezentat interes cercetarea nivelului imunoglobulinelor la acești pacienți. Aprecierea nivelului de imunoglobuline în sânge a relevat o creștere sigură a indicilor medii ai IgA peste valorile fiziologice normale la bolnavii cu artrită reactivă pentru toate formele clinice ale bolii (tabelul 1), cu indicele semnificației foarte mare (Kendall-Tau $0,99 \pm 0,001$; $p < 0,001$).

Tabelul 1

Nivelul IgA, IgG și IgM în sângele periferic la pacienții incluși în studiu ($M \pm m$)

Indicele mediu	ARe urogenitală	ARe mixtă	ARe enterocolitică
Nivelul IgA, g/l	4,5±0,17	4,39±0,12	4,07±0,21
Nivelul IgG, g/l	12,5±0,3	11,9±0,7	12,3±0,4
Nivelul IgM, g/l	1,99±0,017	2,09±0,011	1,64±0,032

În general, în literatură sunt prezentate date despre nivele crescute de imunoglobuline, în special ale IgA [2, 5]. Anume majorarea nivelului sangvin al IgA servește ca dovadă pentru ipoteza triggerilor infecțioși la nivelul tunicilor mucoase în artrita reactivă [1, 3]. Unii autori descriu apariția infiltratelor sinoviale de IgA, a anticorpilor IgA față de antienterobacteriacee [6, 11]. Au fost descrise cazuri de nefropatii induse prin IgA la pacienți cu artrită reactivă [1, 3]. Toate acestea arată că anume imunoglobulina dată servește

ca inductor al răspunsului imun, dar și ca promotor al reacției autoimune.

Indicii medii ai nivelului de IgG au fost în limitele normei în toate grupurile cercetate, doar că erau la limita de sus a normei, și nu au prezentat diferențe între grupurile studiate ($p < 0,05$). Indicii medii ai nivelului de IgM în sânge nu s-au schimbat semnificativ (tabelul 1). La fel ca și în cazul IgG, în ARe predominau bolnavii cu un nivel fiziologic de imunoglobuline (91%), însă indicele mediu a prezentat o tendință de creștere în loturile pacienților cu ARe urogenitală și mixtă versus cei cu forma enterocolitică, dar fără careva semnificație statistic semnificativă.

Caracterizând grupurile de pacienți, s-a observat că VSH-ul la cei cu ARe forma urogenitală a înregistrat valori diverse variind în limitele de la 7 până la 47 mm/oră; astfel un VSH normal a fost înregistrat doar la 9 pacienți (9,28%), pe când la ceilalți VSH-ul a fost mărit, ceea ce denotă prezența unui proces inflamator manifest ($p < 0,001$). La pacienții cu ARe forma mixtă VSH-ul a variat între 21 și 51 mm/oră, astfel nici un pacient nu a avut un indice VSH normal, ceea ce determină o agresivitate înaltă a inflamației la acești pacienți. În grupul bolnavilor cu ARe forma enterocolitică, VSH-ul a înregistrat valori între 5 – 44 mm/oră (la 5 pacienți VSH-ul fiind în normă – 16,13%). Astfel, putem concluziona că forma enterocolitică a ARe evoluează cu o expresie mai mică a sindromului inflamator, comparativ cu forma urogenitală ($p < 0,05$) și cea mixtă ($p < 0,001$). Prin urmare, valoarea medie a VSH-ului la pacienții cu ARe urogenitală a fost de $27,9 \pm 0,15$ mm/oră, fiind statistic semnificativ mai mare decât în forma enterocolitică – $24,3 \pm 0,179$ mm/oră ($p < 0,05$) și mai mică decât la forma mixtă – $31,5 \pm 0,22$ mm/oră (tabelul 2), determinând o diferență statistică semnificativă ($p < 0,01$), ceea ce demonstrează că la pacienții cu forma mixtă a ARe procesul inflamator poartă un caracter mai agresiv.

Tabelul 2

Repartiția valorilor markerilor de fază acută în funcție de grupurile de pacienți (M±m)

Indicele mediu	ARe urogenitală	ARe mixtă	ARe enterocolitică
VSH	$27,9 \pm 0,15^{*2}$	$31,5 \pm 0,22^{*1}$	$24,3 \pm 0,17$
P. C reactivă	$52,14 \pm 0,24^{*4}$	$64,71 \pm 0,16^{*3}$	$49,16 \pm 0,12$
Fibrinogenul	$3,17 \pm 0,09$	$4,11 \pm 0,07^{*5}$	$3,02 \pm 0,03$

Notă: $^{*1}p < 0,01$ – ARe mixtă vs ARe enterocolitică și $p < 0,05$ pentru ARe urogenitală; $^{*2}p < 0,05$ – ARe urogenitală vs ARe enterocolitică; $^{*3}p < 0,01$ – ARe mixtă vs ARe enterocolitică și $p < 0,05$ pentru ARe urogenitală; $^{*4}p < 0,05$ – ARe urogenitală vs ARe enterocolitică; $^{*5}p < 0,05$ – ARe mixtă vs ARe urogenitală și enterocolitică.

Valoarea medie a PCR la pacienții cu ARe urogenitală a fost de $52,14 \pm 0,24$, în grupul ARe forma

mixtă – $64,71 \pm 0,16$, iar la pacienții cu ARe forma enterocolitică – $49,16 \pm 0,12$ (tabelul 2), prezentând diferențe statistic semnificative între grupuri: grupul ARe urogenitală vs ARe enterocolitică ($p < 0,05$); grupul ARe mixtă vs ARe enterocolitică ($p < 0,01$); grupul ARe mixtă vs ARe urogenitală ($p < 0,05$).

Valoarea medie a fibrinogenului în grupul pacienților cu ARe urogenitală a fost de $3,17 \pm 0,09$, ARe mixtă – $4,11 \pm 0,07$ și ARe enterocolitică – $3,02 \pm 0,03$ (tabelul 2), determinând o diferență statistică semnificativă între ARe mixtă vs ARe urogenitală și enterocolitică ($p < 0,05$). Analiza corelațională după metoda Pearson a demonstrat că valorile înalte ale fibrinogenului corelativ determină o frecvență progresivă în ARe mixtă ($r = 0,92$; $p < 0,01$), iar analiza corelațională Spearman a determinat o corelare a fibrinogenului cu forma clinică mixtă și cea urogenitală ($R = 0,65$; $p < 0,05$), cu VSH ($R = 0,64$; $p < 0,05$) și cu PCR ($R = 0,69$; $p < 0,05$).

Așadar, pentru completarea scorului DAREA s-a efectuat analiza afectării diverselor articulații, în funcție de forma clinică a artritei reactive, demonstrând pentru forma urogenitală predominarea afectării articulațiilor metatarsofalangiene (79%) și talocrurale (77%), radiocarpene (52%) și articulațiilor genunchilor (56%). Pentru forma mixtă a ARe – articulațiile coxo-femorale (72%), talocrurale (66%) și articulațiile genunchilor (51%); pentru forma enterocolitică – articulațiile palmare (71%) și plantare (68%), talocrurale (51%).

După cum rezultă din tabelul 3, artrita reactivă manifestă un tablou clinic sever, cu implicarea unui număr mare de articulații în procesul inflamator și se caracterizează prin valori înalte ale scorului activității bolii DAREA. Astfel, NAD pentru forma mixtă fiind $7,1 \pm 0,08$, care a fost semnificativ mai mare comparativ cu forma urogenitală $6,5 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) și enterocolitică $5,4 \pm 0,01$ ($p < 0,01$). NAT a prezentat aceeași dinamică a indicilor, fiind pentru forma mixtă $8,75 \pm 0,02$, cu o diferență statistic semnificativă față de forma urogenitală $7,75 \pm 0,07$ ($p < 0,05$) și cea enterocolitică $7,05 \pm 0,09$ ($p < 0,01$).

Tabelul 3

Repartiția valorilor sindromului inflamator articular și ale scorului DAREA la pacienții cu ARe (M±m)

Indicele mediu	ARe urogenitală	ARe mixtă	ARe enterocolitică
NAD (M±m)	$6,5 \pm 0,09$	$7,1 \pm 0,08^{*1}$	$5,4 \pm 0,01$
NAT (M±m)	$7,75 \pm 0,07$	$8,75 \pm 0,02^{*2}$	$7,05 \pm 0,09$
DAREA (M±m)	$69,28 \pm 0,29$	$84,29 \pm 0,47^{*3}$	$64,55 \pm 0,51$

SAV (M±m)	45,15±0,13	55,07±0,14* ⁴	47,04±0,19
--------------	------------	--------------------------	------------

Notă: *¹p<0,01 – ARe mixtă vs ARe enterocolitică și p<0,05 pentru ARe urogenitală; *²p<0,01 – ARe mixtă vs ARe enterocolitică și p<0,05 pentru ARe urogenitală; *³p<0,01 – ARe mixtă vs ARe enterocolitică și p<0,05 pentru ARe urogenitală; *⁴p<0,05 – ARe mixtă vs ARe urogenitală și enterocolitică.

La fel, au fost determinate diferențe statistice semnificative între forma urogenitală și cea enterocolitică pentru ambele valori (p<0,05). Aceasta se confirmă și prin valori semnificative ale scorului DAREA (pentru forma mixtă DAREA=84,29±0,47, forma urogenitală DAREA=69,28±0,29, forma enterocolitică DAREA=64,55±0,51, cu p<0,01 pentru ARe mixtă vs ARe enterocolitică și p<0,05 pentru ARe urogenitală), care este un marker complex și sensibil al activității bolii. În afară de aceasta, în scala analogică vizuală a durerii (SAV) s-au înregistrat valori statistice semnificativ crescute în grupul pacienților cu forma mixtă a ARe (55,07±0,14) în comparație cu forma urogenitală (45,15±0,13) și cea enterocolitică (47,04±0,19), prezentând diferențe statistice semnificative (p<0,05).

Concluzie. În urma cercetării manifestării sindromului imunoinflamator și a activității bolii, artrita reactivă s-a evidențiat printr-un sindrom articular agresiv, cu valori crescute ale indicilor activității maladiei, fiind înalt numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, scorul DAREA înalt și sindromul algic caracterizat prin SAV. Cu o frecvență mare se depistează activitatea înaltă a bolii în cadrul formei mixte a ARe, urmate de forma urogenitală și apoi cea enterocolitică, demonstrând valori crescute ale indicilor specifici pentru forma mixtă NAD 7,1±0,08; NAT 8,75±0,02; DAREA 84,29±0,47; SVA 55,07±0,14. Această legătură a fost caracteristică și în cadrul expresiei sindromului imunoinflamator, care a predominat semnificativ în forma mixtă, comparativ cu alte forme ale ARe. Astfel, în forma mixtă a predominat VSH (31,5±0,22), PCR (64,71±0,16) și fibrinogenul (4,11±0,07). Dereglări în statusul imun umoral între grupuri nu au fost determinate, doar creșterea concentrației IgA peste valorile fiziologice ale normei.

Bibliografie selectivă

1. Arora S., Arora G. *Reiter's disease in a six-year-old girl*. In: Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2005, 71(4), p. 285-286.
2. Berlau J., Junker U., Groh A., Straube E. *In situ hybridisation and direct fluorescence antibodies for the detection of Chlamydia trachomatis in synovial tissue from patients with reactive arthritis*. In: J. Clin. Pathol. 2008, 51(11), p. 803-806.
3. Carter J.D. *Reactive arthritis: defined etiologies,*

emerging pathophysiology, and unresolved treatment. In: Infect. Dis. Clin. North Am. 2006, 20(4), p. 827-847.

4. Flagg S.D., Meador R., Hsia E., Kitumnuaypong T., Schumacher H.R. Jr. *Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis*. In: Arthritis Rheum. 2005, 53(4), p. 613-617.

5. Fox R., Calin A., Gerber R.C., Gibson D. *The chronicity of symptoms and disability in Reiter's syndrome*. In: Ann. Intern. Med. 2009, 91, p. 190-193.

6. Inman R.D. *Innate immunity of spondyloarthritis: the role of toll-like receptors*. In: Adv Exp Med. Biol. 2009, 649, p. 300-309.

7. Isomäki H., Raunio J., von Essen R., Hämeenkorpi R. *Incidence of inflammatory rheumatic diseases in Finland*. In: Scand. J. Rheumatol. 2008, 7(3), p. 188-192.

8. Kim S.H., Chung S.K., Bahk Y.W., Park Y.H., Lee S.Y., Sohn H.S. *Whole-body and pinhole bone scintigraphic manifestations of Reiter's syndrome*. In: Eur. J. Nucl. Med. 1999, 26(2), p. 163-170.

9. Kousa M., Saikku P., Richmond S., Lassus A. *Frequent association of chlamydial infection with Reiter's syndrome*. In: Sex. Transm. Dis. 2008, 5(2), p. 57-61.

10. Reveille J.D., Arnett F.C. *Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management*. In: Am. J. Med. 2005, 118(6), p. 592-603.

11. Rohekar S., Pope J. *Epidemiologic approaches to infection and immunity: the case of reactive arthritis*. In: Curr. Opin. Rheumatol. 2009, 21(4), p. 386-390.

12. Sieper J., Fendler C., Laitko S., Sörensen H., Gripenberg-Lerche C., Hiepe F. *No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis*. In: Arthritis Rheum. 1999, 42(7), p. 1386-1396.

Rezumat

În urma cercetării manifestării sindromului imunoinflamator și a activității artritei reactive, boala s-a evidențiat printr-un sindrom articular agresiv, cu valori crescute ale indicilor activității maladiei, fiind înalt numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, scorul DAREA înalt și sindromul algic caracterizat prin SAV. Cu o frecvență mare se depistează activitatea înaltă a bolii în forma mixtă a ARe, urmată de forma urogenitală și apoi de cea enterocolitică, demonstrând valori crescute ale indicilor specifici pentru forma mixtă DAREA.

Summary

Reactive arthritis is characterized by a significant increase in the index "DAREA" value estimate, which is a complex and sensitive marker of disease activity. In addition, visual analogue pain scale were recorded significantly higher values in patients with mixed form of reactive arthritis compared with urogenital form and intestinal.

Резюме

Реактивный артрит характеризуется значительным ростом индекса «DAREA», который является сложным

и чувствительным маркером активности заболевания. Кроме того, по визуальной аналоговой шкале боли были зафиксированы статистически значимо повышенные значения у больных со смешанной формой реактивного артрита по сравнению с урогенитальной и энтероколической формами.

MEDICAMENTELE ȘI SARCINA ÎN REUMATOLOGIE

Liliana Groppa,¹ prof. univ., dr. hab. med.;
Svetlana Agachi,¹ conf. univ., dr. med.;
*Oxana Bujor*², șef secție; *Lilia Taran*², medic;
*Rodica Usatîi*², medic;
*Nadejda Ganea*², șef secție

¹ USMF „Nicolae Testemițanu”,
² Spitalul Clinic Republican

Administrarea medicamentelor în cursul sarcinii, în particular în debutul acesteia, este o realitate cotidiană, care trezește o mare neliniște atât în tabăra medicilor, cât și în rândurile pacienților, și adesea duce la stoparea sau reducerea medicației din momentul diagnosticării sarcinii. Este oare fundamentat acest lucru? Această prudență este justificată numai în cazul în care beneficiul maternal nu va fi alterat profund pe parcursul celor 9 luni de sarcină. O evaluare terapeutică adecvată a pacientei și examenul sonografic vor aprecia raportul risc/beneficiu, ce constituie esența schemei decizionale pe parcursul acestei perioade foarte particulare.

Este absolut necesar de a prevedea și a evita riscul potențial pe care îl are medicația administrată. Prima parte de viață intrauterină (perioada embrionară) este perioada organogenezei. Ea se derulează pe parcursul a două luni după concepție și constituie perioada de risc pentru malformații (efect teratogen).

Din luna a doua până la naștere (viața fetală), impactul tratamentului este diferit: este afectată creșterea fetală, maturizarea histologică sau funcționarea organelor deja formate, efecte farmacologice directe asupra fătului și/sau nou-născutului.

Vom analiza câteva clase farmacologice de medicamente ce răspund celor mai actuale preocupări în reumatologie.

1. Glucocorticosteroidii (GCS) și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS). Pasajul transplacentar al GCS este foarte variat, în mare măsură depinde de moleculă. Prednizolonul și prednizonul (care trebuie să se transforme în prednizolon pentru a deveni activ) au cert câteva luni de reținere la nivelul fetal, până

când prednizolonul este metabolizat de placentă în prednizon inactiv [1]. La momentul actual se dispune de un număr important de date referitor la administrarea GCS pe parcursul sarcinii și numeroasele publicații nu denotă apariția unei frecvențe mai înalte de malformații, comparativ cu populația generală [2]. Câteva studii au adus date despre o posibilitate de apariție a defectului palatului dur și defectului buzei superioare la administrarea de GCS pe cale orală [3]. Retardul de creștere intrauterină (RCIU) și masa mică la naștere au fost semnalizate la mamele tratate timp îndelungat cu GCS sistemic (lupus, astmă, patologii inflamatorii cronice, femei cu organe transplantate). Nu se exclude și rolul acestor patologii în retardul de creștere, dar acest lucru este dificil de a fi pus în evidență și cuantificat. Este excepțională, dar posibilă influența GCS asupra suprarenalelor fetale și neonatale în cazul tratamentelor de întreținere cu prednizolon sau prednizon, utilizați în patologii maternale cronice [4]. Deci, menținerea sau instituirea tratamentului cu GCS poate fi prevăzută în timpul sarcinii, indiferent de termenul sarcinii și posologia utilizării. În acest caz, se recomandă supravegherea neonatală specială, având în vedere posibilele atingeri fetale (diureza, glicemia, greutatea).

Pentru AINS datele sunt diferite, dar nu este semnalizat nici un efect malformativ până la acest moment. În schimb, toate AINS (incluzând inhibitorii COX2 și aspirina în doze ≥ 500 mg/zi) posedă o toxicitate fetală și/sau neonatală cardiacă și/sau renală, adesea ireversibilă, chiar fatală, în particular după debutul lunii a VI-a de sarcină – 24 săptămâni de amenoree (SA). Aceasta explică contraindicația lor categorică începând cu termenul dat [5]. Atingerile descrise sunt consecința unei inhibiții a sintezei de prostaglandine fetale și neonatale, mecanism comun al tuturor AINS (incluzând aspirina ≥ 500 mg/zi și inhibitorii COX2). Este vorba de concreșterea parțială sau totală a canalului arterial, cu unele consecințe cardiace și vasculare, cu instalarea insuficienței cardiace ulterior, implicând arborele vascular pulmonar și o atingere a funcției renale fetale (oligo- sau anamnios, oligurie sau anurie, leziuni histologice renale [6, 7]). Această toxicitate este amplificată de o durată lungă de administrare. Dar accidente acute (insuficiența cardiacă, moartea fetală intrauterină) pot surveni și la administrări de durată scurtă. Aparatul cardiopulmonar și funcția renală a fătului este în funcție de organogeneza (primele 2 luni de sarcină) și maturizarea ulterioară, ce continuă pe tot parcursul gravidității, deci utilizarea AINS până la termenul de 24 SA în particular în prize cronice, trebuie să fie prudentă și maximal evitată.

2. Sulfasalazina. Este un antiinflamator intesti-