

**Școala doctorală în domeniul Științe medicale**

Cu titlu de manuscris  
C.Z.U: 616.72-002.77:616.993(043.2)

**GROSU Maia**

**MANIFESTĂRI REUMATICE ÎN INFECȚIILE PARAZITARE**

**321.04 – REUMATOLOGIE**

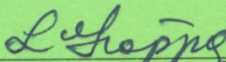
**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2024**

Teza a fost elaborată în cadrul Disciplinei de reumatologie și nefrologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Conducător**

Groppa Liliana, dr. hab. șt. med., prof. univ.



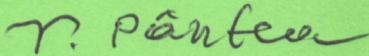
**Conducător prin cotutelă**

Plăcintă Gheorghe, dr. hab. șt. med., conf. univ.

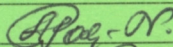


**Membrii comisiei de îndrumare:**

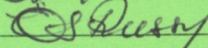
Pânteu Victor, dr. hab. șt. med., prof. cons.



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



Russu Eugeniu, dr. șt. med., conf. univ.

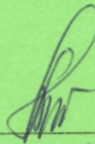


Susținerea va avea loc la 04 decembrie 2024 orele 14:00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 26 iunie 2024, *proces verbal nr.41*.

**Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:**

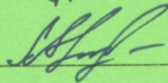
**Președinte:**

Matcovschi Sergiu, dr. hab. șt. med., prof. univ.,



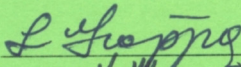
**Secretar:**

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



**Membrii:**

Groppa Liliana, dr. hab. șt. med., prof. univ.,

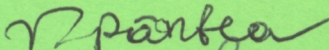


Plăcintă Gheorghe, dr. hab. șt. med., conf. univ.,

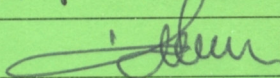


**Referenți oficiali:**

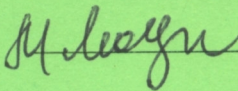
Pânteu Victor, dr. hab. șt. med., prof. cons.,



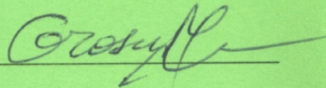
Ciobanu Nicolae, dr. hab. șt. med., prof. cercet.,



Moșneaga Marigula, dr. șt. med., conf. univ.



**Autor: Grosu Maia**



© Grosu Maia, 2024

## CUPRINS

<b>ASPECTE ESENȚIALE ALE CERCETĂRII</b> .....	4
<b>1. ACTUALITĂȚI ÎN EVOLUȚIA CLINICO-PARACLINICĂ A ARTRITELOR REACTIVE PARAZITARE</b> .....	6
<b>2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE</b> .....	7
2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu .....	7
2.2. Analiza statistică a rezultatelor .....	8
2.3. Caracteristica generală al parametrilor studiați .....	9
<b>3. APRECIEREA MANIFESTĂRILOR CLINICE, PARACLINICE ȘI IMAGISTICE A STATUSULUI IMUNO-INFLAMATOR LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REACTIVĂ PARAZITARĂ..</b> 10	
3.1. Caracteristica clinică a pacienților conform formelor clinice ale artritei reactive parazitare .....	10
3.2. Statusul imuno-inflamator celular nespecific al pacienților cu artrită reactivă parazitară, analizat în dependență de agentul patogen de infestare.....	13
3.3. Statusul imunoinflamator celular la pacienții cu artrită reactivă parazitară în funcție de factorul etiologic .....	14
3.4. Statusul imunoinflamator umoral la pacienții cu artrită reactivă parazitară în funcție de factorul etiologic .....	14
3.5. Evaluarea sindromului articular.....	16
3.6. Analiza instrumentală prin radiografie convențională a artritei reactive parazitare cu extindere la chestionarele clinice .....	18
3.7. Ultrasonografia ca metodă importantă în diagnosticul patologiei musculo-scheletale la pacienții cu artrită reactivă parazitară și corelarea datelor ultrasonografice obținute cu rezultatele RMN.....	18
<b>4. SPECIFICĂRILE IMPACTULUI ARTRITEI REACTIVE PARAZITARE ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII (CHESTIONARUL SF-36)</b> .....	21
<b>5. PARTICULARITĂȚILE EVOLUTIVE ALE ARTRITEI REACTIVE PARAZITARE ÎN DEPENDENȚĂ DE GERMEII PARAZITARI (SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE)</b> .....	23
<b>CONCLUZII</b> .....	26
<b>RECOMANDĂRI PRACTICE</b> .....	27
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	28
<b>ADNOTARE</b> .....	30
<b>ANNOTATION</b> .....	31
<b>АННОТАЦИЯ</b> .....	32
<b>LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE</b> .....	33

## ASPECTE ESENȚIALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea și importanța temei.** Parazitozele sunt o problemă actuală la nivel global cu o prevalență sporită în țările subdezvoltate. Conform unui studiu efectuat de Organizația Mondială a Sănătății, pentru anul 2010, au fost estimate 48,4 milioane de cazuri de îmbolnăviri cu parazitoze, din care 59,724 au decedat [4, 9].

În Republica Moldova, maladiile parazitare au o pondere înaltă printre bolile infecțioase, cedând doar infecțiilor respiratorii acute și bolilor diareice acute. Pe parcursul anului 2021, au fost raportate 7483 cazuri de invazii cu diferite specii de helminți, comparativ cu 11781 în a. 2019. Evaluarea comparativă cu a. 2019 este mai reprezentativă, deoarece în a. 2020, pe fundalul declanșării pandemiei SARS-COV-2 și stopării multor servicii medicale, s-au redus esențial și examenele profilactice, respectiv, cazurile de invazii depistate. Din totalul cazurilor, 69,5% s-au înregistrat la populația rurală. Cota majoră, 87,9%, revine copiilor până la 17 ani (în a. 2020, a constituit 89,3%) [5, 17, 22].

Pe lângă manifestările gastrointestinale, viscerale, encefalice, cutanate, în parazitoze, se afectează și sistemul musculo-scheletal [3, 9, 11].

Agenții cauzali principali implicați sunt: cestodele (*tenioza*, *echinococoza*); trematodele (*schistosomiaza*, *opistorhoza*); nematodele (*toxocaroză*, *anchilostomiaza*, *strongiloidoză*, *filarioză*, *dranculoză*); protozoa (*giardioză*, *toxoplasmoză*) [24, 28].

În ultimii 10 ani, s-au obținut progrese remarcabile în cercetările din domeniul parazitologiei. Descoperirile noilor interleuchine și ale rețelelor lor celulare au reorganizat informația despre cum paraziții și sistemul imunologic uman conlucrează pentru a produce protecție împotriva infectării/a reinfectării sau despre cum paraziții reușesc să supraviețuiască în organismul uman pentru perioade îndelungate de timp. Dar toate aceste descoperiri sunt insuficiente pentru rezolvarea problemelor existente din cauza lacunelor din sistemul de control al multor infecții, ceea ce reduce din calitatea vieții zi de zi [8, 10, 13].

Afectarea aparatului musculo-scheletal din cadrul infecțiilor parazitare sunt maladii rare, cu o tendință de răspândire endemică, mai mult întâlnite în țările tropicale. Desigur, Republica Moldova nu se consideră o zonă endemică pentru patologii parazitare cu afectări musculo-scheletale grave, dar, odată cu migrarea și călătoriile sezoniere ale populației, multe boli considerate exotice se întâlnesc tot mai des și la noi. În Republica Moldova, cele mai des întâlnite parazitoze, la care s-au observat și alterări ale sistemului musculo-scheletal, sunt infecțiile provocate de *Echinococcus granulosus* (Indicele mediu al morbidității pe republică în ultimul deceniu constituie 4,3%) [15, 18], *Giardia lamblia* (4,86%) [5, 22], *Toxocara canis* (24,6%) [12, 26].

Deși în literatura de specialitate sunt descrise o multitudine de cazuri clinice ale afectării aparatului locomotor în infecțiile parazitare, lipsesc cercetările sistematice, apte de a oferi rezumate demne de valorificare (atât pe plan național, cât și internațional) pentru elaborarea tacticilor de management precoce în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor musculo-scheletale în parazitoze.

**Scopul studiului:** cercetarea particularităților clinico-evolutive și paraclinice ale cazurilor de infecții parazitare, asociate cu afectări ale aparatului locomotor, pentru propunerea unor principii de diagnostic precoce ale afectărilor osteo-articulare în patologii parazitare.

Pentru a răspunde cerințelor tematicii, am realizat următoarele **obiective:** Cercetarea particularităților clinice și evolutive ale artritelor în parazitoze; evaluarea indicilor imuno-inflamatori ale artritelor în parazitoze; caracterizarea comparativă a afectărilor aparatului locomotor în diverse infecții parazitare prin investigații imagistice; caracteristica particularităților de diagnostic precoce

ale artritelor în parazitoze; determinarea impactului asupra calității vieții la artritele reactive parazitare.

**Metodologia cercetării științifice.** Genul studiului realizat este de tip clinic și analitic. Pentru selectarea pacienților în studiu, au fost utilizate criteriile de includere și de excludere. Grupurile de pacienți studiate au fost omogene și comparabile. Acumularea datelor a fost de tip „caz-martor”. Din punct de vedere etic, studiul nu a inclus elemente de experimentare umană, iar criteriile de evaluare nu s-au schimbat de-a lungul studiului. Analiza datelor obținute s-a efectuat la sfârșitul studiului. Având în vedere prezența, în examenul statistic, a grupurilor cu mai multe tipuri de variante (nominale și scalare), ele au fost prelucrate separat. Datele obținute au fost procesate statistic prin analizele variațională, regresională, clusteriană, scanării multiple, factorială corelațională ANOVA (ANalysis Of VAriance), calculându-se media aritmetică ( $M$ ), eroarea standard ( $ES$ ) și deviația medie standard ( $DS$ ), coeficienții de corelare parametrici ( $r$ ) și nonparametrici Spearman, Kendall Tau, gamma ( $Rr$ ). Diferențele mediilor aritmetice ( $P$ ) au fost comparate cu ajutorul criteriului Student ( $t$ ). Suportul metodologic a fost asigurat prin utilizarea metodelor expuse în lucrările unor specialiști de notorietate în domeniu [3, 8, 17].

**Noutatea și originalitatea științifică.** Acest studiu reprezintă un punct de referință în cercetarea artritelor reactive parazitare, deoarece pentru prima dată s-a realizat o evaluare comparativă între manifestările clinice ale diferitelor forme de agenți invazivi responsabili de aceste afecțiuni. Cercetarea a adus o contribuție semnificativă prin investigarea relației dintre manifestările paraclinice de laborator și cele instrumentale și modul în care acestea influențează evoluția clinică a artritei reactive parazitare. S-a evaluat și impactul artritei reactive parazitare asupra calității vieții pacienților, analizând nu doar aspectele fizice, dar și cele sociale, psihice și emoționale. Sindromul algic, atât cronic cât și acut, generat de procesul inflamator, a fost un aspect central în această analiză, oferind o înțelegere mai profundă a modului în care această afecțiune influențează diferite domenii ale vieții cotidiene.

**Probleme științifice importante, soluționate în teză.** Studiul a adus noi oportunități pentru diagnosticarea diferențiată ale artritelor reactive parazitare, atât din punct de vedere clinic cât și paraclinic. În acest mod, s-a identificat un model specific al manifestărilor artritei reactive în contextul parazitozelor, contribuind la o mai bună înțelegere a diversității clinice și etiologice ale acestei patologii. Această descoperire permite o diferențiere mai precisă între formele etiologice ale bolii, facilitând alegerea unei abordări terapeutice mai personalizate și eficiente.

**Semnificația teoretică.** Rezultatele obținute din acest studiu constituie un fundament științific semnificativ pentru dezvoltarea unor algoritmi de diagnostic destinați identificării precoce ale afecțiilor musculo-scheletale asociate cu parazitoze. Acești algoritmi sunt esențiali pentru o diagnosticare rapidă și precisă, ce poate îmbunătăți considerabil prognosticul pacienților și poate reduce complicațiile pe termen lung. Contribuția teoretică a studiului oferă un suport solid pentru cercetările viitoare în domeniul artritelor reactive parazitare, fiind de o importanță majoră pentru clinicieni în gestionarea adecvată ale acestor afecțiuni complexe.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Datele obținute în funcție de exprimările diferite ale manifestărilor clinico-paraclinice în cadrul artritei reactive parazitare vor permite stabilirea diagnosticului și lansarea unui tratament adecvat. Rezultatele studiului efectuat vor contribui la prognosticarea efectului preparatelor antiparazitare, indicate pentru diferite forme de artrite reactive parazitare, operând în baza agentului patogen incriminat.

**Implementarea rezultatelor.** Rezultatele studiului au fost incluse în activitatea clinică a secțiilor de reumatologie și artrologie a IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, secția reumatologie IMSP

SCM „Sfânta Treime” și în activitatea didactică a Departamentului Medicină internă, Disciplina reumatologie și nefrologie.

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Rezultatele tezei au fost discutate, aprobate și recomandate spre susținere la ședința Disciplinei de reumatologie și nefrologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 4 din 04.03.2024), la Seminarul științific de profil 321, specialitatea 321.04 – Reumatologie (proces-verbal nr. 10 din 15.04.2024). Rezultatele studiului au fost raportate la 18 foruri naționale și internaționale. Materialele studiului au fost reflectate în 16 publicații științifice, inclusiv 4 articole, - toate în reviste recenzate, în prezentări și comunicări rezumative la 14 conferințe științifice internaționale și 4 naționale.

**Cuvinte-cheie:** artrita reactivă parazitara, manifestări, forme clinice particulare, giardioza, toxocaroză, echinococoza.

**Rezumatul tezei.** Lucrarea este expusă pe 163 de pagini în text electronic, 124 de pagini în text de bază și se compartimentează astfel: introducere, 5 capitole de cercetări proprii, concluzii și recomandări practice; bibliografia citează 216 de surse literare. Teza este ilustrată cu 23 de tabele, 24 figuri și 11 anexe. Studiul a primit avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării (Nr.83 din 19.06.2018) al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Subiecții încadrați în cercetare au semnat acordul informat de participare în studiu.

## **1. ACTUALITĂȚI ÎN EVOLUȚIA CLINICO-PARACLINICĂ A ARTRITELOR REACTIVE PARAZITARE**

Artrita reactivă parazitara este asociată cu infestarea corpului pacientului de specii parazitare de viermi și microorganisme protozoare. S-a stabilit că artrita reactivă parazitara poate fi cauzată de aproape orice specie a acestor vietăți. În cele mai multe situații, ele însoțesc astfel de boli parazitare, cum ar fi echinococoza, teniaza, schistosomiaza, filarioza, drancunculoza etc [9, 11].

Există două mecanisme principale, prin care artrita în parazitose se poate dezvolta. Cel mai simplu dintre ele este atunci când parazitul însuși sau ouăle sale se află în cavitatea articulară sau în țesuturile înconjurătoare. De asemenea, pot exista leziuni ale articulației cu anticorpi produși pe parazitul invadator, situat în organism, dar într-un organ complet diferit.[6, 14, 24].

Paraziții stimulează eliberarea de citokine, care promovează polarizarea Th2 și producerea de citokine Th2 specifice, care mediază răspunsul imun umoral și răspunsul inflamator de tip 2, astfel, asemănându-se cu mecanismele imunopatologice din cadrul spondilartritelor seronegative. Dezvoltarea celulelor T reglatoare (Treg) este, de asemenea, stimulată în timpul infecției cu paraziți, care sporește efectul de costimulator prin eliberarea citokinelor reglatoare [12, 34]. În plus, citokinele specifice IL 4 induc activarea imunoglobulinei E (IgE) specifice paraziților și mobilizarea sistemelor imunitare înnăscute, inclusiv mastocite, eozinofile și bazofile [7, 8, 20, 27].

Majoritatea autorilor atestă că artrita reactivă parazitara se manifestă prin artralgie, prin hiperemia, tumefierea articulațiilor și prin dereglarea funcției acestora, inclusiv prin redoare matinală. Tabloul clinic întrunește semne caracteristice spondilartropatiei seronegative, care include artrita reactivă și artrita psoriazică. Dintre trăsăturile distinctive ale artritei reactive parazitare, întâlnite și în spondilartropatii, relevăm entezitele care reprezintă inflamația locurilor de inserție a tendonului, a ligamentului și a capsulei articulare pe os, dactilita – tumefierea și inflamația veritabilă a degetelor, asociate printr-o implicare asimetrică a articulațiilor în procesul inflamator, iar uneori, cu o prezentare oligoarticulară și irită. Nu se asociază cu ulceratii bucale, uretrită, dar are o multitudine de simptome intestinale. Rareori sunt determinate fibroza și anchiloza articulațiilor mici. Anchiloza precoce a articulațiilor interfalagiene proximale se poate manifesta doar în cadrul evoluțiilor severe ale bolii. Artrita din parazitose prezintă un debut gradat, afectează, de obicei, extremitățile inferioare și este mai puțin asociată cu periartrita [1, 2, 4, 7, 15, 29].

La momentul actual, conform datelor literaturii mondiale, diagnosticul de artrită reactivă parazitară este unul clinic, deoarece nu există teste paraclinice sau instrumentale cu valoare patognomonică, dar afectarea trebuie suspectată la orice pacient cu artrită sau cu tendință inflamatorie, asimetrică. Savanții menționează că evaluarea unui astfel de pacient trebuie să includă o investigație atentă în vederea existenței unui epizod provocator în antecedente: de exemplu, o diaree sau dereglări de statut abdominal. La examenul fizic, trebuie să se observe, cu atenție, distribuția afectărilor articulare și tendinoase, precum și posibilele afectări extraarticulare: ochii, mucoasele, pielea, unghiile, pulmonii și ficatul [11, 16, 19, 25].

Studierea datelor de laborator conform datelor literaturii de specialitate, pot prezenta următoarele relevanțe: valorile reactanților fazei acute, inclusiv VSH și PCR (proteina C reactivă), sunt de obicei majorate, dar, după diminuarea inflamației aceștia, revin la nivelul normal; alte examinări de laborator pot distinge o anemie normocromă cu normocitoză, leucocitoză și trombocitoză ușoară în faza acută. Analiza urinei poate releva o piurie aseptică; markeri imunologici: Ig E total, ELISA - antigen la *Giardia lamblia* în masele fecale, anti-*G. lamblia* IgM, IgG, IgA, ELISA – Ac IgG la *Echinococcus granulosus*, *E. granulosus* anticorpi, ELISA – Ac IgG la *Toxocara canis*, *T. canis* anticorpi și la alte helmintoze; examen coproparazitologic complex; coprocitograma; factorul reumatoid, anticorpii anti-CCP și anticorpii antinucleari sunt negativi. Actualmente, comunitatea mondială medicală se ghidează în stabilirea diagnosticului de artrită reactivă parazitară pe două seturi de criterii. Unul dintre acestea include criteriile generale clinice ale spondiloartritelor seronegative, iar al doilea – confirmarea serologică a infestării parazitare [3, 11, 21, 23, 30].

## 2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

### 2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu

Pentru realizarea obiectivelor stipulate în studiul descris, am selectat un lot de 161 de pacienți cu diagnosticul cert de artrită reactivă parazitară, stabilit în două etape de corespundere după criteriile specifice și serologice. Prima etapă a inclus corespunderea diagnosticului în conform criteriilor de afectare osteoarticulară de tip inflamator. A doua etapă de definire a diagnosticului a vizat corespunderea în conformitate cu rezultatele pozitive ale diagnosticului serologic sau parazitologic, definitiv pozitiv. Genul studiului realizat este de tip clinic și analitic observațional caz-control.

Bolnavii au fost tratați în secțiile de reumatologie și artrologie ale IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” și reumatologie a IMSP Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” din Chișinău (Disciplina de reumatologie și nefrologie) în perioada 2017-2022.

Toți bolnavii au fost divizați în trei grupuri de observare, diferențiată după agentul patogen de infestare și varianta clinică de artrită reactivă parazitară. Primul lot (97 pacienți) l-am constituit din bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de infestare cu *E. granulosus*, al doilea (31 bolnavi) – din pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *T. canis* și cel de al treilea (33 pacienți) a inclus bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundalul infestării cu *G. lamblia* (Figura 1).

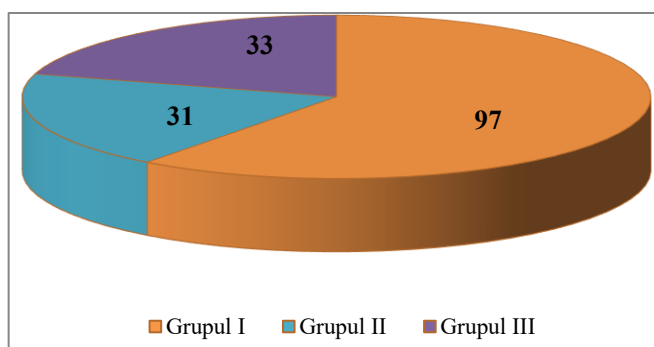


Figura 1. Repartiția pacienților după grupele (loturile) de studiu



Pacienții din grupurile studiate au fost evaluați clinico-paraclinic minuțios, conform unui program de examinare amplă, prezentată și descrisă în design-ul studiului (Figura 2), care să cuantifice nivelul de prezentare și progresie clinico-paraclinică a artritei reactive parazitare.

Formularea diagnosticului de artrită reactivă parazitara se realizează în două etape. Prima etapă a constat în definirea unui proces inflamator (clinico-paraclinic) articular, neclasificabil conform criteriilor de diagnostic și clasificare pentru artrite seropozitive (AR) și seronegative (SA, ARe, APs). A doua etapă – confirmarea clinică și de laborator a invaziei parazitare specifice și existența corelării cu sindromul articular.

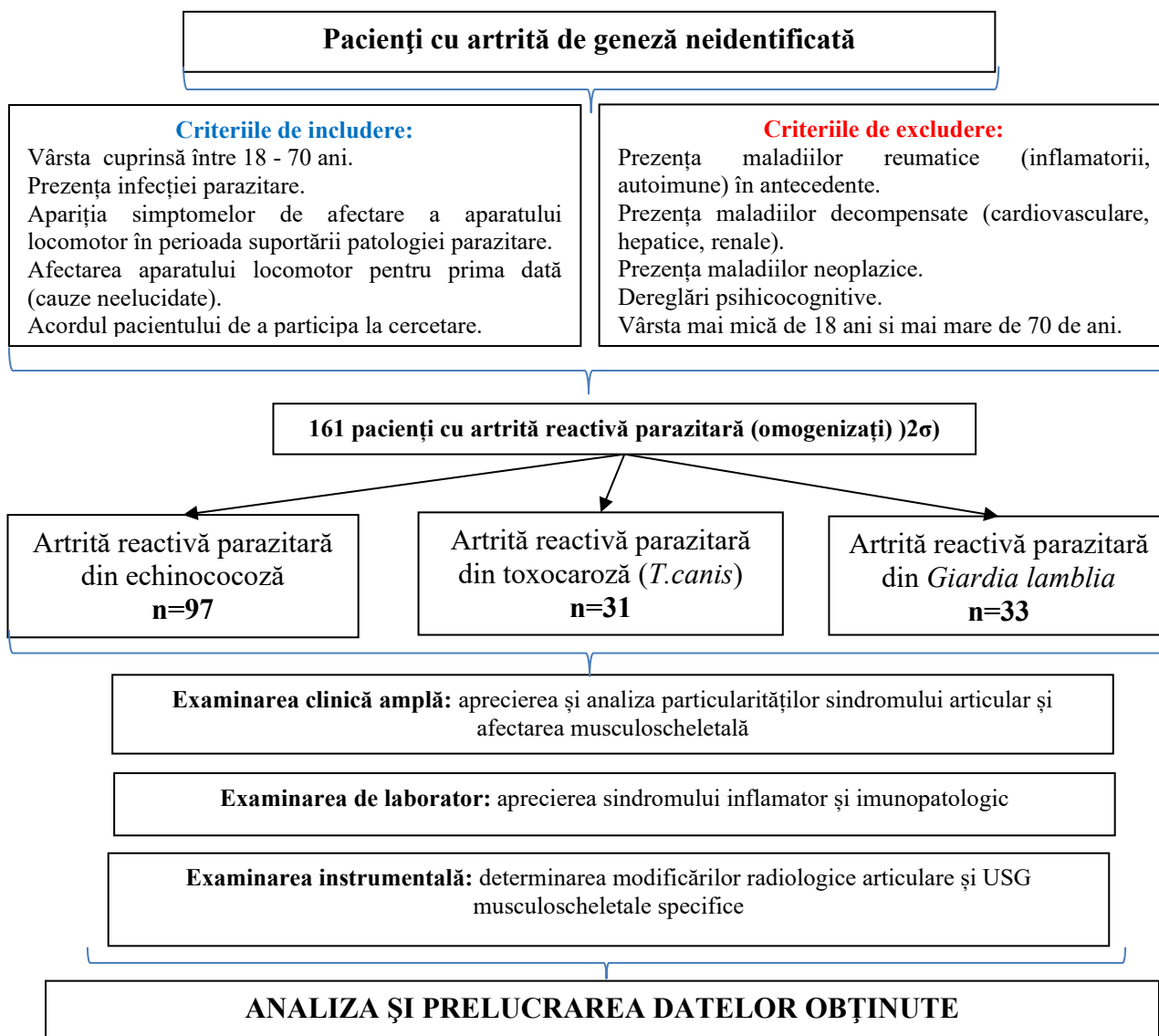


Figura 2. Design-ul studiului

## 2.2. Analiza statistică a rezultatelor

Numarul necesar de pacienți pentru lotul de cercetare l-am determinat utilizând următoarea formulă:

$$n = (Z)^2 \frac{P(1-P)}{e^2} \quad (1)$$

Unde: prevalența patologiilor musculoscheletale, întâlnite în parazitoze, constituie până la 3.0% ( $P=0.03$ );  $Z = 1,96$  pentru intervalul de încredere de 95.0%;  $e$  – eroarea acceptată de 5.0% ( $e=0.05$ );  $n=0.03 \times 0.97 \times (1.96/0.05)^2 = 43.79$ , design effect =  $44.72 \times 1,5 = 67$  și cu rata de 10.0% nonrăspuns, lotul reprezentativ va constitui  $(67/0.90) = 74$  de respondenți cu patologia aparatului locomotor de etiologie parazitara.



Datele obținute în urma investigațiilor de program au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă [29, 38, 115, 149], utilizând softul STATISTICA StatSoft 9.0 pentru Windows.

### 2.3. Caracteristica generală al parametrilor studiați

**Afectarea capacității funcționale** ale articulațiilor pacienților cu artrită reactivă parazitară s-a determinat prin gradația elaborată de Steinbrocker O (1949). Pentru determinarea afectării funcționale a articulațiilor coloanei vertebrale, a fost utilizat indicele BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*).

După cum se poate observa din tabelul 1, vârsta medie a pacienților a fost de  $47,0 \pm 2,1$  ani, ei având o vechime a bolii de  $4,2 \pm 1,3$  ani, deci în studiu au fost implicați doar bolnavi cu artrită reactivă parazitară cronică (evoluția aproximativ peste 1 an). Insuficiența funcției articulare este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1. Caracteristica generală a lotului de studiu

Indicii evaluați		Total bolnavi (n=161)
Vârsta, ani (M±ES)		47,0±2,1
Sex B/F		4/1
Vechimea bolii, ani (M±ES)		4,2±1,3
Insuficiența funcțională articulară (%)	CF I	34,78±0,23
	CF II	49,62±0,35
	CF III	10,02±0,16
	CF IV	5,59±0,09
Activitatea după scorul DAREA (%)	Gradul I	11,8±0,08
	Gradul II	49,06±0,64
	Gradul III	39,13±0,71
Sacroileita unilaterală (%)	Stadiul I	27,32±0,21
	Stadiul II	59,46±0,39
	Stadiul III	10,1±0,07
	Stadiul IV	3,1±0,09

*Notă:* CF – clasa funcțională, B – bărbați, F – femei, M – media, ES

Toți pacienții au fost divizați în trei loturi, în funcție de agenții de infestare depistați. Artrita reactivă parazitară este certă în cazul când apariția sau acutizarea artritei a fost precedată de fenomene ale invaziei parazitare cu cel puțin o lună înainte.

**Determinarea gradului de activitate** a procesului artritic s-a efectuat în baza scorului de activitate DAREA și ASDAS-PCR, deoarece artrita reactivă parazitară, clinico-paraclinic, este apropiată artritelor seronegative și în sine prezintă o artropatie de reacție la parazitoze.

**Determinarea degranulării eozinofilelor** s-a efectuat prin metoda imunoenzimatică cu detecție fluorimetrică (FEIA), iar **imunoglobulina E** prin metoda imunochimică sau detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA).

**Determinarea agentului cauzal de infestare** Prin examenul coproparazitologic, s-a determinat prezența unor paraziți cu localizare intestinală, în cadrul ciclului biologic al fiecărui parazit. Examinarea antigenului Giardia în masele fecale s-a efectuat prin testul ELISA. Confirmarea s-a efectuat prin Testul Westernblot unde se folosește un antigen excretor-secretor, provenit din larva

de *T. canis*, și este comandat pentru a detecta în ser, anticorpi anti-Toxocara, îndreptați împotriva antigenului TES-Ag.

#### **Examenle de laborator clinico-imunologice**

Hemoleucograma și aprecierea VSH; analiza generală a urinei; bilirubina și fracțiile ei; ureea și creatinina serice, glicemia, proteina C reactivă, fibrinogenul, protrombina, acidul uric, ionograma au fost apreciate cu ajutorul tehnicilor de rutină. Detectarea FR în serul pacienților s-a realizat prin metoda latex-test, autorizată de Refa-Dac. Anticorpii anti-CCP sunt determinați prin metode ce utilizează, în calitate de substrat antigenic, peptide ciclice citrullinate sintetice. Anticorpii antinucleari (ANA) au fost determinați prin metoda serologică clasică. Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor A, M și G s-a efectuat după metoda Mancini.

#### **Evaluarea radiologică și ultrasonografică**

Au fost examinate radiologic articulațiile implicate în procesul patologic: preponderent palmare și plantare (la 100% de pacienți), articulațiile genunchilor, umerilor și ale coloanei vertebrale (regiunii lombare 100%) la toți cei 161 de pacienți incluși în studiu pentru determinarea semnelor radiologice de afectare articulară. Examinările ultrasonografice au fost efectuate pe dispozitive de înaltă clasă: HDI 3500 (ATL- Philips) și Power Vision (Toshiba).

#### **Aprecierea impactului asupra calității vieții**

Chestionarul Short Form 36 (SF-36) este o metodă amplă, dar generică de apreciere a impactului bolii de bază asupra calității vieții pacientului, dezvoltat și testat de New England Medical Center în cadrul Medical Outcomes Study. Acest chestionar utilizează opt scale: capacitatea fizică, componenta socială, limitarea activității și a rolului social (de cauză fizică și emoțională), sănătatea mentală, capacitatea activității sau energia, durerea integrală sau general-somatică, starea generală de sănătate.

### **3. APRECIEREA MANIFESTĂRILOR CLINICE, PARACLINICE ȘI IMAGISTICE A STATUSULUI IMUNO-INFLAMATOR LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REACTIVĂ PARAZITARĂ**

#### **3.1. Caracteristica clinică a pacienților conform formelor clinice ale artritei reactive parazitare**

Pentru efectuarea unei analize ample a manifestărilor clinice în artrita reactivă parazitară de origine diversă a agenților de infestare, studiul s-a concentrat, în primul rând, asupra agenților patogeni cauzali (tabelul 2), conform cărora artrita reactivă parazitară prin *Echinococcus granulosus* s-a diagnosticat la 97 (60,24%) de pacienți, cea din *Toxocara canis* - la 31 (19,25%) și de infestare cu *Giardia lamblia* - în 33 (20,49%) de cazuri.

Tabelul 2. Formele artritei reactive parazitare (n=161)

<b>Forma artritei reactive parazitare</b>	<b>%</b>
<i>Echinococcus granulosus</i>	60,24
<i>Toxocara canis</i>	19,25
<i>Giardia lamblia</i>	20,49

Cu scop de diferențiere detaliată a statusului general al pacienților în funcție de varianta clinico-evolutivă a artritei reactive parazitare, s-a efectuat separarea după fiecare categorie etiologică de agent de infestare, după cum s-a prezentat în tabelul 3.

Tabelul 3. Parametrii clinico-statutari ai lotului general de studiu, n=161

Varianta clinică	Indicii examinați		
FORMA ECHINOCOCICĂ A ARTRITEI REACTIVE PARAZITARE (n=97 de pacienți)	Vârsta medie, ani (M±ES)	39,0±1,1	
	Sex B/F	6/1	
	Vechimea bolii, ani (M±ES)	3,3±0,98	
	Insuficiența funcțională articulară (%)	CF I	21,6
		CF II	51,2
		CF III	17,5
		CF IV	9,7
	Activitatea procesului, scorul DAREA (%)	Gradul I	15,9
		Gradul II	63,8
		Gradul III	20,3
	Activitatea procesului, scorul ASDAS-PCR (%)	< 1,3	9,27
		>1,3 < 2,1	36,08
		>2,1 < 3,5	38,14
		> 3,5	16,49
	Sacroileita unilaterală (%)	Stadiul I	23,2
		Stadiul II	65,4
Stadiul III		7,9	
Stadiul IV		3,5	
FORMA TOXOCARICĂ A ARTRITEI REACTIVE PARAZITARE (n=31 de pacienți)	Vârsta medie, ani (M±ES)	53,0±3,4	
	Sex B/F	½	
	Vechimea bolii, ani (M±ES)	2,4±0,56	
	Insuficiența funcțională articulară (%)	CF I	27,9
		CF II	59,6
		CF III	10,2
		CF IV	2,3
	Activitatea după scorul DAREA (%)	Gradul I	28,9
		Gradul II	66,4
		Gradul III	4,7
	Activitatea procesului, scorul ASDAS-PCR (%)	< 1,3	22,58
		>1,3 < 2,1	61,29
		>2,1 < 3,5	16,12
		> 3,5	0
	Sacroileita unilaterală (%)	Stadiul I	38,4
		Stadiul II	51,6
Stadiul III		7,1	
Stadiul IV		1,93	
FORMA GIARDIOZĂ A ARTRITEI REACTIVE PARAZITARE (n=33 de pacienți)	Vârsta medie, ani (M±ES)	48,5±2,7	
	Sex B/F	3/1	
	Vechimea bolii, ani (M±ES)	5,3±0,41	
	Insuficiența funcțională articulară (%)	CF I	10,5
		CF II	51,2
		CF III	28,7
		CF IV	9,6
	Activitatea după scorul DAREA (%)	Gradul I	8,7
		Gradul II	59,8
		Gradul III	31,5
		< 1,3	0
>1,3 < 2,1		54,54	
>2,1 < 3,5		36,36	

	Activitatea	> 3,5	9,09
	Sacroileita unilaterală (%)	Stadiul I	14,5
		Stadiul II	48,9
		Stadiul III	31,6
		Stadiul IV	5,0

**Notă:** CF – clasa funcțională, ASDAS – ankylosing spondylitis disease activity score, DAREA – disease activity index for the assessment of reactive arthritis, PCR – proteina C reactivă, B – bărbați, F – femei, M – media, ES – eroarea standard

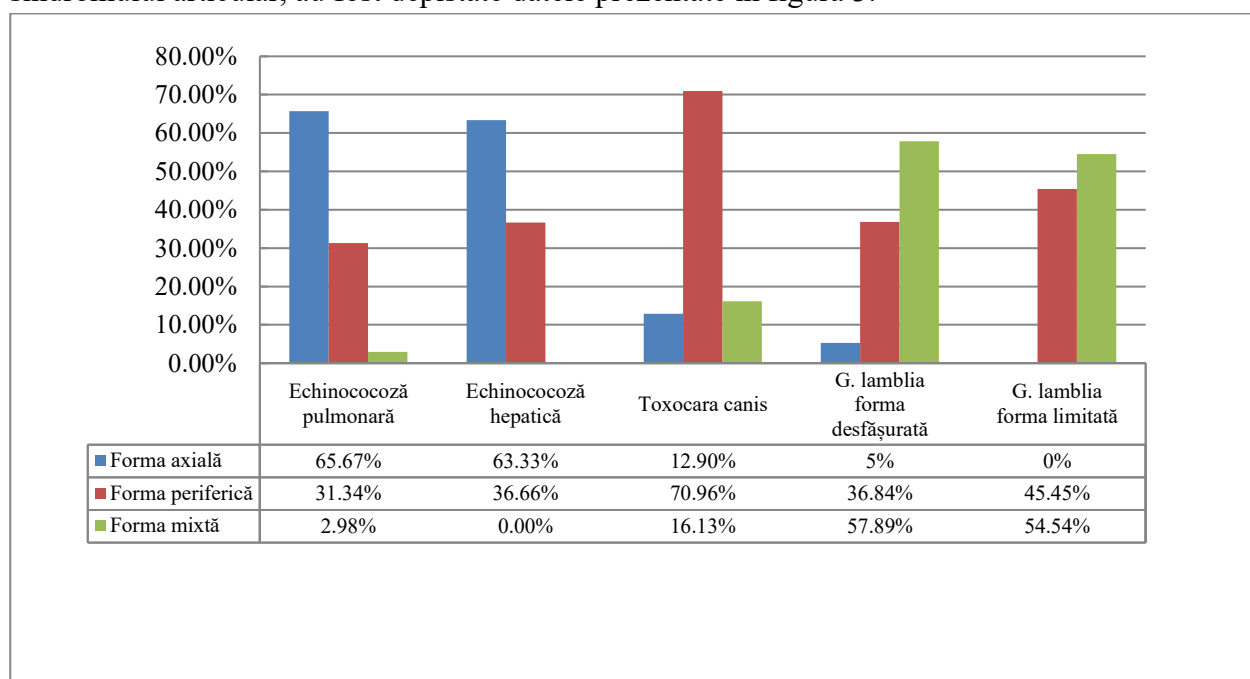
Astfel, artrita reactivă parazitara se caracterizează printr-o diversitate a manifestărilor clinice articulare, exprimându-se prin diferite variante clinice neomogene, care, deseori, nu corelează cert între ele. Spectrul de agenți identificați cu expresia clinică se prezintă în tabelul 4.

**Tabelul 4. Frecvența de identificare a diferitelor forme parazitare la pacienții cu artrită reactivă parazitara**

Agentul patogen și expresia	n=161	%
Echinococoză pulmonară	67	41,61
Echinococoză hepatică	30	18,63
<i>Toxocara canis</i>	31	19,25
<i>Giardia lamblia</i> forma desfășurată	19	11,8
<i>Giardia lamblia</i> forma limitată (predomină doar sindromul articular)	14	8,69

Agenții patogeni ai infestării au fost diagnosticați coprologic și serologic în conformitate cu Ghidul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică „Diagnosticul coproparazitologic în invaziile intestinale” [22], iar diagnosticul a fost stabilit pe baza tabloului clinic, ceea ce este posibil atunci când se utilizează criteriile clinico-paraclinice principale ale artritelor inflamatorii și confirmarea parazitoei, în lipsa altor maladii reumatice posibile.

La analiza frecvenței depistării agenților parazitari în dependență de tipul expresiei clinice al sindromului articular, au fost depistate datele prezentate în figura 3.



**Figura 3. Frecvența speciilor parazitare prezentată în funcție de varianta clinică a sindromului articular.**

### 3.2. Statusul imuno-inflamator celular nespecific al pacienților cu artrită reactivă parazitată, analizat în dependență de agentul patogen de infestare

Cercetarea sistemelor de protecție nespecifică și specifică ale organismului este importantă, deoarece modificările lor sunt responsabile pentru lansarea, persistența și progresiunea procesului inflamator articular și sistemic. Un rol vital în funcționarea sistemului imunitar revine leucocitelor, care reprezintă mecanismul principal de apărare împotriva antigenelor nonself. Studiile efectuate de noi sub acest aspect au demonstrat o proporție crescută de leucocite în sângele periferic, mai ales la pacienții cu artrită reactivă parazitată cu *Giardia lamblia*.

După cum este demonstrat în tabelul 5, numărul leucocitelor în sângele pacienților cu artrită reactivă parazitată în toate formele clinice este crescut, atingând valori între 9,0 – 12,0x10<sup>9</sup>/l și chiar peste acestea. Numărul bolnavilor cu indicii normali este relativ mic și prevalează, îndeosebi, în varianta de toxocaroză a artritei reactive parazitare (45,16%, p<0,01). Indici ușor crescuți (9,0-12,0x10<sup>9</sup>/l) se întâlneau semnificativ mai frecvent în artrita reactivă parazitată prin echinococoză (74,23%, p<0,001) decât la pacienții cu *Giardia lamblia* a artritei reactive parazitare (33,33%). Creșterea marcată a numărului leucocitar s-a depistat doar la 6,45% din bolnavii cu toxocaroză și la 19,28% din cei cu artrită reactivă parazitată din echinococoză. În cazul *Giardia lamblia*, indicele analizat era semnificativ crescut la peste jumătate din pacienți (57,58%, p<0,001).

Tabelul 5. Indicele cantitativ al leucocitelor în sângele bolnavilor cu artrită reactivă parazitată în dependență de agentul etiologic al bolii (indicii absoluți, x10<sup>9</sup>/l)

Numărul leucocitelor	ARe-P <i>E. granulosus</i> n=97	ARe-P <i>T. canis</i> n=31	ARe-P <i>G. lamblia</i> n=33
< 9,0	16 (6,49%)	14 (45,16%)* <sup>1</sup>	3 (9,09%)
9,0-12,0	72 (74,23%)* <sup>2</sup>	15 (48,39%)* <sup>3</sup>	11 (33,33%)
>12,0	9 (19,28%)	2 (6,45%)	19 (57,58%)* <sup>4</sup>
Indicele mediu (M±ES)	10,1±0,02	9,2±0,01	12,5±0,03* <sup>5</sup>

**Notă:**\*<sup>1</sup>p<0,01 – artrită reactivă parazitată prin toxocare vs echinococică și giardioza; \*<sup>2</sup>p<0,001 – artrită reactivă parazitată echinococică vs toxocarică și giardioza; \*<sup>3</sup>p<0,05 – artrită reactivă parazitată prin toxocare vs giardioză; \*<sup>4</sup>p<0,001 – artrită reactivă parazitată prin giardioză vs echinococoză și toxocaroză; \*<sup>5</sup>p<0,01 – artrită reactivă parazitată prin giardioză vs echinococoză și toxocaroză; M – media, ES – eroarea standard, ARe-P – artrită reactivă parazitată.

Am analizat atât proporția cantitativă generală a leucocitelor, cât și distribuția acestora pe subcategoriile celulare pentru fiecare formă nozologică a artritei reactive parazitare separat. Astfel, în etiologia echinococică, aceste valori s-au încadrat preponderent în limitele normei - 83,51% (p<0,001), în forma toxocarică - 67,74% (p<0,001). În giardioză, s-a înregistrat un număr și mai mic de pacienți cu valori normale (33,33%). În artrita din toxocaroză, și mai cu seamă în cea din giardioză, leucocitele nesegmentate apar net crescute (0,3x10<sup>9</sup>/l, și peste 6%).

La pacienții cu forma etiologică din *Toxocara canis*, valorile relative sunt dublu superioare față de pacienții cu artrita reactivă parazitată din echinococoză (38,71% - indice relativ), iar în cea cu *Giardia lamblia*, de două ori peste valorile variantei toxocarice (69,70% - indice relativ). Aceste valori s-au prezentat cu diferite grade de semnificație statistică (tabelul 6).

**Tabelul 6. Populația de leucocite nesegmentate, estimată în sângele bolnavilor cu artrită reactivă parazitară în dependență de agentul etiologic al bolii (ind. rel, %)**

Nr. leucocite nesegmentate	ARe-P <i>E. granulosus</i> n=97	ARe-P <i>T. canis</i> n=31	ARe-P <i>G. lamblia</i> n=33
< 6,0	83 (85,57%)* <sup>1</sup>	19 (61,29%)* <sup>2</sup>	10 (30,30%)
>6,0	14 (14,43%)	12 (38,71%)* <sup>4</sup>	23 (69,70%)* <sup>3</sup>
Indicele mediu (M±ES)	4,1±0,02	5,3±0,04* <sup>6</sup>	6,9±0,04* <sup>5</sup>

**Notă:** \*<sup>1</sup>p<0,001 – artrită reactivă parazitară echinococică vs toxocaroză și giardioză; \*<sup>2</sup>p<0,001 – artrită reactivă parazitară din toxocara vs giardioza; \*<sup>3</sup>p<0,01 – artrită din giardioză vs echinococoză și toxocaroză; \*<sup>4</sup>p<0,001 – artrită reactivă parazitară prin toxocare vs echinococoză; \*<sup>5</sup>p<0,05 – artrită din giardioză vs toxocaroză; \*<sup>6</sup>p<0,01 – artrită din giardioză vs echinococoză; M – media, ES – eroarea standard, ARe-P – artrită reactivă parazitară.

Indicii relativi s-au prezentat mai elevați la pacienții cu artrită reactivă parazitară din echinococoză și giardioză (tabelul 7), dar ar fi de menționat lipsa diferențelor statistic valide la examinarea valorilor medii de grup, exceptând o nesemnificativă prevalență în grupul pacienților cu artrită din *Giardia*, în pofida unor valori medii, încadrate în intervalul normei fiziologice.

**Tabelul 7. Proporția cantitativă a leucocitelor segmentate în sângele bolnavilor cu diferite variante etiologice de artrită reactivă parazitară (indicii relativi, %)**

Nr. leucocite segmentate	ARe-P <i>E. granulosus</i> n=97	ARe-P <i>T. canis</i> n=31	ARe-P <i>G. lamblia</i> n=33
< 47%	2 (2,06%)	0	2 (6,06%) * <sup>1</sup>
47 - 72%	86 (88,66%)	30 (96,77%)	27 (81,82%) * <sup>2</sup>
>72%	9 (9,28%)	1 (3,23%) * <sup>3</sup>	4 (12,12%)
Indicele mediu (M±ES)	64±0,07%	59,5±0,09%	69±0,18%

**Notă:** \*<sup>1</sup>p<0,05 – artrită din giardiază vs echinococoză și toxocaroză; \*<sup>2</sup>p<0,05 – artrită din giardiază vs toxocaroză; \*<sup>3</sup>p<0,05 – artrită reactivă parazitară toxocara vs echinococoză și giardioză; M – media, ES – eroarea standard, ARe-P – artrită reactivă parazitară.

### 3.3. Statusul imunoinflamator celular la pacienții cu artrită reactivă parazitară în funcție de factorul etiologic

Un alt marker important pentru activitatea sistemului imun este limfocitul. Cercetările efectuate de noi au demonstrat că indicii procentuali medii ai conținutului de limfocite în sângele periferic al pacienților cu artrită reactivă parazitară (21,5±0,4) s-au încadrat în limitele normei și nu au suferit schimbări, având valori medii fără diferențe statistice între grupurile studiate (tabelul 8).

**Tabelul 8. Indicii relativi (%) și absoluți (10<sup>9</sup>/l) ai limfocitelor la pacienții incluși în studiu (%)**

Conținutul limfocitelor, %	ARe-P <i>E. granulosus</i> n=97	ARe-P <i>T. canis</i> n=31	ARe-P <i>G. lamblia</i> n=33
Indicii relativi,% (M±ES)	37,5±0,4	37,9±0,3	37,1,3±0,5
Indicii absoluți,10 <sup>9</sup> /l (M±ES)	2341±22,1	2344±21,6	2337±25,1

**Notă:** M – media, ES – eroarea standard, ARe-P – artrită reactivă parazitară.

### 3.4. Statusul imunoinflamator umoral la pacienții cu artrită reactivă parazitară în funcție de factorul etiologic

Luând în considerație creșterea numărului de leucocite, a prezentat interes cercetarea nivelului imunoglobulinelor la acești pacienți. Aprecierea nivelului de imunoglobuline în sânge a relevat creșterea indicilor medii ai IgA mult peste valorile fiziologice normale la toți pacienții cu artrită reactivă parazitară (tabelul 9), cu indicele semnificației foarte mare (Kendall-Tau 0,99±0,001; p<0,001).

Tabelul 9. Nivelul IgA, IgG și IgM în sângele periferic

Indicele mediu (M±ES)	ARe-P <i>E. granulosus</i> n=97	ARe-P <i>T. canis</i> n=31	ARe-P <i>G. lamblia</i> n=33	Valori normale
Nivelul IgA, g/l	4,5±0,17	4,07±0,21	4,39±0,12	0,9-3,5 g/l
Nivelul IgG, g/l	1,25±0,3	1,23±0,4	1,19±0,7	0,8-2 g/l
Nivelul IgM, g/l	1,99±0,017	1,64±0,032	2,09±0,011	0,6-2,1 g/l

**Notă:** M – media, ES – eroarea standard, Ig – imunoglobulina, ARe-P – artrită reactivă parazitară.

Indicii medii ai nivelului de IgG s-au înscris în limitele normei în toate grupurile cercetate, dar se postau la limita de sus a normalului și nu au prezentat diferențe între grupurile studiate ( $p < 0,05$ ). Cu toate acestea, s-a observat o ușoară tendință spre scăderea concentrației de IgG la pacienții cu artrită reactivă parazitară *Giardia lamblia* în comparație cu celelalte grupuri studiate, însă aceste diferențe nu sunt statistic semnificative ( $p < 0,05$ ).

Indicii medii ai nivelului de IgM în sânge nu prezentau schimbări semnificative (Tabelul 11). La fel ca în cazul IgG, predomină bolnavii cu niveluri fiziologice de imunoglobuline M (91%), exceptând o tendință de elevare a lor în loturile pacienților cu artrită-reaktivă parazitară *Echinococcus granulosus* și artrită reactivă parazitară *Giardia lamblia* față de grupul cu *Toxocara canis*. Diferențele nu au fost însă de semnificație statistică.

Cel mai vizibil în evoluția tuturor celor trei parazitoze, IgE crește sistematic fără vârfuri și atinge un maxim. Cantitatea sa depășește controlul de mai mult de 10 ori – cu *Echinococcus granulosus* (38,40 ng / ml), de 9 ori – cu *Toxocara canis* (34,16 ng/ml), de 11 ori – cu *Giardia lamblia* (45,06 ng/ml) (tabelul 10).

Tabelul 10. Nivelul IgE în sângele periferic

	ARe-P <i>E. granulosus</i> n=97	ARe-P <i>T. canis</i> n=31	ARe-P <i>G. lamblia</i> n=33
Ig E (ng/ml) (Norma < 4) M±ES	38,40 ± 0,16*	34,16 ± 0,23,	45,06 ± 0,12**
Ig E (UI/mL) (Norma < 100) M±ES	1612,7 ± 0,76*	1434,1 ± 1,16	1892,5 ± 1,2**

**Notă:** \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ , M – media, ES – eroarea standard, ARe-P – artrită reactivă parazitară.

S-a observat o creștere semnificativă (raportată la normă) a conținutului de leucocite din seria eozinofilică în sângele pacienților examinați (până la 45,43±8,71%,  $p = 0,001$  – la pacienții cu *Echinococcus granulosus*; la pacienții cu *Giardia lamblia*, eozinofilia a fost determinată în 60% din cazuri și a fost înregistrată la nivelul de 39,51 ± 1,76%,  $p = 0,019$ ,  $p = 0,001$ ) (tabelul 11).

Tabelul 11. Indicii relativi (%) și capacitatea de degranulare (% , abs) a eozinofilelor

Conținutul eozinofilelor, %	ARe-P <i>E. granulosus</i> n=97	ARe-P <i>T. canis</i> n=31	ARe-P <i>G. lamblia</i> n=33
Indicii relativi,% (M±ES)	45,43±8,71, $p < 0,001$	33,5±0,3, $p < 0,05$	39,51 ± 1,76, $p < 0,01$
Capacitatea de degranulare (M±ES)	7,79±2,04%, $p < 0,001$	6,05±1,13%, $p < 0,05$	6,37±0,83%, $p < 0,05$
Proteina cationică eozinofilică	21,0±0,01 μg/l, $p < 0,05$	27,0±0,03 μg/l, $p < 0,05$	7,0±0,00 μg/l, $p < 0,01$

**Notă:** M – media, ES – eroarea standard ( $p < 0,05$ ), ARe-P – artrită reactivă parazitară.



Eozinofilele îndeplinesc diferite funcții în parazitoze și diferă de alte celule prin prezența granulelor intens colorate prin coloranți acizi, în special proteină cationică eozinofilică. Creșterea semnificativă a funcției citotoxice a eozinofilelor poate fi din cauza intensificării capacității lor de degranulație și citoliză [12, 16]. Această poziție este confirmată de rezultatele studiului nostru, care a evidențiat o creștere semnificativă în raport cu norma (tabelul 11).

### 3.5. Evaluarea sindromului articular

Prezența markerilor de fază acută (VSH, PCR, Fibrinogen) în cantități sporite atât în serul pacienților cu artrită reactivă parazitată *Giardia lamblia*, cât și la cei cu *Echinococcus granulosus* și *Toxocara canis* indică o activitate înaltă a procesului inflamator la nivelul sinovialei articulare și determină avansarea destrucției articulare. Valorile acestor indici sunt expuse în tabelul 12.

Tabelul 12. Valorile markerilor de fază acută în funcție de formele nozologice de artită reactivă parazitată, M±ES

Indicele evaluat	ARe-P <i>E. granulosus</i> n=97	ARe-P <i>T. canis</i> n=31	ARe-P <i>G. lamblia</i> n=33	Valori normale
VSH	27,9±0,15* <sup>2</sup>	20,3±0,17	31,5±0,22* <sup>1</sup>	2-10 mm/h
Proteina C reactivă	52,14±0,24* <sup>4</sup>	40,16±0,12	64,71±0,16* <sup>3</sup>	0-50 mg/l
Fibrinogenul	3,17±0,09	2,52±0,03	4,11±0,07* <sup>5</sup>	240-290 mg/dl

**Notă:** \*<sup>1</sup>p<0,01 – artrită reactivă parazitată prin giardioză vs toxocaroză și p<0,05 pentru echinocoză; \*<sup>2</sup>p<0,05 – artrită reactivă parazitată prin echinocoză vs toxocaroză; \*<sup>3</sup>p<0,01 – artrită reactivă parazitată prin giardioză vs artrită reactivă parazitată prin toxocaroză și p<0,05 pentru echinocoză; \*<sup>4</sup>p<0,05 – artrită reactivă parazitată prin echinocoză vs toxocaroză; \*<sup>5</sup>p<0,05 – artrită reactivă parazitată prin giardioză vs echinocoză și toxocaroză, M – media, ES – eroarea standard, VSH – viteza de sedimentare a hematiilor, ARe-P – artrită reactivă parazitată.

Cercetarea titrurilor proteinei C-reaktive (PCR) a constatat valori normale la doar 16,49% din pacienții cu artrită reactivă parazitată prin echinocoză, iar pentru cei cu artrită reactivă parazitată din giardioză, au fost 3,0% (1 pacient), respectiv, pentru bolnavii cu artrită prin toxocaroză – 16,3% cazuri. Restul de pacienți prezentau titruri crescute ale proteinei C-reaktive.

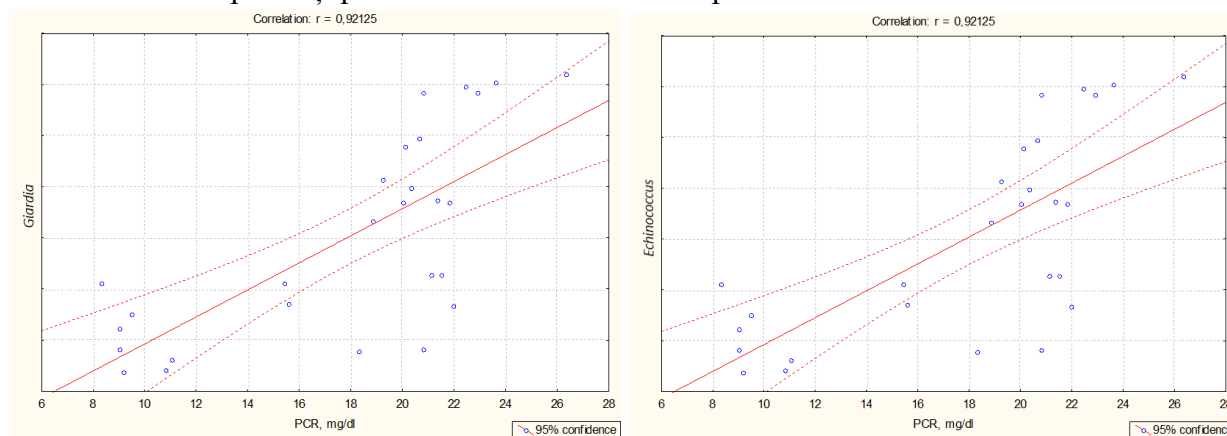


Figura 4. Interdependența corelativă între valoarea PCR (mg/dl) și forma clinico-nozologică a artritei reactive parazitare

Astfel, la pacienții cu artrită reactivă parazitată prin echinocoză, PCR s-a apreciat la o medie de 52,14±0,24, în grupul cu artrită reactivă parazitată prin giardioză – de 64,71±0,16, și în forma de toxocaroză – 40,16±0,12 (tabelul 12), fiind deduse diferențe statistice semnificative între grupuri comparate: artrită reactivă parazitată prin echinocoză vs toxocaroză – p<0,05; artrită reactivă parazitată prin giardioză vs toxocaroză – p<0,01; artrită reactivă parazitată prin giardioză vs echinocoză – p<0,05.

S-a demonstrat predominanța sindromului imunoinflamator la pacienții cu artrită reactivă parazitară prin echinococoză și giardioză, iar la artrita reactivă parazitară prin toxocaroză, inflamația a fost mai puțin expresivă, astfel că prezintă interes compararea statusului activității bolii în concordanță cu indicii de inflamație, exprimați prin scorul DAREA și ASDAS-PCR.

Pentru completarea scorului DAREA, s-a efectuat analiza afectării diverselor articulații în funcție de forma clinico-nozologică a artritei reactive parazitare, unde predomină afectarea articulațiilor metatarsofalangiene (79%), talocrurale (77%), radiocarpene (52%) și a genunchilor (56%). În artrita reactivă parazitară prin giardioză, sunt mai des implicate în proces articulațiile coxofemorale (72%), talocrurale (66%) și articulațiile genunchilor (51%); în artrita prin toxocaroză – articulațiile palmare (71%), plantare (68%) și talocrurale (51%).

Tabelul 13. Valorile sindromului inflamator articular și datele scorului DAREA la pacienții cu artrită reactivă parazitară

Indicele mediu (M±ES)	ARE-P <i>E. granulosus</i> n=97	ARE-P <i>T. canis</i> n=31	ARE-P <i>G. lamblia</i> n=33
NAD (M±ES)	6,5±0,09	5,4±0,01	7,1±0,08* <sup>1</sup>
NAT (M±ES)	7,75±0,07	6,05±0,09	8,75±0,02* <sup>2</sup>
SAV (M±ES)	45,15±0,13	37,04±0,19	55,07±0,14* <sup>4</sup>
DAREA (M±ES)	69,28±0,29	59,55±0,51	84,29±0,47* <sup>3</sup>
DAREA Gradul I (%)	15,9	28,9	8,7
DAREA Gradul II (%)	63,8* <sup>1</sup>	66,4* <sup>1</sup>	59,8* <sup>1</sup>
DAREA Gradul III (%)	20,3* <sup>4</sup>	4,7	31,5* <sup>1</sup>
ASDAS-PCR < 1,3 (%)	9,27	22,58	0
ASDAS-PCR >1,3 < 2,1 (%)	36,08* <sup>3</sup>	61,29* <sup>2</sup>	54,54* <sup>1</sup>
ASDAS-PCR >2,1 < 3,5 (%)	38,14* <sup>3</sup>	16,12	36,36* <sup>1</sup>
ASDAS-PCR > 3,5 (%)	16,49	0	9,09* <sup>1</sup>

**Notă:** \*<sup>1</sup>p<0,01 – artrită reactivă parazitară prin giardioză vs toxocaroză și p<0,05 pentru echinococoză; \*<sup>2</sup>p<0,01 – artrită reactivă parazitară prin giardioză vs toxocaroză și p<0,05 pentru toxocaroză; \*<sup>3</sup>p<0,01 – artrită reactivă parazitară prin giardioză vs toxocaroză și p<0,05 pentru toxocaroză; \*<sup>4</sup>p<0,05 – artrită reactivă parazitară prin giardioză vs toxocaroză și toxocaroză, M – media, ES – eroarea standard, PCR – proteina C reactivă, ASDAS – ankylosing spondylitis disease activity score, DAREA – disease activity index for the assessment of reactive arthritis, NAT – numărul de articulații tumefiate, NAD – numărul de articulații dureroase, ARE-P – artrită reactivă parazitară.

După cum rezultă și din cele redate în tabelul 13, artrita reactivă parazitară manifestă un tablou clinic sever cu implicarea unui număr mare de articulații în procesul inflamator și se caracterizează prin valori înalte ale scorului de activitate a bolii – DAREA. Astfel, NAD pentru artrita reactivă parazitară prin giardioză este 7,1±0,08, ceea ce alcătuiește o valoare semnificativ mai mare comparativ cu echinococoza 6,5±0,09 (p<0,05) și cu toxocaroză 5,4±0,01 (p<0,01). Pentru NAT, s-a relevat aceeași dinamică a indicilor, care, în giardioză, s-au apreciat de 8,75±0,02, ceea ce denotă

diferențe statistic semnificative cu echinococoza  $7,75\pm 0,07$  ( $p<0,05$ ) și toxocaroză  $6,05\pm 0,09$  ( $p<0,01$ ).

### 3.6. Analiza instrumentală prin radiografie convențională a artritei reactive parazitare cu extindere la chestionarele clinice

Având în vedere existența diverselor forme de afectare a coloanei vertebrale în artrita reactivă parazitată, noi am considerat necesar de a examina, în mod separat, valorile indicilor afectării vertebrale BASDAI, BASFI și BASRI în dependență de grupul de studiu și forma clinică a artritei reactive parazitare. La analiza acestor indici (tabelul 14), în cadrul valorilor grupului de pacienți cu artrită reactivă parazitată din echinococoză și a grupurilor giardioză și toxocaroză, a fost determinată diferența statistic semnificativă doar între valorile indicelui BASDAI ( $4,23\pm 0,33$ ;  $5,07\pm 0,28$  vs  $3,4\pm 0,45$ ;  $p<0,005$ ).

Tabelul 14. Sumarul analizei valorilor indicilor BASDAI, BASFI și BASRI între grupele I și II de studiu

Indicii clinici	ARe-P <i>E. granulosus</i> n=97	ARe-P <i>T. canis</i> n=31	ARe-P <i>G. lamblia</i> n=33	P
BASDAI (M±ES)	4,23±0,33	3,40±0,45	5,07±0,28	p<0,005
BASFI (M±ES)	4,3±0,38	4,0±0,47	4,61±0,34	p>0,05
BASRI (M±ES)	4,6±0,41	4,29±0,71	5,0±0,33	p>0,05

**Notă:** BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASRI - Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index, M – media, ES – eroarea standard, ARe-P – artrită reactivă parazitată.

### 3.7. Ultrasonografia ca metodă importantă în diagnosticul patologiei musculo-scheletale la pacienții cu artrită reactivă parazitată și corelarea datelor ultrasonografice obținute cu rezultatele RMN

Examenul ultrasonografic a fost metoda principală în diagnosticul complex al artritelor reactive parazitare. Rezultatele studiului au demonstrat că, la pacienții cu artrită reactivă parazitată, este detectată deteriorarea tuturor structurilor anatomice ale articulației cu polimorfism al modelului ecografic. Datorită numărului mic de pacienți și imposibilității de apreciere a unor semne sensibile pentru categoriile clinico-nozologice separate, noi am decis să examinăm întregul lot de 161 pacienți cu artrită reactivă parazitată ca grup integrat.

Cele mai frecvente modificări ale articulațiilor la pacienții cu artrită reactivă parazitată au fost creșterea cantității de lichid intraarticular și proliferarea membranei sinoviale. Prezența lichidului în articulații a apărut la un număr covârșitor de pacienți ( $n = 102$ ) și doar în 36,6 % ( $n = 59$ ) dintre observații nu a existat lichid. În total, lichidul a fost detectat în 293 din (9,1%) 3.232 articulații. La afectarea articulațiilor genunchilor (68 de articulații) s-a înregistrat o creștere mică a cantității de lichid intraarticular în 32,35% din observații (gradația 1), o cantitate moderată de lichid a fost la 17,65% (gradația 2), iar la 14,7% a fost o efuzie lichidiană manifestă (gradația 3). În articulațiile radiocarpene, grosimea maximă a lichidului în articulații a fost de 6 mm, în articulațiile gleznei - 8 mm. Grosimea maximă a fluidului în articulațiile mici a fost de 2 mm. În studiul nostru, a predominat efuziunea omogenă în cavitatea articulară (68,6%).

Proliferarea sinovială a fost detectată în 296 (9,16%) de articulații. În majoritatea observațiilor ( $n = 286$ ; 96,6%), s-a determinat îngroșarea difuză a membranei sinoviale. Ecogenitatea membranei sinoviale a fost diferită: scăzută ( $n = 200$ ; 67,6%) și mărită ( $n = 96$ ; 32,4%). Îngroșarea cartilajului a fost detectată la 4 articulații (2,9%). În 58 (97,1%) de cazuri, a existat o subțiere a cartilajului, care, într-un număr de observații, a fost însoțită de o modificare a conturilor sub formă de neuniformitate

și neclaritate, iar într-un număr de cazuri - o modificare a ecostructurii normale. La unii pacienți cu subțierea cartilajului (22%), a fost observată o creștere a ecogenității acestuia.

La unii pacienți (10%), a existat o scădere semnificativă a ecogenității ligamentului patelar la locul de inserție osoasă, de asemenea, cu pierderea structurii tipice. Aceștia erau pacienți cu activitate marcată a bolii, iar tabloul clinic vizibil era considerat de noi ca o entezită.

Tenosinovita flexorilor degetelor, a flexorilor și extensorilor mâinilor a fost detectată în 30 de localizări. În majoritatea observațiilor (93,3%), apariția lichidului în teaca sinovială a tendonului a fost combinată cu păstrarea ecostructurii normale a tendonului în sine. Și doar în 2 cazuri (6,7%), a existat o îngroșare a tendonului cu pierderea ecostructurii tipice a tendonului.

Conform datelor ecografice, eroziunile osoase au fost detectate doar la două persoane (1,4%) în capetele oaselor metacarpiene, în timp ce, la radiografie și imagistica prin rezonanță magnetică, frecvența și severitatea acestui simptom a fost mai mare.

Imagistica prin rezonanță magnetică a fost a doua metodă de investigare în diagnosticul complex al artritei reactive parazitare (efectuată la 39 bolnavi) și a fost folosită ca metodă de referință. În grupul de studiu, lichidul sinovial constituit simptomul predominant ca frecvență (92,86%), inclusiv în articulațiile mici ale mâinilor (100%) și ale plantelor (100%). Proliferarea sinovială a fost al doilea cel mai frecvent semn de afectare a articulației genunchiului (71,43%) și a fost detectată la 3,6% din articulațiile plantare și la 7,1% din articulațiile mâinilor.

Întrucât RMN a fost ales ca metodă de referință pentru evaluarea corectă a eficacității diagnostice a ultrasonografiei în detectarea modificărilor existente, rezultatele RMN, obținute la 39 pacienți din 256 de articulații, au fost comparate cu datele ecografice ale acelorași pacienți (tabelul 15).

**Tabelul 15. Comparația semnelor vizualizate la USG și RMN, la 39 de pacienți (256 de articulații)**

Simptomul	Numărul articulațiilor cu schimbări depistate	
	USG PD	RMN
Efuziune lichidiană	28,6%	28,6%
Proliferarea membranei sinoviale	19,6%	24,1%*
Modificarea cartilajului	7,1%	7,1%
Eroziuni osoase	3,5%	7,1%*
Sindesmofite	12,5%	12,5%
Entezita	42,9%	50,5%
Tenosinovită	5,4%	5,4%

**Notă:** \* $p < 0,05$ , USG – ultrasonografie, PD – Power Dopple, RMN – rezonanța magnetică nucleară

În studiul nostru, datele RMN au fost, în general, în concordanță cu rezultatele ecografiei în diagnosticul prezenței lichidului intraarticular, a proliferării sinoviale, a modificărilor cartilajului, precum și evaluarea tenosinovitei, sindesmofitelor și ale entezopatiilor.

Pentru a evalua posibilitățile de cartografiere Doppler energetic în reflectarea activității artritei reactive parazitare, au fost comparate rezultatele studiilor ecografice și ale datelor clinice și de laborator la genunchii a 68 de pacienți din studiu. Au fost studiați indicatori care reflectă activitatea generală a bolii (VSH și numărul de leucocite) și indicatori care reflectă direct prezența și activitatea procesului inflamator în articulația studiată: durere, inflamație și hiperemie, gravitatea principalelor

simptome ecografice ale sinovitei la nivelul articulațiilor genunchiului și articulațiilor mici ale mâinilor și plantelor, în funcție de manifestările clinice ale inflamației (tabelul 16).

Tabelul 16. **Exprimarea simptomelor ultrasonografice ale sinovitei în dependență de activitatea clinică a inflamației în articulațiile genunchilor (n=68)**

<b>Semnul ultrasonografic</b>	<b>Grupa nr. 1 (n=46) activitate joasă</b>	<b>Grupa nr.2 (n=12) activitate medie</b>	<b>Grupa nr.3 (n=10) activitate înaltă</b>
<b>Grosimea membranei sinoviale</b>			
gradația 1	44 (95,7%)	1 (8,3%)	-
gradația 2	2 (4,3%)	10 (83,4%)	-
gradația 3	-	1 (8,3%)	10 (100%)
<b>Gradul de vascularizare</b>			
gradația 0	26 (56,5%)	0	0
gradația 1	20 (43,5%)	0	0
gradația 2	0	12 (100%)	0
gradația 3	0	0	10 (100%)
<b>Cantitatea lichidului</b>			
gradația 0	24 (52,2%)	0	0
gradația 1	22 (47,8%)	0	0
gradația 2	0	10 (83,3%)	2 (20%)
gradația 3	0	2 (16,7%)	8 (80%)
<b>Modificările cartilajului</b>			
îngroșare	0	0	4 (40%)
subțiere	40 (87,0%)	12 (100%)	6 (60%)
modificarea contururilor	30 (65,2%)	8 (66,7%)	10 (100%)
modificarea ecostructurii	30 (65,2%)	8 (66,7%)	10 (100%)
<b>Scăderea ecogenității ligamentului în locul de fixare (entezită)</b>	0	0	7 (70%)

Pe parcursul studiului nostru, ultrasonografia și datele privind activitatea clinică și de laborator au fost comparate pentru toate articulațiile în ansamblu. Rezultatele analizei de corelare indică o corelație pozitivă între severitatea simptomelor ecografice ale sinovitei și nivelul semnelor clinice și al markerilor de laborator ai inflamației. În același timp, simptomul ecografic, care corelează cel mai mult cu nivelul de activitate locală, este gradul de vascularizare a membranei sinoviale, care a fost atât în articulațiile mari ( $r = 0,508$ ), cât și în cele mici ( $r = 0,500$ ).

#### 4. SPECIFICĂRILE IMPACTULUI ARTRITEI REACTIVE PARAZITARE ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII (CHESTIONARUL SF-36)

Un obiectiv important în studiul nostru este stabilirea, utilizând chestionarul SF 36 aprobat în specialitatea reumatologică, interrelațiilor impactului asupra calității vieții în artrita reactivă parazitară, analizând capacitățile fizice, sociale, psihice și emoționale, conjugate de sindromul algic cronic sau acut, cauzate de procesul inflamator. Din cauza numărului mic de pacienți, ce revine grupurilor de giardioză și toxocaroză, am considerat oportun examinarea lotul în întregime – încât să diferențiem evolutiv grupul de echinococoză (grupul I) și grupul giardioză – toxocaroză (grupul II).

Efectuând analiza rezultatelor de la chestionarea calității vieții, s-a determinat că derivata medie a **funcționării fizice (PF)** la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *E. granulosus*, ca exemplu autodeservirea, plimbarea, a obținut valoarea de  $24,89 \pm 0,37$ , dar în grupul cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *T. canis* și *G. lamblia* –  $28,11 \pm 0,14$ , astfel manifestând o diferență statistic confirmativă ( $p < 0,05$ ).

Continuând cu analiza corelațională Pearson, s-a demonstrat că, în grupul I, posibilitatea autodeservirii a corelat semnificativ cu reducerea rolului emoțional prin scala RE ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,05$ ) și a manifestat un indicator mediu de corelare cu vitalitatea (VT) ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ) și perturbarea concentrației din scala (RE) ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ). La pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *T. canis* și *G. lamblia*, posibilitatea autodeservirii și plimbarea a determinat o corelație directă cu reducerea rolului emoțional prin scala RE ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ), însă cu un nivel mai mic al coeficientului  $r$  comparativ cu grupul I, ceea ce confirmă faptul că, la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *E. granulosus*, asupra sferei emoționale, influențează nu doar incapacitatea articulară, dar și modificările polisomatice din echinococoză. Concomitent, la pacienții grupului cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *T. canis* și *G. lamblia*, s-a înregistrat și o corelație indirectă dintre reducerea rolului emoțional și fatigabilitatea conform scalei VT ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ), nervozitatea conform scalei MH ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ) și sindromul algic general prin scala BP (Bodily Pain) ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,01$ ).

Scăderea **rolului fizic (scala RP)** și incapacitățile determinate de aceasta s-au notat la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *E. granulosus* cu o valoare medie a indicatorului de  $6,78 \pm 0,14$ , însă la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *T. canis* și *G. lamblia* a fost de  $8,89 \pm 0,11$ , cu o semnificație statistică impunătoare ( $p < 0,001$ ). Concomitent, prin analiza corelațională Pearson, s-a determinat că scăderea rolului fizic a corelat cu durerea somatică BP ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ) și cu scăderea rolului emoțional RE ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ). Însă, în grupul de pacienți cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *T. canis* și *G. lamblia*, nu s-au determinat careva corelații.

**Durerea corporală (scala BP)** în lotul de bolnavi cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a prezentat o valoare medie de  $3,71 \pm 0,17$ , iar în grupul cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia* de  $3,03 \pm 0,02$ , s-a constatat o diferență statistică impunătoare ( $p < 0,001$ ). Examenul corelativ Pearson a depistat faptul că durerea corporală la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a determinat valori așteptate printr-o corelație semnificativă directă cu înrăutățirea sănătății ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,05$ ) și o corelație invers proporțională cu posibilitatea autodeservirii ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ). Așadar, artrita reactivă parazitară din echinococoză influențează direct procesul inflamator articular, confirmat nu doar prin date clinice și paraclinice, dar și prin influența asupra nivelului de calitate a vieții prin dereglarea funcționării fizice. Concomitent, la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, durerea somatică a prezentat o corelație cu nervozitatea ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ), ceea ce a fost de așteptat, și fatigabilitatea ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ), dar și o corelație indirectă cu mersul ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ), prin menținerea artralgiilor la activitate motorie prin apariția durerilor de tip inflamator.

Deteriorarea stării **sănătății generale (scala GH)** la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a prezentat medii de  $16,11 \pm 0,31$ , iar la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, s-au determinat medii de  $22,88 \pm 1,15$  ( $p < 0,001$ ). Examenul corelativ a constatat că înrăutățirea sănătății la pacienții echinococozi a configurat o corelație cu deteriorarea rolului emoțional și deprimarea ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ); o corelație cu reducerea funcționării fizice ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ) și capacitatea ascensionării scărilor ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Iar la pacienți cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, lezarea sănătății nu a depistat careva corelări, ceea ce confirmă evoluția severă a afectărilor musculoscheletale la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus*.

**Vitalitatea – fatigabilitatea (scala VT)** la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a prezentat medii de  $14,16 \pm 0,11$ , însă la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia* a fost de  $9,44 \pm 0,11$ , s-a determinat o diferență statistică semnificativă ( $p < 0,001$ ). Fiind dificil de atribuit această situație doar influenței statutului musculoscheletal, deoarece, conform datelor din literatura de specialitate, bolnavii cu echinococozi manifestă un grad înalt de fatigabilitate, cauzat, probabil, de influența indirectă a echinococozei asupra sistemului nervos central și periferic (prin exotoxine).

**Funcționarea socială (scala SF)** la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *E. granulosus* a prezentat valori medii de  $6,21 \pm 0,09$ , iar la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *T. canis* și *G. lamblia* – valori medii de  $7,56 \pm 0,07$ , ( $p < 0,001$ ). Examenul corelativ la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *E. granulosus* a demonstrat că activitatea socială a determinat o corelație semnificativă slabă cu posibilitatea autodeservirii ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ); la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *T. canis* și *G. lamblia*, corelația a vizat reducerea funcționării fizice ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ) și senzația de anxietate MH ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,05$ ).

**Scăderea rolului emoțional (scala RE)** la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a determinat medii de  $5,31 \pm 0,12$ , însă la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, s-au constatat medii de  $5,91 \pm 0,16$ , ( $p < 0,001$ ), inducând reducerea rolului emoțional la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* prin impactul asupra sistemului musculoscheletal.

Acest fapt poate fi explicat prin atenția psihoemoțională a pacienților asupra chisturilor echinococice, în pofida prezenței patologiei inflamatorii articulare. Efectuând analiza corelațională, s-a demonstrat că, la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *E. granulosus*, reducerea activității și neatenția au determinat o corelație directă semnificativă cu starea de nervozitate ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ) și o corelație inversă cu durerea somatică ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ), însă în grupul cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *T. canis* și *G. lamblia*, reducerea activității a determinat o corelație importantă cu activitatea socială ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ) și mersul pe jos ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ).

**Sănătatea mintală (scala MH)** la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *E. granulosus* a prezentat medii de  $19,41 \pm 0,17$ , însă la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *T. canis* și *G. lamblia*, media a fost de  $25,6 \pm 0,19$  ( $p < 0,001$ ). Așadar, perturbarea sănătății mintale (exprimată preponderent prin nervozitate excesivă și sindrom depresiv-anxios) a fost mai pronunțată la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *E. granulosus*, posibil din cauza unui sindrom manifest de impregnare toxico-infecțioasă.

Examenul corelativ la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a demonstrat că deteriorarea sănătății mintale a prezentat corelare semnificativă cu posibilitatea de a se autodeservi ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ) și scăderea capacității de muncă ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ), însă la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, s-a depistat o corelație semnificativă cu activitatea socială ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ) și oboseala ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ).



## 5. PARTICULARITĂȚILE EVOLUTIVE ALE ARTRITEI REACTIVE PARAZITARE ÎN DEPENDENȚĂ DE GERMENII PARAZITARI (SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE)

Problema infecției parazitare în reumatologie se impune tot mai mult în atenția diferitor specialiști – reumatologi, infecționiști, microbiologi, imunologi, biochimisti etc. Interesul acestora este susținut de importanța agenților parazitari în dezvoltarea unor boli reumatismale prin declanșarea proceselor imunopatogene inflamatorii din organele „țintă”.

În urma sistematizării efectuate, s-a constatat că Echinococoză pulmonară s-a manifestat mai des prin formele clinice axiale (65,67%) și periferică (31,34%), forma expresiei clinice mixte fiind extrem de rară (2,98%) ( $p < 0,001$ ). Puterea de conexiune cu tipul de artrită a atins gradul de semnificație statistică (indicele Kendall-Tau = 0,92;  $p < 0,001$ ).

Echinococoză hepatică a repetat același principiu ca și cea pulmonară cu predominarea variantei axiale (63,33%), urmată de cea periferică (36,66%) în lipsa exprimării variantelor mixte (0%) ( $p < 0,01$ ), cu o conexiune majoră pentru forma axială a artritei reactive parazitare (indicele Kendall-Tau = 0,96;  $p < 0,001$ ).

Artrita reactivă parazitată, datorată *Toxocara canis*, a prezentat o predominare covârșitoare a formelor periferice de manifestări clinice ale sindromului articular (70,96%), cu o pondere nesemnificativă a formelor axiale (12,9%) și mixtă (16,13%) ( $p < 0,01$ ), cu o conexiune pentru forma periferică a artritei reactive parazitare (indicele Kendall-Tau = 0,93;  $p < 0,01$ ).

Forma clinic desfășurată a parazitozei prin *Giardia lamblia* a manifestat un sindrom articular preponderent mixt (57,89%), confirmând o afectare preponderent periferică (36,84%) decât axială (5%), cu o semnificație statistic semnificativă ( $p < 0,05$ ), dar și o conexiune pentru forma mixtă-periferică a artritei reactive parazitare (indicele Kendall-Tau = 0,81;  $p < 0,05$ ).

În cadrul evoluției artritei reactive parazitare, se produc modificări semnificative în statusul imun, mai cu seamă în artrită reactivă parazitată *Giardia lamblia*, care s-au caracterizat prin creșterea marcată a leucocitelor și prin scăderea numărului total de limfocite. Modificările ce specifică statutul deficitului imun în artrita reactivă parazitată *Giardia lamblia* se datorează, probabil, agresivității agenților patogeni parazitari și de răspuns imun atât prin hiperreactivitate îndelungată, cât și prin producerea de supraviețuire a paraziților.

Investigațiile noastre au demonstrat că, în sângele persoanelor cu artrită reactivă parazitată, apare majorat numărul de eozinofile, în special, la pacienții ce prezintă artrită reactivă parazitată *G. lamblia* și *E. granulosus* ( $p < 0,05$ ), în comparație cu pacienții suferind de artrită reactivă parazitată *T. canis*, la care, oricum, cantitatea lor a fost semnificativ crescută peste norma fiziologică ( $p < 0,01$ ). Toate cele relevate denotă modificările esențiale produse în statusul imun umoral la pacienții cu artrită reactivă parazitată, manifestată prin creșterea cantitativ marcată a leucocitelor.

Dezechilibrele statusului imun celular au relevat proliferarea clonei celulare leucocitare și eozinofilice pe fundalul scăderii limfocitare. Diferențe de status imunomoral între grupuri nu s-au determinat, exceptând creșterea concentrației de IgA peste valorile fiziologice. Potențialul microbicid crescut al eozinofilelor la pacienții cu *E. granulosus*, *T. canis* și *G. lamblia* se datorează intensității proceselor litice independente de oxigen și creșterii activității fagocitare a acestora. Caracteristicile morfologice ale leucocitelor eozinofile din sânge la pacienții cu *E. granulosus*, *T. canis* și *G. lamblia*, asociate cu eozinofilie, se caracterizează prin degranulare, vacuolizarea crescută a nucleului și a citoplasmei.

Evaluarea sindromului articular a fost completată prin screening-ul markerilor de fază acută – VSH, PCR și fibrinogenul. Prezența acestora în cantități sporite atât în serul pacienților cu artrită

reactivă parazitara *G. lamblia*, cât și la cei cu *E. granulosus* și *T. canis* indică o activitate înaltă a procesului inflamator la nivelul sinovialei articulare și determină avansarea distrucției articulare.

La fel, ponderea procesului inflamator se confirmă și prin valori semnificative ale scorului DAREA. Fapt confirmat și prin scorul ASDAS-PCR. Astfel, cea mai gravă formă a artritei reactive parazitare din punct de vedere al sindromului inflamator a fost artrita reactivă parazitara din *G. lamblia*: a manifestat cele mai mari valori ale scorului, cu predominarea activității înalte a bolii (cumulativ 100% pacienți scorul este >1,3), urmată de artrita reactivă parazitara din *E. granulosus* (cumulativ 90,73% pacienți scorul este >1,3,  $p < 0,05$ ) și cea mai lejeră variantă de artrită reactivă parazitara s-a prezentat cea cu *T. canis*.

La analiza indicilor BASDAI, BASFI și BASRI se atestă faptul că afectarea coloanei vertebrale este mult mai exprimată la pacienții cu artrită reactivă parazitara de etiologie *Giardia lamblia* și *Echinococcus granulosus*, decât la cei cu artrită reactivă parazitara pe fundal de *Toxocara canis*.

Studierea imagistică al subiecților s-a efectuat prin Radiografia Convenționala (RC), Ultrasonografia (USG) și Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN). USG având potențialul de a constitui metoda de primă linie în depistarea unei game largi de modificări morfologice la nivelul articulațiilor pacienților cu artrită reactivă parazitara. Cel mai înalt indice de sensibilitate s-a stabilit în detectarea lichidului inflamator, a modificărilor cartilajului, a osteofitelor și tenosinovitelor. Mai puțină sensibilitate a fost obținută în detectarea proliferării membranei sinoviale, a entezopatiei, cea mai mică sensibilitate a fost observată în vizualizarea eroziunilor osoase marginale. În același timp, indicatorii de specificitate au fost la fel de mari. La articulațiile mari, proliferarea membranei sinoviale a fost detectată la jumătate din articulații și a avut preponderent ecogenitate sporită, a fost însoțită de revărsat intraarticular în toate observațiile. La articulațiile mici, proliferarea sinovială cu ecogenitate redusă a apărut foarte rar, datorită leziunii rare, și s-a combinat cu o creștere a volumului lichidului articular în 92% din cazuri. Leziunea aparatului tendono-ligamentar în artrita reactivă parazitara a inclus entezopatia la articulațiile genunchiului, tenosinovita la gleznă, articulațiile radiocarpene și la articulațiile mici ale mâinilor și plantelor.

Criteriile ecografice pentru validitatea artritei reactive parazitare sunt: gradul de severitate a sinovitei, prezența tenosinovitei și a entezitei. Cea mai relevantă corelație a fost obținută între activitatea de inflamație și vascularizarea membranei sinoviale ( $r = 0,591$ ) și tenosinovită ( $r = 0,547$ ), precum și între nivelurile de VSH și leucocite, între cantitatea de lichid inflamator ( $r = 0,401$ ) și gradul de vascularizare a membranei sinoviale ( $r = 0,508$ ).

O latură importantă în obiectivele stipulate inițial în studiul nostru a fost determinarea impactului artritei reactive parazitare asupra calității vieții bolnavilor. Astfel, efectuând analiza rezultatelor de la chestionarea calității vieții, s-a determinat că artrita reactivă parazitara dispersează semnificativ rolul altor factori de risc pentru patologia musculoscheletală, ocupând rolul de frunte în cascada patogenetică a distrucțiilor inflamatorii articulare și, de asemenea, asupra sferei emoționale a acestor pacienți, influențează nu doar incapacitatea articulară, dar și invazia parazitara.

#### **Aplicarea rezultatelor în practica clinicianului**

Diagnosticul artritei reactive parazitare este unul clinic, bazat pe colectarea minuțioasă a anamnezei și pe manifestările specifice unei artrite seronegative. Este necesar un grad înalt de atenție deoarece nu sunt investigații specifice care să confirme acest diagnostic. Diagnosticul diferențial se face cu un număr mare de patologii articulare atât seronegative (ARe, APs), cât și autoimune (AR, LES), iar semnele clinice, specifice infecțiilor parazitare, și prezența eozinofiliei, a valorilor mari ale IgE și IgA sunt indicatori-cheie pentru constituirea diagnosticului clinic corect.

Paternal artralgiilor în artritele reactive parazitare este unul frecvent intermitent, migrator și nocturn, cu afectarea preponderentă a articulațiilor membrului inferior, dar și a articulațiilor mici ale mâinilor.

În urma analizei prin regresie multiplă, am determinat unele particularități clinico-evolutive specifice, pe care le-am orientat într-o modalitate de algoritm (Fig. 5).

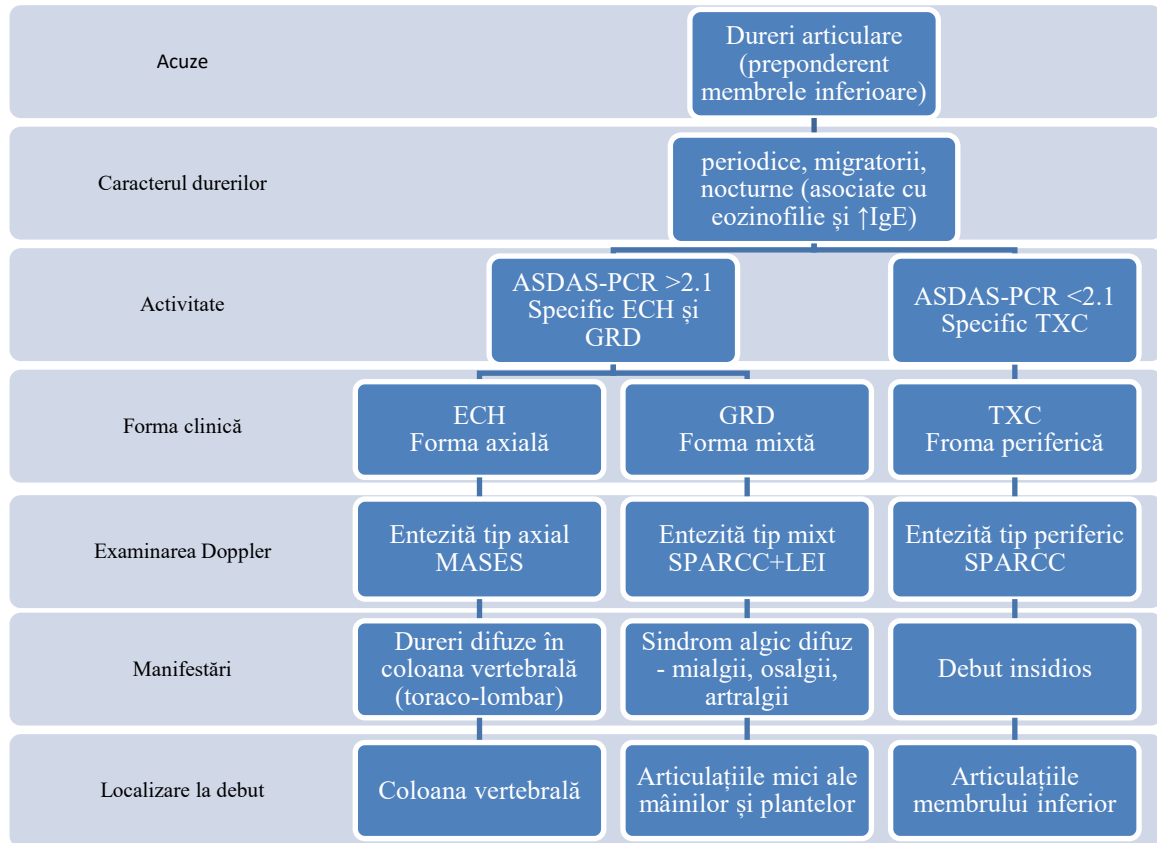


Figura 5. Algoritm de diagnostic al afectărilor articulare în infecțiile parazitare  
ECH – Echinococcus, GRD – Giardia, TXC – Toxocara

## CONCLUZII

1. Artrita reactivă parazitară se caracterizează prin diversitatea manifestărilor clinice articulare, cu afectarea oricărui grup de articulații, dar, cu predilecție, a articulațiilor membrelor inferioare, care se încadrează în trei variante clinice: indusă prin infestare cu *Echinococcus granulosus*, *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, dintre care giardioza corelează cu o evoluție clinică mai severă, urmată de echinococoză și toxocaroză.
2. Expresia sindromului inflamator a fost mai relevantă la pacienții cu afectări musculoscheletale, asociate cu echinococoză și giardioză, comparativ cu toxocaroză, demonstrând o prevalență semnificativ crescută a reactanților fazei acute (NAD, NAT, VSH, PCR, fibrinogen). Statusul imun se caracterizează printr-o imunosupresie nespecifică asupra activității neutrofilelor și a limfocitelor (cu valori optime ale leucocitelor), dar cu o activitate sporită a eozinofilelor, cu degranularea activă a lor și amplificarea imunității umorale cu mărirea IgA și IgE.
3. În pofida unui număr mare de articulații dureroase și inflamate, care asociază și un stadiu radiologic avansat de afectare articulară, artrita reactivă parazitară se caracterizează printr-un sindrom algic articular comparativ atenuat. Astfel, s-a constatat faptul că afectarea coloanei vertebrale și a articulațiilor periferice (confirmată imagistic) este mult mai exprimată la pacienții cu artrită reactivă parazitară de etiologie *Giardia lamblia* și *Echinococcus granulosus*, decât la cei cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis*.
4. Particularitatea deosebită în stadiile precoce ale artritei reactive parazitare este afectarea aparatului entezeal și a aponeurozelor prin entezită (41%) și tendinită (24,2%). Leziunea aparatului tendono-ligamentar în artrita reactivă parazitară a inclus entezopatia la articulațiile genunchiului, tenosinovita la gleznă, la articulațiile radiocarpene și la articulațiile mici ale mâinilor și plantelor.
5. Indicii de calitate a vieții pacienților cu artrită reactivă parazitară din *Echinococcus granulosus* s-au arătat, într-o măsură semnificativă, definiți de statutul psihoemoțional și fizic al pacientului, impactul fiind reflectat de dereglările fizico-motorii (exprimate prin conceptele sănătății fizice, percepute prin chestionarul SF-36 – scalele PF, RP, BP, GH), modificate clar de infestarea parazitară, și de cele psihice (VT, SF, RE, MH), influențate preponderent de ea.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. La pacienții cu echinococoză hepatică sau pulmonară, prezența sindromului articular necesită prudență, deoarece artrita are un debut frust (neobservat), pacienții fiind puternic influențați de afectarea chistică a organelor interne, dar, ulterior, afectarea musculoscheletală avansează rapid, cu un caracter agresiv și polieroziv.
2. Giardia este o parazitoză frecvent întâlnită și prezintă un grad sporit de afectare imunitară, inclusiv de afectare articulară, astfel la pacienții infestați este recomandabil de a studia minuțios modificările imunologice posibile (supresia imună celulară și activitatea excesivă eozinofilică, secundată de creșterea concentrațiilor IgA și IgE).
3. La depistarea toxocarozii, se recomandă de a iniția atât un tratament adecvat, cât și o monitorizare a eradicării acestui agent patogen, deoarece sindromul articular este mai frecvent șters, dar, evolutiv, progresează spre afectare articulară nespecifică.
4. La bolnavii cu un sindrom articular inflamator nespecific, asemănător unei artrite reactive, dar în lipsa agenților etiologici caracteristici urogenital sau enterali, este recomandabil de a analiza posibila infestare parazitara, deoarece afectările musculoscheletare, deși pot avea o evoluție subclinică, evoluția lor este progresivă și invalidizantă.

## BIBLIOGRAFIE

1. Alim B, Centinel S, Servi M.A, Bostanci F, Bingol M.O. The case of reactive arthritis secondary to Echinococcus infestation. *Case Rep Rheumatol.* 2017;3293060 <https://doi.org/10.1155/2017/3293060>.
2. Arman MI. Arthritis bei lambliaosis intestinalis (giardiasis) des erwachsenen. *Rheumatologie.* 1991;50:216–218.
3. Bagi MAE. Imaging of Parasitic Diseases of the Musculoskeletal System and Soft Tissues. *Imaging of Parasitic Disease.* Springer. 2008:159-177.
4. Bocanegra TS, Espinosa LR, Bridgeford LR, Vasey FB, Germain BF. Reactive arthritis due to parasitic infection. *Ann Intern Med.* 1981;94:207–9.
5. Castraveț I. Studiul geografiei parazitozelor de pe teritoriul Republicii Moldova. *Mediul și dezvoltarea durabilă.* 2018;4:190-194.
6. Cazac V, Groppa L, Russu E, Rotaru L, Chislari L. Functional status changes associated with inflammatory arthritis in Republic of Moldova. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2019;78:2087.
7. Cheng Y et al. Bone erosion in inflammatory arthritis is attenuated by Trichinella spiralis through inhibiting M1 monocyte/macrophage polarization. *iScience.* 2022;25103979.
8. Corbet M, et al. Suppression of inflammatory arthritis by the parasitic worm product ES-62 is associated with epigenetic changes in synovial fibroblasts. *PLoS Pathog.* 2021;17e1010069.
9. Despommier DD, Griffin DO, Gwadz RW, Hotez PJ, Knirsch CA. *Parasitic Diseases. Sixth Edition.* Parasites Without Borders, Inc. NY.2017
10. Dutca L, Groppa L, Popa S, Chiaburu L, Corotaș V. Dificultatea diagnosticului artritelor reactive secundare parazitare. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2017;3(73):196-198.
11. Espinoza LR, et al. Infections and the Rheumatic Diseases. *Springer Nature Switzerland.* 2019:301-314.
12. Ghinda S, Plăcintă G, Smeșnoi V. Reactivitatea imună la pacienții cu afecțiuni pulmonare asociate cu toxocaroză. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”.* 2010;3(11):196-200.
13. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet.* 2013;382:797-808.
14. Groppa L, Becheanu N, Russu E, Chiaburu L. Evoluția scorului „Darea” la pacienții cu artrită reactivă, în funcție de forma clinică a bolii. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2011;2(2):34-35.
15. Groppa L, Russu E, Chișlari L, Agachi S, Rotaru L. Perspective în diagnosticul timpuriu al pacienților cu artrite inflamatorii. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2017;3(73):139-143.
16. Groppa L, Russu E, Chișlari L, Rotaru, Agachi S. Immunopathological and inflammatory indexes among patients with reactive arthritis depending of clinical forms of the disease. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2017;3(55):93-97.
17. Grosu M. Parasitoses - a cause of musculoskeletal diseases. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.* 2022;3(29):252.
18. Grosu M, Groppa L, Pascari-Negrescu A. Particularitățile artritelor în parazitoză. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2020;2(66):153-155.
19. Grosu M, Groppa L, Russu E. Clinical expression of parasitic arthritis – joint inflammatory process. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.* 2023;10(1):28-33.

20. Grosu M, Groppa L, Russu E. Lymphocytic immuno-inflammatory status in patients with parasitic arthritis depending on the etiological agent. *Arta Medica*. 2023;2(87):15-19.
21. Kroegel C, Yukawa T, Dent G, Venge P, Chung KF, Barnes PJ: Stimulation of degranulation from human eosinophils by platelet-activating factor. *J Immunol*. 1989;142:3518-3526.
22. Lungu V, Burduniuc O, Lungu L. Diagnosticul coproparazitologic în invaziile intestinale. Ghid. 2023; ISBN 978-5-88554-164-0.
23. Painter JE, Collier SA, Gargano JW. Association between Giardia and arthritis or joint pain a large health insurance cohort: could it be reactive arthritis? *Epidemiol Infect*. 2017;145(3):471–7.
24. Peng SL. Rheumatic manifestations of parasitic diseases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2002;31(4):228-247.
25. Placinta G. Caz clinic de toxocaroză larvarică cu evoluție îndelungată 9 ani, cu manifestări de afectare sistemică, inclusiv pulmonară suspectat TBC multiple focare mici în pulmoni. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2013;1(46):75-78.
26. Plăcintă G, Ețco C, Țîbuleac S. Sinteze privind aspectele medico-sociale ale celor mai răspândite parazitoze în Republica Moldova. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 5(44)/2012/ISSN 1729-8687/ISSNe 2587-3873
27. Rzepecka J. et al. Prophylactic and therapeutic treatment with a synthetic analogue of a parasitic worm product prevents experimental arthritis and inhibits IL-1 $\beta$  production via NRF2-mediated counter-regulation of the inflammasome. *J. Autoimmun*. 2015;60:59-73.
28. Schlossberg D. Clinical infectious disease. *Second edition*. Cambridge University Press. 2015:1250-1318. ISBN 978-1-107-0389.
29. Shayesteh Z, et al. Evaluating the preventive and curative effects of Toxocara canis larva in Freund's complete adjuvant-induced arthritis. *Parasite Immunol*. 2020;42e12760.
30. Yamasaki H, Araki K, Lim PK, Zasmy N, Mak JW, Taib R, et al. Development of a highly specific recombinant Toxo-cara canis second-stage larva excretory-secretory antigen for immunodiagnosis of human toxocariasis. *J Clin Microbiol*. 2000;38:1409–1413.



## ADNOTARE

### **GROSU Maia, „Manifestări reumatice în infecțiile parazitare”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024**

**Structura tezei :** lucrarea este expusă pe 163 pagini de text electronic, 124 pagini de text de bază și include: introducerea, 5 capitole, concluzii și recomandări practice, bibliografia cu 216 surse literare. Teza este ilustrată cu 23 tabele, 24 figuri și 11 anexe. Rezultatele obținute au fost redată în 16 publicații științifice, 3 acte despre implementarea rezultatelor, 3 certificate de inovator.

**Cuvinte-cheie:** artrita parazitara, manifestări, forme clinice particulare, giardia, toxocara, echinococoza.

**Domeniul de studiu:** Reumatologie

**Scopul lucrării:** cercetarea particularităților clinico-evolutive și paraclinice ale cazurilor de infecții parazitare, asociate cu afectări ale aparatului locomotor, pentru propunerea unor principii de diagnostic precoce ale afectărilor osteo-articulare în patologiile parazitare.

**Obiectivele cercetării:** 1. Cercetarea particularităților clinice și evolutive ale artritelor în parazitoze. 2. Evaluarea indicilor imuno-inflamatori ale artritelor în parazitoze. 3. Caracterizarea comparativă a afectărilor aparatului locomotor în diverse infecții parazitare prin investigații imagistice. 4. Caracteristica particularităților de diagnostic precoce ale artritelor în parazitoze. 5. Determinarea impactului asupra calității vieții la artritele reactive parazitare.

**Noutatea și originalitatea științifică:** Acest studiu reprezintă un punct de referință în cercetarea artritelor reactive parazitare, deoarece pentru prima dată s-a realizat o evaluare comparativă între manifestările clinice ale diferitelor forme de agenți invazivi responsabili de aceste afecțiuni. Cercetarea a adus o contribuție semnificativă prin investigarea relației dintre manifestările paraclinice de laborator și cele instrumentale și modul în care acestea influențează evoluția clinică a artritei reactive parazitare. S-a evaluat și impactul artritei reactive parazitare asupra calității vieții pacienților, analizând nu doar aspectele fizice, dar și cele sociale, psihice și emoționale. Sindromul algic, atât cronic cât și acut, generat de procesul inflamator, a fost un aspect central în această analiză, oferind o înțelegere mai profundă a modului în care această afecțiune influențează diferite domenii ale vieții cotidiene.

**Problema științifică importantă soluționată în teză:** Studiul a adus noi oportunități pentru diagnosticarea diferențiată ale artritelor reactive parazitare, atât din punct de vedere clinic cât și paraclinic. În acest mod, s-a identificat un model specific al manifestărilor artritei reactive în contextul parazitozelor, contribuind la o mai bună înțelegere a diversității clinice și etiologice ale acestei patologii. Această descoperire permite o diferențiere mai precisă între formele etiologice ale bolii, facilitând alegerea unei abordări terapeutice mai personalizate și eficiente.

**Semnificația teoretică a lucrării:** Rezultatele obținute din acest studiu constituie un fundament științific significant pentru dezvoltarea unor algoritmi de diagnostic destinați identificării precoce ale afectărilor musculo-scheletale asociate cu parazitoze. Acești algoritmi sunt esențiali pentru o diagnosticare rapidă și precisă, ce poate îmbunătăți considerabil prognosticul pacienților și poate reduce complicațiile pe termen lung. Contribuția teoretică a studiului oferă un suport solid pentru cercetările viitoare în domeniul artritelor reactive parazitare, fiind de o importanță majoră pentru clinicieni în gestionarea adecvată ale acestor afecțiuni complexe.

**Valoarea aplicativă:** Datele obținute privind diferitele manifestări clinico-paraclinice ale artritei reactive parazitare vor facilita stabilirea unui diagnostic precis și inițierea unui tratament corespunzător. Rezultatele studiului realizat vor contribui la îmbunătățirea prognosticului tratamentului cu preparate antiparazitare, administrate în funcție de forma specifică a artritei reactive parazitare și de agentul patogen implicat.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele studiului au fost incluse în activitatea clinică a secțiilor de reumatologie și artrologie a IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, secția reumatologie IMSP SCM „Sfânta Treime” și în activitatea didactică a Departamentului Medicină internă, Disciplina reumatologie și nefrologie.

## ANNOTATION

### GROSU Maia, "Rheumatic manifestations in parasitic infections", doctoral thesis in medical sciences, Chisinau, 2024

**Thesis structure:** the thesis is presented on 163 electronic text pages, 124 basic text pages and includes: introduction, 5 chapters, conclusions and practical recommendations, bibliography with 216 literary sources. The thesis is illustrated with 23 tables, 24 figures, 11 annexes. The obtained results were published in 16 scientific works, 3 acts on the implementation of the results, 3 innovator certificates.

**Key words:** parasitic arthritis, manifestations, particular clinical forms, giardia, toxocara, echinococcosis.

**Domain of research:** Rheumatology

**Purpose of the paper:** was to research the clinical-evolutionary and paraclinical particularities of cases of parasitic infections, associated with locomotor system disorders, for the proposal of early diagnostic principles of osteo-articular disorders in parasitic pathologies.

**Research objectives:** 1. Research of the clinical and evolutionary peculiarities of arthritis in parasitosis. 2. Evaluation of immuno-inflammatory indices of arthritis in parasitosis. 3. Comparative characterization of locomotor system impairments in various parasitic infections through imaging investigations. 4. Characteristic of early diagnostic features of arthritis in parasitosis. 5. Determining the impact on quality of life in parasitic reactive arthritis.

**Scientific novelty and originality:** This study represents a landmark in the research of parasitic reactive arthritis, because for the first time a comparative evaluation was made between the clinical manifestations of different forms of invasive agents responsible for these conditions. The research made a significant contribution by investigating the relationship between laboratory and instrumental manifestations and how they influence the clinical course of parasitic reactive arthritis. The impact of reactive parasitic arthritis on the patients' quality of life was also evaluated, analyzing not only the physical but also the social, mental and emotional aspects. The pain, both chronic and acute, generated by the inflammatory process, was a central aspect in this analysis, providing a deeper understanding of how this condition influences different areas of daily life.

**The scientific problem solved in the thesis:** The study brought new opportunities for the differential diagnosis of parasitic reactive arthritis, both clinically and paraclinically. In this way, a specific pattern of reactive arthritis manifestations was identified in the context of parasitosis, contributing to a better understanding of the clinical and etiological diversity of this pathology. This discovery allows a more precise differentiation between the etiological forms of the disease, facilitating the choice of a more personalized and effective therapeutic approach.

**The theoretical significance:** The results obtained from this study constitute a significant scientific foundation for the development of diagnostic algorithms aimed for the early identification of musculoskeletal disorders associated with parasitosis. These algorithms are essential for rapid and accurate diagnosis, which can greatly improve patient prognosis and reduce long-term complications. The theoretical contribution of the study provides solid support for future research in the field of parasitic reactive arthritis, being of major importance to clinicians in the appropriate management of these complex conditions.

**Application value of the study:** The obtained data according to the different expressions of the clinical-paraclinical manifestations in parasitic reactive arthritis will allow establishing the diagnosis and launching an appropriate treatment. The results of the conducted study will contribute to predicting the effect of antiparasitic drugs, indicated for different forms of parasitic reactive arthritis, operating on the basis of the incriminated pathogen.

**Implementation of the scientific results:** The results of the study were included in the clinical activity of the rheumatology and arthrology sections of "Timofei Moşneaga" Republican Clinical Hospital, the rheumatology section of "Sfânta Treime" Clinical Hospital and in the didactic activity of the Department of Internal Medicine, Discipline of Rheumatology and Nephrology.

## АННОТАЦИЯ

### ГРОСУ Майя, “Ревматические проявления при паразитарных инфекциях”, диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук, Кишинев, 2024

**Структура диссертации:** работа представлена на 163 страницах электронного текста, 124 страницах основного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографии из 216 источника, иллюстрирована 23 таблицами и 24 рисунками. Полученные результаты были опубликованы в 16 научных работах, 3 акта о внедрении результатов, 3 новаторских сертификатах.

**Ключевые слова:** паразитарные артриты, проявления, частные клинические формы, лямблии, токсокары, эхинококкоз.

**Область исследования:** Ревматология

**Цель исследования:** исследование клинико-эволюционных и параклинических особенностей случаев паразитарных инфекций, связанных с поражением опорно-двигательного аппарата, для предложения принципов ранней диагностики костно-суставных поражений при паразитарных патологиях.

**Задачи исследования:** 1. Изучение клинико-эволюционных особенностей артритов при паразитозах. 2. Оценка иммуновоспалительных показателей артритов при паразитозах. 3. Сравнительная характеристика нарушений опорно-двигательного аппарата при различных паразитарных инфекциях методами лучевых исследований. 4. Характеристика ранних диагностических признаков артритов при паразитозах. 5. Определение влияния на качество жизни при паразитарном реактивном артрите.

**Научная новизна:** Это исследование представляет собой точка отсчета в изучении паразитарного реактивного артрита, поскольку впервые проведена сравнительная оценка клинических проявлений различных форм инвазивных агентов, ответственных за эти состояния. Исследования внесли значительный вклад, изучив взаимосвязь параклинических лабораторных и инструментальных проявлений и их влияние на клиническое течение реактивного паразитарного артрита. Также оценивалось влияние реактивного паразитарного артрита на качество жизни пациентов, анализируя не только физические, но и социальные, психические и эмоциональные аспекты. Болевой синдром, как хронический, так и острый, вызванный воспалительным процессом, стал центральным аспектом в этом анализе, позволив более глубоко понять, как это состояние влияет на различные сферы повседневной жизни.

**Важность решенной научной проблемы.:** Исследование открыло новые возможности для дифференциальной диагностики паразитарного реактивного артрита как с клинической, так и с параклинической точки зрения. Таким образом, была выявлена конкретная модель проявлений реактивного артрита на фоне паразитозов, способствующая лучшему пониманию клинического и этиологического разнообразия этой патологии. Это открытие позволяет более точно дифференцировать этиологические формы заболевания, облегчая выбор более персонализированного и эффективного терапевтического подхода.

**Теоретическая значимость:** Результаты, полученные из данного исследования, составляют значимую научную основу для разработки диагностических алгоритмов, направленных на раннее выявление нарушений опорно-двигательного аппарата, связанных с паразитозами. Эти алгоритмы необходимы для быстрой и точной диагностики, что может значительно улучшить прогноз пациента и уменьшить долгосрочные осложнения. Теоретический вклад исследования обеспечивает надежную поддержку для будущих исследований в области паразитарного реактивного артрита, что имеет большое значение для клиницистов в правильном лечении этих сложных состояний.

**Практическая значимость:** Полученные данные о различных клинико-параклинических проявлениях реактивного паразитарного артрита будут способствовать установлению точного диагноза и началу соответствующего лечения. Результаты исследования будут способствовать улучшению прогноза лечения антипаразитарными препаратами, назначаемыми в зависимости от конкретной формы реактивного паразитарного артрита и возбудителя.

**Внедрение в практику:** Результаты исследования были включены в клиническую деятельность отделений ревматологии и артрологии Республиканской клинической больницы «Тимофей Мошняга», отделения ревматологии Муниципальной клинической больницы «Сфынта Трейме» и в дидактическую деятельность кафедр внутренних болезней, Ревматология и нефрология.

## LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

### Articole în reviste științifice naționale acreditate (reviste de categoria B):

1. **Grosu M.**, Groppa L., Pascari-Negrescu A. Particularitățile artritelor în parazitoze. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020;2(66):153-155. ISSN 1857-0011
2. **Grosu M.**, Groppa L., Russu E. Clinical expression of parasitic arthritis – joint inflammatory process. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2023;10(1):28-33. ISSN 2345-1467
3. **Grosu M.**, Groppa L., Russu E. Lymphocytic immuno-inflammatory status in patients with parasitic arthritis depending on the etiological agent. In: *Arta Medica*. 2023;7(2):15-19. ISSN 1810-1852
4. **Grosu M.**, Groppa L., Placinta Gh. Humoral immune status in patients with parasitic arthritis. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2023;10(4):19-23. ISSN 2345-1467

### Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale:

5. **Grosu M.**, Groppa L., Pascari-Negrescu A. Sindromul larva-migrans la articulația genunchiului timp de un deceniu. În: *Lucrările Congresului Societății Române de reumatologie. Romanian Journal of Rheumatology, vol XXVII, Suppliment. Poiana Brașov, 2018*, pp. 11-13.
6. **Grosu M.**, Groppa L., Plăcintă Gh., Chiaburu L., Pascari-Negrescu A., Dutca L. Infestațiile parazitare-cauză a inflamației musculoscheletale. În: *Lucrările Congresului Societății Române de reumatologie. Romanian Journal of Rheumatology, vol XXVIII, Suppliment, Poiana Brașov, 2019*, p. 143.
7. **Grosu M.**, Nistor A., Deseatnicova E., Dutca L., Pascari-Negrescu A., Groppa L. Parasitic infections and musculoskeletal disorders. In: *Abstract Book of World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. Barcelona, 2020*, pp. 314-315.
8. **Grosu M.** Parasites and musculoskeletal system. In: *Abstract book of The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors. Chișinău, 2020*, pp. 152-153.
9. **Grosu M.**, Groppa L., Pascari-Negrescu A. Particularities of arthritis in parasitoses. In: *Abstract book of Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2020, p. 316.
10. **Grosu M.**, Groppa L. Parasitic Infections with Musculoskeletal Disorders. In: *Congress book of International Women Studies Congress. Ankara, 2021*, pp. 144-145.
11. **Grosu M.**, Groppa L., Plăcintă Gh. What we know about disorders of the locomotor system in parasitosis. In: *Proceedings book Vol-1 of Middle East International Conference on Contemporary Scientific Studies-V. Ankara, 2021*, pp. 377-378.
12. **Grosu M.** Parazitozele-cauza afectărilor musculoscheletale. În: *Suplimentul Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova. Materialele Conferinței științifice anuale cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Chișinău, 2022*, p. 252.
13. **Grosu M.**, Groppa L., Plăcintă G., Radu I., Dutca L., Nistor A., Postovan D. Parasitosis with pathological manifestations of the locomotor system. In: *International Journal of Medical Dentistry. Proceedings of International Congress “By promoting Excellence we prepare the future”*. Iași, 2022, p. 323.
14. **Grosu M.**, Groppa L., Placinta G., Russu E., Dutca L. Parasitic arthritis- clinical characteristics. *Abstract book of World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. Barcelona, 2023*, pp. 465-466.
15. **Grosu M.**, Groppa L., Plăcintă G., Russu E., Chișlari L. Artrita reactivă parazitară – o reală povară pentru calitatea vieții. *Congresul de Medicină Internă cu participare internațională, ediția IV-a. Chișinău, 2024*, p. 98.

16. **Grosu M.**, Groppa L., Plăcintă G., Russu E., Chișlari L. Unele manifestări particulare ale artritei parazitare la examenul ultrasonografic musculoscheletal. *Congresul de Medicină Internă cu participare internațională, ediția IV-a. Chișinău, 2024*, p. 97.

#### **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**

##### ✓ **Internaționale**

17. **Grosu M.**, Groppa L., Plăcintă Gh. Particularități anatomice ale afectării musculoscheletale în infecțiile parazitare. *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași Pregătim viitorul promovând excelența*. Iași 28 februarie-03 martie 2019.
18. **Grosu M.**, Groppa L. Paraziții-cauză subestimată a suferinței aparatului locomotor. *Congresul Național de Medicină Internă*. Căciulata 11-14 aprilie 2019.
19. **Grosu M.** Artrita: provocări și posibilități. *Școala de vară a tinerilor reumatologi*. Sinaia 8-12 Iulie 2019.
20. **Grosu M.** Parasites and musculoskeletal system. *The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău 24-26 september 2020.
21. Grosu M., Groppa L., Dutca L. Conexiunea paraziților cu sistemul musculoscheletal. *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași Pregătim viitorul promovând excelența*. Iași 1-3 martie 2021.
22. **Grosu M.**, Groppa L. Parasitic Infections with Musculoskeletal Disorders. *International Women Studies Congress*. Ankara 08-09 march 2021.
23. **Grosu M.**, Groppa L., Plăcintă Gh. What we know about disorders of the locomotor system in parasitosis. *Middle East International Conference on Contemporary Scientific Studies-V*. Ankara 27-28 march 2021.
24. **Grosu M.**, Groppa L., Plăcintă Gh., Radu I., Dutca L., Nistor A., Postovan D. Parazitoze cu manifestări patologice ale sistemului locomotor. *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași Pregătim viitorul promovând excelența. Ediția a XXXII-a*. Iași 28 februarie-2 martie 2022.
25. **Grosu M.**, Groppa L., Russu E., Chișlari L., Pascari-Negrescu A., Deseatnicov E., Cazac V. Manifestările clinice ale artritei parazitare în dependență de germele de infestare. *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași Pregătim viitorul promovând excelența. Ediția a XXXIII-a*. Iași 2–5 martie 2023.
26. **Grosu M.**, Groppa L., Russu E. Sinovita reactivă – expresie a artritei parazitare. *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași Pregătim viitorul promovând excelența. Ediția a XXXIV-a*. Iași 29 februarie–3 martie 2024.

##### ✓ **Naționale**

27. **Grosu M.**, Groppa L., Pascari-Negrescu A. Particularities of arthritis in parasitoses. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău 21-23 octombrie 2020.
28. **Grosu M.** Parazitozele-cauza afectărilor musculoscheletale. *Conferința științifică anuală cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău 19-21 octombrie 2022.
29. **Grosu M.**, Groppa L., Plăcintă G., Pîntea V., Russu E., Pascari-Negrescu A. Opțiunile examenului musculoscheletal în diagnosticul artritei reactive parazitare. *Conferința științifică anuală cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău 16-18 octombrie 2024.

### **Participări cu postere la foruri științifice:**

#### ✓ **internaționale**

30. **Grosu M.** Sindromul larva migrans la articulația genunchiului timp de un deceniu. *Congresul Național de Reumatologie ediția 25-a*. Poiana Brașov 11-13 octombrie 2018.
31. **Grosu M.,** Groppa L., Plăcintă Gh., Chiaburu L., Pascari-Negrescu A., Dutca L. Infestațiile parazitare - cauză a inflamației musculoscheletale. *Congresul Național de Reumatologie ediția 26-a*. Poiana Brașov 3-5 octombrie 2019.
32. **Grosu M.,** Nistor A., Deseatnicova E., Dutca L., Pascari-Negrescu A., Groppa L. Parasitic infections and musculoskeletal disorders. *World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases*. Barcelona 2-5 april 2020.
33. **Grosu M.,** Groppa L., Placinta G., Russu E., Dutca L. Parasitic arthritis- clinical characteristics. *World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases*. Barcelona 4-7 may 2023.

#### ✓ **naționale**

34. **Grosu M.** Alterarea aparatului locomotor în infecțiile parazitare. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău 15-18 octombrie 2019.

#### **Certificate de inovator și alte obiecte de proprietate intelectuală**

- GROPPA, L., **GROSU, M.** *Utilizarea scorului ASDAS-PCR în artrita parazitară*. Certificat de invenție MD 6060, 05/2023.
- GROPPA, L., **GROSU, M.** *Utilizarea scorului DAREA în artrita parazitară..* Certificat de invenție MD 6061, 05/2023.
- GROPPA, L., **GROSU, M.** *Utilizarea Indicelui Ritchie în artrita parazitară*. Certificat de invenție MD 6062, 05/2023.