

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ INTERNĂ



*Corelații clinico-paraclinice și perspective terapeutice în spondilita
anchilozantă*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BRUCKNER ION VICTOR

Student-doctorand:

Naniu (căs. Burtică) Sandra Natalia

2020

CUPRINS

INTRODUCERE	5
PARTEA GENERALĂ	10
1. SPONDILITA ANCHILOZANTĂ, CONSIDERAȚII CLINICE GENERALE	10
1.1. Istoria și definiția bolii	10
1.2. Clasificarea spondiloartropatiilor	13
1.3. Factori de risc și etiopatogenie	15
1.4. Tablou clinic	16
1.5. Diagnostic de certitudine	20
1.6. Parametrii de monitorizare în SA	24
2. METODE PARACLINICE DE EVALUARE A SPONDILITEI ANCHILOZANTE	28
2.1. Radiografia	28
2.2. Ecografia musculoscheletală	28
2.3. RMN; CT	29
2.4. Examinări complementare	30
2.5. Metode biochimice de evaluare a spondilitei anchilozante	31
3. PERSPECTIVE DE TRATAMENT ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ	33
3.1. Terapia non-farmacologică în spondilita anchilozantă	33
3.2. Terapia farmacologică în spondilita anchilozantă	39
3.3. Tratamentul chirurgical în SA	54
3.4. Calitatea vieții și cauze ale mortalității în cazul pacienților cu SA	55
PARTEA SPECIALĂ	60
4. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE	60
4.1. Ipoteza de cercetare	60
4.2. Obiective generale	60
5. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	61
5.1. Descrierea studiului	61
5.2. Parametrii analizați	62
5.3. Aprecierea activității și stadializării bolii	63
5.4. Analiza statistică	65

6. EVALUAREA PATTERN-ULUI EVOLUTIV AL BOLII LA PACIENȚII CU SPONDILITĂ ANCHILOZANTĂ	66
6.1. <i>Introducere</i>	66
6.2. <i>Materiale și metode</i>	66
6.3. <i>Rezultate</i>	66
6.4. <i>Discuții</i>	101
7. ANALIZA DIFERENȚELOR DATE DE PREZENȚA / ABSENȚA MANIFESTĂRILOR PERIFERICE ALE BOLII	106
7.1. <i>Introducere</i>	106
7.2. <i>Materiale și metode</i>	106
7.3. <i>Rezultate</i>	106
7.4. <i>Discuții</i>	138
8. CORELAREA ACTIVITĂȚII BOLII CU INDICII PARACLINICI	141
8.1. <i>Introducere</i>	141
8.2. <i>Materiale și metode</i>	141
8.3. <i>Rezultate</i>	142
8.4. <i>Discuții</i>	159
9. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	162
BIBLIOGRAFIE	167
ANEXE	205

LISTĂ CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE DERIVATE DIN TEZA DE DOCTORAT

(conform standardului din contractul de studii)

ARTICOLE IN EXTENSO:

1. **Burtică S**, Drăgoescu A, Gurghean A. 2019. “Analysis of the differences given by the presence / absence of peripheral manifestations of ankylosing spondylitis.” *Internal Medicine*. 16 (6): 19-28. doi: <https://doi.org/10.2478/inmed-2019-0090>. (CNCSIS B+)
2. **Burtică S**, Gurghean A, Bruckner I. 2018. “Comparative Analysis Between the Basdai and Mini-Basdai Indices in Patients with Ankylosing Spondylitis.” *Internal Medicine*. 15 (5): 7-14. doi: <https://doi.org/10.2478/inmed-2018-0033>. (CNCSIS B+)

POSTERE PREZENTATE LA CONGRESE INTERNAȚIONALE:

1. **Burtică S**. “The role of Mini-Basdai in assessing patients with ankylosing spondylitis.” 5th International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity (CORA 2019). Florența, Italia. 14-16 Martie 2019.

Mențiune

Această lucrare doctorală a fost cofinanțată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POS DRU/187/1.5/S/155605.

INTRODUCERE

Prevalența spondilitei anchilozante (SA), cunoscută și sub denumirile de boala Marie-Struempell sau boala lui Bechterew, nu este atât de rară precum s-ar crede, ajungând în general în jur de 1% în zonele cu climă temperată precum România. Cu toate acestea, spondilita anchilozantă este adeseori subdiagnosticată, din pricina durerilor de tip inflamator de la nivelul coloanei vertebrale lombare, care sunt de multe ori confundate cu dureri de tip mecanic și, deci, tratate în consecință, amânându-se inițierea cu tratamentul biologic, care ar putea încetini evoluția naturală a bolii, cu rezultate favorabile.

Cauzele care duc la apariția acestei boli sunt încă incomplet elucidate, mecanismul de producere al bolii fiind cel mai probabil inițiat de interacțiunea dintre terenul genetic predispozant și infecțiile patogene, dezechilibrele neuroendocrine, microbiota, funcția imună, precum și alți factori aflați încă în studiu, fapt care conduce la declanșarea unei cascade de reacții inflamatorii care duc la modificările din cadrul acestei boli.

Spondilita anchilozantă este o artrită inflamatorie cronică afectând în principal articulațiile sacroiliace și coloana vertebrală, simptomele principale ale bolii fiind reprezentate de durere, rigiditate, precum și mobilitate limitată. Diagnosticul de spondilită anchilozantă necesită observarea distrucțiilor de la nivelul articulațiilor sacroiliace cu ajutorul imagisticii, într-un număr mare de cazuri putându-se observa chiar anchiloza coloanei vertebrale, cu aspectul tipic de coloană de bambus.

Fiind o boală cronică, spondilita anchilozantă are un impact semnificativ asupra multor aspecte ale calității vieții pacienților care suferă de această boală. Multe dintre aceste efecte sunt insuficient înregistrate de către medici în cadrul consultului, majoritatea doctorilor fiind axați pe surprinderea activității bolii, a funcționalității, precum și a instituirii unui tratament adecvat, aspecte care sunt cu adevărat foarte importante. Cu toate acestea, factorii psihosociali, cum ar fi durerea, mobilitatea redusă, perturbarea somnului, fatigabilitatea și, nu în ultimul rând, depresia, joacă poate cele mai importante roluri în cadrul vieții pacienților bolnavi de spondilită. De asemenea, acești factori pot impacta destul de tare viața socială, precum și activitatea profesională a acestor pacienți, mai ales că spondilita anchilozantă debutează în jurul decadei a treia de viață, când ascensiunile sociale și profesionale s-ar putea situa la apogeu.

Motivația alegerii acestei teme de doctorat izvorăște dintr-o nevoie identificată de autor de a completa datele cunoscute în literatura de specialitate, cu informații la nivel

regional și zonal asupra pacienților suferind de spondilită anchilozantă. Astfel, deși există câteva studii în acest domeniu, corelațiile dintre parametrii clinici și paraclinici din cadrul spondilitei anchilozante, cu sau fără manifestări periferice, nu au fost clar definite la populația din România.

De asemenea, am comparat aceste corelații, evidențiind similaritățile sau diferențele în cazul pacienților suferind de SA forma axială pură și pacienții cu SA care prezentau și manifestări periferice ale bolii.

Totodată, am identificat și corelațiile existente între activitatea spondilitei anchilozante, măsurată prin intermediul indicilor BASDAI (The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) și, respectiv, mini-BASDAI, cu ceilalți parametri de boală, și anume markerii inflamației (VSH și CRP), indicatorii de mobilitate (indicii Schober, de flexie laterală, occiput - perete, menton - stern, deget - sol), scorul ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score corelat cu proteina C reactivă), precum și stadiul maxim de sacroileită.

Astfel, având în vedere datele din literatură limitate în acest subiect, am conturat mai bine relația dintre gradul de evoluție al bolii - așa cum este relevat de cele două chestionare (BASDAI și mini-BASDAI) și parametrii clinici și paraclinici de boală, demonstrând utilitatea indicelui mini-BASDAI prin comparație cu indicele de referință din cadrul spondilitei anchilozante - reprezentat de BASDAI.

Ipoteza de cercetare a acestui studiu a fost reprezentată de analizarea corelațiilor dintre manifestările clinice de spondilită anchilozantă și indicii paraclinici de boală, în vederea stabilirii unui pattern specific al bolii pe baza prezenței sau nu a manifestărilor periferice și, astfel, a stabilirii unui plan de tratament individualizat pe viitor.

Obiectivele specifice ale cercetării au fost reprezentate de:

- ⇒ Evaluarea pattern-ului evolutiv al bolii la pacienții cu spondilită anchilozantă.
- ⇒ Analiza diferențelor date de prezența sau absența manifestărilor periferice ale bolii.
- ⇒ Identificarea corelației dintre manifestările clinice ale bolii și indicii paraclinici.

Prezentul studiu s-a încadrat în categoria cercetărilor de tip observațional, descriptiv, culegerea datelor realizându-se longitudinal. În cadrul acestei cercetări am analizat un lot de

124 de pacienți având diagnosticul de spondilită anchilozantă conform criteriilor New York modificate.

Pacienții studiați au fost diagnosticați și tratați în următoarele spitale din București: Clinica de Medicină Internă și Reumatologie a Spitalului Clinic „Dr. Ion Cantacuzino” și Centrul Clinic de Boli Reumatismale „Dr. Ion Stoia”, toți pacienții oferind consimțământul informat.

Ca rezultate generale, în cadrul lotului nostru, simptomele de boală au debutat în a patra decadă a vieții, majoritatea pacienților au fost de sex masculin, indicele de masă corporală a fost în cea mai mare parte normal iar majoritatea pacienților au fost nefumători. Intervalul de timp dintre debutul bolii și diagnosticul de certitudine a fost relativ scurt, de ≤ 1 an, ceea ce ne demonstrează interesul în rândul medicilor asupra recunoașterii precoce a semnelor și simptomelor de boală.

Astfel, toți pacienții din lot se aflau sub tratament biologic, motiv pentru care indicii BASDAI și mini-BASDAI au avut valori medii scăzute, majoritatea pacienților încadrându-se în grupul de boală inactivă sau cu activitate scăzută. Acest lucru poate fi datorat ori depistării precoce a bolii, aceasta neavând suficient timp pentru a își urma cursul natural de evoluție, ori instituirii precoce a tratamentului biologic cu rezultate bune, ori a unei combinații dintre cele două. Majoritatea pacienților au avut un indice Schober scăzut, deci o limitare a flexiei coloanei vertebrale dorso-lombare.

De asemenea, unul dintre cei mai importanți parametri măsurați cu ajutorul indicilor BASDAI sau mini-BASDAI este reprezentat de fatigabilitate. Fatigabilitatea este din ce în ce mai des recunoscută drept simptom-cheie în cazul pacienților bolnavi de SA, fiind raportată drept o problemă majoră la două treimi din pacienți și având un impact negativ asupra calității vieții, precum și asupra funcționalității și durerii resimțite de pacienți.

Drept urmare, este important de cuantificat și monitorizat gradul de fatigabilitate, precum și modul în care aceasta variază de-a lungul timpului sub tratament la pacienții cu SA.

În literatura de specialitate, nu există suficiente date despre folosirea indicelui mini-BASDAI, de aceea am urmărit să comparăm eficacitatea acestuia cu cea a indicelui BASDAI. Atât BASDAI, cât și mini-BASDAI s-au corelat cu markerii de activitate ai bolii, în speță cu VSH, CRP, ASDAS-CRP, precum și cu indicele Schober, în cadrul pacienților cu manifestări periferice de spondilită anchilozantă. În plus, indicele mini-BASDAI s-a asociat și cu indicele menton - stern, de flexie a coloanei vertebrale cervico-dorsale. În plus

față de toți ceilalți indici cu care s-au corelat în lotul de pacienți cu manifestări periferice, atât BASDAI, cât și mini-BASDAI s-au mai asociat cu indicele occiput - perete. Doar în cadrul pacienților cu manifestări periferice, BASDAI și mini-BASDAI s-au corelat cu stadiul maxim de sacroileită. Totodată, spre deosebire de gradul de afectare în subgrupuri în funcție de indicele BASDAI unde nu au existat cazuri de afectare medie, în cazul indicelui mini-BASDAI au existat 1,8% cazuri din cadrul subgrupului P+ și 2,9% cazuri din cadrul subgrupului P- unde valorile mini-BASDAI au fost cuprinse între 5-5,9.

Subiectul ales este de interes pentru numeroase specialități medicale, cum ar fi: medicină internă, reumatologie, recuperare medicală, ortopedie-traumatologie, neurochirurgie, psihiatrie, medicină de familie, precum și medicină de laborator.

Limitele cercetării, manifestate în primul rând prin lotul mic de pacienți (N=124) și durata scurtă a studiului prin prisma perioadei de timp limitate, deschid orizonturile cercetărilor viitoare realizate pe loturi de pacienți mai extinse, precum și intervale de timp mai mari. De asemenea, o perioadă de timp mai lungă a studiilor doctorale ar fi permis ca, la o vizită ulterioară a pacienților în clinică, să putem evalua și corela mai multe date, cum ar fi stilul de viață, dieta, prezența sau absența depresiei, precum și a altor explorări imagistice, cum ar fi rezonanța magnetică nucleară sau ecografia musculoscheletală.

Tratamentul biologic, reprezentat prin agenții inhibitori de TNF- α , au revoluționat tratamentul pacienților suferind de spondilită anchilozantă, cu tolerabilitate bună. Cu toate acestea, este nevoie de realizarea mai multor studii care să stabilească doza optimă de menținere pe termen lung la pacienții având spondilită anchilozantă în remisie sau cu activitate scăzută.

Cu toate că s-au făcut progrese mari la fiecare nivel care definește spondilita anchilozantă, este totuși nevoie de progrese și mai mari la nivel de cercetare, atât pentru a stabili rezultatele deja obținute, cât și pentru a optimiza rezultatele, în vederea îmbunătățirii calității vieții pacienților care deja suferă sau care sunt la risc de a dezvolta boala.

Această teză de doctorat este structurată în două părți: partea generală și partea specială. Partea generală este structurată în 3 capitole, care conțin date din literatură cu privire la spondilita anchilozantă, fiind împărțite în date generale asupra bolii, metode de evaluare paraclinice, precum și perspectivele de tratament din cadrul acestei boli. Partea specială conține 6 capitole, structurate astfel: primele două capitole prezintă ipoteza generală cu obiectivele generale, precum și metodologia generală a studiului, în următoarele trei

capitole am detaliat cele trei studii asupra celor trei obiective ale cercetării, fiecare cu propria sa introducere, metodologie a studiului, precum și rezultatele și discuțiile aferente, urmând ca în ultimul capitol să descriu concluziile generale alături de contribuțiile personale ale cercetării efectuate.

PARTEA SPECIALĂ

Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Spondilita anchilozantă este o boală inflamatorie cronică care afectează coloana vertebrală și articulațiile mari periferice. Încă din stadiul precoce al bolii sunt afectate articulațiile sacroiliace iar, tardiv, boala evoluează spre anchiloza coloanei vertebrale. Spondilita are o evoluție îndelungată, cu exacerbări și remisiuni spontane sau terapeutice.

Ipoteza de cercetare a acestui studiu este analizarea corelațiilor dintre manifestările clinice de spondilită anchilozantă și indicii paraclinici de boală, în vederea stabilirii unui pattern specific al bolii pe baza prezenței sau nu a manifestărilor periferice și, astfel, a stabilirii unui plan de tratament individualizat.

Obiectivele generale ale cercetării au fost următoarele:

1. Evaluarea pattern-ului evolutiv al bolii la pacienții cu spondilită anchilozantă.
2. Analiza diferențelor date de prezența sau absența manifestărilor periferice ale bolii.
3. Identificarea corelației dintre manifestările clinice ale bolii și indicii paraclinici.

Metodologia generală a cercetării

În cadrul cercetării am analizat un lot de 124 de pacienți având diagnosticul de spondilită anchilozantă conform criteriilor New York modificate.

Cercetarea are la bază studiul celor 124 de dosare medicale ale pacienților cu spondilită anchilozantă, din care cea mai mare parte a fost alcătuită din 96 cazuri a căror date au fost colectate retrospectiv. Pentru restul de cazuri, 28 pacienți, datele au fost colectate prospectiv, pe parcursul a doi ani și jumătate.

Selecția pacienților s-a realizat pe baza criteriilor de includere și de excludere, astfel:

a) Criterii de includere

- Vârsta peste 18 ani,
- Pacienți dispuși să semneze consimțământul de participare la studiul nostru,
- Diagnostic cert de spondilită anchilozantă stabilit de către un medic reumatolog,
- Pacienți aflați sub tratament biologic pentru spondilită anchilozantă.

b) Criteriu de excludere

- Pacienți necooperanți sau familie necooperantă.

În studiu au fost incluși doar pacienții care au îndeplinit criteriile de includere și le-au respectat pe cele de excludere.

Colectarea caracteristicilor individuale ale pacienților au fost documentate, atât cele demografice, cât și cele legate de caracteristicile bolii: durata, tipul de implicare articulară, scorul BASDAI, scorul mini-BASDAI, indici de afectare funcțională a mobilității coloanei vertebrale, scorul de activitate a bolii “Assess Disease Activity in Ankylosing Spondylitis” corelat cu proteina C reactiva (ASDAS-CRP), cât și markerii inflamației în sânge. Toate variabilele au fost analizate de la prima vizită în spital a pacienților, iar informațiile au fost obținute atât din fișele pacienților, cât și de la prezentarea în clinică, în funcție de caz.

Stadializarea bolii a fost făcută de medicul curant reumatolog, presupunând stadializarea clinico-radiologică a modificărilor prezente în 1/3 inferioară a articulației:

- Stadiul 0 – nicio modificare,
- Stadiul I – aspecte îndoielnice, suspiciune de sacroilită,
- Stadiul II – margini cu aspect ușor erodat și minimă lărgire a spațiului articular al sacroiliacelor,
- Stadiul III – osteoscleroza sau eroziuni marginale cu îngustarea spațiului articular,
- Stadiul IV – anchiloza sau dispariția spațiului articular.

Activitatea bolii a fost măsurată folosind chestionarul BASDAI, urmând ca apoi să calculăm indicele mini-BASDAI, prin eliminarea întrebărilor legate de articulațiile periferice și entezite (întrebările 3 și 4).

Chestionarul BASDAI constă din 6 întrebări, la care pacientul răspunde pe o scală analogă vizuală de 10 cm (VAS). Întrebările se referă la gradul de fatigabilitate, durere spinală, durere articulară sau tumefiere articulară, zone de sensibilitate (“tenderness”) localizate, severitatea durerii, precum și durata blocării articulare matinale (“stiffness”). Se

notează cu 0 = absența durerii și/sau a oboselii, și cu 10 = durere și/sau oboseală foarte severă.

Indicele BASDAI se calculează adunând scorul total de la întrebările 1-4 cu media întrebărilor 5 și 6, iar rezultatul se împarte la 5.

Indicele mini-BASDAI este format din indicele BASDAI mai puțin cele două întrebări referitoare la manifestări periferice (întrebările 4 și 5). Indicele mini-BASDAI are relevanță mai mare în cazul pacienților cu spondilită anchilozantă fără manifestări periferice.

Afectarea funcțională a mobilității la nivelul coloanei vertebrale și a articulațiilor sacro-iliace am măsurat-o prin intermediul indicilor: Schober, de flexie laterală, occiput-perete, menton-stern, precum și deget-sol.

Markerii inflamației au fost monitorizați prin intermediul proteinei C reactive (CRP) și a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH).

Pentru a fi posibilă etapa de prelucrare statistică, datele colectate de la cei 124 de pacienți au fost incluse într-o bază de date, creată folosind aplicația Microsoft Excel 2016.

Variabilele utilizate pentru efectuarea studiului au fost:

- Cantitative, precum vârsta, înălțimea, greutatea, durata bolii, valorile parametrilor biologici și valorile indicilor,
- Calitative, care sunt reprezentate de gen, statutul de fumător, alte patologii asociate.

În vederea prelucrării datelor și realizării graficelor au fost utilizate aplicațiile Microsoft Office Excel 2013 și IBM SPSS - 22. Prezentarea rezultatelor s-a făcut utilizând grafice și tabele adecvate pentru interpretare. Tipurile de grafice utilizate pentru reprezentarea rezultatelor au fost: diagrame în coloane și în benzi, histograme, diagrame de structură.

STUDIUL 1

Evaluarea pattern-ului evolutiv al bolii la pacienții bolnavi de spondilită anchilozantă

În cadrul acestui studiu, am analizat toate datele existente la pacienții din lotul total (N=124), în vederea stabilirii unui pattern evolutiv al bolii în cadrul pacienților cu spondilită anchilozantă.

Prezentul studiu urmărește metodologia generală, pe componenta descriptivă a caracteristicilor întregului lot.

Analiza statistică a rezultatelor este de tip cantitativ, pentru care s-au calculat frecvențe absolute și frecvențe relative, valoarea medie împreună cu deviația standard.

Pentru compararea rezultatelor în funcție de caracteristica de gen, pentru evidențierea diferențelor semnificative statistic, am utilizat testele *Kruskal-Wallis* și *Fisher Exact*.

Rezultate și discuții:

Studiul de față și-a propus a oferi o imagine de ansamblu asupra unui lot de pacienți din România care suferă de spondilită anchilozantă, precum și a corelațiilor clinice ale bolii cu indicii paraclinici. Totodată, am analizat comparativ relația dintre chestionarele BASDAI și, respectiv, mini-BASDAI, cu parametrii bolii.

Astfel, lotul studiat a fost alcătuit din 124 de pacienți adulți, care au fost diagnosticați cu spondilită anchilozantă conform criteriilor New York modificate. Dintre aceștia, 56 de pacienți au prezentat și manifestări periferice (sublotul P+), în vreme ce 68 dintre pacienți nu au prezentat nicio manifestare periferică (sublotul P-).

Distribuția în funcție de vârstă evidențiază faptul că cea mai mare frecvență (15,3 %) s-a înregistrat la grupa de vârstă 35-39 de ani cu o medie a vârstei de $44,43 \pm 13,22$ ani, ceea ce corespunde cu studiile lui Gran *et al.* (Gran, 1985) care stipulează faptul că simptomele de spondilită anchilozantă debutează în general în a treia decadă a vieții, în vreme ce studiile lui Feldtkeller *et al.* au găsit că vârsta medie de debut a bolii ar fi fost între 24,8 și 27,7 de ani. (Feldtkeller, 2003)

În general, majoritatea pacienților diagnosticați cu SA sunt de sex masculin, în cazul lotului nostru un procent de 81,5 % dintre pacienți fiind bărbați și doar 18,5 % femei.

Aceleași date au fost obținute și de Sieper *et al.* (Sieper, 2006), precum și de majoritatea studiilor centrate pe pacienții cu spondiloartropatii.

Înălțimea medie din lotul studiat a fost de $174,30 \pm 8,43$ cm, în vreme ce greutatea medie a fost de $78,23 \pm 14,14$ kg. Astfel, indicele de masă corporală (IMC) a fost cuprins, în cea mai mare proporție (48,4 %), în limite normale, și anume între 18,5 și 24,9, urmat de 30,6 % dintre pacienți cu un IMC situat între 25 și 29,9, sugerând astfel supraponderalitate. Același lucru a fost demonstrat și de către Zepa *et al.*, care în plus a avut în cadrul studiului și un subgrup de pacienți obezi. (Zepa, 2018)

În privința statutului de fumător/nefumător, 82,3 % dintre pacienți au fost nefumători, restul de 17,7% fiind fumători, cu o distribuție similară de nefumători la femei și la bărbați, iar cei mai mulți fumători au fost de sex masculin (19,8%). Kaut *et al.* sugerează de asemenea faptul că fumatul se asociază cu sexul masculin. (Kaut, 2017)

Intervalul de timp dintre debutul bolii și diagnosticare a fost, în cazul studiului nostru, de un an sau chiar în decursul aceluiași an la majoritatea pacienților, în speță la 34,7 % și, respectiv, la 31,5 % dintre pacienți. Acest interval de timp a fost unul relativ scurt, comparativ cu studiul lui van der Linden *et al.* care a evidențiat un interval de timp între 4 și 9 ani de la debutul primelor simptome și până la diagnosticarea bolii (van der Linden, 1984). Acest fapt ne relevă importanța recunoașterii primelor semne și simptome ale SA, îndeosebi pentru începerea unui tratament eficient, în cazuri frecvente reprezentat de către terapia biologică, cu rezultate favorabile pentru îmbunătățirea calității acestor pacienți. Astfel, întrucât spondilita anchilozantă este o boală cronică, durata acesteia poate fi mult crescută prin tratament, dacă este diagnosticată și tratată precoce. În cadrul studiului nostru, cei mai mulți pacienți, în speță 34,7 %, au avut o durată a bolii între 6 și 10 ani iar cei mai puțini au avut durată bolii peste 30 de ani. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic la compararea în funcție de gen ($p=0,19$; testul Kruskal-Wallis).

În ceea ce privește tratamentul, pe lângă tratamentul biologic, pacienții din lotul nostru urmau ori tratament antiinflamator cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), ori tratament cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (s-DMARD), ori tratament cu ambele categorii de medicamente menționate mai sus. Cu toate acestea, nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între aceste grupuri de pacienți, cu $p=0,07$ la Testul Fisher Exact. De asemenea, pacienții care, pe lângă tratamentul biologic, urmau concomitent și tratament cu AINS sau s-DMARD, prezentau și markeri inflamatori, precum și indici de evaluare a bolii mai crescuți. Această observație este totuși limitată având în vedere durata tratamentului și

administrarea concomitentă a moleculelor biologice, după cum a observat și Popescu *et al.* (Popescu, 2014)

În rândul celor 124 de pacienți incluși în studiu, indicele BASDAI a variat de la valoarea minimă 0 până la valoarea 9,2, cu o valoare medie de $1,27 \pm 1,93$. Astfel, au existat atât pacienți care nu au manifestat niciun fel de durere și/sau oboseală, precum și pacienți prezentând durere și/sau oboseală foarte severă. Cu toate acestea, cei mai mulți pacienți (66,1 %) au avut o valoare cuprinsă între 0-0,9, simptomatologia fiind deci minimă la momentul includerii în studiu. Doar 5,6 % dintre pacienți au prezentat afectare severă a bolii, restul având afectare ușoară (94,4 %). Nu s-au înregistrat pacienți cu afectare moderată a bolii.

Același lucru s-a întâmplat și în cazul indicelui mini-BASDAI, cu 91,9 % dintre pacienți cu afectare ușoară a bolii și doar 5,6 % cu afectare severă. În schimb, spre deosebire de indicele BASDAI, indicele mini-BASDAI a înregistrat și o proporție de 2,4 % dintre pacienți având afectare moderată a bolii. Acest lucru ne-ar putea indica un nivel de sensibilitate mai crescută al chestionarului mini-BASDAI, însă aceste date nu sunt suficiente pentru a afirma acest lucru, după cum a demonstrat și Hakkou *et al.* în studiul său. (Hakkou, 2012)

În privința markerilor inflamației, la nivelul lotului de studiu, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a avut valoarea medie de $16,56 \pm 14,65$ mm/h, majoritatea pacienților (66,1 %) având valori care se încadrau în limitele normale. De asemenea, proteina C reactivă (CRP) a avut în cazul majorității pacienților (62,1 %) valori normale, doar 37,9 % dintre pacienți prezentând valori crescute ale parametrului. Cu toate acestea, atât VSH, cât și CRP, reprezintă niște instrumente valoroase în cuantificarea inflamației cronice indusă de boala autoimună.

În cadrul studiului nostru, indicatorii de mobilitate pe care i-am folosit pentru evaluarea coloanei vertebrale au fost următorii: indicele Schober, indicele de flexie laterală, indicele occiput - perete, indicele menton - stern, precum și indicele deget - sol. Astfel, orice modificări patologice ale acestora pot decela întrucâtva stadiul evolutiv al spondilitei anchilozante, prin cuantificarea rigidității articulare induse de boală.

La pacienții incluși în studiu, 75,8 % dintre pacienți au avut valori ale indicelui Schober mai mici de 5 cm, sugerând o limitare a flexiei coloanei vertebrale lombare, în vreme ce doar 13,7% dintre pacienți au avut valori scăzute sub 10 cm ale indicelui de flexie laterală, ceea ce înseamnă limitarea mișcărilor de flexie laterală. De asemenea, indicele occiput - perete a prezentat la 61,3% dintre pacienți valori normale, egale cu 0, ceea ce

demonstrează o extensie a coloanei vertebrale cervicale în limite normale. Pacienții de sex masculin au avut într-o proporție mai mare (43,6 %) valori scăzute ale indicelui occiput - perete, comparativ cu femeile, cu semnificație statistică, unde $p = 0,01$ (Testul Fisher Exact). În privința indicelui menton - stern, proporțiile de pacienți cu valori normale, comparativ cu cei cu valori crescute, au fost similare, fiind totuși mai mulți pacienți cu valori patologice (51,6 %). Totodată, indicele deget - sol a avut valori crescute la 89,5 % dintre pacienții din lotul total, evidențiindu-se limitarea flexiei coloanei vertebrale lombare, cu o proporție de 93,1 % de pacienți de genul masculin și, respectiv, 73,9 % de pacienți de genul feminin, unde $p = 0,01$ (Testul Fisher Exact).

Observăm astfel faptul că bărbații au prezentat în general modificări mai grave comparativ cu femeile, după cum a menționat și Lee *et al.* în studiul său prospectiv pe cohorta PSOAS. (Lee, 2007)

Cu toate acestea, este dificil de afirmat faptul că manifestările la bărbați sunt mai grave decât la femei, doar pe baza indicatorilor de mobilitate sau a analizelor de laborator. Un rol important îl joacă și dovezile radiografice. Una dintre limitările analizei făcute de noi este reprezentată și de lipsa imagisticii la nivelul coloanei vertebrale. În schimb, ne putem ghida după radiografiile realizate la nivelul articulațiilor sacro-iliace. Astfel, în cadrul lotului studiat, pacienții s-au încadrat în trei stadii de sacroileită: stadiul III - 44,4 % (cei mai mulți), stadiul IV - 40,3 % și, respectiv, stadiul II - 15,3 %, cu proporții mai mari de pacienți de genul masculin în stadiile cele mai avansate (III și IV) comparativ cu femeile, care se situau majoritar în stadiul II de evoluție a sacroileitei. De asemenea, lotul nostru este constituit preponderent din bărbați, astfel încât subgrupurile împărțite în funcție de gen - masculin și feminin - nu pot fi comparate în mod acurat.

Principalele comorbidități ale pacienților din lot au fost reprezentate de dislipidemie (4,8%), hipertensiune arterială (2,4%), psoriazis (1,6%), precum și tuberculoză (1,6%).

Conform scorului ASDAS-CRP, majoritatea pacienților s-au situat în categoria de boală inactivă, ceea ce demonstrează o boală bine ținută sub control cu tratament biologic. Pe parcursul studiului, un singur pacient a dezvoltat gastrită iatrogenă, din cauza tratamentului medicamentos, în vreme ce șapte dintre pacienți au avut concomitent și uveită anterioară acută, literatura de specialitate menționând uveita drept o afectare extra-articulară care se asociază frecvent spondilitei anchilozante. (Gupta, 2018)

Alți pacienți din lot au prezentat și antecedente personale patologice, reprezentate prin glioblastom operat, neoplasm mamar operat, sinovectomie, transplant hepatic, precum și tuberculoză tratată în urmă cu 20 de ani.

STUDIUL 2

Analiza diferențelor date de prezență / absența manifestărilor periferice ale bolii

În cadrul acestui studiu vor fi prezentate rezultatele pacienților divizați în două subloturi, în funcție de existența sau nu a manifestărilor periferice, astfel: lotul cu manifestări periferice P+ cu 56 pacienți și lotul fără manifestări periferice P- cu 68 pacienți.

Metodologia acestui studiu cuprinde descrierea caracteristicilor celor două subgrupuri, pe care am realizat-o într-o manieră comparativă, pentru a evidenția diferențele dintre ele, acolo unde există. Au fost luați în considerare toți indicii bolii descriși în metodologia generală.

Prelucrarea statistică a datelor a cuprins:

- analiza cantitativă a rezultatelor, reprezentată de calcularea de: frecvențe absolute și frecvențe relative, valoarea medie împreună cu deviația standard;
- compararea rezultatelor în funcție de apartenența la subgrup (cu sau fără manifestări periferice de artrită sau entezită), pentru care am utilizat testele *Kruskal-Wallis* și *Fisher Exact*, în vederea identificării diferențelor semnificative statistice.

Rezultate și discuții:

În cadrul studiului nostru compus din 124 de pacienți cu spondilită anchilozantă, un număr de 56 de pacienți au prezentat și manifestări periferice, în vreme ce 68 de pacienți nu au avut niciun fel de simptom de boală periferică. Aceste simptome sunt reprezentate prin artrită periferică, entezită, dactilită și/sau boală extra-articulară (boală inflamatorie intestinală, uveită, psoriazis).

Comparând subloturile, atât în sublotul de pacienți cu manifestări periferice (P+), cât și în sublotul de pacienți fără manifestări periferice (P-), cea mai mare frecvență de pacienți s-a înregistrat la grupa de vârstă 35-39 de ani. Vârsta medie în sublotul P+ a fost de $45,14 \pm 14,16$ ani, în vreme ce în sublotul P- a fost de $43,84 \pm 12,58$ ani, fără diferențe semnificative

statistic între cele două subgrupuri ($p=0,48$; Testul Kruskal-Wallis). Rezultate similare au fost obținute și de către de Winter *et al.*, care a găsit ca vârstă medie în cazul pacienților P+ 41 de ani (33-52 de ani), precum și 48 de ani (37-56 de ani) în cazul pacienților P-. (de Winter, 2019)

În ceea ce privește distribuția în funcție de gen, în cadrul studiului nostru, s-au evidențiat frecvențe mai mari pentru pacienții P- la ambele genuri, respectiv 55,4 % la bărbați și 52,2 % la femei. Astfel, putem conchide într-o oarecare măsură faptul că boala afectează în aceeași măsură atât femeile, cât și bărbații, în cazul pacienților fără manifestări periferice de boală. Cu toate acestea, este dificil de afirmat acest lucru, având în vedere numărul limitat de femei din lotul studiat.

Nici înălțimea și nici greutatea nu au jucat niciun rol în afectarea pacienților cu SA în funcție de prezența/ absența manifestărilor periferice, cu p fără semnificație statistică. În general, indicele de masă corporală (IMC) în cazul pacienților cu SA din ambele subgrupuri a fost situat între limite normale. Cu toate acestea, Vargas *et al.* a demonstrat faptul că nu există o asociere între IMC și severitatea spondilitei anchilozante, atât la pacienții cu formă axială pură, cât și la cei care asociază și manifestări periferice. (Vargas, 2016)

Cât privește fumatul ca factor de risc în cazul bolnavilor cu SA, în cadrul studiului nostru au fost prea puțini pacienți fumători pentru a putea afirma niște concluzii ferme, majoritatea pacienților fiind nefumători (85,7 % în cadrul subgrupului P+ și, respectiv, 79,4 % în cadrul subgrupului P-).

Alte studii realizate pe populații mai mari de fumători și pe durate mai lungi de timp, arată faptul că fumatul are un impact extrem de negativ asupra evoluției bolii în cazul pacienților cu spondilită anchilozantă, cu sau fără manifestări periferice. (Wendling, 2015)

Nu s-au înregistrat diferențe semnificativ mai mari între cele două subgrupuri în ceea ce privește intervalul de timp dintre momentul de debut al bolii și diagnosticare. Cu toate acestea, pacienții prezentând manifestări periferice au fost diagnosticați mai devreme decât pacienții din subplotul fără manifestări periferice, și anume în același an de la primele simptome de boală. Majoritatea pacienților din ambele subgrupuri au prezentat durate ale bolii între 6 și 10 ani de când au fost incluși în studiu.

În cadrul studiului nostru, cel mai utilizat biologic a fost adalimumab, atât la pacienții cu manifestări periferice, cât și la cei fără manifestări periferice. Ceilalți pacienți se aflau sub tratament fie cu etanercept, fie cu infliximab, golimumab sau secukinumab. Este important de urmărit răspunsul clinic al pacientului cu SA la tratamentul biologic, în vederea

realizării răspunsului terapeutic optim. În cadrul studiului nostru, cei mai mulți pacienți -din ambele subgrupuri-, au folosit un singur biologic de-a lungul studiului nostru, ceea ce înseamnă că majoritatea pacienților au răspuns la tratamentul cu biologic într-un timp dat și la dozele maximale eficiente. Totodată, 85,7 % dintre pacienții aflați în sublotul P+ și, respectiv, 73,5 % dintre pacienții din sublotul P-, aflați deja sub tratament biologic, utilizau antiinflamatoare nesteroidiene la nevoie, cu rezultate favorabile în managementul durerii.

Răspunsul terapeutic bun al pacienților din ambele subgrupuri (P+ și P-) a fost cuantificat în primul rând prin indicele BASDAI, care a fost cuprins la majoritatea pacienților în intervalul 0-0,9, ceea ce relevă absența sau intensitatea foarte scăzută a simptomelor reprezentate prin durere și/ sau fatigabilitate. Astfel, peste 90 % dintre pacienți au prezentat afectare ușoară a bolii, având un indice BASDAI între 0-4,9. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între cele două subgrupuri.

Deoarece indicele mini-BASDAI nu este suficient de mult folosit în practica curentă, am decis să îl analizăm în raport cu indicele BASDAI. Astfel, rezultatele obținute au fost aceleași ca în cazul indicelui BASDAI, cu o majoritate a pacienților cu afectare ușoară în ambele subgrupuri, singura diferență fiind faptul că, în cazul indicelui mini-BASDAI, s-au înregistrat și procente mici de pacienți cu afectare medie, în vreme ce la indicele BASDAI nu au existat deloc pacienți cu afectare medie a bolii.

De asemenea, s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între pacienții din cele două subgrupuri, cu afectare severă a bolii în funcție de indicele mini-BASDAI, unde $p=0,03$ (Testul Kruskal-Wallis). Cu toate acestea, nu putem afirma superioritatea indicelui mini-BASDAI față de indicele BASDAI, în primul rând deoarece acesta din urmă este mai complet, cuprinzând și întrebările referitoare la afectarea periferică a bolii, iar, în al doilea rând, deoarece studiul nostru este limitat la o perioadă de timp scurtă și pe un lot relativ mic de pacienți.

De asemenea, în cadrul analizei noastre, markerii inflamației (VSH și CRP) au avut valori normale la majoritatea pacienților, atât din subgrupul pacienților cu manifestări periferice, cât și din subgrupul celor fără.

Analizând indicatorii de mobilitate din cadrul celor două subgrupuri, am observat faptul că indicele Schober a avut la majoritatea pacienților valori scăzute sub normal, acest lucru evidențiindu-ne limitarea mobilității dorso-lombare, fără semnificație statistică la compararea celor două subgrupuri ($p=0,49$).

De asemenea, indicele deget - sol a avut o majoritate a pacienților de peste 89 %, atât în subgrupul P+, cât și în subgrupul P-, ceea ce întărește afirmația conform căreia flexia coloanei dorso-lombare a fost mult limitată în cazul pacienților din subgrupuri. De asemenea, scorul ASDAS-CRP în funcție de cele două subgrupuri a demonstrat faptul că majoritatea pacienților au avut boală inactivă, fiind în conformitate cu indicii BASDAI și, respectiv, mini-BASDAI.

În ceea ce privește stadializarea sacroileitei, pacienții fără manifestări periferice au avut într-un procent mai mare sacroileită în stadii crescute comparativ cu cei care aveau și manifestări periferice, ceea ce ne-ar putea indica o evoluție într-o oarecare măsură mai rapidă a bolii la pacienții din sublotul P-, rezultat care coincide cu studiile lui de Winter *et al.* (de Winter, 2019)

STUDIUL 3

Corelarea activității bolii cu indicii paraclinici

Măsurarea activității spondilitei anchilozante în lotul studiat prin intermediul chestionarului BASDAI, a permis calcularea indicelui BASDAI și a indicelui mini-BASDAI pentru fiecare pacient.

Evidențierea unei relații dintre acești indici și indicii de evaluare ai spondilitei anchilozante, respectiv markerii inflamației, indicatorii de mobilitate, scorul ASDAS-CRP și stadializarea sacroileitei, va permite stabilirea celei mai bune metode de identificare a corelației dintre aceștia.

În acest studiu am realizat evidențierea relației dintre indicii BASDAI și mini-BASDAI cu ceilalți indici de evaluare ai spondilitei anchilozante, și anume:

- markerii inflamației (VSH, CRP),
- indicatorii de mobilitate (indicii Schober, flexie laterală, occiput - perete, menton - stern, deget - sol),
- scorul ASDAS-CRP,
- stadializarea sacroileitei.

Analiza statistică a constat în aplicarea testului de corelație Pearson. Valorile coeficientului de corelație, în valoare absolută, au permis identificarea puterii relației dintre variabilele studiate. Interpretarea valorilor coeficientului de corelație Pearson s-a realizat împreună cu valoarea lui p.

Au fost luate în considerare valorile coeficientului de corelație Pearson pentru $p < 0,05$ pentru o diferență semnificativă statistic, și $p < 0,01$ pentru o diferență înalt semnificativă statistic.

Rezultate și discuții:

În cadrul acestui studiu, am identificat corelațiile existente între activitatea spondilitei anchilozante, măsurată prin intermediul indicilor BASDAI și, respectiv, mini-BASDAI, cu ceilalți parametri de boală, și anume markerii inflamației (VSH și CRP), indicatorii de mobilitate (indicii Schober, de flexie laterală, occiput - perete, menton - stern, deget - sol), scorul ASDAS-CRP, precum și stadiul maxim de sacroileită. Astfel, având în vedere datele din literatură limitate în acest subiect, am conturat mai bine relația dintre gradul de evoluție al bolii - așa cum este relevat de cele două chestionare (BASDAI și mini-BASDAI) și parametrii clinici și paraclinici de boală, încercând totodată să demonstrez utilitatea indicelui mini-BASDAI prin comparație cu indicele de referință din cadrul SA - reprezentat prin BASDAI.

La nivelul întregului lot de pacienți, atât BASDAI, cât și mini-BASDAI, s-au corelat cu markerii inflamației ($p < 0,01$). Astfel, prezența inflamației în organism este corect identificată prin intermediul celor două chestionare, acest rezultat fiind în conformitate cu datele din literatura de specialitate.

În ceea ce privește indicatorii de mobilitate, indicele Schober s-a corelat slab cu indicii BASDAI și mini-BASDAI, însă cu semnificație statistică ($p < 0,01$), fapt care ne evidențiază măsurarea flexiei coloanei dorso-lombare prin intermediul celor două chestionare.

Cât privește ceilalți indici, și anume indicele de flexie laterală, indicele occiput - perete, indicele menton - stern, precum și indicele deget - sol, aceștia s-au corelat slab sau foarte slab cu indicii BASDAI și mini-BASDAI, spre deosebire de scorul ASDAS-CRP, care a evidențiat o corelație foarte puternică atât cu ambele chestionare.

Alte corelații puternice sau foarte puternice au fost între VSH și CRP, precum și între VSH și ASDAS-CRP, respectiv între CRP și ASDAS-CRP. De asemenea, indicele Schober s-a corelat puternic cu indicele deget - sol iar indicele occiput - perete cu indicii menton - stern și deget - sol. Totodată, indicele menton - stern s-a corelat, la rândul său, cu indicele deget - sol.

În cazul pacienților având manifestări periferice, atât BASDAI, cât și mini-BASDAI, s-au corelat cu markerii de activitate ai bolii, și anume cu VSH, CRP, ASDAS-CRP, precum și cu indicele Schober.

Indicele mini-BASDAI a demonstrat în plus o asocierie bună și cu indicele menton - stern, de flexie a coloanei vertebrale cervico-dorsale. Valorile BASDAI, mini-BASDAI, VSH și CRP au fost mai mari în cazul lotului de pacienți cu manifestări periferice, lucru demonstrat și de Hakkou *et al.* (Hakkou, 2012), precum și de Song *et al.* (Song, 2009).

În lotul de pacienți fără manifestări periferice, atât BASDAI, cât și mini-BASDAI, s-au corelat și cu indicele occiput - perete, în plus pe lângă toți ceilalți indici cu care s-au corelat și în cadrul lotului cu manifestări periferice.

Valorile mini-BASDAI au fost mai mari în cazul ambelor loturi de pacienți, acest rezultat fiind demonstrat și de Hakkou *et al.* (Hakkou, 2012), precum și de Song *et al.* (Song, 2009), dar și de Heuft-Dorenbosch *et al.* (Heuft-Dorenbosch, 2004).

Song *et al.* a evidențiat și faptul că sensibilitatea la schimbare era similară între BASDAI și mini-BASDAI în cazul pacienților tratați cu terapii biologice și antiinflamatoare nesteroidiene, motiv pentru care indicele mini-BASDAI nu a demonstrat superioritate în evaluarea activității de boală la pacienții fără manifestări periferice de spondilită anchilozantă (Song, 2009).

Acest fapt este relevant și de studiul nostru, în ciuda limitărilor de cercetare prin prisma faptului că studiul nostru a fost realizat pe un lot relativ mic de pacienți (N=124) comparativ cu alte studii.

Astfel, având în vedere gradul de acuratețe al măsurării evoluției bolii oferit de cele două chestionare, BASDAI și mini-BASDAI, fără diferențe notabile între ele, putem concepe programe de recuperare țintite pe parametrii de boală modificați, în baza corelațiilor dintre chestionare și indicii clinici sau paraclinici ai spondilitei anchilozante.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Spondilita anchilozantă reprezintă o artrită inflamatorie cronică care afectează în principal articulațiile sacroiliace și coloana vertebrală, rezultând în durere, rigiditate articulară, precum și mobilitate redusă.

Cercetările din ultima decadă au condus la multe progrese în înțelegerea și definirea acestei boli, transformând viețile pacienților, dar totodată conducând la și mai multe dileme și contradicții în rândul specialiștilor.

Având în vedere faptul că mecanismele genetice și imunologice care stau la baza SA încep să fie deslușite, vor apărea, pe lângă tratamente noi, și o serie de informații cu valoare diagnostică și prognostică pentru pacienții suferind de această boală.

De asemenea, pe lângă tratamentele farmacologice, o înțelegere mai bună a interacțiunilor complexe cu microbiota, precum și cu biomecanica, vor duce la o abordare multidisciplinară a acestei boli, care implică inclusiv modificarea stilului de viață și dietei acestor pacienți.

Studiul de față și-a propus a oferi o imagine de ansamblu asupra unui lot de pacienți din România care suferă de spondilită anchilozantă, precum și a corelațiilor clinice ale bolii cu indicii paraclinici. Limitele cercetării, manifestate în primul rând prin lotul mic de pacienți (N=124) și durata mică a studiului, deschid orizonturile cercetărilor viitoare realizate pe loturi și intervale de timp mai mari.

În cadrul lotului nostru, simptomele de spondilită anchilozantă au debutat în general în a patra decadă de viață (35-39 de ani), cu o majoritate a pacienților de gen masculin.

Indicele de masă corporală a fost cuprins în cea mai mare majoritate în limite normale.

Majoritatea pacienților au fost nefumători, însă dintre fumători majoritatea au fost de sex masculin.

La cei mai mulți pacienți din lot, intervalul de timp dintre debutul bolii și diagnosticare a fost de un an sau chiar mai puțin. Acest interval scurt ne demonstrează progresul înregistrat de tehnicile imagistice, precum și de criteriile de clasificare ale bolii, la care se adaugă aportul crucial al medicului curant, educat în recunoașterea timpurie a semnelor și simptomelor de boală. Astfel, prin diagnosticul la timp al SA și începerea tratamentului biologic devreme în cursul evoluției bolii, putem încetini progresia acesteia.

Cu toate acestea, dată fiind durata scurtă a studiului, este greu de estimat dacă începerea tratamentului biologic precoce are cu adevărat beneficii pe termen lung în cazul SA.

Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între pacienții care luau antiinflamatoare nesteroidiene și cei care luau medicamente antireumatice modificatoare ale bolii sau cei care luau ambele categorii de medicamente menționate.

Pacienții care urmau concomitent tratament cu AINS sau cu s-DMARD aveau în schimb markeri inflamatori și indici de evaluare a bolii mai crescuți decât cei care se aflau doar sub tratament biologic.

În ceea ce privește indicele BASDAI, acesta a variat de la valoarea minimă până la valoarea maximă, cu valori medii scăzute, deci simptomatologie minimă. Astfel, este dificil de afirmat dacă acest fapt se datorează diagnosticării precoce a bolii sau a tratamentului cu moleculă biologică, ori a combinației dintre cele două.

Același fenomen a fost întâlnit și în cazul indicelui mini-BASDAI.

Majoritatea pacienților au avut valori normale ale markerilor de inflamație VSH și CRP.

Cuantificarea rigidității articulare a fost realizată prin intermediul indicatorilor de mobilitate.

Majoritatea pacienților din lotul general au avut valori mai scăzute ale indicelui Schober, ceea ce este sugestiv pentru limitarea flexiei coloanei vertebrale dorso-lombare.

Flexia laterală a coloanei vertebrale a fost limitată la un număr mic de pacienți.

Extensia coloanei vertebrale cervicale a fost normală la majoritatea pacienților.

În schimb, flexia coloanei vertebrale cervicale a fost limitată la cei mai mulți pacienți.

În general, bărbații au prezentat modificări mai accentuate comparativ cu femeile. Acest lucru este însă greu de afirmat cu certitudine în cazul studiului nostru, indicatorii de mobilitate și analizele de laborator fiind insuficiente pentru a formula această concluzie.

Principalele comorbidități ale pacienților au fost reprezentate de dislipidemie, hipertensiune arterială, psoriazis și tuberculoză.

Majoritatea pacienților au avut boală inactivă conform ASDAS-CRP, boala fiind deci bine ținută sub control. Un singur pacient a dezvoltat gastrită iatrogenă pe parcursul studiului.

În cadrul studiului nostru, la pacienții fără manifestări periferice, SA a afectat în aceeași măsură atât pacienții de sex feminin, cât și pe cei de sex masculin.

Înălțimea și greutatea nu au fost asociate în niciun fel cu severitatea spondilitei anchilozante, atât la pacienții cu manifestări periferice, cât și la cei fără manifestări periferice.

Pacienții cu manifestări periferice au fost diagnosticați mai devreme decât pacienții fără manifestări periferice.

Toți pacienții din cadrul studiului nostru au folosit un singur biologic pe toată durata studiului, acest lucru fiind un indicator al răspunsului terapeutic la tratament. Astfel, este foarte important de stabilit molecula de biologic optimă pacientului, atât în vederea încetării progresiei bolii, cât și a îmbunătățirii calității vieții pacienților.

În literatura de specialitate și mai ales pe populația de cetățeni români, nu există suficiente date despre folosirea și eficacitatea indicelui mini-BASDAI. Astfel, la compararea datelor identificate cu ajutorul BASDAI și, respectiv, mini-BASDAI, rezultatele obținute au fost aceleași, singura diferență constând în faptul că, la indicele mini-BASDAI, o parte dintre pacienți ar fi fost încadrați și în categoria de afectare medie a bolii, în vreme ce indicele BASDAI a relevat doar pacienți cu afectare ușoară sau severă a SA.

Cu toate acestea, nu putem afirma faptul că mini-BASDAI ar fi superior în vreun fel indicelui BASDAI, în primul rând deoarece studiul nostru a fost limitat la un lot relativ scăzut de pacienți și realizat pe o perioadă de timp scurtă și, în al doilea rând, deoarece indicele BASDAI cuprinde și întrebările referitoare la afectarea periferică a bolii - care la mini-BASDAI lipsesc. Indicele mini-BASDAI poate fi însă util de folosit în practică atunci când pacienții nu acuză simptome de boală periferică, fiind mai timp-eficient decât indicele BASDAI.

În ceea ce privește stadializarea sacroileitei, pacienții cu SA axială pură au avut într-un procent mai mare sacroileită în stadii avansate comparativ cu pacienții care prezentau și manifestări periferice. Acest fapt ar putea fi sugestiv pentru o evoluție mai rapidă a bolii la pacienții din subplotul fără manifestări periferice.

La nivelul întregului lot, atât indicele BASDAI, cât și indicele mini-BASDAI s-au corelat cu markerii inflamației (VSH și CRP), relevând în mod acurat prezența inflamației în organism.

Indicele Schober s-a corelat cu indicii BASDAI și mini-BASDAI, ceea ce ne evidențiază măsurarea flexiei coloanei dorso-lombare prin intermediul celor două chestionare ($p < 0,01$).

În ceea ce privește ceilalți indici, și anume indicele de flexie laterală, indicele occiput - perete, indicele menton - stern, precum și indicele deget - sol, aceștia s-au corelat slab sau foarte slab cu indicii BASDAI și mini-BASDAI. Cu toate acestea, scorul ASDAS-CRP a evidențiat o corelație foarte puternică cu ambele chestionare.

Alte corelații puternice sau foarte puternice au fost între VSH și CRP, precum și între VSH și ASDAS-CRP, respectiv între CRP și ASDAS-CRP. De asemenea, indicele Schober s-a corelat puternic cu indicele deget - sol iar indicele occiput - perete cu indicii menton - stern și deget - sol. Totodată, indicele menton - stern s-a corelat, la rândul său, cu indicele deget - sol.

În cazul pacienților având manifestări periferice, atât BASDAI, cât și mini-BASDAI, s-au corelat cu markerii de activitate ai bolii, și anume cu VSH, CRP, ASDAS-CRP, precum și cu indicele Schober.

Indicele mini-BASDAI a mai demonstrat și o bună asociere cu indicele menton - stern, de flexie a coloanei vertebrale cervico-dorsale.

În lotul de pacienți fără manifestări periferice, atât BASDAI, cât și mini-BASDAI, s-au corelat și cu indicele occiput - perete, în plus pe lângă toți ceilalți indici cu care s-au corelat și în cadrul lotului cu manifestări periferice.

Astfel, având în vedere faptul că nu există diferențe mari între indicii BASDAI și mini-BASDAI, putem concepe programe de recuperare țintite pe parametrii de boală modificați, în baza corelațiilor dintre chestionare și indicii clinici sau paraclinici ai spondilitei anchilozante, indiferent dacă alegem să folosim chestionarul BASDAI sau mini-BASDAI ca indice de monitorizare a bolii.

Totodată, unul dintre cei mai importanți parametri măsurați cu ajutorul BASDAI sau mini-BASDAI este reprezentat de fatigabilitate.

Fatigabilitatea este din ce în ce mai des recunoscută drept simptom cheie în cazul pacienților bolnavi de SA, fiind raportată drept o problemă majoră la două treimi din pacienți și având un impact negativ asupra calității vieții, precum și asupra funcționalității și durerii resimțite de pacienți.

Drept urmare, este important de cuantificat și monitorizat gradul de fatigabilitate, precum și modul în care aceasta variază de-a lungul timpului sub tratament la pacienții cu SA.

Evoluția naturală a spondiloartropatiilor este mai greu de prezis și mai heterogenă decât în cazul poliartritei reumatoide, motiv pentru care strategiile de tratament agresive riscă să ducă la supra-tratarea unui număr mare de pacienți.

Inhibitorii TNF au transformat tratamentul SA și sunt în general bine tolerați. Cu toate acestea, având în vedere progresul rapid al cercetărilor medicale din acest domeniu, va fi interesant de observat efectul agenților biosimilari care vor pătrunde pe piață. De asemenea, este nevoie de cercetări mai laborioase care să stabilească dozele optime de menținere pe termen lung ale moleculelor biologice în SA, în special la pacienții aflați în remisie sau cu boală cu activitate ușoară.

Tratamentele țintite direct către cauza care a condus la apariția bolii, precum și a recuperării funcționale a parametrilor modificați, necesită cercetări mai laborioase realizate de o echipă multidisciplinară care să investigheze atât cauzele genetice, cât și de laborator, imagistice și clinice, toate coroborate.

În vreme ce rezultatele imagistice ar putea conferi un tablou legat de inflamația aflată la un nivel dat, această imagine este întrucâtva una superficială, deoarece în cazul pacienților bolnavi de SA este nevoie de înțelegerea mai aprofundată a evoluției naturale a bolii, pentru a evita tratarea unor variante imagistice normale în cursul bolii sau a unor simple răspunsuri biomecanice.

În concluzie, având în vedere datele obținute, prin realizarea de corelații cu ajutorul celor doi indici, respectiv BASDAI și mini-BASDAI, am identificat utilitatea aplicării celor două chestionare în practica clinică, îndeosebi a indicelui mini-BASDAI care nu a mai fost studiat până acum în literatura de specialitate din țara noastră.

LISTĂ DE ABREVIERI

AINS - antiinflamatoare nesteroidiene

ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

BASDAI - The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

CRP - proteina C reactivă

Mini-BASDAI - The mini-Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

s-DMARD/ MARMB - medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii de tip convențional

SA - spondilită anchilozantă

VSH - viteza de sedimentare a hematiilor

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

(din cadrul celor 308 de note bibliografice ale tezei de doctorat)

Amor B, Dougados M, Listrat V, Menkes CJ, Roux H, Benhamou C, Blotman F, Pattin S, Paolaggi JB, Duquesnoy B. 1995. „Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria?” *Rev Rhum Engl Ed.* 62 (1): 10-15.

Braun J, Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2011. „2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis.” *Ann Rheum Dis.* 70 (6): 896-904.

Ebringer A. 1989. „The relationship between Klebsiella infection and ankylosing spondylitis.” *Baillieres Clin Rheumatol.* 3 (2): 321-338.

Ehlebracht-König I, Bonisch A. 2008. „[Patient education in the early treatment of ankylosing spondylitis and related forms of spondyloarthritis.]” *Wien Med Wochenschr.* 158 (7-8): 213-217.

Gran JT, Østensen M, Husby G. 1985. „A clinical comparison between males and females with ankylosing spondylitis.” *J Rheumatol.* 12 (1): 126-129.

Hakkou J, Rostom S, Aissaoui N ,Berrada Ghezioul K, Bahiri R, Abouqal R, et al. 2012. „Comparison of the BASDAI and the miniBASDAI in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis.” *Clin Rheumatol.* 31 (3): 441-445.

Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, et al. 2015. „EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice.” *Ann Rheum Dis.* 74 (7): 1327-39.

Montacer KM, Mehdi GM, Hamdi W, Azzouz D, Kochbati S, Saadellaoui K, Daoud L, Hamida AB, Zouari MB. 2009. „Impact of the ankylosing spondylitis on the professional activity.” *Joint Bone Spine.* 76: 378-382.

Özdemir O. 2011. „Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: relationships with spinal mobility, disease activity and functional status.” *Rheumatol Int.* 31 (5): 605-610.

Reveille JD. 2006. „The genetic basis of ankylosing spondylitis.” *Curr Opin Rheumatol.* 18 (4): 332-341.

Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. 2002. “Ankylosing spondylitis: an overview.” *Ann Rheum Dis.* 61 (3): iii8-iii18.

Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. 2012. „Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis.” *Ann Rheum Dis.* 71 (5): 700-706.