

EXPRESIA INDICILOR IMUNOPATOLOGICI ȘI INFLAMATORI LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REACTIVĂ ÎN DEPENDENȚĂ DE FORMA CLINICĂ A BOLII

Liliana Groppa^{1,2} – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Eugeniu Russu² – conf. univ., dr. șt. med.,

Lia Chișlari² – conf. univ., dr. șt. med.,

Larisa Rotaru^{1,2} – conf. univ., dr. șt. med.,

Svetlana Agachi² – conf. univ., dr. șt. med.,

¹IMSP SCR, Laboratorul de Reumatologie,

²IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Medicina Internă,

Disciplina de reumatologie și nefrologie

Tel. +37378542966, eugen_russu@yahoo.co.uk

Rezumat

Scopul studiului a fost cercetarea comparativă a indicelui "DAREA" în diverse forme clinice ale artritei reactive inclusive și studierea evoluției sindromului articular în dinamică, frecvenței și duratei remisiei în artrita reactivă enterocolitică, urogenitală și formele mixte la administrarea diverselor preparate antibacteriene. Artrita reactivă se caracterizează prin majorarea indicelui «DAREA», semnificația valorii (pentru forma mixtă «DAREA» = $84,29 \pm 0,47$, pe când în forma urogenitală «DAREA» = $69,28 \pm 0,29$, și în enterocolitică «DAREA» = $64,55 \pm 0,51$, cu indicele $p < 0,01$ pentru forma mixtă în comparație cu cea enterocolitică și $p < 0,05$ pentru forma urogenitală a artritei reactive), care este un marker complex și sensibil al activității bolii. În afară de aceasta conform scalei vizuale analogice (SVA) au fost înregistrate valori statistice semnificative la pacienții cu formă mixtă de artrită reactivă ($55,07 \pm 0,14$) în comparație cu forma urogenitală ($45,15 \pm 0,13$) și enterocolitică ($47,04 \pm 0,19$), care au demonstrat diferențe statistice semnificative ($p < 0,05$).

Cuvinte-cheie: artrita reactivă, indicele "DAREA", formele clinice

Summary. Immunopathological and inflammatory indexes among patients with reactive arthritis depending of clinical forms of the disease

The purpose of the study was a comparative study of index "DAREA" in different clinical forms of reactive arthritis. The study of the dynamical evolution of the articular syndrome, frequency and duration of remission in intestinal, urogenital, and mixed forms of reactive arthritis in the application of different antibiotics. Reactive arthritis is characterized by a significant increase in the index "DAREA" value estimate (for the mixed form of "DAREA" = $84,29 \pm 0,47$, while for urogenital "DAREA" = $69,28 \pm 0,29$, while for intestinal "DAREA" = $64,55 \pm 0,51$, with an exponent $p < 0,01$ for a mixed form in comparison with intestinal and $p < 0,05$ for urogenital form of reactive arthritis), which is a complex and sensitive marker of disease activity. In addition, visual analogue pain scale (VAS) were recorded significantly higher values in patients with mixed form of reactive arthritis ($55,07 \pm 0,14$) compared with urogenital form ($45,15 \pm 0,13$) and intestinal ($47,04 \pm 0,19$), which showed statistically significant differences ($p < 0,05$).

Key words: reactive arthritis, index "DAREA", clinical forms

Резюме. Выраженность иммунопатологических и воспалительных показателей у пациентов с реактивным артритом в зависимости от клинических форм болезни

Цель исследования заключалась в сравнительном исследовании индекса «DAREA» в различных клинических формах реактивного артрита. Изучение динамической эволюции суставного синдрома, частоты и продолжительности ремиссии при кишечной, урогенитальной и смешанной формах реактивного артрита при применении различных антибактериальных препаратов. Реактивный артрит характеризуется значительным ростом индекса «DAREA» значения оценки (для смешанной формы «DAREA» = $84,29 \pm 0,47$, а при урогенитальном «DAREA» = $69,28 \pm 0,29$, а при энтероколическом «DAREA» = $64,55 \pm 0,51$, с показателем $p < 0,01$ для смешанной формы в сравнении энтероколической и $p < 0,05$ для урогенитальной формы реактивного артрита), который является сложным и чувствительным маркером активности заболевания. Кроме того, по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) были зафиксированы статистически значимо повышенные значения у больных со смешанной формой реактивного артрита ($55,07 \pm 0,14$) по сравнению с урогенитальной формой ($45,15 \pm 0,13$) и энтероколической ($47,04 \pm 0,19$), что показало статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Ключевые слова: реактивный артрит, индекс "DAREA", клинические формы

Rolul infecției intestinale și urogenitale în dezvoltarea artritei ca factor declanșator 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 cadrul altor infecții, care duc la artrită reactivă [4,5,7].

Este cert, că chlamidiile pot exista în două forme de bază: corpusculi elementari (forma infecțioasă) și corpusculi reticulari (forma vegetativă). Chlamidiile posedă toate mecanismele celulare de sinteză a ARN, AND și proteine proprii, dar depind de organismul gazdei din cauza necesității aprovizionării cu nucleotide, aminoacizi, vitamine, cofactori și substanțe energetice [2].

Odată fagocitate 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 extra-articulare, se dezvoltă un proces inflamator, care implică reacții biochimice și imunologice, fiind un răspuns universal la leziunile tisulare, inclusiv de agenți microbieni [8,9,10]. Așadar, a prezentat interes cercetarea sistemului imunoinflamator umoral la pacienții cu artrită reactivă (ARe).

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

Material și metode: pentru realizarea 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 grupe. Primul (97 pacienți) a fost constituit din bolnavii cu artrită reactivă forma urogenitală, al 2-lea (31 bolnavi) – din pacienții cu artrită reactivă forma enterocolitică și al 3-lea (33 pacienți) a inclus bolnavii 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 pacienții cu artrită reactivă pentru toate formele clinice ale bolii (tab. 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

Indicele mediu (M±m)	ARe urogenitală n=97	ARe mixtă n=33	ARe enterocolitică n=31
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, și în special al 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, apariția anticorpilor IgA față de anti enterobacteriaceea [6,11]. Au fost descrise cazuri de nefropatii induse prin IgA la pacienți cu artrită reactivă [1,3]. Toate acestea arată că anume această imunoglobulină 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 ($p > 0,05$). Cu toate acestea, s-a observat o ușoară tendință spre scădere a concentrației IgG la pacienții cu ARe forma mixtă comparabil cu alte grupuri studiate, însă aceste diferențe nu prezentau valori statistice semnificative ($p > 0,05$).

Indicii medii ai nivelului de IgM în sânge nu s-au schimbat semnificativ (tab. 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 ascensiunea în loturile pacienților cu ARe urogenitală și mixtă versus cei cu forma enterocolitică, dar fără careva semnificație statistic semnificativă.

Evaluarea sindromului articular a fost completat prin screeningul marcherilor de fază acută VSH, PCR și fibrinogenului. Prezența acestora în cantități sporite în serul pacienților de rând, atât cu forma mixtă ale bolii, cât și enterocolitică și urogenitală, indică o activitate înaltă a procesului inflamator la nivelul sinovialei articulare și, totodată, determinând avansarea distrucției articulare.

Efectuând caracteristica grupurilor de pacienți s-a observat că VSH-ul la pacienții 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 – 51 mm/oră, astfel nici un pacient nu a prezentat un indice VSH normal, ce determină a agresivitate înaltă ai inflamației la acești pacienți. În grupul pacienților 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 ai ARe evoluează cu o mai mică expresie 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 de cât în forma enterocolitică $24,3 \pm 0,179$ mm/oră ($p < 0,05$) și mai mică de cât la forma mixtă $31,5 \pm 0,22$ (tab. 2), determinând o diferență statistică semnificativă ($p < 0,01$), ceea ce demonstrează că la pacienții cu forma mixtă ai ARe procesul inflamator poartă un caracter mai agresiv.

Tabelul 2

Repartiția valorilor markerilor de fază acută în dependență de grupurile de pacienți

Indicele mediu (M±m)	ARe urogenitală n=97	ARe mixtă n=33	ARe enterocolitică n=31
VSH	$27,9 \pm 0,15^{*2}$	$31,5 \pm 0,22^{*1}$	$24,3 \pm 0,17$
Proteina 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.

Examenul corelațional după metoda Pearson a demonstrat că nivelurile înalte a VSH-lui au corelat semnificativ cu forma mixtă ($r=0,98$; $p < 0,001$) și cea urogenitală ($r=0,96$; $p < 0,001$), astfel, dovedind faptul că în aceste forme clinice sindromul inflamator este mult mai expresiv.

Cercetarea nivelului proteinei C-reactive (PCR) a prezentat valori normale la pacienții cu ARe urogenitală doar în 16,49% cazuri, pentru ARe forma mixtă 3,0% cazuri (1 pacient) și pentru ARe forma enterocolitică în 16,3% cazuri, pe când restul pacienților au demonstrat valori crescute ale proteinei C-reactive.

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 $49,16 \pm 0,12$ (tab. 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 ($p < 0,05$).

Efectuând analiza corelațională după metoda Pearson, la fel ca și în cazul nivelului VSH, a fost demonstrat că PCR a înregistrat o corelație cu forma mixtă ($r=0,92$; $p < 0,001$) și cea urogenitală ($r=0,97$; $p < 0,001$), astfel, încă o dată dovedind faptul că în aceste forme clinice sindromul inflamator este manifest.

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 $3,02 \pm 0,03$ (tab. 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 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 urogenitală ($R=0,65$; $p < 0,05$), cu VSH ($R=0,64$; $p < 0,05$) și cu PCR ($R=0,69$; $p < 0,05$).

Statusul complex al sindromului inflamator exprimat prin scorul clinic DAREA la bolnavii cu ARe în dependență de forma clinică a bolii

Așadar, s-a definit predominarea importantă a sindromului imuno-inflamator la pacienții cu ARe urogenitală și mixtă, iar la ARe forma enterocolitică inflamația a fost mai puțin expresivă, astfel a prezentat interes compararea statusului activității bolii la acești pacienți în concordanță cu indicii statutar exprimați prin scorul DAREA. Scorul DAREA a fost calculat pentru fiecare pacient separat cu analiza datelor medii pentru fiecare grup separat. Datele cercetare au inclus: numărul articulațiilor tumefiate (NAT), numărul articulațiilor dureroase (NAD), aprecierea gradului durerii de către pacient conform categoriilor: lipsește – 0; moderat – 1; sever – 2; aprecierea stării globale de pacient conform: bine – 0; mediu grav – 1; grav – 2 și valoarea proteinei C-reactive (mg/dl). Scorul DAREA este suma valorilor la toți cinci indici. Astfel, cu cât scorul este mai mare cu atât gradul activității bolii este mai exprimat.

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%), radiocarpiene (52%) și articulațiile 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%), talocrurare (51%).

Redoarea articulară a prezentat o manifestare clinică importantă a afectării articulare. Pacienții incluși în studiu în marea lor majoritate (61%) prezentau acuze la redoare matinală. Astfel, la 71% bolnavi cu forma mixtă a ARe și 64% la cei cu forma urogenitală cu o continuitate de aproximativ 25-30 min, la restul mai puțin de 15 min, la 57% pacienți cu forma enterocolitică redoarea dura în limitele de până la 30 min, iar restul nu acuzau redoare. Aproximativ 57% din pacienții cu artrită reactivă prezentau fatigabilitate, manifestată prin tendință frecventă spre oboseală. În forma enterocolitică fatigabilitatea s-a determinat

la 27% pacienți, iar în formele urogenitală și mixtă 54% și 62% respectiv.

Aprecierea afectărilor articulare 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 a fost aplicat scorul DAREA.

După cum rezultă din *tab. 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

Indicele mediu (M±m)	ARE urogenitală n=97	ARE mixtă n=33	ARE enterocolitică n=31
NAD (M±m)	6,5±0,09	7,1±0,08* ¹	5,4±0,01
NAT (M±m)	7,75±0,07	8,75±0,02* ²	7,05±0,09
DAREA (M±m)	69,28±0,29	84,29±0,47* ³	64,55±0,51
SAV (M±m)	45,15±0,13	55,07±0,14* ⁴	47,04±0,19

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

La fel s-a determinat diferențe statistic semnificative între forma urogenitală și 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 statistic semnificativ crescute în grupul pacienților cu forma mixtă a ARE (55,07±0,14) în comparație cu forma urogenitală (45,15±0,13) și enterocolitică (47,04±0,19), prezentând diferențe statistic semnificative ($p < 0,05$).

Concluzie

În urma cercetării manifestării sindromului imuno-inflamator și a activității bolii artrita reactivă s-a evidențiat printr-un sindrom articular agresiv cu valori crescute ale indicilor activității bolii, fiind înalt numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, scor DAREA înalt și a sindromului 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 $7,1 \pm 0,08$; NAT $8,75 \pm 0,02$; DAREA $84,29 \pm 0,47$; SVA $55,07 \pm 0,14$. Această legitate a fost caracteristică și în cadrul expresiei sindromului imuno-inflamator care semnificativ a predominat în formă mixtă comparabil cu alte forme ale ARE. Astfel, în cadrul formei mixte a predominat VSH-ul ($31,5 \pm 0,22$), PCR ($64,71 \pm 0,16$) și fibrinogenul ($4,11 \pm 0,07$). Dereglările în statusul imun umoral între grupuri nu a fost determinat, doar cu creșterea concentrației IgA peste valorile fiziologice a normei.

Bibliografie

1. Arora S, Arora G. Reiter's disease in a six-year-old girl. In: Indian J Dermatol Venereol Leprol. Jul-Aug 2015;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. Nov 2015;51(11), p.803-806.
3. Carter JD. Reactive arthritis: defined etiologies, emerging pathophysiology, and unresolved treatment. In: Infect Dis Clin North Am. Dec 2016;20(4), p.827-847.
4. Flagg SD, Meador R, Hsia E, Kitumnuaypong T, Schumacher HR Jr. Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis. In: Arthritis Rheum. Aug 15 2015;53(4), p.613-617.
5. Fox R, Calin A, Gerber RC, Gibson D. The chronicity of symptoms and disability in Reiter's syndrome. In: Ann Intern Med 2009;91, p.190-193.
6. Inman RD. 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. 2014;7(3), p.188-192.
8. Kim SH, Chung SK, Bahk YW, Park YH, Lee SY, Sohn HS. Whole-body and pinhole bone scintigraphic manifestations of Reiter's syndrome: distribution patterns and early and characteristic signs. In: Eur J Nucl Med. Feb 2014;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. Apr-Jun 2015;5(2), p.57-61.
10. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis:

update on pathogenesis and management. In: *Am J Med.* Jun 2015;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.* Jul 2016;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 and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. In: *Arthritis Rheum.* Jul 2011;42(7), p.1386-1396.