

**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**

**Teză de doctor în științe medicale**

**CHIȘINĂU, 2025**

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:**

**Pântea Victor**, dr. hab. șt. med., prof. univ. \_\_\_\_\_

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

**Russu Eugeniu**, dr. șt. med., conf. univ. \_\_\_\_\_

Susținerea va avea loc la 29 ianuarie 2025 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:***

**Pântea Victor**, dr. hab. șt. med., prof. univ., \_\_\_\_\_

**Ciobanu Nicolae**, dr. hab. șt. med., prof. cercet., \_\_\_\_\_

**Moșneaga Marigula**, dr. șt. med., conf. univ. \_\_\_\_\_

***Autor: Grosu Maia*** \_\_\_\_\_

## CUPRINS

<b>LISTA ABREVIERILOR .....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCERE.....</b>	<b>7</b>
<b>1 ACTUALITĂȚI ÎN EVOLUȚIA CLINICO-PARACLINICĂ A ARTRITELOR REACTIVE PARAZITARE.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1 Generalități în parazitoze și în artrita reactivă parazitară .....</b>	<b>14</b>
1.1.1 Echinococcoza – particularitățile clinico-evolutive.....	14
1.1.2 Caracteristicile etiologice și epidemiologice ale toxocarozei.....	21
1.1.3 Caracteristicile etiologice și epidemiologice în giardioză .....	30
<b>1.2 Principalele mecanisme imunopatologice în artrita reactivă parazitară .....</b>	<b>36</b>
<b>1.3 Particularitățile evoluției clinice a artritei reactive parazitare .....</b>	<b>41</b>
<b>1.4 Criteriile de diagnostic al artritei reactive parazitare .....</b>	<b>43</b>
<b>2 MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE .....</b>	<b>47</b>
<b>2.1 Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu .....</b>	<b>47</b>
<b>2.2 Analiza statistică a rezultatelor.....</b>	<b>49</b>
<b>2.3 Afectarea capacității funcționale .....</b>	<b>51</b>
<b>2.4 Caracteristica generală a lotului de studiu .....</b>	<b>51</b>
<b>2.5 Determinarea gradului de activitate a artritei reactive parazitare .....</b>	<b>53</b>
<b>2.6 Determinarea degranulării eozinofilelor și a imunoglobulinei E.....</b>	<b>55</b>
<b>2.7 Determinarea agentului cauzal de infestare .....</b>	<b>57</b>
<b>2.8 Examenle de laborator clinico-imunologice .....</b>	<b>60</b>
<b>2.9 Evaluarea radiologică și ultrasonografică .....</b>	<b>61</b>
<b>2.10 Aprecierea impactului asupra calității vieții .....</b>	<b>62</b>
<b>3 APRECIEREA MANIFESTĂRILOR CLINICE, PARACLINICE ȘI IMAGISTICE A STATUSULUI IMUNO-INFLAMATOR LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REACTIVĂ PARAZITARĂ .....</b>	<b>64</b>
<b>3.1 Caracteristica clinică a pacienților conform diferitelor forme clinice ale artritei reactive parazitare.....</b>	<b>64</b>
<b>3.2 Frecvența depistării agenților patogeni de infestare și expresia clinică a sindromului articular în artrită reactivă parazitară. ....</b>	<b>66</b>
<b>3.3 Statusul imuno-inflamator celular nespecific al pacienților cu artrită reactivă parazitară, analizat în dependență de agentul patogen de infestare .....</b>	<b>67</b>
<b>3.4 Statusul imunoinflamator celular la pacienții cu artrită reactivă parazitară în funcție de factorul etiologic .....</b>	<b>70</b>
<b>3.5 Statusul imunoinflamator umoral la pacienții cu artrită reactivă parazitară în funcție de factorul etiologic .....</b>	<b>71</b>
<b>3.6 Statusul complex al sindromului inflamator, exprimat prin scorul clinic DAREA și ASDAS-PCR la bolnavii cu artrită reactivă parazitară în funcție de agentul etiologic al bolii.....</b>	<b>77</b>
<b>3.7 Analiza instrumentală prin radiografie convențională a artritei reactive parazitare cu extindere la chestionarele clinice.....</b>	<b>79</b>
<b>3.8 Ultrasonografia ca metodă importantă în diagnosticul patologiei musculo-scheletale la pacienții cu artrită reactivă parazitară .....</b>	<b>80</b>
<b>3.9 Corelarea datelor ultrasonografice obținute cu rezultatele RMN .....</b>	<b>85</b>
<b>4 SPECIFICĂRILE IMPACTULUI ARTRITEI REACTIVE PARAZITARE ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII (CHESTIONARUL SF-36).....</b>	<b>90</b>
<b>4.1 Impactul artritei reactive parazitare asupra funcției fizice (PF).....</b>	<b>90</b>
<b>4.2 Reducerea capacității de muncă la pacienții cu artrită reactivă parazitară.....</b>	<b>92</b>
<b>4.3 Expresia durerii somatice la pacienții cu artrită reactivă parazitară .....</b>	<b>94</b>
<b>4.4 Expresia înrăutățirii sănătății generale și a oboselii în artrita reactivă parazitară ..</b>	<b>95</b>
<b>4.5 Impactul asupra funcționării sociale .....</b>	<b>98</b>
<b>4.6 Expresia reducerii rolului emoțional la pacienții cu artrită reactivă parazitară .....</b>	<b>99</b>
<b>4.7 Aprecierea impactului asupra sănătății mintale la bolnavii cu artrită reactivă parazitară .....</b>	<b>100</b>
<b>5 PARTICULARITĂȚILE EVOLUTIVE ALE ARTRITEI REACTIVE PARAZITARE ÎN DEPENDENȚĂ DE GERMEII PARAZITRI ETIOLOGICI (SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE) .....</b>	<b>103</b>

5.1	Artritele din parazitoze – de la infestare la prezentarea clinică a artritei reactive	
parazitare	.....	103
5.2	Imunitatea celulară – provocări și dualitate în artrita reactivă parazitată.....	106
5.3	Rolul sistemul imun umoral în patogenia artritelor reactive parazitare .....	107
5.4	Sindromul inflamator sistemic și scorurile compozite ale activității bolii în artrita reactivă parazitată.....	110
5.5	Rolul investigațiilor instrumentale în stabilirea diagnosticului de artrită reactivă parazitată .....	113
5.6	Expresia declinului indicelui de calitate a vieții la pacienții cu artrită reactivă parazitată .....	116
5.7	Aplicarea rezultatelor în practica clinicianului.....	120
	<b>CONCLUZII.....</b>	<b>123</b>
	<b>RECOMANDĂRI PRACTICE .....</b>	<b>124</b>
	<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>125</b>
	<b>ANEXE.....</b>	<b>135</b>
	<b>INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII</b>	
	<b>LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE.....</b>	<b>158</b>
	<b>CURRICULUM VITAE.....</b>	<b>162</b>

## LISTA ABREVIERILOR

AINS – antiinflamatoare nesteroidiene  
ANA – anticorpii antinucleari  
Anti-CCP – anticorpii antiptid ciclic citrulinat  
APs – artrita psoriazică  
AR – artrita reumatoidă  
ARe – artrita reactivă  
ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score  
BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index  
BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index  
BASRI – Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index  
BP – durerea corporală  
CD – determinanta clonală  
CF – clasa funcțională  
CFA – Freund's Complete adjuvant – inductor al artritei  
Col II – collagen II  
DAREA – Disease Activity index for REactive Arthritis  
DZ1 – diabetul zaharat de tip 1  
FR – factor reumatoid  
GH – sănătatea generală  
HLA – antigen leucocitar uman  
BII – boala inflamatorie intestinală  
IFN – interferonul  
Ig – imunoglobulina  
IL – interleukina  
MASSES – Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score  
MH – sănătatea mentală  
MPO – mieloperoxidaza  
NAD – numărul articulațiilor dureroase  
NAT – numărul articulațiilor tumefiate  
OMS – Organizația Mondială a Sănătății  
PCR – proteina C-reactivă  
PF – funcționalitatea fizică  
RANKL – activatorul receptorului de factor nuclear ligand  $\kappa$ -B  
RE – rolul funcționalității emoționale

RIF – reacția de imunofluorescență  
RMN – rezonanța magnetică nucleară  
RP – rolul funcționalității fizice  
SA – spondilita anchilozantă  
SF – funcționalitatea socială  
SF-36 - chestionarul Short Form 36  
SM – scleroza multiplă  
SpA – spondiloartrita seronegativă  
SVA – scala vizuală analogică  
TGF- factorul de creștere  
USG – ultrasonografia  
VSH – viteza de sedimentare a hematiilor  
VT – vitalitatea

## INTRODUCERE

### **Actualitatea 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 2022, au fost estimate peste un miliard de cazuri de infestări cu parazitoze, din care 300 milioane s-au îmbolnăvit [116, 119, 207].

Infecțiile parazitare au o pondere înaltă atât în tropice, cât și în subtropice, precum și în zone cu climă mai temperată. Cele mai multe decese la nivel global sunt provocate de malarie. Anual, decedează aproximativ 660.000 de persoane, majoritatea fiind copii mici din Africa Subsahariană. Bolile tropicale neglijate au fost lăsate fără de atenție din partea comunității de sănătate publică, deși afectează mai mult de 1 miliard de oameni pe tot globul. Bolile parazitare, cum ar fi filariaza limfatică, onchocerciaza și boala viermelui Guinea aduc daune considerabile populațiilor endemice, incluzând pierderea abilității de a merge la școală sau la locul de muncă, afectarea abilităților cognitive, dezvoltarea copiilor de vârstă mică, și prezintă o povară economică gravă a întregii comunități afectate. Infecțiile parazitare afectează și țările dezvoltate, dar cu o pondere mai redusă [2, 41, 50, 91].

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

În Republica Moldova, maladiile parazitare au o pondere înaltă printre bolile infecțioase, cedând doar infecțiilor respiratorii acute și bolilor diareice acute. Pe parcursul a 6 luni, în anul 2015, în republică, au fost depistate 7645 persoane infestate cu diferite specii de helminți, cu 9,5% mai puțin în comparație cu perioada similară a anului precedent [9, 28, 116, 154].

Actualmente, în Republica Moldova, invaziile parazitare nu reprezintă o problemă prioritară de sănătate publică, dar faptul că enterobioza, helmintiaza rămân a fi foarte răspândite în rândul populației face ca ponderea parazitozelor în structura maladiilor transmisibile să rămână încă înaltă.

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%). Deși din numărul total al helmintiazelor la copii, 64,9% s-au înregistrat la preșcolari și 35,1% – la școlari, totuși, potrivit datelor, ele sunt mai frecvente printre școlari (3,9%), comparativ cu preșcolarii (3,5%) [79, 81, 116].

În structura etiologică, cea mai răspândită este enterobioza, cu 77,5 % din toate cazurile de helmintiaze, urmată de ascaridoză cu 21,9%. Echinococozei, tricocefalozei și himenolepidozei le revin câte 0,5%; 0,08% și respectiv, 0,03% [117, 158, 164].

Pe lângă manifestările gastrointestinale, viscerale, encefalice, cutanate, în parazitoze, se afectează și sistemul musculo-scheletal [1, 11, 54, 138].

Agenții cauzali principali implicați sunt:

- cestodele (tenioza, echinococoza);
- trematodele (schistosomiaza, opistorhoza);
- nematodele (toxocaroză, anchilostomiaza, strongiloidoză, filarioză, dranculoză);
- protozoa (giardioză, toxoplasmoză) [4, 13, 54, 92, 102, 149, 193].

Din partea sistemului musculo-scheletal, sunt prezente următoarele manifestări clinice: artrite, miozite, entezite, tendinite, edemul țesuturilor moi, ulcerele trofice, necroza musculară, elefantiazis, chisturi osoase sau musculare, fracturi patologice, calcificări ale țesuturilor moi și sindromul migrării larvei în țesuturile subcutanate [13, 27, 66, 167, 188].

Afectarea articulară se produce prin trei mecanisme:

1. Pătrunderea parazitului în articulație cu provocarea reacției inflamatorii (artrita).

Poate fi complicată cu suprainfecția bacteriană datorată alipirii agentului bacterian pe parazit sau prin pătrunderea microbilor de sine stătători prin tunelul format de vierme [23, 47, 84, 110, 213].

2. Inflamația articulară secundară depozitării paraziților în spațiul periarticular [13, 53, 122, 186].

3. Răspuns imunologic în urma prezenței agentului parazitar în organism [7, 18, 130, 166, 190].

Relațiile dintre sistemul musculo-scheletal și bolile parazitare au unele particularități:

- Pielea este o poartă largă de intrare pentru diferiți agenți parazitari (în timpul înnotului în bazine acvatice infectate, prin canalele de irigare a terenurilor agricole, la dormitul (întinsul) pe iarbă verde sau mersul desculț pe soluri infectate [12, 54, 92, 185, 190].

- Sistemul musculo-scheletal îl putem compara cu un mormânt pentru paraziții care nu și-au terminat ciclul lor de viață și au ajuns în spațiul musculo-scheletal, care, spre deosebire de sistemul gastrointestinal, nu are suplimentare continuă de nutrienți solubili necesari sau loc destul pentru reproducerea ori multiplicarea paraziților (compactitatea oaselor, contracțiile și mișcările musculare). De asemenea, acidul lactic, produs în mușchi, este ostil paraziților. Astfel se explică prezența rară a paraziților în sistemul musculo-scheletal chiar și în regiunile endemice pentru aceste infestări [11, 147, 185, 216].



- Paraziții în sistemul musculo-scheletal pot fi detectați accidental, sub formă de calcificări de viermi morți (cysticerci, guinea viermi, Loa Loa, Armilifer armilatus) sau ca patologie cunoscută cu numele de elefantiazis [8, 22, 36, 83, 104, 108].

- Cel mai des, paraziții ajung în mușchi pe calea directă de penetrare a pielii. Prin ruta clasică, orală, ajung mai rar în sistemul musculo-scheletal, fiind „opriți” de barierele hepatice și pulmonare [52, 87, 104, 124, 186].

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 [21, 30, 111, 126]. 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. Spre exemplu, mulți viermi parazitari își continuă habitarea din contul dezvoltării normale a copiilor doar din cauza condițiilor nefavorabile de trai sau a locului geografic, unde locuiesc. De asemenea, putem menționa bolile diareice, cauzate de o varietate de agenți infecțioși (*Entamoeba histolytica*, *Giardia Lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayatenensis*), care completează lista de inconveniențe pe care le suportă, mai ales, persoanele sărace din țări în curs de dezvoltare, unde chiar și cele mai elementare măsuri sanitare lipsesc [21, 26, 30, 41, 173].

Instabilitatea politică în regiuni din Africa și Orientul Mijlociu, prin distrugerile de mediu, abandonarea programelor de control și prin migrația în masă, de multe ori, în locuri depopulate și nesigure pentru trai, au dus la reapariția multor boli infecțioase, cum ar fi leishmaniasa și trypanosomiasa africană [2, 5, 8, 120, 191, 214].

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%) [28, 116, 164], *Giardia lamblia* (4,86%) [9, 116, 117, 154], *Toxocara canis* (24,6%) [155, 156, 159, 162].

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 patologiile parazitare.

Pentru a răspunde cerințelor tematicii, am realizat următoarele **obiective**:

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.

**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.

**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 significant pentru dezvoltarea unor algoritmi de diagnostic destinați identificării precoce ale afectărilor musculo-scheletale asociate cu parazitoză. 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 17 publicații științifice, inclusiv 5 articole, - toate în reviste recenzate, în prezentări și comunicări rezumative la 14 conferințe științifice internaționale și 4 naționale.

**Cuvinte-cheie:** artrita reactivă parazită, 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.

În **Capitolul 1**, este prezentat un studiu asupra literaturii din domeniu, în care sunt analizate aspecte legate de etiopatogenie, manifestări clinice și particularități evolutive ale artritei reactive parazitare. Este prezentată sinteza amplă a progreselor obținute, în ultimul timp, la elucidarea mecanismelor patogenice ale artritei reactive parazitare și în domeniul agenților etiotropi. Au fost analizate, în special, legăturile dintre tabloul clinic, statusul imun și impactul realizat de infestare. Întrucât studiile analizate descriu, în mod controversat, influența diferitor agenți parazitari asupra evoluției bolii, inclusiv a formelor clinice de artrită reactivă parazitată, autorul și-a conturat ideea realizării unui studiu avizat cu acest subiect.

În **Capitolul 2**, se regăsește descrierea amănunțită a materialului clinic, a etapelor și a metodelor de examinare și evaluare a sindromului articular cu aprecierea alterării capacității funcționale a articulațiilor afectate. Sunt descrise și argumentate metodele de examinări paraclinice ale pacienților incluși în studiu, cu evaluarea imunologică pe etape și identificarea antigenică a agenților patogeni.

În **Capitolul 3**, s-au apreciat manifestările clinice și statusul imuno-inflamator în artritele reactive parazitare, caracteristica clinică a pacienților conform diferitelor forme clinice ale artritei reactive parazitare, parametrii clinico-statutari ai lotului general de studiu, frecvența de identificare a diferitelor forme parazitare la pacienții cu artrită reactivă parazitată, statusul imuno-inflamator celular nespecific al pacienților cu artrită reactivă parazitată, analizat în dependență de agentul patogen de infestare, statusul imuno-inflamator celular și umoral la pacienții cu artrită reactivă parazitată în funcție de factorul etiologic, statusul complex al sindromului inflamator, exprimat prin scorul clinic DAREA și ASDAS-PCR la bolnavii cu artrită reactivă parazitată, în funcție de agentul etiologic a bolii. Deasemeni s-au expus particularitățile artritei reactive parazitare, detectate instrumental (radiologic, USG și RMN), analiza instrumentală prin radiografie convențională a artritei reactive parazitare cu extindere la chestionarele clinice, ultrasonografia ca metodă importantă în diagnosticul patologiei musculo-scheletale la pacienții cu artrită reactivă parazitată și corelarea datelor ultrasonografice cu rezultatele RMN.

În **Capitolul 4**, s-au expus specificările impactului artritei reactive parazitare asupra calității vieții (chestionarul SF-36): impactul artritei reactive parazitare asupra funcției fizice, reducerea capacității de muncă la pacienții din studiu, expresia durerii somatice la pacienții cu artrită reactivă parazitată, expresia înrăutățirii sănătății generale și a oboselii, impactul asupra funcționării sociale, expresia reducerii rolului emoțional și aprecierea impactului asupra sănătății mintale la bolnavii din grupurile cercetate.

În **Capitolul 5 (sinteza rezultatelor obținute)**, s-a inclus recapitularea studiului realizat, cu o analiză profundă a rezultatelor obținute, prin compararea rezultatelor proprii cu datele literaturii de specialitate. Sunt argumentate rezultatele proprii și explicate necorespondențele cu datele altor autori.

Aprecierile de ansamblu și rezumatul rezultatelor sunt prezentate în „Concluzii” și „Recomandări practice”. Pentru schematizarea aplicării rezultatelor în practica clinicianului a fost efectuat un algoritm al afectărilor articulare în infecțiile parazitare.

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

## 1.1 Generalități în parazitoze și în artrita reactivă parazitară

Artrita reactivă parazitară este asociată cu infestarea corpului pacientului de specii parazitare de viermi și microorganisme protozoare. S-a stabilit că artrita reactivă parazitară 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 [20, 40, 47, 80, 197].

În ultimii ani, reumatologii din toate țările atestă o creștere semnificativă a numărului bolnavilor cu artrită reactivă parazitară. Conform datelor de specialitate, bolnavii cu artrită reactivă parazitară constituie cca 7% din pacienții secțiilor de reumatologie; 12% din pacienți dezvoltă o formă de artrită cronică periferică și/sau afectări ale scheletului axial, care, în 29% de cazuri, determină invalidizarea pacienților [51, 84, 48, 190, 211].

Există două mecanisme principale, prin care artrita în parazitoze 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 [13, 47, 54, 122].

### 1.1.1 Echinococoza – particularitățile clinico-evolutive

**Date generale despre echinococoza.** Echinococoza este o antropozoonoză, de obicei asimptomatică la ovine, caprine, bovine, porci, cămile, căprioare, mai rar cai și alte mamifere - gazde intermediare ale parazitului. Echinococoza afectează, de asemenea, omul, uneori cu un rezultat fatal [14, 52, 68, 202].

Echinococoza era cunoscută de medici încă din cele mai vechi timpuri. Hipocrate a scris despre echinococoza; mențiuni despre aceasta se găsesc la Galen. Prevalența geografică largă a bolii este evidențiată de faptul că nu a fost detectată până în prezent numai în Antarctica [5, 52, 164].

Această boală se caracterizează printr-o evoluție cronică îndelungată, o patologie severă a organelor și a sistemelor, prin extinderea leziunii, ducând la dizabilitate și, adesea, la moartea unui animal bolnav. Din momentul infecției până la momentul diagnosticului, se observă o perioadă latentă, care durează între 5 și 20 de ani (este descrisă o perioadă latentă a unui chist echinococic de până la 75 de ani) [14, 52, 112].

Există două tipuri de focare de echinococoza - naturale și sinantropice. Accentul natural se formează fără participarea umană, existența sa fiind susținută de mamifere erbivore sălbatice (căprioare, elani) și de prădători sălbatici, care mănâncă aceste animale (lupi, vulpi). Accentul

sinantropic este creat ca urmare a activității umane, este format din animale domestice de fermă (oi, capre etc.) și câini (proprietari finali). Utilizarea câinilor în servicii de pază și ca ajutoare ale păstorilor contribuie la răspândirea echinococozei, deoarece câinii bolnavi poluează pășunile, ceea ce creează condiții pentru infectarea erbivorelor [4, 68, 164].

Infecția umană apare, în principal, în perioada caldă (dar nu fierbinte) a anului, când sunt create cele mai favorabile condiții pentru conservarea ouălor de helminți în mediu. Și în apă, la o temperatură de + 18° C ... + 20° C, ouăle rămân invazive timp de până la două săptămâni.

Susceptibilitatea la echinococoză este universală, dar copiii sunt deosebit de des infectați, ceea ce se datorează, probabil, respectării mai puțin stricte a regulilor de igienă personală. Dar manifestările clinice sunt mai des înregistrate la adulți: întrucât chistul crește încet la o persoană infectată în copilărie, uneori, numai după mulți ani, atinge o astfel de dimensiune, încât perturbă funcția organului în care este localizată [5, 52, 126, 147].

Există o legătură clară între răspândirea echinococozei și activitatea profesională umană. Astfel, incidența cea mai mare se constată în rândul ciobanilor din zonele de creștere a ovinelor, al lucrătorilor din fermele zootehnice, din abatoare. Metodele de cercetare de laborator pentru echinococoză nu sunt specifice și permit să se obțină numai informații auxiliare, pentru a clarifica diagnosticul [14, 42, 214].

Atunci când se analizează numeroase articole în reviste medicale și veterinare, întâlniri ale diferitelor congrese, devine clar că problemele de diagnostic și tratament al echinococozei rămân relevante și încă nu constituie o soluție finală.

**Epidemiologie.** Echinococoză este larg răspândită în întreaga lume. Potrivit statisticilor, populația și animalele din țările sudice sunt cel mai intens afectate: țările din America de Sud (Uruguay, Paraguay, Argentina, Chile, Brazilia), Australia și Noua Zeelandă, Africa de Nord (Tunisia, Algeria, Maroc, Egipt), Europa de Sud (Italia, Grecia, Cipru, Turcia, Spania, Iugoslavia, Bulgaria, Franța), apoi - partea de sud a SUA, Japonia, India, republicile fostei URSS [5, 52, 65].

Pe măsura deplasării de la sud la nord, numărul infestațiilor scade. Pe teritoriul fostei Uniuni, echinococoză este comună în acele republici și regiuni, în care creșterea animalelor este dezvoltată, mai ales creșterea ovinelor – Caucazul de Nord, Transcaucazia, Kazahstan, Kârgâzstan, Uzbekistan, Moldova (incidența populației este de 1,37 – 3,85 la 100.000), în Ucraina, echinococoză este mai des înregistrată în regiunile sudice – Odessa, Crimeea, Herson, Nikolaev, Donețk, Zaporozhye, în restul regiunilor sunt raportate doar cazuri sporadice [52, 54, 102].

Pe teritoriul Republicii Moldova, sunt înregistrate două tipuri de focare: în zona sudică de stepă, circulă tulpina „de oi”, în zona nordică, domină tulpina „carne de porc” [9, 28, 154, 164].

În zonele de creștere a ovinelor din zona de sud, circulația echinococului urmează schema: *oi* -> *câini de pază care însoțesc turmele* -> *oi*. Segmentele tulpinii „de oi” au mobilitate activă,

ceea ce contribuie la o mai mare contaminare a părului de câine, a mediului extern (sol, iarbă) cu ouă de echinococ și favorizează infecția oamenilor, a bovinelor, a oilor. În regiunile vestice, unde este intensă producția cărnii de porc, circulația echinococului urmează schema: *porci* -> *câini* -> *porci*. Lipsa funcției motorii active în segmentele tulpinii „*porc*” reduce contaminarea părului de câine, a solului, limitând, astfel, condițiile de infectare a oamenilor și animalelor [9, 117, 164].

Forma matură sexuală de echinococ este un cestod mic de 2,5 – 5,4 mm lungime, 0,25 – 0,8 mm lățime, cu speranța de viață până la 6 luni, în unele cazuri de până la 1 an. Se compune dintr-un scolex în formă de pară cu 4 ventuze, care, la nivelul rostrumului, prezintă o coroană dublă de cârlige, care asigură o fixare puternică a helminților de mucoasa intestinală; un gât subțire în regiunea posterioară a scolexului; un strobil alcătuit din trei proglote, primul proglot conținând organe genitale imature, al doilea - organe genitale mature, iar ultimul segment este alcătuit dintr-un uter bine dezvoltat, compus din diverticule scurte, care se lărgesc pe măsură ce se umplu de ouă. După desprindere, proglota ovigeră este eliminată afară cu fecalele câinelui. Gazda definitivă adăpostește câteva mii de paraziți adulți. Ouăle sunt rotund-ovalare, de dimensiuni mici, 30-40 μm diametru, au o formă asemănătoare celorlalte ouă de tenii, de care nu se pot deosebi prin examen microscopic [5, 52, 68].

**Ciclul de viață al *Echinococcus granulosus*.** Oul embrionat se elimină odată cu fecalele de către gazda definitivă (câine). Omul intervine, în acest lanț evolutiv, ca o gazdă intermediară, contaminându-se accidental, pe cale digestivă, prin consum de alimente contaminate sau prin mâini nespălate, în special în urma coabitării cu câinii infectați. În intestinul gazdei intermediare, sub influența proceselor digestive, embrionul eclozează, străbate peretele intestinului subțire și, pe cale sanguină sau limfatică, migrează localizându-se, cel mai frecvent, în ficat, plămân și, mai rar, (dacă depășește filtrul hepatic și pulmonar) în creier, splină, rinichi, inimă, orbită, sistemul musculo-scheletal [147, 200, 202].

Ajuns la nivelul diferitelor organe, embrionul se transformă în chist hidatic. De regulă, infecția primară constă în apariția unui singur chist, dar sunt descrise și situații de chisturi multiple, localizate în același organ sau în organe diferite. Chistul echinococcic este format astfel: la exteriorul chistului, se formează adventicea, cu structură fibroasă și vascularizată, în zona de contact dintre parazit și organul infectat ca urmare a reacției de condensare și infiltrare a țesutului gazdei. Următorul strat este o cuticulă acelulară, avasculară, elastică (ea permite extinderea sub presiunea conținutului intern), multilaminată, polizaharidică, semipermeabilă, schimburile nutritive efectuându-se prin procese de difuziune și osmoză cu suprafețele vasculare ale țesuturilor din jur. La interior, cuticula este căptușită de membrana proligeră (germinativă), care formează stratul celular, al peretelui chistic. Este un strat subțire, compus din celule de tip mezenchimal și embrionar, care se înmulțesc formând „vezicule-fiice” spre interiorul chistului, uneori și spre



exterior (endogene sau exogene). Veziculele-fiice exogene se întâlnesc în hidatidoza osoasă și peritoneală. Membrana proligeră a veziculelor-fiice poate produce, la rândul ei, vezicule de gradul doi, vezicule-nepoate. Toate veziculele conțin lichid hidatic, limpede, produs de către celulele proligerii. Acest fluid este sub presiune, iar peretele, deși e substanțial, se poate rupe în caz de traumatizare gravă. Un chist poate conține milioane de protoscolici. Diametrul chistului exterior matur variază de la 2 până la 20 cm, uneori, chiar mai mare [52, 68, 147, 200].

Datorită permeabilității slabe a peretelui chistic, în lichidul hidatic, se acumulează cantități mari de produși metabolici foarte toxici și alergici pentru organismul-gazdă. Inițial, chistul este univezicular, pentru ca, după 6-8 luni, vezicula să devină fertilă: membranele proligerii ale tuturor tipurilor de vezicule, prin înmugurirea în interior, dau naștere la un număr variabil de protoscolecși (larve care conțin scolex cu 4 ventuze și cu o coroană dubla de cârlige), legați de peretele vezicular printr-un pedicul scurt și friabil, de care se desprind ușor. De asemenea, în lichidul hidatic, se găsesc protoscolecși liberi sau aglutinați în grunji, resturi ale unor protoscolecși dezintegrați și mici vezicule-fiice, desprinse de proligeră, formând așa-numitul „nisip hidatic” [14, 102, 147, 164].

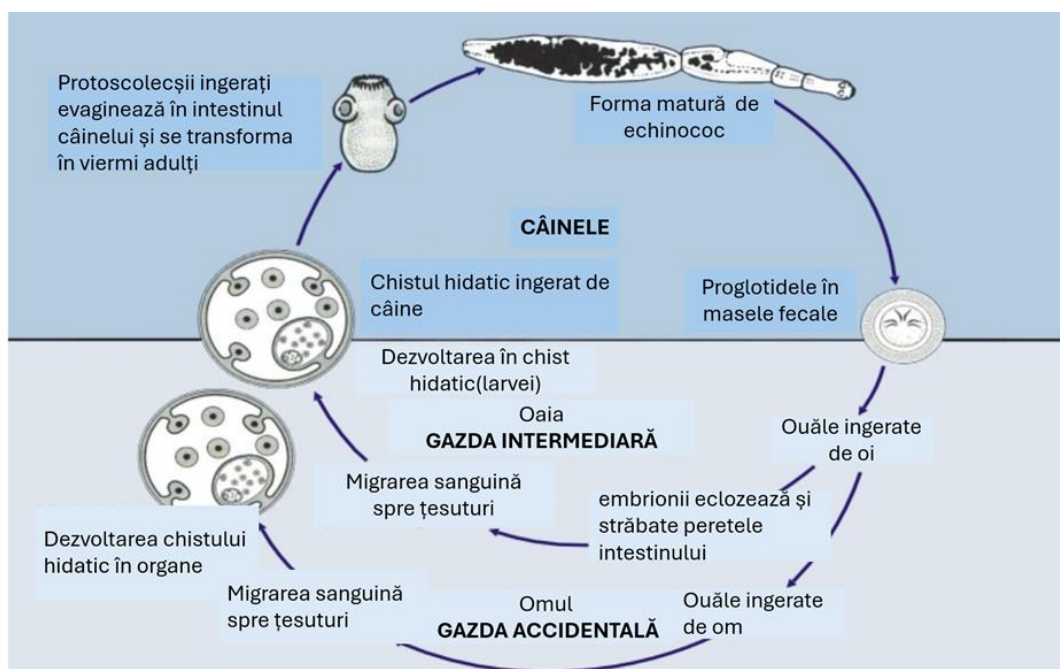


Figura 1. **Ciclul de viață al echinococului** [52, 147].

Chistul hidatic crește concentric într-un ritm de 1-5 cm pe an. La om, chisturile pot atinge un volum de mai mulți litri și pot conține sute de mii de protoscolecși. După ce a fost constituit, chistul hidatic poate urma trei căi evolutive: ruptură, infecție sau involuție spontană.

1) Ruperea chistului poate fi provocată de un traumatism. În acest caz, protoscolecșii, dacă ajung în intestinul gazdei definitive, se transformă în adulți (câinele consumă organe contaminate); sau, dacă rămân în organismul gazdei intermediare, se transformă în hidatidă secundară.

2) Infectarea se poate produce în urma afectării permeabilității selective a membranei, datorate modificărilor morfologice a peretelui chistului, făcând posibil transferul germenilor în interiorul chistului. Lichidul hidatic fiind un bun mediu de cultură, infectarea va avea drept rezultat transformarea acestuia într-un abces, în special în ficat și plămâni.

3) Involuția spontană. Cu trecerea timpului, datorită compresiunii exercitate de chist asupra țesuturilor învecinate, irigarea sanguină scade și compromise funcțiile nutritive, astfel cuticula se desprinde de adventice, ceea ce conduce la degenerarea membranei proligere, care se fragmentează, iar porțiunile exfoliate cad în interiorul chistului. Treptat, lichidul hidatic se poate transforma într-o substanță cazeoasă cu aspect gelatinos. Cavitatea hidatidei va fi înconjurată de o capsulă fibroasă, care se calcifică, formațiune bine tolerată de organism [13, 52, 147].

**Patogeneza echinococozii.** Patogeneza tulburărilor care apar în corpul în care se dezvoltă chistul se datorează la doi factori principali [14, 42, 68, 147].

- efectul toxico-alergic al metaboliților echinococului, care se acumulează în chist și pătrund în mod regulat în corpul gazdei. Fenomenele de intoxicație cresc odată cu augmentarea dimensiunii chistului echinococic și a fluxului de toxine, metaboliți și antigene de helminți în sânge;

- leziuni tisulare locale, care au loc în procesul de formare a chistului de echinococ.

Chistul hidatic generează compresia țesuturilor înconjurătoare cu o încălcare a trofismului lor, apar reacții inflamatorii locale, necroză, granulare; există o înlocuire a celulelor moarte cu țesut conjunctiv. Treptat, se dezvoltă o încălcare a funcției organului în care este localizat chistul.

Raportul dintre acești doi factori (toxico-alergic și mecanic) este determinat de numărul de formațiuni, de localizarea lor, dimensiunea, de durata parazitismului. Aflarea echinococului în organism este însoțită de producerea de anticorpi protectori, care pot pătrunde prin membranele helminților în cavitatea chistului. Uneori, acești anticorpi pot duce la moartea helminților, dar mai frecvent, se formează o imunitate parțială, prin faptul că mărirea vezicii continuă, dar formarea scolexelor încetinește. Cu toate acestea, helmintul, consumând, în procesul activității sale vitale, proteinele gazdei intermediare, le include, treptat, în structura țesuturilor sale (mimicrism imun), ceea ce duce la o încălcare a recunoașterii antigenelor helminților de către anticorpii formați. În plus, parazitul în curs de dezvoltare secretă substanțe imunosupresoare, care slăbesc răspunsul imun [5, 52, 202].

Deteriorarea parțială a integrității chistului echinococic drept consecință a traumei, atunci când se încearcă să se facă o puncție de diagnostic, poate duce la dispersia scolexelor în vezică și la dezvoltarea de noi formațiuni în diferite organe. Ruptura chistului poate fi însoțită de șoc anafilactic datorită unui aport masiv de proteine străine în corpul sensibilizat [4, 147].

**Tabloul clinic și simptomele echinococozii.** Perioada latentă - de la momentul infecției până la apariția primelor simptome clinice - poate varia foarte mult (de la câteva luni la decenii). Uneori, întregul proces este asimptomatic, iar echinococul, mai des, sub formă de calcifiere, poate fi o constatare accidentală în timpul intervenției chirurgicale sau un studiu instrumental, efectuat pentru alt motiv [14, 47, 54].

Clinica perioadei de manifestări precoce poate fi nespecifică, în timp ce predomină reacțiile toxice și alergice generale – slăbiciune, stare generală de rău, scăderea eficienței și a productivității, cefalee periodică, uneori fenomene dispeptice, febră și apariția erupțiilor urticariene cu prurit. Severitatea acestor manifestări poate fi foarte nesemnificativă (dacă, de exemplu, un singur chist este localizat în ochi) sau distinctă (cu chisturi multiple în ficat și plămâni) [4, 40, 52, 68].

Sensibilizarea organismului de către produsele metabolismului parazitar duce la apariția hipersensibilității de tip imediat și întârziat. O manifestare vie a unei reacții alergice de tip imediat sunt eozinofilia și urticaria ca urmare a scurgerii lichidului echinococic și, în cazuri mai severe (la eruperea chistului), șocul anafilactic. În etapele ulterioare ale bolii, în special în echinococoză multiplă, reacțiile imunopatologice joacă un rol important [14, 98, 126, 147].

Imaginea clinică a echinococozii se caracterizează prin polimorfismul simptomelor, determinat de localizare, dimensiune, de multiplicitatea invaziei, de creșterea rapidă a chistului.

O mare importanță au reactivitatea corpului bolnavului, vârsta acestuia, patologiile concomitente. Boala se dezvoltă încet și durează mult timp. La multe persoane infestate, primele semne ale bolii apar la câteva luni, chiar ani după infecție: de exemplu, atunci când se uită accidental în oglindă, o persoană observă un hipocondru drept bombat sau un chist este detectat în timpul unei examinări radiografice preventive [14, 54, 68, 147].

Echinococoză ficatului este mai frecventă. Cu echinococoză necomplicată a ficatului, un chist în creștere întinde capsula organului, provocând dureri surde, mai puțin frecvent - dureri paroxistice.

Conform clasificării, există trei etape în evoluția invaziei [42, 68, 147]:

*Prima etapă* - asimptomatică - de la momentul infecției până la manifestarea primelor semne clinice ale bolii.

*A doua etapă* este apariția simptomelor bolii: acuzele pacienților de slăbiciune, scăderea performanței fizice, deteriorarea apetitului, greață, vomă, uneori dereglări ale scaunului. Bolnavul prezintă senzații de presiune și greutate în hipocondrul drept, epigastru și, uneori, dureri acute, severe, surde; ficatul la palpare este mărit, ușor dureros. La localizarea superficială a chistului, se palpează formațiuni moale, elastică, iar în perioade tardive, de când sunt prezente calcificările, se percepe o densitate lemnoasă [68, 189 202, 212].

A treia etapă este stadiul modificărilor patologice pronunțate și complicațiile: dezvoltarea unui abces, o posibilă ruptură a unui chist cu febră cu frisoane, durere în jumătatea superioară a abdomenului. În hemoleucogramă - leucocitoză cu deviere la stânga - eozinofilia este posibilă.

**Recomandările în diagnosticul echinococozei.** Diagnosticul intravital al echinococozei larvare poate fi făcut imagistic prin fluoroscopie și radiografie prin care se evidențiază chisturile hidatice calcinate, dar nu sunt sensibile pentru chisturile necalcificate. Ecografia este o metodă neinvazivă, sensibilă și specifică pentru diagnosticul echinococozei chistice hepatice și pulmonare. Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară pot oferi informații detaliate despre locația, mărimea și caracteristicile chisturilor hidatice.

Din testele serologice, frecvent, se utilizează reacția de imunofluorescență indirectă (RIF). Testul ELISA este un alt test serologic, utilizat pentru diagnosticul echinococozei, iar Western blot este utilizat pentru a confirma diagnosticul de echinococoză și pentru a diferenția diferite specii de *Echinococcus granulosus*. Alte metode sunt testul alergic intradermic și puncția chistului hidatic sub control ecografic, fapt care permite aspirarea lichidului hidatic pentru examinare microscopică și teste serologice [4, 14, 52, 147].

Boala este, uneori, asimptomatică, echinococul mort, care a suferit calcifiere, este detectat prin examinare aleatorie. O persoană poate trăi toată viața cu un *Echinococcus granulosus* parazitând într-un anumit organ. Sunt descrise cazuri de vindecare spontană chiar și în prezența unui chist mare, care erupe în cavitatea deschisă (bronhii, vezica biliară), ceea ce duce la drenajul vezicii parazitare și la îndepărtarea conținutului acesteia. Dar mult mai des, deschiderea chistului chiar și în aceste cavități duce la diseminarea agentului patogen. Se crede că mai mult de 10% dintre pacienții cu echinococoză dau o astfel de diseminare [14, 54, 147].

Diagnosticul echinococozei se bazează pe istoricul clinic și epidemiologic, pe rezultatele studiilor instrumentale și pe reacțiile serologice.

De regulă, suspiciunea de echinococoză a ficatului apare atunci când se atestă prezența unei formațiuni asemănătoare tumorii, cu o creștere lentă în ficat, nedureroasă la palpare, iar în echinococoză pulmonară, contează prezența patologiei bronhopulmonare: tuse, hemoptizie periodică (cu excluderea patologiei tuberculoase) etc. Modificările hemogramei în echinococoză nu sunt foarte specifice; la unii bolnavi, se observă anemie moderată, eozinofilie, VSH accelerat. Aceste date stau la baza necesității unui examen instrumental și imunologic special [40, 68, 147].

Metodele instrumentale fac posibilă identificarea nu numai a prezenței unei formațiuni patologice, ci și a formei, a dimensiunii și a topografiei acesteia.

Metoda de cercetare radiologică este importantă în diagnosticul echinococozei pulmonare, dar nu este foarte informativă în echinococoză ficatului. Radiografic, un chist pulmonar echinococic este detectat sub forma unei forme rotunjite de opacitate, cu un contur clar. Uneori,

există o schimbare a formei opacității în timpul actului de respirație (simptomul lui Nemenov). În ultimii ani, examinarea cu ultrasunete (USG), ecografia pulmonară, metodele de cercetare a radioizotopilor, scanarea hepatică, tomografia computerizată cu raze X, care ajută la diferențierea leziunilor parazitare de procesul tumoral, au dobândit o importanță majoră în diagnosticul echinococozei [42, 54, 68, 200].

Laparoscopia cu scop de diagnostic în echinococoză, puncția diagnostică a chistului nu pot fi efectuate din cauza posibilității de diseminare a elementelor germinale.

Metodele instrumentale de diagnosticare sunt completate, cu succes, prin metode serologice. Gama de metode imunodiagnostice aplicate este largă. Vechea metodă - reacția alergică a lui Katsoni – nu se mai utilizează în țara noastră. Se utilizează Reacții serologice specifice pentru diagnosticul echinococozei:

Testul de inhibiție indirectă a hemaglutinării constă în detectarea anticorpilor anti-*Echinococcus granulosus* din serul pacientului, care se leagă de antigenele specifice *Echinococcus granulosus* imobilizate pe hematii (Sensibilitate: 88%, Specificitate: 98,6%); e folosit ca test de screening.

Testul de inhibiție indirectă reversibilă a hemaglutinării este similar cu testul de inhibiție indirectă a hemaglutinării, dar permite diferențierea anticorpilor IgG de IgM. Are specificitate: 79,26% și sensibilitate: 88,68%. Se utilizează pentru diagnosticul diferențial al infecțiilor acute și cronice cu *Echinococcus granulosus*.

ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) constă în detectarea anticorpilor anti-*Echinococcus granulosus* din serul pacientului prin reacția cu antigenele specifice *Echinococcus granulosus*, conjugate cu o enzimă. Specificitate: 78,52% și sensibilitate: 90,57%; e metodă de confirmare a diagnosticului de echinococoză.

Sandwich ELISA este utilizat pentru detectarea antigenelor specifice de *Echinococcus granulosus* în fecale ca diagnostic noninvaziv al echinococozei chistice hepatice și pulmonare.

Imunoblot constă în confirmarea specifică a anticorpilor anti-*Echinococcus granulosus* din serul pacientului. Acest test confirmă diagnosticul de echinococoză și diferențierea speciilor de *Echinococcus granulosus* (în funcție de tipul de imunoblot utilizat) [14, 42, 52, 98, 107].

## **1.1.2 Caracteristicile etiologice și epidemiologice ale toxocarozii**

### **Date generale despre *Toxocara canis***

Unul dintre cele mai răspândite nematode zoonotice ale animalelor, care îi afectează pe oameni, este *Toxocara canis*. *Toxocara* aparține clasei Nematoda, ordinului Ascaroidea, superfamiliei Ascaridoidea și cuprinde: *Toxocara canis* parazit intestinal și visceral al câinelui și

al altor canide; *Toxocara cati* – parazit intestinal, probabil și visceral, al pisicii și al altor felide; *Toxocara leonine* – parazit intestinal al câinelui și al pisicii; *Ascaris suum* (porcine); *Ascaris equorum* (cabaline); *Neoascaris vitulorum* (bovine). Ascarizii responsabili, cel mai frecvent, pentru cauzarea toxocarozei în gazda umană sunt *T. canis* și, într-o măsură mai mică, *T. cati*.

Viermii adulți *T. canis* sunt mai mici decât *Ascaris lumbricoides*. Masculul are 5-10 cm lungime și 2 mm lățime, iar femela - 18-20 cm lungime și 3 mm lățime [12, 19, 119, 155].

Ciclul evolutiv al genului toxocara la gazda naturală începe cu eliberarea ouălor în mediul extern, după care urmează două faze de dezvoltare: 1 – faza exogenă, ale cărei procese au loc pe sol și finalizează cu formarea ouălor infestante; 2– faza endogenă, care are loc în organismul gazdei și duce la formarea stadiului larvar, iar în gazda naturală – la maturitatea sexuală a *Toxocara spp.* Faza exogenă conduce la embrionarea oului, care necesită condiții speciale de mediu - o temperatură optimă (15-35°C), umiditate (80-95%), prezența oxigenului. În condiții favorabile, stadiul infestant se realizează în 10-15 zile [125, 159, 160].

Ciclul de viață, dezvoltarea parazitului în gazda naturală - animalul - este determinată de diferite mecanisme de transmitere. Astfel, infecția cu toxocara la câini are loc în mai multe moduri:

- direct;
- intrauterin;
- transmamar;
- prin gazde paratenice (rezervor).

Calea directă de infecție are loc prin înghițirea ouălor embrionate direct cu solul sau cu alimentele contaminate. În intestinul subțire al unui câine, larvele eclozează din ouă, migrează prin mucoasa intestinală și pătrund, prin vasele venoase, în sistemul venos portal, după care nimeresc în ficat, iar de acolo, în vena cavă inferioară, apoi în partea dreaptă a inimii, iar prin artera pulmonară - în rețeaua capilară a plămânilor, unde intră în lumenul alveolelor și al bronhiolilor. Din bronhiole, larvele intră în bronhii, apoi în trahee, faringe, de acolo, când sunt înghițite, în stomac și intestine. Aici, la 4-5 săptămâni după infecție, parazitul ajunge la pubertate. Această rută de migrație se realizează mai des la cățeei de până la cinci săptămâni de la naștere [37, 155, 162, 216].

O parte din larve, după ce au ajuns la plămâni, penetrează vena pulmonară, intră în cercul mare al circulației sângelui și, prin sistemul arterial, este introdus în diferite organe și țesuturi (mai ales în plămâni, ficat, rinichi, mușchi), unde sunt incapsulate rămânând așa perioade îndelungate, fără să ajungă la maturizare.

În timpul sarcinii acestor animale, larvele intră în circulația placentară și în organismul fetusului (ficat, plămâni). După naștere, larvele din pulmoni, pe calea tractului respirator, ajung în cavitatea bucală, prin deglutiție – în stomac, apoi în intestin, unde are loc maturizarea parazitului.

Astfel, infecția prenatal transplacentară este principala cale de transmitere a parazitozei printre câini.

Cățelele pot transmite larve cu lapte (transmamar) în timpul alăptării, mai ales dacă ele s-au infectat la sfârșitul gestației. Trecerea larvelor în lapte are loc timp de 4 săptămâni. Transmiterea paratonică are loc atunci când câinele mănâncă țesuturi ale viermilor de sol, ale șoarecilor, ale șobolanilor, precum și pui, porumbei, porci infectați cu ouă de toxocara și au larve stabilite în țesuturi. [42, 62, 155, 158].

În starea matură sexuală, larvele de *Toxocara canis* ating o lungime de 4-18 cm și parazitează în intestinul subțire al proprietarului final - câinele. La animale, larvele de toxocara efectuează o migrare completă odată cu realizarea formelor mature și eliberarea ouălor în mediul extern. Helmintul feminin plasează până la 200 de mii de ouă pe zi [63, 153, 158]. În sol, timp de 15-20 de zile, ouăle ajung la o stare invazivă, dar în condițiile apartamentului, se pot dezvolta și-vitalitatea lor se menține pe tot parcursul anului.

Omul, pentru *T.canis*, este o gazdă opțională; astfel, helmintul îl parazitează numai în stadiul larvar. Infecția începe cu ingestia ouălor embrionate de *T. canis*. Cei mai vulnerabili la infecția cu toxocara sunt copiii cu vârsta cuprinsă între un an și șase ani [12, 62, 155, 162]. Este posibil să se infecteze cu *T. canis* în timpul anului, dar vara și toamna se înregistrează cele mai mari rate de incidență, deoarece, în aceste momente ale anului, numărul de ouă parazite din sol și contactul cu acestea sunt maxime [43, 125, 157]. Principalul pericol pentru copiii care se joacă în cutia cu nisip sunt fecalele pisicilor și ale câinilor, care pot conține larve de toxocara, de feline sau de câine [19, 119, 162].

Parazitoza este mai frecventă în zonele rurale, la copiii sub 14 ani [2, 156, 160, 162]. Conform datelor literaturii moderne, prevalența toxocarozei în rândul populațiilor de copii (în special în regiunea de sud a Moldovei) este de 19,3% [9, 28, 162]. În Rusia, potrivit unor date, numărul copiilor infectați cu *Toxocara canis* a crescut de 6 ori de la 0,47 la 100.000 populație până la 2,3 [160], iar în SUA, Centrul pentru Controlul Bolilor înregistrează anual 700-1000 de cazuri de toxocaroză [13, 19]. Un studiu realizat în Țările de Jos a arătat că, în rândul copiilor cu astm bronșic, *Toxocara canis* a fost detectată cu o frecvență de 19,2% (în grupul de control - 9,9%) [65, 199]. Sondaje seroepidemiologice au relatat că prevalența în țările occidentale este de 2-5% în regiunile urbane și de 14-37% în cele rurale, iar în țările tropicale și cele în curs de dezvoltare, cifrele pot ajunge la valori de 50-80% [119, 161].

Ouăle de *Toxocara canis* sunt găsite, în mod semnificativ, pe teritoriile de odihnă și joacă. În parcurile din America de Nord, Europa, Asia, au fost găsite în 14,3-52,8% din probele de sol selectate pentru analiză. S-a stabilit că, în unele țări (SUA, Franța), proprietarii de câini sunt afectați de toxocaroză mai des decât cei care nu țin câini. În alte țări (Marea Britanie, Țările de

Jos), în primul rând, ca factor infectant, este solul [63, 119, 155]. Potrivit mai multor autori, gradul de contaminare a solului cu ouă de toxocara variază de la 14% în Transcarpatia la 92% în Japonia și nu depinde de nivelul de dezvoltare economică și socială a țării. În regiunea Europei, 2-5% dintre locuitorii din mediul urban și 14-37% din sate sunt seropozitivi pentru toxocaroză, iar în rândul locuitorilor americani, toxocaroză este înregistrată la 12% dintre copiii cu vârste cuprinse între 2 și 10 ani [154, 159, 162]. În Moldova, potrivit statisticilor oficiale, din 2010, incidența toxocaroză în rândul populației a crescut treptat de la 214 (0,49 la 100 mii noi) persoane, ajungând la 442 (0,97 la 100 de mii noi) în 2013, dar, din 2014, s-a înregistrat o scădere moderată a ratei de incidență la 403 (0,89 la 100 de mii noi) și la 393 (0,92 la 100 de mii noi) în 2015 [155].

În pofida prevalenței semnificative a toxocaroză în rândul copiilor, rămâne un nivel foarte scăzut de diagnostic al acestei patologii, deoarece toxocaroză nu are simptome specifice, apare sub „mască” diferită și, în unele cazuri, pe fundalul bolilor existente. În consecință, medicii și părinții nu au informații suficient de complete cu privire la acest parazit. Prognosticul pentru această boală este, în general, favorabil, dar cu leziuni severe ale organelor, decesul fiind posibil. [119, 155].

Într-un studiu efectuat în Republica Moldova, au fost examinați 50 de donatori de sânge și 49 de premilitari la prezența în sânge a anticorpilor anti *T. canis* Ig G prin testul ELISA. Vârsta participanților era de la 18 la 29 de ani. Din localități rurale, au fost 42 de subiecți, iar din localități urbane - 37. Rezultat pozitiv s-a constatat la 64+/- ,8% din donatorii de sânge și la 53+/-7,1% premilitari. Valorile titrelor serologice fiind diverse, titru major pozitiv era la 33% din participanți. În urma acestei examinări, s-a demonstrat un grad înalt de răspândire în populația practic sănătoasă [155].

Toxocaroză este o invazie destul de frecventă, înregistrată în multe țări. Prevalența invaziei în diferite regiuni este, probabil, necunoscută, deoarece toxocaroză nu este supusă înregistrării obligatorii. Indiscutabil, toxocaroză are o geografie largă a răspândirii, iar numărul pacienților este mult mai mare decât datele statisticilor oficiale.

**Caracteristicile expresiei clinice a invaziei cu *T. canis*.** Manifestările clinice ale toxocaroză sunt determinate de intensitatea invaziei, distribuția larvelor în organe și țesuturi, de frecvența reinvaziunii și de caracteristicile răspunsului imun uman [12, 63].

Patologia rezultă atunci când, după ingerarea ouălor infestante, are loc eclozarea larvelor în intestinul subțire, pătrunderea în vasele de sânge mezenterice și migrarea prin corp, invadând toate organele. Ficatul, plămânii și sistemul nervos central, inclusiv ochii, sunt sistemele de organe cel mai grav afectat. După săptămâni până la luni de migrație, larvele mor din cauza răspunsurilor marcate de hipersensibilitate de tip întârziat sau din cauza celei de tip imediat. Aceste răspunsuri inflamatorii se manifestă ca granuloame eozinoflice. Răspunsurile imediate de hipersensibilitate



la larvele moarte sau care mor în viscere, inclusiv în plămâni, ficat și creier, rezultă în forma *Larva migrans viscerală* [62, 125, 169].

Printre cele mai grave manifestări ale formei viscerale de toxocaroză, este sindromul pulmonar (observat la 65% dintre pacienți). Sindromul de afectare pulmonară se caracterizează printr-o varietate de diagnostice clinice - catar, bronșită, bronhopneumonie, afecțiuni astmatice [43, 138, 153]. Versiunea clasică e reprezentată prin sindromul Löffler: hiperleucocitoză (până la  $70 \times 10^9/l$ ), hipereozinofilie sanguină (până la 90%), tuse persistentă, infiltrate „volatile” în plămâni [62, 155, 162]. Sindromul pulmonar este foarte dificil a-l depăși la copiii mici. Pacienții prezintă tuse uscată, neproductivă, care se intensifică noaptea [12, 42, 125, 185]. La auscultarea plămânilor, respirația este șuierătoare, uscată - unică sau deasupra întregii suprafețe; uneori, se atestă focare de respirație șuierătoare și umede. Examinarea cu raze X determină infiltrate unice sau multiple „volatile”, pneumonie, desen pulmonar accentuat, uneori cu focare caracteristice, așa-numitul „simptom al unei furtuni de zăpadă”, modificări interstițiale, atelectazie [37, 153, 159].

O altă manifestare asociată cu toxocaroză este bronhospasmul asemănător astmului bronșic. În studiile seroepidemiologice, s-a constatat că anticorpii antigenilor *T.canis* sunt detectați la 1/4 dintre pacienții cu astm bronșic, ceea ce este semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase (8-9%) [62, 125, 153, 209]. S-a observat corelația dintre procesul parazitar acut, durata manifestărilor clinice ale astmului bronșic și clasele de imunoglobuline, de asemenea, ameliorarea simptomelor astmului bronșic sau a dispariției lor după iradicarea invaziei cu toxocara [138, 169, 210, 216]. La toți pacienții cu toxocaroză, a fost stabilită hiperreactivitatea bronșică la metacolină, dar numai la pacienții cu sindrom pulmonar este exprimată clinic și confirmată instrumental obstrucția bronșică, iar hiperreactivitatea bronșică persistă și după terminarea tratamentului antiparazitar. Acest fapt poziționează acești pacienți în grupul de risc în dezvoltarea astmului bronșic [37, 153, 209, 216].

În faza acută a formei neurologice de toxocaroză, pacienții suferă de dureri de cap, insomnie, unii au sindrom convulsiv de severitate variabilă. În cazurile severe de invazie, se pot dezvolta meningoencefalită, arahnoidită, mielită recurentă, pareză și paralizie, convulsii generalizate și focale, diverse tulburări psihice. Sunt descrise cazuri de determinare a larvelor de toxocara în lichidul cefalorahidian [63, 125, 153, 209].

O manifestare frecventă a toxocaroză este sindromul abdominal, care poate fi principalul sindrom al bolii. Pacienții dezvoltă dureri, crampe abdominale, care apar după consumul de alimente [12, 125, 155]. Pot fi prezente balonarea, greața, uneori vărsături, diaree, apetit redus și scăderea bruscă a greutateii corporale [12, 43, 125, 155, 161].

Un studiu obiectiv relevă structura anormală a suprafeței limbii, durerea la palpare fără localizare clară, o creștere a ficatului cu 2-4 cm, uneori se detectează hepatomegalie semnificativă.

Creșterea splinei este determinată la 20-40% dintre pacienți. În cazurile severe, se poate dezvolta hepatita însoțită de hepatosplenomegalie și creșterea nivelului de enzime hepatice, mai puțin frecvent - semne de coleastăză [12, 37, 125, 161, 176].

În aproape 70% din cazurile de toxocaroză viscerală, poate exista o creștere a ganglionilor limfatici periferici, chiar se observă limfadenopatia sistemică. Ganglionii limfatici sunt de dimensiuni mici, nedureroși și mobili [43, 87, 125, 158].

În cazul migrării larvelor la nivelul ochilor, provoacă forma *Larva migrans oculară*, care poate afecta retina, iar urmele larvare și granuloamele sunt, uneori, confundate cu retinoblastomul. Ca rezultat al acestei asemănări, în unele cazuri, a fost efectuată o enucleare inutilă. În multe cazuri, granulomul însuși a fost responsabil pentru pierderea vederii. Boala oculară tinde să apară mai frecvent în absența implicării sistemice. Pacienții cu această formă sunt, adesea, mai în vârstă decât pacienții cu toxocaroză viscerală, cu răspuns imun la infecție mai atenuat și cu titre ale anticorpilor anti-toxocara specifici, de obicei scăzuți [63, 138, 155, 209].

Semne clinice ale toxocarozii oculare la copii sunt strabismul, scăderea vederii, leucoree. Larvele pot fi identificate în zona oftalmică, de exemplu, în zona nervului optic sau a punctului macular. Aproape întotdeauna, toxocaroză afectează un singur ochi. În acest caz, de regulă, nu se determină mai mult de o larvă [162, 201, 216].

Forma cutanată de toxocaroză poate însoți alte manifestări clinice ale bolii sau poate fi singura manifestare a invaziei. În stadiul acut sau cronic al toxocarozii, se determină eritemul nodos, erupția cutanată mică-papulară, urticaria, formațiunile dureroase recurente sub piele în regiunea lombară și pe membre [37, 155, 119, 162].

**Tabelul 1. Valoarea diagnostică a semnelor clinice și de laborator în toxocaroză (conform L.T. Glickman, P.M. Schantz, 1979)**

<b> criterii</b>	<b> Punctaj</b>
Eozinofilie sanguină periferică	5
Leucocitoză	4
VSH crescut	4
Hipergammaglobulinemie	3
Hipoalbuminemie	3
Anemie	2
Febră recurentă	3,5
Sindromul pulmonar	3,5
Semne Rg pulmonare	2
Creșterea dimensiunii ficatului	4
Tulburări gastrointestinale	2
Tulburări neurologice	1,5
Leziuni cutanate	1
Limfadenopatie	1

În baza analizei numeroaselor observații ale pacienților, publicate în literatura mondială, se propune un tabel al valorilor de diagnostic ale indicatorilor clinici și de laborator pentru toxocaroză (conform L.T. Glickman, P.M. Schantz, 1979) (Tabelul 1.) [19, 63, 125, 155]. Diagnosticul de toxocaroză este considerat rezonabil, dacă reunirea de simptome și indicatori depășește 12 puncte. Pacienții care sumează mai mult de 12 puncte trebuie examinați prin metode serologice. Criteriile auxiliare, care indică probabilitatea de infectare cu toxocara, pot fi date epidemiologice: zona de trai, prezența unui câine acasă, a unei grădini, abilităților de a se spăla pe mâini înainte de masă, consumarea legumelor sau fructelor nespălate, etc. [12, 37, 125, 161].

#### **Aspecte imunologice ale efectului larvelor de *Toxocara canis* asupra organismului.**

Când o persoană ingerează ouăle infestante de toxocara, ele trec prin stomac în intestinul subțire, unde larvele eclozează și penetrează prin mucoasa intestinală în circulația sângelui, intră în ficat și, de acolo, în jumătatea dreaptă a inimii. Apoi, prin artera pulmonară, prin capilarele pulmonare și vena pulmonară, ajung în jumătatea stângă a inimii și, prin circulația mare, în diferite organe. Odată ajunse în capilarele înguste (0,02 mm), se blochează în parenchimul organelor (ficat, plămâni, pancreas, mușchi scheletici, creier, ochi și alte organe și țesuturi), unde se opresc [43, 62, 63, 158]. Ele nu cresc, nu se multiplică, dar pot să-și mențină viabilitatea pentru o lungă perioadă de timp – luni sau chiar ani. În același timp, nu este exclusă posibilitatea activării lor și a continuării migrației favorizate de slăbirea imunității organismului. Treptat, o parte din larve se încapsulează, iar altele pot muri [125, 155, 170, 210].

În timpul perioadei de migrație, larvele lezează vasele de sânge și țesuturile, provocând hemoragii, necroză, modificări inflamatorii [12, 43, 125].

Rolul principal în patogeneza toxocarozii este jucat de reacțiile imunologice și imunopatologice ale organismului ca răspuns la invazie. Reacțiile imunologice, depășind limitele unui răspuns imun adecvat, devin imunopatologice și determină formarea unui proces patologic [63, 155, 169, 209].

Patogeneza toxocarozii este determinată de interacțiunile complexe a membrilor sistemului „parazit - gazdă”. Rolul principal în dezvoltarea reacțiilor imunologice aparține sensibilizării organismului cu antigene excretoare și antigene somatice ale toxocarei [43, 169, 209, 210]. Larvele *T.canis* migrează mult în corpul uman și sunt cele mai imunogene dintre larvele altor helminți. Ca urmare a sensibilizării de către antigenele excretoare și somatice ale toxocarei, se dezvoltă reacții de hipersensibilitate de tip imediat și întârziat, care determină manifestările clinice ale bolii [138, 153, 209, 216]. În reacțiile alergice cu invazie prin toxocara, sunt implicate mastocitele, bazofilele, neutrofilele, dar eozinofilele joacă rolul principal. Proliferarea eozinofilelor este reglementată de T-limfocite cu participarea mediatorilor reacției inflamatorii, secretând limfocite sensibilizate, neutrofile, bazofile. Bazofilele tisulare la om se găsesc în

membranele mucoaselor, în piele, în plămâni. Numărul de bazofile tisulare depinde de nivelul de sensibilizare a organismului cu antigene. Bazofilele tisulare secretă substanțe biologice active (heparină, histamină), care împiedică la coagularea sângelui, dilată vasele de sânge și contribuie la migrarea spre focarul inflamației celulare. Împreună cu leucotrienele și alți mediatori, acestea provoacă principalele simptome ale alergiilor: hiperemie, urticarie, mâncărimi ale pielii, bronhospasm inerent toxocarozii [43, 62, 87, 160, 216].

Complexele imune, formate din antigeni și anticorpi, se pot lega de receptorii de pe suprafața eozinofilelor. Eozinofilele activate eliberează moleculele toxice din granulele lor, contribuind la distrugerea paraziților. Creșterea numărului de eozinofile este o caracteristică importantă a toxocarozii. Eozinofilia atinge apogeul în a 14-a zi după infecție și poate persista pentru o perioadă lungă de timp, luni sau chiar ani [7, 62, 125, 159, 216].

### **Mecanismele eozinofiliei.**

Stimularea de către citokine (IL-5, IL-3 și GM-CSF) stimulează producția și eliberarea eozinofilelor din măduva osoasă [7, 49, 169, 216]. Limfocitele sensibilizate se acumulează în jurul larvelor de toxocară, macrofage și alte celule implicate – se formează un granulom parazitar. Rolul principal în mecanismul imunității antiparazitare îl joacă eozinofilele, imunoglobulina E (nivelul său crește), bazofilele tisulare și macrofagele. Procesul de eliberare a aminelor active apare atunci când IgE este combinat cu determinanți ai celulelor antigenice, cu activarea complementului, cu agregarea plachetară sau activarea sistemului kininic, ceea ce duce la trombocitopenie în toxocaroză. Pe fondul acestui proces, polinuclearele dăunează vaselor mici de sânge. În același timp, se eliberează pirogeni endogeni, ceea ce determină o creștere a temperaturii corpului [62, 125, 157, 216].

Complexele imune se pot fixa pe receptori Fc de pe suprafața eozinofilelor. Această activare declanșează degranularea eozinofilelor și eliberarea de molecule toxice apte să distrugă parțial complexe imune. Eozinofilele eliberează, de asemenea, citokine care atrag alte eozinofile la locul leziunii, formând infiltrate eozinofilice. Distrugerea parțială a complexelor imune de către eozinofile poate ajuta la reducerea severității reacțiilor patologice în țesuturi. Eozinofilele pot contribui, de asemenea, la modularea răspunsului inflamator. Reacția complexelor imune poate provoca o varietate de simptome ca febră, urticarie, limfadenopatie generalizată [7, 16, 63, 138, 207].

Limfocitele sensibilizate joacă un rol important în răspunsul imun la *Toxocara canis*. Se acumulează în jurul larvelor migratoare, secretă citokine care atrag și activează alte celule imune, implicate în formarea granuloamelor datorită mecanismelor reacției alergice de tip imediat. Granuloamele sunt leziuni inflamatoare, formate din celule imune, inclusiv macrofage, eozinofile și celule gigante multinucleate. Ele se formează în jurul larvelor de *Toxocara canis* ca o modalitate

de a le izola și distruge și se pot forma în orice organ și țesut: ficat, plămâni, precum și în pancreas, miocard, ganglioni limfatici mezenterici, creier [43, 155, 138, 216].

Reacția alergică de tip întârziat se dezvoltă datorită efectului antigenelor asupra celulelor sensibilizate ale sistemului macrofag limfoid. Ele sunt predominant de natură proliferativă și se manifestă sub formă de infiltrate, eozinofilie tisulară, modificări fibroase, care pot apărea în multe organe și țesuturi ale corpului [12, 62, 82, 138].

Larva în corpul uman poate trăi până la 10 ani. Acest lucru pare să contrazică răspunsul imun distinct al gazdei. Larvele pot evita răspunsul imun al gazdei prin diverse strategii, inclusiv: eliberarea de molecule care le maschează de sistemul imun al gazdei; modularea răspunsului imun prin secretarea moleculelor care modulează răspunsul imun al gazdei, suprimând anumite componente ale acestuia; migrarea: larvele pot migra prin diferite țesuturi ale corpului, făcând mai dificilă localizarea și distrugerea lor de către sistemul imun [63, 125, 153, 161]. Factorul de influență al agentului patogen asupra sistemului imunitar al gazdei continuă să joace un rol semnificativ în faza cronică a invaziei. Una dintre cauzele importante ale leziunilor sistemice ale organelor este formarea de complexe imune, care activează mediatorul sau sistemul (complement, citokine etc.) [12, 43, 62, 157, 162]. Împreună cu stimularea răspunsului imun, helminții au un efect imunosupresor, care contribuie la supraviețuirea lor în organismul-gazdă. Starea de imunodeficiență în helmintiaze afectează negativ rezistența unei persoane la infecții bacteriene, virale și de altă natură, contribuie la cursul lor îndelungat, reduce eficacitatea vaccinărilor preventive [125, 138, 160, 216].

**Recomandări în stabilirea diagnosticului de toxocaroză.** Diagnosticul toxocarozii viscerale este destul de complicat din cauza variabilității simptomelor clinice. Cel mai caracteristic indicator de laborator este un conținut crescut de eozinofile în sângele periferic. Nivelul relativ de eozinofilie poate varia considerabil, uneori ajungând la 70-80% sau mai mult. Conținutul de leucocite crește (de la  $20 \times 10^9$  la  $80 \times 10^9$  pe 1 l) [43, 138, 170, 209]. Schimbarea celulelor implicate în răspunsul imun poate duce la reacție leucoido-eozinofilică [12, 43, 63, 125, 210]. Unii oameni de știință au observat o corelație directă între severitatea manifestărilor clinice ale invaziei parazitare și nivelul de eozinofilie și leucocitoză din sângele periferic. Această corelație sugerează că severitatea simptomelor poate fi asociată cu intensitatea răspunsului imun al organismului la invazia parazită [62, 125, 159, 216]. VSH accelerat, hipergammaglobulinemia, creșterea bilirubinei și hiperfermentemia pot fi caracteristici specifice de laborator. Interpretarea corectă a acestor modificări necesită corelarea cu alte manifestări clinice și investigații paraclinice [43, 138, 154, 210].

În stadiul cronic al bolii, semnele clinice și de laborator acute nu sunt detectate. Cel mai stabil semn de laborator rămâne hipereozinofilia sângelui periferic [43, 63, 158, 169]. Poate exista

așa-numita eozinofilie sanguină asimptomatică, atunci când nu există manifestări clinice de invazie, dar, împreună cu nivelul ridicat al eozinofilelor în sângele periferic, se detectează anticorpi la antigenele *T.canis*. În cazul cursului îndelungat al bolii, anemia se poate dezvolta [12, 43, 54, 151]. Nivelul proteinei serice totale este crescut din contul gammaglobulinelor. Există un titru IgE ridicat, al cărui nivel la unii pacienți depășește norma de 25-30 de ori [43, 62, 138, 216].

Metodele imunologice sunt importante pentru diagnosticul toxocarozii, în primul rând, reacțiile serologice – ELISA [7, 12, 63, 193]. Metodele moderne de imunotestare enzimatică permit determinarea conținutului de anticorpi la toxocara în ser și determină dinamica modificărilor sale. Studiile efectuate [13, 62, 138, 170, 216] au arătat că există o corelație între severitatea manifestărilor clinice, severitatea procesului și titrurile anticorpilor. O scădere a titrului de anticorpi specifici până la 1:800 și mai jos, în paralel cu nivelarea parametrilor clinici și de laborator, poate indica eficacitatea tratamentului [62, 138, 209, 216].

Analiza datelor din literatura de specialitate, privind particularitatea cursului invaziei toxocarei la om a demonstrat următoarele:

- prevalența infecției cu *T.canis* în diferite regiuni ale lumii este ridicată (deși datele diferă în funcție de starea economică a țării) și tinde să crească;
- pacienții infectați cu *T.canis* nu au semne clinice specifice ale bolii și poate apărea sub „masca” diferitor boli, ceea ce face diagnosticul dificil;
- astăzi, nu există o strategie unică pentru gestionarea bolnavilor cu leziuni ale organelor și sistemelor la invazia cu *T. canis* (există opinii diferite ale savanților cu privire la terapia etiotropă și patogenetică).

Deci studiul efectului invaziei cu *Toxocara canis* asupra corpului uman rămâne o problemă urgentă, în ciuda numărului tot mai mare de lucrări științifice; o serie de aspecte necesită studii și discuții suplimentare [43, 51, 138, 155, 199].

### **1.1.3 Caracteristicile etiologice și epidemiologice în giardioză**

**Date generale despre *Giardia lamblia*.** Giardioza este una dintre cele mai frecvente boli protozoare, cauzate de *Lambliia intestinalis* (*Giardia lamblia*). Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, 200 de milioane de oameni sunt infectați anual cu giardioză în lume, iar afectarea populației de copii a planetei cu giardiază în comparație cu un adult este de 5-6 ori mai mare și reprezintă 30 până la 80% din toate parazitozele detectate. Incidența în diferite țări variază de la 0,5 la 50% [26, 104, 117, 143, 173]. Giardioza este cea mai frecventă în țările cu climă caldă. Deci, în Africa, giardioza este detectată la 16% dintre copiii cu vârsta cuprinsă între 6-8 luni și la 73% - sub vârsta de 2 ani. Printre orașele europene, endemice pentru giardiază sunt Sankt Petersburg și Zurich [11, 26, 91, 117]. În Moldova, la vârsta de 1 până la 2 ani, giardioza este detectată în 34,5%,

la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 4 ani - în 70%. Incidența giardiozei în Moldova ajunge la 30-40 mii de cazuri pe an, sau 52,5 la 100 de mii de locuitori [13, 42, 68, 136, 188]. O situație epidemică nefavorabilă pentru giardiaza în ultimii ani s-a dezvoltat în regiunea de sud a Moldovei, unde numărul pacienților cu giardioză este de 102,4 la 100 de mii de persoane, proporția copiilor sub 14 ani fiind de 70%. În ultimii ani, s-a înregistrat o creștere constantă a acestui indicator [11, 91, 96, 177].

*Giardia lamblia* este un parazit protozoar, considerat cel mai frecvent parazit intestinal din lume, care infectează intestinul subțire al oamenilor și al animalelor. Este un parazit unicelular, care se transmite prin ingestia de chisturi contaminate din apă sau alimente. În corpul uman, giardia are două forme morfologice – vegetative și chistice [26, 42, 104, 143, 188]. Tipul vegetativ al parazitului este unul activ; are o formă de trofozoit cu o structură caracteristică a celor două nuclee, patru perechi de flagel și o ventuză ventrală. Forma vegetativă a giardiei se găsește, în mod special, în părțile superioare ale intestinului subțire, unde se hrănește și se reproduce.

Când intră în colon, giardia se transformă în chisturi. Forma chistică este cea inactivă a parazitului, eliminată din organism prin fecale. Are o formă ovală, rezistentă în mediul extern. În condiții umede, la umbră, chisturile își păstrează viabilitatea timp de până la 70-75 de zile, la soare - până la 9 zile, în apă rece - până la 2 luni. Giardia este rezistentă la acizi și alcalii, dar fierberea și înghețarea (-13 °C sau mai mult) duc la moartea lor [117, 136, 142, 189].

Mecanismul de transmitere a giardiei este fecal-oral. Factorii de transmitere sunt fecalele care conțin chisturi giardia și care ajung pe mâinile copiilor și ale personalului, obiecte de uz casnic, apă, alimente. Pentru ca infestația să devină posibilă, este nevoie de la 10 până la 100 de chisturi. Chisturile de *Giardia lamblia* pot supraviețui luni de zile în apă, făcând apa contaminată o sursă majoră de infecție. Focarele de giardioză, legate de apă, pot apărea în diverse contexte, inclusiv la consumul de apă potabilă contaminată, la înotul sau scăldatul în apă contaminată, la consumul de alimente spălate cu apă contaminată [26, 42, 136, 189].

*Giardia lamblia* se poate transmite și prin contactul direct cu fecale contaminate, de exemplu prin îngrijirea copiilor infectați, activități sexuale sau contactul cu animale infectate. Giardia se reproduce foarte repede și în cantități mari. O persoană poate aloca de la 900 de milioane la 18 miliarde de chisturi pe zi. Această cale de infectare este comună în instituțiile preșcolare [11, 54, 104, 288].

Efectul patologic al paraziților în organismul infestat este divers. Se disting următoarele manifestări în timpul invaziei cu giardia [26, 79, 91, 214]:

1. traumatizarea mecanică a mucoasei intestinale și a tractului biliar cu giardia cu dezvoltarea ulterioară a inflamației;

2. modificări ale biochimiei celulare în țesuturile zonelor afectate ale organelor digestive, perturbarea metabolismului proteinelor, carbohidraților, grăsimilor;
3. încălcarea biocenozei intestinale, inhibarea microflorei intestinale normale și slăbirea imunității locale a tractului digestiv;
4. reducerea producției de IgA secretor, epuizarea sistemului imunitar de apărare a membranelor mucoase;
5. formarea deficitului enzimatic secundar;
6. încălcarea proceselor de digestie și absorbție, dezvoltarea proceselor de malabsorbție;
7. dezvoltarea tulburărilor funcționale și valvulare (patologia refluxului);
8. dezvoltarea tulburărilor de evacuare motorie în sistemul biliar și intestine, formarea diskineziei persistente;
9. sensibilizarea organismului cu formarea ulterioară a reacțiilor alergice;
10. dezvoltarea intoxicației endogene;
11. dezvoltarea imunodeficienței secundare.

Nu există o singură clasificare a giardiei. Clasificările propuse sunt axate pe izolarea leziunilor organelor, iar baza pentru diagnostic și tratament este abordarea sindromică [13, 26, 104, 136, 173].

**După durata invaziei:** acută (până la 1 lună); subacută (de la 1 la 3 luni); cronică (mai mult de 3 luni).

**După frecvența invaziei:** primar identificat, repetat.

**Perioadele evolutive:** incubație, activitate.

**Manifestări clinice:** reconvașcență, cronicizare.

**După gradul de severitate:** ușor, mediu, grav.

**Prin predominanța în imaginea clinică:** boală de bază, boală concomitentă (inclusiv infecție mixtă).

**Prin manifestări clinice:**

#### A. *Forme tipice*

1. Varianta cu afectarea predominantă a sistemului digestiv:
  - 1.1. Forma intestinală - sub formă de duodenită și enterită – durere, dispepsie, reflux duodenogastric, indigestie funcțională, diaree, malabsorbție, sindrom de colon iritabil.
  - 1.2. Forma extraintestinală: cu disfuncții biliare (inclusiv de tip pancreatic) și leziuni organice ale sistemului hepatopancreatobiliar (colecistită, pancreatită).
2. Varianta cu afectarea predominantă a altor organe și sisteme: cu intoxicație-alergice și manifestări cutanate; cu sindrom astenoneurotic: tulburări astenovegetative; distonie neurocirculatorie (tip hipo- sau hipertonic); cu sindrom anemic.



3. Varianta mixtă.

*B. Forme atipice.*

1. Gazdă purtătoare Sănătos (tranzitoriu). Convalescență.
2. Cu manifestări clinice atenuate (giardiază subclinică).

**Prin natura evolutivă:** 1. Lin. 2. Ondulant: prin complicații (precoce și târzii) (urticarie, angioedem, tulburări oftalmice, artrită, miopatie hipokalemică). 3. Cu recidive. 4. Cu infecție mixtă [91, 104, 136, ].

**Caracteristicile expresiei clinice a invaziei *Giardia lamblia*.** Manifestările clinice ale giardiei sunt, în mare parte, nespecifice și au măștile diferitor boli infecțioase și neinfecțioase, ceea ce complică semnificativ diagnosticul, în special precoce; complică evoluția bolilor deja existente și contribuie la cronicitatea lor. Prin urmare, indicațiile pentru examinarea giardiei sunt [26, 42, 91, 104, 189:

- diaree de etiologie necunoscută;
- boli cronice ale tractului gastrointestinal;
- greață persistentă fără alte simptome clinice;
- disbioză intestinală;
- disfuncție neurocirculatorie în combinație cu tulburări gastrointestinale;
- hipotrofie, un decalaj în dezvoltarea fizică;
- dermatită, urticarie, eczeme, neurodermatită, rinosinuzită;
- boala pulmonară obstructivă cronică, astm bronșic;
- alergii de etiologie necunoscută, eozinofilie persistentă în sânge;
- stare subfebrilă prelungită de etiologie neclară;
- stări de imunodeficiență;
- contactul cu un pacient (purtător parazitar de giardioza).

Giardioza poate fi asimptomatică (25-28%), subclinică (49%) și cu manifestări clinice pronunțate (13-43%) [22, 39, 106, 139]. Giardioza afectează copiii de toate vârstele, inclusiv nou-născuții [48, 69, 220]. Cu toate acestea, copiii din primul an de viață suferă de giardioză extrem de rar, ceea ce se explică prin nivelul ridicat de Ig secretor, transmis cu laptele matern. Giardioza acută se caracterizează prin febră, vărsături, diaree, dureri pronunțate în regiunea epigastrică, balonare. Fără o examinare specială pentru giardioză, diagnosticul de „infecție intestinală acută de etiologie neclară” este, uneori, stabilit. Forma acută este cea mai frecventă la copiii cu vârsta sub trei ani. Giardioza cronică este însoțită de complexe majore de sindrom [13, 26, 104, 173, 189].

În imaginea clinică, se disting manifestări din tractul digestiv (diaree, dureri abdominale, vărsături, scăderea poftei de mâncare), hepatobiliare (disfuncție a tractului biliar), nevrotice (iritabilitate, oboseală, tulburări de somn, cefalee, amețeli), manifestări alergice

(alergomematoze), insuficiență trofologică (scădere în greutate, anemie) [26, 91, 117, 173]. În prezent, argumentul cu privire la posibilitatea ca, în giardioză, să se dezvolte colecistită nu este confirmat, deoarece bila concentrată nu are nutrienți și are un efect bactericid pronunțat. În acest sens, nu a fost dovedită posibilitatea unui efect dăunător direct al lamblia asupra tractului biliar și a ficatului. Manifestările hepatobiliare sunt cauzate de disfuncția vezicii biliare și a sfincterelor biliare, de coleastă [13, 54, 104, 173]. Dezvoltarea insuficienței pancreatice exocrine în giardioza a fost descrisă de o serie de cercetători. Este prezentată posibilitatea unei scăderi semnificative a producției de enzime proteo-, amid- și lipolitice ale pancreasului. În cazul giardiei, a fost stabilită deteriorarea membranei mucoase a stomacului și a duodenului: de la gastrită superficială la erozivă, duodenită, reflux duodenogastric [11, 26, 104, 188].

Din partea sistemului cardiovascular, sunt posibile dureri prelungite în regiunea epigastrică, aritmie extrasistolice (probabil de origine reflexă), hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială. Sunt posibile diverse manifestări ale giardiei din alte organe și sisteme - artralгии, mialгии, leziuni oculare etc [11, 26, 91, 189].

Până în prezent, nu există un consens cu privire la implicarea țesutului hepatic în procesul patologic în giardioza. Există controverse în rândul autorilor cu privire la impactul *Giardia lamblia* asupra sistemului biliar. Unii consideră că afecțiunea se limitează la tulburări funcționale (diskinezie), în timp ce alții susțin posibilitatea unor leziuni mai grave. *Giardia lamblia* poate provoca inflamația intestinului subțire, care ar cauza extinderea la canalele biliare. Chisturile *Giardia lamblia* pot bloca canalele biliare mici, perturbând fluxul bilei. Iar reacția imună la *Giardia lamblia* poate duce la inflamația și deteriorarea țesutului hepatic, se pot dezvolta zone de infiltrare inflamatorie cu formarea abceselor, poate declanșa colangita, modificări distructive inflamatorii în peretele vezicii biliare și ciroza hepatică [26, 117, 173].

Afectarea sistemului nervos se manifestă prin: tulburări de somn (insomnie, somn agitat, oboseală persistentă, dificultăți de adormire), manifestări cognitive (dificultăți de concentrare, memorie deficitară), iritabilitate, depresie, anxietate, neuropatie periferică (amoșeală, furnicături, slăbiciune musculară, dureri la nivelul membrelor [13, 130, 136].

Este bine cunoscut faptul că paraziții provoacă alergizare severă [26, 136, 189, 201]. Cele mai frecvente manifestări de sensibilizare sunt eozinofilia, prurit cutanat, diferite tipuri de erupții cutanate, bronhospasmul, formarea infiltratelor pulmonare. Indirect, influența paraziților asupra cursului bolilor alergice este confirmată în numeroase studii care indică faptul că deparazitarea duce la o scădere a hiperreactivității bronșice, la scăderea inflamației alergice și a manifestărilor clinice ale alergiilor [11, 42, 104, 173].

**Aspecte imunologice ale efectului *Giardia lamblia* asupra organismului.** Alergizarea organismului și suprimarea răspunsului imun sunt unele din caracteristicile giardiei. Dezvoltarea

imunodeficienței secundare sugerează o asociere între infecția cu *Giardia lamblia* și un risc crescut de infecții respiratorii acute, precum și o evoluție mai dificilă a lor. De asemenea, infecția poate provoca inflamație sistemică, în stare să afecteze și mucoasele respiratorii. Iar deficiențele de vitamine și minerale, cauzate de malabsorbție în giardioză, pot perturba funcția imună, astfel crescând riscul de infecții [11, 50, 104, 188].

Studiile au identificat o asociere între giardioză și o incidență crescută a proceselor inflamatorii în inelul limfofaringian, astfel încât această categorie de copii suferă frecvent de infecții virale respiratorii acute, boli cronice ale nasului și ale sinusurilor paranazale, otită medie acută și sunt mai predispuși la infecții respiratorii severe, cum ar fi pneumonia. Unii pacienți cu giardioză pot experimenta o creștere a vegetației adenoidiene și pot dezvolta adenoidită cronică. Conform literaturii de specialitate, apariția și cronicitatea rinosinuzitei sunt observate pe fundalul giardiei la 20,5% dintre pacienți, ceea ce se datorează formării imunodeficienței secundare (scăderea celulelor T-helper, T-supresoare). În acest grup de pacienți, se efectuează mai des adenotomia, amigdalotomia bilaterală. În cazul când copilul nu primește un tratament specific anti-giardioză, atunci recidivele (după tratamentul chirurgical) vegetațiilor adenoide sunt frecvente [26, 79, 142, 163].

Paraziții, inclusiv giardia, provoacă disbioză intestinală, inhibă microflora intestinală normală și slăbesc imunitatea locală a tractului digestiv. Coexistența florei saprofite a intestinului și giardia duc la disbioză, ca urmare a activării florei patogene condiționate și apar condiții favorabile pentru dezvoltarea microorganismelor patogene. Metoda de nutriție a paraziților provoacă hipovitaminoză și deficiență de minerale și oligoelemente. Pe fondul procesului inflamator în intestin, în special la copiii mici, se dezvoltă sindromul insuficienței secundare și al bolii celiace. La toți pacienții examinați cu giardiază, a fost detectată disbioza intestinală de severitate variabilă [26, 42, 82, 126, 173].

**Recomandările în stabilirea diagnosticului *Giardia lamblia*.** Diagnosticul giardiei intestinale a fost stabilit pe baza acuzelor, a anamnezei bolii, a datelor obiective de examinare și a datelor de laborator. Cea mai accesibilă metodă de diagnosticare a giardiei este un studiu coprologic, unde se depistează chisturile parazitare. Pentru a crește conținutul de informații al acestei metode, este necesar să se respecte o serie de reguli [11, 26, 104, 173, 189]:

- probele de scaun pentru giardioză trebuie livrate la laborator în termen de o oră de la recoltare;
- pentru prelevarea probelor, se utilizează fracțiuni lichide de fecale din ultima porțiune, din 5-7 locuri;
- utilizarea conservării timp de câteva zile a porțiunilor individuale de fecale lichide într-un vas de sticlă cu o soluție de formalină sau polivinilglicol de 10%;

- colorarea unui frotiu de fecale cu o soluție de Lugol sau fier tricrogen-toxină.

Diagnosticul serologic al giardiei se efectuează cu ajutorul imunotestului enzimatic. Anticorpilor specifici sunt detectați în sânge la 2-4 săptămâni după infecție, pot persista încă 4-6 luni după recuperarea de la giardiază.

Potrivit literaturii de specialitate, anticorpilor se găsesc la mai puțin de jumătate dintre copiii infectați cu giardia, ceea ce indică ineficiența mecanismului de protecție umorală. Dar, cel mai adesea, o creștere a nivelului de imunoglobuline IgM și IgG la antigenele lamblia coincide cu manifestările clinice ale bolii. Datele din literatura de specialitate și rezultatele studiilor demonstrează eficacitatea utilizării imunotestului enzimatic în diagnosticul giardiei [26, 42, 117, 136].

Astfel, problema diagnosticării și a tratamentului giardiei la copii necesită atenția deosebită a pediatrilor, a gastroenterologilor și alergologilor. Dificultatea diagnosticării giardiei se explică prin faptul că manifestările clinice ale giardiei sunt, în mare parte, nespecifice și au măști diferite de boli infecțioase și neinfecțioase, ceea ce complică semnificativ stabilirea diagnosticului, complică evoluția bolilor deja existente la copii și contribuie la cronicizarea lor. Detectarea de laborator a lamblia în fecale este limitată de frecvența excreției lor cu fecale și de modificările morfologiei paraziților în studiul fecalelor după câteva ore. Absența imunoglobulinelor specifice în serul sanguin la copiii cu giardiază poate indica ineficiența mecanismului de protecție umorală. Toate acestea necesită o mare observație, perseverență și răbdare din partea medicului. Toți copiii cu boli cronice ale tractului digestiv și exacerbări frecvente, cu disfuncție neurocirculatorie în combinație cu tulburări gastrointestinale, cu manifestări alergice, eozinofilie persistentă și stare subfebrilă prelungită de etiologie neclară trebuie examinați pentru giardiază [13, 26, 104, 110, 136].

## **1.2 Principalele mecanisme imunopatologice în artrita reactivă parazitară**

Paraziții rămân una dintre cele mai populare familii de agenți infecțioși de pe planetă, infectând mai mult de un miliard și jumătate de oameni. La om, infecția gravă poate duce la multe probleme serioase de sănătate și, uneori, chiar la moarte. Cu toate acestea, unii paraziți au patologie limitată sau chiar absentă la gazdă. De fapt, anumite studii sugerează că o infestare ușoară cu paraziți poate avea chiar efecte benefice pentru gazdă [42, 58, 110, 134].

Anumite specii de viermi paraziți pot supraviețui în intestinul uman timp îndelungat, chiar decenii. Pentru a realiza acest fapt impresionant, paraziții se impun, în mod eficient, prin imunomodulare multilaterală.

Paraziții pot modula răspunsul imun al gazdei prin stimularea eliberării de citokine specifice, în special interleukinele (IL) IL-4, IL-5, IL-10 și IL-13. Citokinele Th2 au următoarele efecte: IL-

4 stimulează proliferarea celulelor B și producția de imunoglobuline de tip E (IgE); IL-5 stimulează creșterea și diferențierea eozinofilelor; IL-10 suprimă răspunsul imun Th1 și promovează toleranța imună; IL-13 stimulează producția de mucus și promovează fibroza [6, 10, 32, 38, 105].

Paraziții stimulează eliberarea de IL-4, IL-5, IL-10 și IL-13, care promovează polarizarea Th2 și producerea de citokine Th2 specifice, care mediază răspunsul imun umoral și răspunsul inflamator de tip 2. (Figura 2), astfel, asemănându-se cu mecanismele imunopatologice din cadrul spondiloartritelor seronegative.

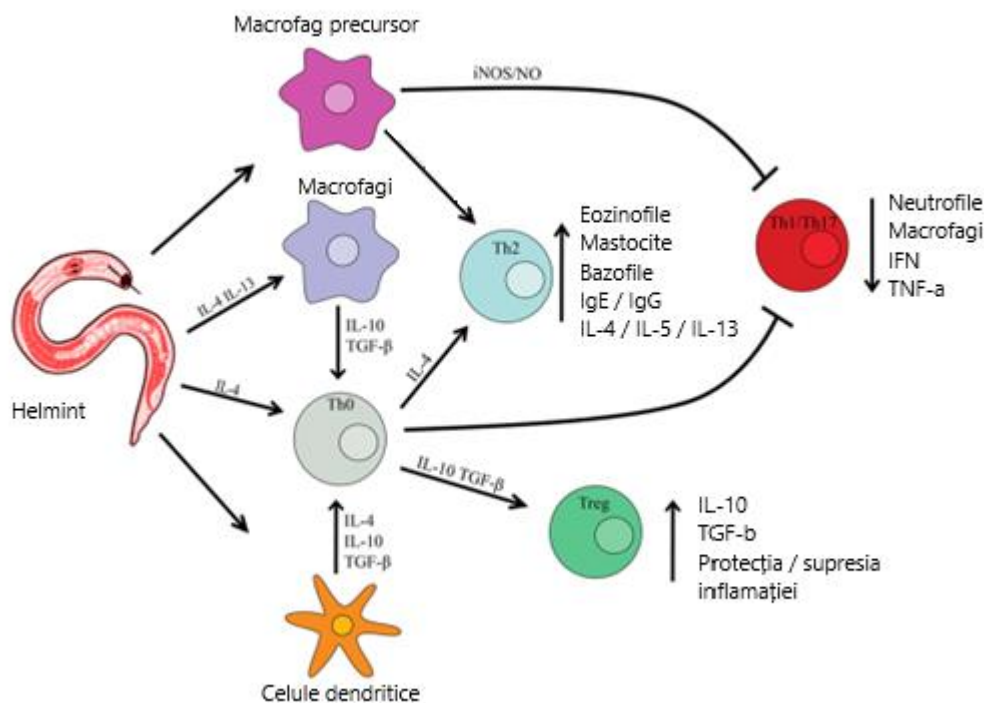


Figura 2. **Produsul parazitic excretor/secretor (ES) deține efect asupra celulelor imune** [44, 189].

**Notă:** Infecția cu paraziți determină sistemul imunitar-gazdă să se polarizeze într-un răspuns Th2 (prevenirea răspunsului imun Th1 sau Th17), caracterizat prin citokine Th2. ES poate provoca diferențierea macrofagelor față de fenotipul M2, rezultând într-un răspuns imun Th2. Produsele ES pot preveni, de asemenea, sinteza celulelor dendritice ale citokinelor proinflamatorii și pot promova producția de molecule imunoregulatorie, cum ar fi IL-10 și TGFβ. Un fenotip de celule T reglatoare (Treg) este, de asemenea, indus, promovând protecția/suprimarea inflamației produse de o boală autoimună, mediată prin Th1, dar nu și de paraziți. Celulele supresoare, derivate din mioide (macrofag precursor), funcționează ca imunoregulatorie, producând specii reactive de oxigen/azot, care inhibă funcția celulelor T.

Dezvoltarea celulelor T reglatoare (Treg) este, de asemenea, stimulată în timpul infecției cu paraziți, care sporește efectul de costimulator prin eliberarea citokinelor reglatoare IL-10 și TGF β (factorul de creștere transformator) [86, 135, 189, 195, 203]. În plus, citokinele specifice IL 4 induc activarea imunoglobulinei E (IgE) specifice paraziților și mobilizarea sistemelor imunitare înnăscute, inclusiv mastocite, eozinofile și bazofile. Într-adevăr, un studiu recent de

deparazitare a comunității la scară largă a arătat că helminții scad, în mod activ, reacția imună și modulează expresia punctului de control imun la persoanele infectate. Efectul intrinsec al viermilor parazitari de a denatura răspunsul imun de la Th1 la Th2/Treg a condus la ideea de a folosi viermi vii ca imunoterapie (terapie helmintică) sau, de preferință, de a căuta compuși în secrețiile de helminți, pentru a fi utilizați ca medicamente imunomodulatoare. Terapia helmintică în modele animale și studii umane a furnizat dovezi convingătoare că inocularea în doze mici poate trata o serie de boli autoimune, însă, în exces, a avut efect proinflamator [24, 46, 66, 85, 113].

Autoimunitatea este eșecul sistemului imunitar de a distinge agenții patogeni de autoantigene, ceea ce duce la deteriorarea țesutului sănătos. Astăzi, au fost identificate mai mult de 80 de boli autoimune, inclusiv boala inflamatorie intestinală (BII), scleroza multiplă (SM), artrita reumatoidă (AR) și diabetul de tip 1 (DZ1). În prezent, se estimează că bolile autoimune afectează aproape 10% din populația lumii și reprezintă o povară semnificativă pentru sistemele de sănătate [19, 38, 140, 209]. Majoritatea bolilor autoimune nu au tratament definitiv și nu se cunosc măsuri de prevenție. În mod derutant, timp de câteva decenii, lumea dezvoltată a cunoscut o incidență constantă în creșterea bolilor autoimune. Deși predispoziția genetică este cunoscută ca fiind un factor-cheie în susceptibilitatea la boală, creșterea bruscă a acestor boli pe o perioadă foarte scurtă de timp nu poate fi explicată doar prin genetică, ci, mai degrabă, indică variații ale mediului și/sau stilului de viață. Două teorii majore au fost prezentate pentru a explica această epidemiologie, inclusiv „ipoteza igienei” și „ipoteza vechilor prieteni” [56, 64, 93, 132, 208].

„Ipoteza igienei”, formulată în 1989, a propus că intensitățile mai mici ale infecțiilor în timpul copilăriei timpurii ar putea explica apariția astmului și a febrei de hipersensibilitate de mai târziu în viață [77, 94, 112, 187, 204]. Studiul a sugerat că scăderea numărului membrilor în familie, îmbunătățirea facilităților casnice și creșterea curățeniei personale au redus oportunitățile de infecții încrucișate în familiile tinere, ceea ce a dus la o expresie clinică mai răspândită a bolilor atopice. De-a lungul timpului, această teorie s-a extins pentru a include un catalog de boli inflamatorii cronice. Într-adevăr, migrația urbană, accesul sporit la apă curată și îmbunătățirea salubrității au redus expunerea la mulți agenți infecțioși, inclusiv paraziți. Mai multe studii epidemiologice au arătat o corelație inversă între expunerea microorganismelor și dezvoltarea autoimunității [67, 95, 115, 128, 171].

În mod concordant, „ipoteza vechilor prieteni” sugerează că diferite organisme, inclusiv paraziții și microbiota, au coevoluat mult timp cu gazdele lor mamifere și acționează ca inductori ai circuitelor imunoregulatorie. Această ipoteză are o rațiune solidă, având în vedere că agenții infecțioși, inclusiv paraziții, sunt cunoscuți ca fiind modulatori puternici ai funcției celulelor T și că dereglarea subseturilor de celule T (Th1 și Th17) sunt fundamentale în procesele de boli

autoimune, inclusiv SM, AR și psoriazis. De remarcat că a fost observată o asociere inversă între prevalența anumitor helminți și bolile autoimune [44, 144, 150, 178, 181].

Numeroase studii pe șoareci au arătat că severitatea bolii concomitente (de exemplu, colită, hiperreactivitate a căilor respiratorii și encefalită alergică experimentală) poate fi redusă prin infestare profilactică sau terapeutică prin helminți. Mecanismul de reducere a bolii a fost atribuit, într-o manieră specifică speciei și modelului, inhibării producției de citokine proinflamatoare Th1, cum ar fi IFN- $\gamma$  și IL-2, inducției citokinelor regulatorii (de exemplu, IL-10 și TGF $\beta$ ), producției de celule T reglatoare Foxp3+ și activității macrofagelor activate alternativ. Un număr mai mic de rapoarte au prezentat informația că infecția cu helminți poate agrava alte afecțiuni ale persoanei infestate [67, 87, 164, 220]. Până în prezent, suntem conștienți de doar cinci publicații care au evaluat efectul infestării cu helminți asupra inflamației articulare [34, 140, 152, 170, 175].

Printre primele rapoarte privind reducerea bolii artritice la rozătoarele infectate cu helminți a fost observația că șobolanii infectați cu nematodul *Syphacia obvelata* au avut mai puțin artrită indusă de CFA (CFA – *Freund's Complete adjuvant* – inductor al artritei), măsurată prin numărul de articulații implicate și prin gradul de tumefiere [10, 17, 33, 45, 86]. Identificarea helminților a fost făcută în urma observației că unii dintre șobolanii tratați cu CFA aveau o boală limitată - adică anchetatorii nu au infectat intenționat o cohortă de animale; mai degrabă, infecția a fost neintenționată.

Artrita spontană se dezvoltă la șoarecii *Murphy Roths Large* (LMR)/lpr. Infecția acestor șoareci cu oricare dintre nematodele *Heligmosomoides polygyrus* sau *Nippostrongylus brasiliensis* a dus la o incidență ușor redusă a artritei și la o reducere a hiperplaziei sinoviale. Alte caracteristici semnificative ale bolii artritice, inclusiv formarea pannusului, eroziunea cartilajului și distrugerea oaselor, nu au fost atenuate de infecția cu helminți [38, 99, 100, 174, 184]. În timp ce atestă potențialul infestării cu helminți, pentru a reduce severitatea bolii artritice, acest studiu nu a evidențiat niciun mecanism specific antiinflamator de acțiune.

Recent, s-a demonstrat că infecția cu trematodul *Schistosoma mansoni* a atenuat artrita indusă de Col II la șoareci [33, 113]. În acest studiu, șoarecii naivi sau cei infestați cu două săptămâni înainte cu *S. mansoni* au fost imunizați cu Col II. Animalele infestate au dezvoltat artrită mai puțin severă, după cum indică implicarea redusă a membrelor și tumefierea. În timp ce caracteristicile artritice tipice, cum ar fi hiperplazia sinovială, recrutarea de celule inflamatorii și distrugerea oaselor/cartilajelor au fost prezente la șoarecii imunizați cu Col II neinfestați, șoarecii infectați cu *S. mansoni* au fost protejați de artrită, fiind evaluați prin aceste măsuri [129, 211]. Studiile de bază au indicat că 4-5 perechi de *S. mansoni* au fost suficiente pentru a oferi un efect antiartritic. Până la 8 și 12 săptămâni după imunizare, nivelurile de IgG2a, implicate în patologia artritei induse de Col II, au fost reduse semnificativ la șoarecii infectați cu *S. mansoni*. Celulele T

splenice, stimulate policlonal de la șoarecii injectați cu Col II, au produs cantități substanțiale de  $\gamma$ IFN, IL-17A și TNF $\alpha$  și relativ puțin IL-4 și IL-10. Reversul este valabil pentru celulele T, preluate de la șoarecii tratați cu Col II+S. *mansoni*. În plus, PCR cantitativ a relevat suprareglarea de IL-1 $\beta$  și IL-6 și activatorul receptorului de factor nuclear ligand  $\kappa$ -B (RANKL) în labele de șoareci artrici Col II, care nu a fost observat la șoarecii infestați cu *S. mansoni*. Analiza IL-10 și TGF $\beta$  ARNm nu a evidențiat diferențe între grupuri și, într-o oarecare măsură, contraintuitiv, a existat o creștere subtilă a ARNm Foxp3 în labele de la șoareci imunizați, neobservată la șoarecii tratați cu Col II + *S. mansoni*. Împreună, aceste date demonstrează capacitatea unei infecții profilactice cu *S. mansoni* de a atenua severitatea bolii artritice, induse de colagen, care se poate datora suprimării sistemice a producției de citokine proinflamatorii și sintezei îmbunătățite a IL-10. Rezultate foarte similare au fost raportate de mai mulți savanți [32, 113, 129, 211], care au arătat inhibarea artritei induse de Col II la șoareci infectați șapte săptămâni, dar nu două săptămâni, anterior cu *Schistosoma japonicum*.

Cel mai recent, s-a constatat că infecția cu viermele de șobolan, *Hymenolepis diminuta* a atenuat semnificativ artrita indusă de CFA [115, 140, 174]. În acest model, CFA a fost injectat direct în genunchiul șoarecilor naivi Balb/c sau C57/Bl6. Un subset de animale a fost infectat cu 8 zile înainte cu *H. diminuta*, momentul în care este în curs de desfășurare expulzarea imunologică a helminților. Șoarecii tratați cu CFA au prezentat o creștere a diametrului genunchiului de 20-40%, creșterea fluxului sanguin sinovial, a activității mieloperoxidazei (MPO) (o măsură a infiltratului granulocitelor, de obicei neutrofile) și a sensibilității pentru durere - toate aceste semne și simptome de inflamație articulară au fost reduse la șoarecii parazitați [46, 140, 145]. În plus, infecția cu *H. diminuta* a fost la fel de eficientă ca tratamentul fie cu dexametazonă, fie cu indometacină sau alte AINS la inhibarea efectelor proartritice ale injecției intraarticulare de CFA. În plus, efectul antiartritic al infecției cu *H. diminuta* a fost absent la șoarecii lipsiți de celulele T și B sau de lanțul  $\alpha$  al receptorului IL-4, sugerând că răspunsul imun adaptiv activ împotriva parazitului a avut efectul spectator de a antagoniza efectele CFA. Tipic pentru răspunsul la infecția cu helminți, celulele splinei de la șoarecii infectați au produs semnificativ mai mult IL-4 și IL-10, atunci când au fost contestate cu celulele T-mitogen, concanavalină A, decât splenocitele de la șoareci tratați doar cu CFA sau ale celor naivi [38, 85, 100, 140].

O serie ulterioară de studii mecaniciste au folosit (1) un anticorp neutralizant *in vivo* împotriva șoarecilor IL-10 și (2) IL-10 KO și (3) transferul adoptiv al celulelor T CD4+ de la șoarecii de tip sălbatic, infestați cu *H. diminuta* sau IL-10 KO. Rezultatul acestor investigații susține concluzia următoare: componenta IL-10 a răspunsului la infecția cu *H. diminuta* este importantă pentru inhibarea inflamației articulare induse de CFA și celulele T CD4+ (care ar putea



fi o sursă de IL-10) de la șoarecii infestați pot transfera protecție împotriva efectelor proartrite ale injecției cu CFA [112, 140, 150, 151].

### **1.3 Particularitățile evoluției clinice a artritei reactive parazitare**

Majoritatea autorilor atestă că artrita reactivă parazitată se manifestă prin artralгии, prin hiperemia, tumefierea articulațiilor și prin dereglarea funcției acestora, inclusiv prin redoare matinală. Tabloul clinic întrunește semne caracteristice spondilartropatiei seronegative, care include mai mult artrita reactivă și artrita psoriazică. Dintre trăsăturile distinctive ale artritei reactive parazitare, întâlnite și în spondiloartropatii, 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 [8, 23, 53, 148, 153]. Artrita reactivă parazitată este mai caracteristică bărbaților, este obligativ seronegativă, deși unele studii mai recente au demonstrat posibilitatea existenței unui titru diagnostic nesemnificativ crescut al factorului reumatoid în cazul coexistenței sindromului hiperactivității B-limfocitare sau a parazitozei cronice îndelungate [1, 20, 48, 54, 93].

Artrita reactivă parazitată, de obicei, are o evoluție autolimitantă, cu rezoluția simptomelor în 3-12 luni, chiar și la pacienții cu forme acute. Totuși are o tendință de recurențe, în special cu procese inflamatorii gastrointestinale.

În 15% de cazuri, pacienții cu artrită reactivă parazitată dezvoltă artrite, entezite și spondilite destructive de durată. Într-un studiu efectuat recent [53, 71, 107, 135, 148], au fost analizați 7 factori ca fiind predictori ai formelor de termen lung în artritele reactive parazitare. Numărul pacienților cu artrită reactivă parazitată în acest studiu a fost mic, iar analiza unui subgrup veridic nu a fost posibilă. Implicarea articulației coxofemorale, VSH de peste 30mm/h, precum și lipsa răspunsului la tratament cu AINS indică, probabil, prezența unei forme grave sau cronicizarea procesului parazită [40, 51, 134].

Există unele particularități prin care artrita reactivă parazitată diferă de alte artropatii. Dactilita apare în peste 37% de cazuri, entezita și tendosinovita sunt la fel de caracteristice artritei, fiind prezente la majoritatea pacienților, deși nu întotdeauna sunt apreciate în cadrul examinării clinice. După datele literaturii de specialitate, rareori sunt determinate fibroza și anchiloza articulațiilor mici. Anchiloza precoce a articulațiilor interfalagiene proximale se poate manifesta doar în cadrul evoluțiilor severe ale bolii [18, 50, 134, 186].

Artrita reactivă parazitată este mai frecventă la rasa europoidă decât la cea africană și se întâlnește, în măsură egală, atât la bărbați, cât și la femei, majoritatea acestor pacienți cu artrită reactivă parazitată având vârste cuprinse între 10 și 40 de ani [13, 54, 80, 122].

Manifestările clinice apar la câteva săptămâni/luni sau chiar ani după o infestare parazitară. Boala poate debuta cu apariția unor manifestări generale: febra, inapetența, scăderea ponderală, apariția reacțiilor alergice polivalente. Dintre manifestările articulare, caracteristice pentru artrita reactivă parazitară la debut, este inflamația uneia sau a câtorva articulații după tipul oligoartritei asimetrice. Oligoartrita asimetrică este cea mai frecventă formă de artrită reactivă parazitară și se atestă la aproximativ 47% din pacienți [11, 18, 53, 193]. Această variantă clinică se prezintă prin implicarea asimetrică a articulațiilor mici și medii: anume în cadrul acestei forme, tendosinovita flexorilor redă aspectul de deget „în crenvurșt” și, de obicei, sunt afectate concomitent mai puțin de 4 articulații [81, 149, 153, 166].

Cele mai frecvente articulații afectate sunt genunchii, gleznele, degetele de la picior, pumnul. Articulația afectată este hiperemiată, cu hipertermie și dureroasă, ceea ce, după părerea mai multor savanți, creează mari dificultăți pentru diferențierea lor de artritele infecțioase sau de cele induse de microcristale, cum ar fi guta. Poate fi prezent fenomenul de entezită, care reprezintă formarea unor spiculi osoși la nivelul tendoanelor sau al inserțiilor musculare pe os. Afectarea falangelor mâinii și a degetelor de la picior determină aspectul degetelor „în crenvurșt” – fenomen cunoscut sub denumirea de dactilită, caracteristică artritei reactive [23, 48, 58, 134].

Persoanele cu artrită reactivă parazitară dezvoltă tendinite (inflamații ale tendoanelor), astfel apare durerea în tendonul lui Ahile/Achilles. Pot apărea pinteni calcanieni – excrescențe osoase în regiunea entezelor, ce cauzează durere cronică.

Aproximativ jumătate dintre bolnavi prezintă dureri de spate și în fese. Afectarea axială (înrolarea în procesul inflamator al articulațiilor coloanei vertebrale și/sau sacroiliace) se caracterizează prin sacroileită (deseori unilaterală sau asimetrică), care poate prevala expresiv în manifestarea clinică, inclusiv afectarea coloanei vertebrale. Tabloul clinic corespunde criteriilor spondilitei seronegative. Spondilita se poate manifesta doar clinic și fără semne radiologice de sacroileită sau se poate afișa radiologic, dar fără redoarea matinală a coloanei vertebrale inferioare. De aceea nu se poate urmări o corelație între semnele clinice și radiologice ale sacroileitei. Vertebrele sunt afectate asimetric și extrem de rar. La examenul rentghenologic, pot fi depistate sindesmofite asimetrice fără implicarea marginilor, osificare pe traiectul longitudinal al vertebrelor și, mai puțin caracteristic, anchiloză vertebrală, însoțită de calcificarea discului [1, 50, 84, 130, 148].

O altă formă clinică particulară a artritei parazitare este poliartrita cu reprezentare simetrică asemănătoare, conform multor criterii, aspectului artritei reumatoide, însă evoluează cu sacroileită (o caracteristică specifică acestei forme clinice). Circa 22-29% din pacienții care suferă de artrită reactivă parazitară prezintă o poliartrită simetrică. Afectarea articulațiilor denotă o afinitate pentru articulațiile radiocubitocarpiene, interfalangiene proximale și distale, cu o tendință

ne semnificativă spre anchiloză și deformarea mâinii, fiind totuși mai puțin extensivă și mai puțin deformantă decât artrita reumatoidă sau artrita psoriazică [11, 18, 146, 212].

După datele unor autori, la 27-39% din pacienții cu artrită reactivă parazitară, se înregistrează afectarea oculară prin uveită anterioară, irită, iridociclită, care pot avea un caracter recidivant [81, 122, 149].

Sistemul renal este cel mai des implicat în procesul inflamator sistemic din artrita reactivă parazitară și, după datele literaturii, constituie 17-22% de cazuri [42, 111]. Conform unor autori, această predilecție a afectării se datorează hipergamaglobulinemiei și, îndeosebi, nivelului crescut al imunoglobulinei A serice cu dezvoltarea nefropatiei prin imunoglobulina A [27, 83, 92, 123]. Concomitent, sindromul edematos, hipertensiunea secundară renală, anemia feriprivă sau foliodeficitară secundară, cât și boala cronică renală se dezvoltă în stadiile avansate ale bolii. Frecvent, ca factor etiologic al afectării renale, poate deveni administrarea îndelungată a preparatelor analgezice și antiinflamatoare nesteroidiene, care, clinic, se manifestă printr-un sindrom urinar cu proteinurie neselectivă și microhematurie tranzitorie [120, 129, 185, 194, 214].

Urmărirea bolnavilor pe termen lung sugerează că unele simptome articulare pot persista la 30 până la 60% din pacienții cu artrită din parazitoze. Recurențele sindromului acut sunt frecvente, peste 25% din pacienți fiind inapți de muncă sau sunt obligați să-și schimbe ocupația datorită persistenței simptomelor articulare. Durerea cronică de călcâi constituie, adesea, un simptom supărător. Nu este cunoscut cum evoluează prognosticul în funcție de agentul parazitar declanșator [18, 48, 51, 134, 149].

Însă, în pofida cunoașterii tabloului clinic ale artritei reactive parazitare, până în prezent, nu există un set unanim acceptat de criterii diagnostice pentru această nozologie, ceea ce face dificilă emiterea diagnosticului și ultimul prevede examinarea multiaspectuală a pacientului.

#### **1.4 Criteriile de diagnostic al artritei reactive parazitare**

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. Extragerea și analiza lichidului articular poate fi utilă pentru negarea artritelor de ordin septic sau a artritelor microcristaline [35, 70, 71, 79, 88, 190].

Este importantă diferențierea artritei reactive parazitare de suferința gonococică diseminată. Artrita gonococică și tenosinovita inflamatorie activă din ea, de obicei, implică, în mod egal, atât extremitățile superioare, cât și cele inferioare, în timp ce, în artrita reactivă parazitată simptomele predomină preponderent la nivelul extremităților inferioare. Durerea dorsală este frecventă în artrită reactivă parazitată, însă nu se regăsește în artrita gonococică, în timp ce afectările cutanate și oculare, caracteristice bolii gonococice diseminate, nu se depistează în artrită reactivă parazitată. O cultură gonococică pozitivă nu neagă diagnosticul de artrită reactivă parazitată. Totuși culturile pozitive pentru gonococ din sânge, leziunile tegumentare sau sinoviale impun diagnosticul de patologie gonococică diseminată. Uneori, singura posibilitate de a diferenția cele două afecțiuni o reprezintă răspunsul la antibioticoterapie [64, 103, 132, 180, 192].

Artrită reactivă parazitată deține multe date în comun cu artropatia psoriazică periferică și cu artrita reactivă, incluzând asimetria artritelor, tendința pentru dactilită, asocierea cu uveită și cu leziuni tegumentare similare histologic. Artrita reactivă parazitată prezintă însă un debut gradat, afectează, de obicei, extremitățile inferioare și este mai puțin asociată cu periartrita. Artrita reactivă parazitată nu se asociază cu ulceratii bucale, uretrită, dar are o multitudine de simptome intestinale. Deși artrita reactivă parazitată prezintă unele modificări radiologice distincte - hiperostoză, care nu se întâlnesc în artrită reactivă, acestea se evidențiază doar târziu în evoluția bolii și sunt de mic ajutor pentru diagnostic. Datele literaturii anunță că artrita reactivă parazitată nu se asociază cu HLA-B27. Uneori pacienții, de obicei HLA-B27 pozitivi (1-2%), urmăriți pentru manifestări interpretate ca episoade tipice de artrită reactivă parazitată, dezvoltă, ulterior, artrita seronegativă tipică și persistentă, astfel încât cele două identități sunt greu de distins [29, 75, 133, 177, 180, 183].

Este importantă și studierea datelor de laborator, care, conform datelor literaturii de specialitate, pot prezenta următoarele relevanțe [25, 39, 43, 72, 91, 98, 163]:

- 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, concomitent, o anemie normocromă cu normocitoză, leucocitoză și trombocitoză ușoară în faza acută. Analiza urinei poate releva o piurie aseptică.
- Markerii imunologici: Ig E total, ELISA - antigen la *Giardia lamblia* în masele fecale, anti-*Giardia lamblia* IgM, IgG, IgA, ELISA – Ac IgG la *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus granulosus* anticorpi, ELISA – Ac IgG la *Toxocara canis*, *Toxocara canis* anticorpi și la alte parazitoze.
- Analiza lichidului sinovial arată o leucocitoză accentuată, de obicei, însoțită de creșterea semnificativă a celulelor polimorfonucleare. Rezultatele colorației Gram și însămânțările

sunt negative, dar necesare pentru excluderea artritei septice. Antigenele și elementele microbiene sunt identificate în lichidul articular prin tehnici de laborator moderne.

- Însămânțarea din gât, scaun și căile urogenitale este necesară pentru izolarea agentului patogen. Mai pot fi folosite și tehnici serologice pentru detectarea speciilor chlamidiene, inclusiv prin reacția de polimerizare în lanț.

- Examen coproparazitologic complex.
- Coprocitograma.
- Factorul reumatoid, anticorpii anti-CCP și anticorpii antinucleari sunt negativi.

De valoare diagnostică aparte, sunt datele examenului radiologic, care, în opinia specialiștilor pot deveni decisive în planul diagnosticului diferențial [73, 78, 141, 196, 179, 205]. Evidențierile radiologice în artrită reactivă parazitară includ:

- În faza precoce a maladiei, radiografic, nu se determină careva modificări.
- În fazele avansate sau în artrită reactivă parazitară cronică, se disting:
  - reacția periostului cu proliferare în locurile de inserție a tendoanelor;
  - entezite plantare expansive – sunt semnul caracteristic artritelor nespecifice, inclusiv reactive parazitare;
  - eroziuni marginale ale articulațiilor mâinilor și ale picioarelor, care proliferază spre oasele adiacente;
  - radiografia coloanei vertebrale și a articulațiilor sacroiliace pot evidenția sacroileită și sindesmofitoză. Sacroileita se întâlnește în mai puțin de 10% cazuri, dar se dezvoltă la jumătate din pacienții cu forma cronică a parazitozelor;
  - sindesmofitele sunt, de obicei, asimetrice, iar localizarea lor specifică este regiunea toraco-lombară;
  - anchiloza vertebrală severă se întâlnește la mai puțin de 5% cazuri.

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 – serologia pozitivă pentru infestările parazitare.

Artrita reactivă parazitară este asociată cu infestarea corpului pacientului prin unele specii parazitare de viermi și microorganisme protozoare. S-a stabilit că artrita reactivă parazitară poate fi cauzată de aproape orice varietate a acestor patogeni. În majoritatea situațiilor, ele însoțesc astfel de boli parazitare precum echinococoza, taeniasisul, schistosomiasisul, filariatoza, dracunculiasis etc., dar având expresii extrem de variate și nespecifice, totuși apropiate spondiloartritelor seronegative [13, 47, 54, 122].

La examinarea acestor pacienți, toate artritele parazitare au o clinică tipică a unui proces inflamator acut. Articulația devine tumefiată, circumferința sa crește, durerea este observată în timpul mișcării, ca urmare a perturbării volumului lor. În plus, se determină semnele bolii în sine, specifice fiecărui tip individual de parazitoze.

Atunci când examinează un pacient cu artrită reactivă parazită, medicul are, pe de o parte, o clinică de artrită de origine necunoscută și, pe de altă parte, semne ale unei boli parazitare. Principala problemă este de a compara aceste două tipuri de simptome și de a face diagnosticul corect.

În primul rând, pentru un diagnostic competent, cea mai simplă tehnică este importantă - un test general de sânge. Artrita reactivă parazită este însoțită de identificarea unui tip special de leucocite responsabile de reacții alergice - eozinofile. Testul de sânge imunologic vă permite să identificați prezența anticorpilor caracteristici, direcționați direct împotriva acestui agent patogen.

Ele sunt, de asemenea, detectate în lichidul articular - un criteriu important, pe baza căruia artrita reactivă parazită poate fi diagnosticată. Atunci când se analizează fecalele, ouăle din tipurile corespunzătoare de paraziți sunt, de asemenea, detectate în acesta.

Afectarea aparatului musculoscheletal 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 musculoscheletale 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, cel mai des întâlnite parazitoze, la care s-au observat și alterări ale sistemului musculoscheletal, sunt infecțiile provocate de *Echinococcus granulosus* (Indicele mediu al morbidității pe republică, în ultimul deceniu, constituie 4,3%). [71, 80, 164], *Giardia lamblia* (4,86% ) [28, 116], *Toxocara canis* (24,6%) [62, 154].

Deși în literatura de specialitate sunt descrise o multitudine de cazuri clinice ale afectării aparatului locomotor în infecțiile parazitare, lipsesc cercetările sistematice: ele ar oferi rezumate demne de valorificare atât pe plan național, cât și internațional pentru elaborarea tacticilor de management precoce în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor musculoscheletale în parazitoze.

## 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, definitivat 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 *Echinococcus granulosus*, al doilea (31 bolnavi) – din pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și cel de al treilea (33 pacienți) a inclus bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundalul infestării cu *Giardia lamblia* (Figura 3).

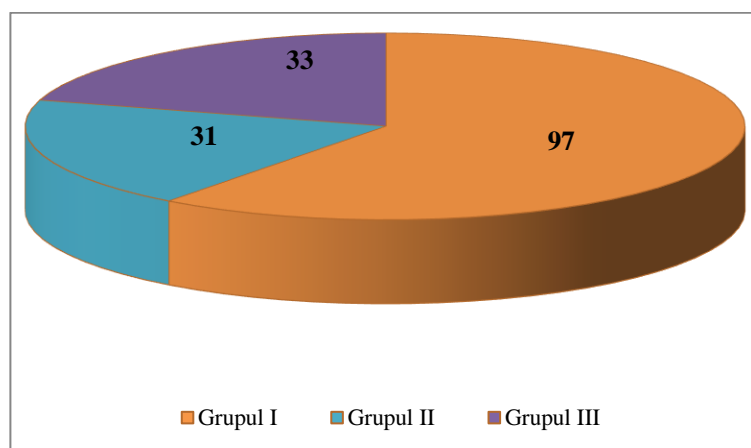


Figura 3. Repartiția pacienților după grupele (loturile) de studiu

Pacienții din grupurile studiate au fost evaluați clinico-paraclinic minuțios, conform unui program de examinare amplă, prezentată și descrisă în design-ul studiului (Figura 4), care să cuantifice nivelul de prezentare și progresie clinico-paraclinică a artritei reactive parazitare.

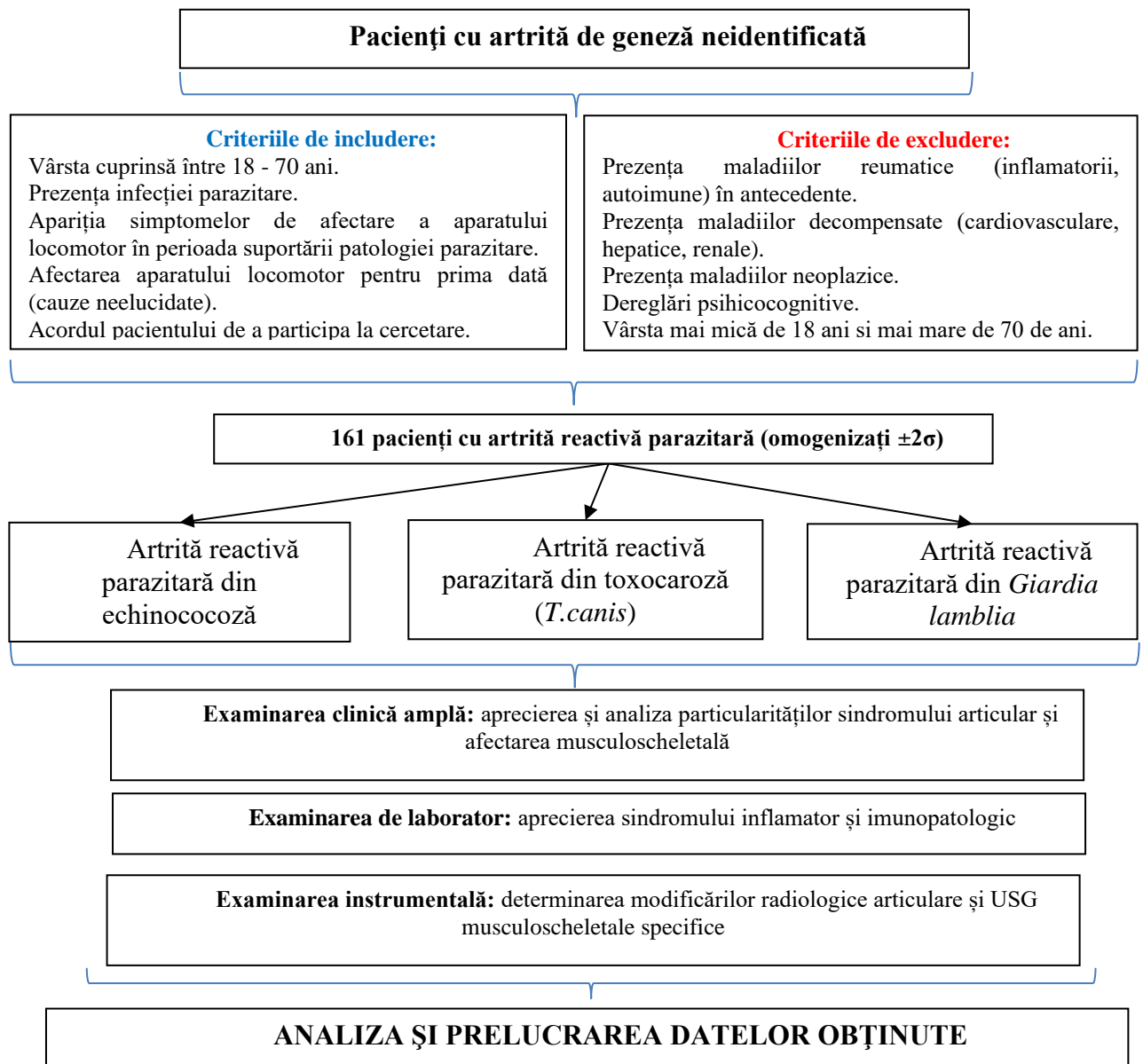


Figura 4. Design-ul studiului

*Criteriile de includere în studiu:*

1. Vârsta cuprinsă între 18 - 70 ani.
2. Prezența infecției parazitare.
3. Apariția simptomelor de afectare a aparatului locomotor în perioada suportării patologiei parazitare.
4. Afectarea aparatului locomotor pentru prima dată (cauze neelucidate).
5. Acordul pacientului de a participa la cercetare.

*Criteriile de excludere:*

1. Prezența maladiilor reumatice (inflamatorii, autoimune) în antecedente.
2. Prezența maladiilor decompensate (cardiovasculare, hepatice, renale).
3. Prezența maladiilor neoplazice.



4. Dereglări psihocognitive.
5. Vârsta mai mică de 18 ani și mai mare de 70 de ani.

Formularea diagnosticului de artrită reactivă parazitară 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 de laborator a invaziei parazitare specifice și existența corelării cu sindromul articular.

## 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);

$n=0.03 \times 0.97 (1.96/0.05)^2=43.79$ , 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 parazitară.

Datele obținute în urma investigațiilor de program au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă [121, 137, 168, 177], utilizând softul STATISTICA StatSoft 9.0 pentru Windows.

Astfel, lotul general trebuie să constituie 74 de pacienți cu artrită reactivă parazitară, luând în considerație incidența și prevalența foarte mică a acestei forme particulare de artrită. Pe parcursul studiului, noi am reușit să acumulăm un lot semnificativ mai mare de pacienți – 161 de persoane, ceea ce ne-a permis să elongăm grupurile conform formelor particulare a artritei reactive parazitare, bazate pe factorul etiologic, adică în conformitate cu agentul de infestare. Repartizarea în subgrupuri a fost aleatorie, conform agentului – astfel, am obținut trei grupuri separate: 97 / 31 și 33 pacienți. Un calcul adecvat al numărului necesar de eșantion pentru factori separați, cum ar fi artrita reactivă parazitară din echinococoasă, toxocară sau giardioasă, nu este posibil din lipsa datelor de incidență și prevalență – ele fiind considerate artropatii rare. Pentru analiza intergrup, am utilizat metodologia aplicată pentru eșantioane mici (pentru grupurile cu 31 și 33 pacienți).

Astfel, spre deosebire de teoria distribuției normale, teoria distribuției  $t$  pentru eșantioane mici nu necesită cunoștințe prealabile sau estimări exacte ale valorii așteptate și ale varianței populației; nici nu necesită ipoteze despre parametri. În distribuția  $t$ , una dintre abaterile de la media eșantionului este întotdeauna fixă, deoarece suma tuturor acestor abateri trebuie să fie zero.

Nu există un răspuns definitiv la întrebarea cât de mare ar trebui să fie dimensiunea eșantionului, pentru a fi considerată mică. Cu toate acestea, limita condițională dintre un eșantion mic și un eșantion mare este considerată a fi  $df = 30$ . Baza pentru această decizie oarecum arbitrară este rezultatul comparării distribuției  $t$  (pentru eșantioane mici) cu distribuția normală ( $z$ ). Discrepanța dintre valorile lui  $t$  și  $z$  tinde să fie invers proporțional ( $df$ ). De fapt,  $t$  începe să se apropie de  $z$  cu mult înainte de cazul-limită, în care  $t = z$ . O simplă examinare vizuală a valorilor tabelului lui  $t$  arată că această aproximare devine destul de rapidă, începând de la  $df = 30$  și mai mult. Valorile comparative  $t$  (la  $df=30$ ) și  $z$  sunt, respectiv: 2,04 și 1,96 pentru  $p=0,05$ ; 2,75 și 2,58 pentru  $p=0,01$ ; 3,65 și 3,29 pentru  $p=0,001$ . Însă, în pofida acestor date, noi, în mod intenționat, am considerat loturile 2 și 3 ca grupuri cu eșantioane mici.

Normalitatea distribuției a fost evaluată folosind testul Kolmogorov-Smirnov prin corecția Lilliefors, iar testul Shapiro-Wilk a fost utilizat pentru probe mici. Măsurile cantitative în distribuția gaussiană au fost descrise folosind valorile mediei aritmetice ( $M$ ) și deviațiile lor standard ( $SD$ ); în absența unei distribuții normale a probei, s-au utilizat mediana ( $Me$ ) și intervalul intercuartilic (percentilele 25 și 75,  $Q1-Q3$ ). Caracteristicile calitative au fost descrise folosind procente și erori standard ale fracțiilor [70, 74, 198].

Pentru a verifica egalitatea valorilor medii în cele două probe (în prezența unei distribuții gaussiene), a fost utilizat testul  $t$  al elevului. Dacă cele două grupuri independente nu au avut o distribuție normală, comparația cantitativă s-a bazat pe testul Mann-Whitney U.

Pentru a testa ipotezele privind egalitatea valorilor medii a trei sau mai multe grupuri, a fost utilizată analiza varianței (ANOVA, Analiza varianței). Pentru a determina semnificația statistică a diferențelor dintre caracteristicile cantitative a trei sau mai multe grupuri independente în absența unei distribuții normale a indicatorilor, a fost utilizat testul K nonparametric Kruskal-Wallis H [182, 204].

Pentru a evita eroarea de tip 1, atunci când s-au efectuat comparații multiple, a fost utilizată metoda Holm-Bonferroni [90, 199, 213].

Analiza diferențelor de frecvență în cele două grupuri independente a fost efectuată prin calcularea testului de transformare unghiulară Fisher și a testului Pearson  $\chi^2$  prin corecție Yates [31, 69, 88].

Coeficientul de corelație al lui Pearson a fost utilizat pentru a studia relația dintre măsurile eșantionului și distribuția normală. În absența unei distribuții normale a variabilelor, a fost utilizat coeficientul de corelație al lui Spearman.

### 2.3 Afectarea capacității funcționale

Afectarea capacității funcționale a articulațiilor pacienților cu artrită reactivă parazitară s-a determinat prin gradația elaborată de Steinbrocker O. (1949):

CF I:	Funcție articulară adecvată, care nu afectează abilitățile profesionale;
CF II:	Funcție articulară normală, durere și redoare matinală tranzitorie la nivelul uneia sau al mai multor articulații;
CF III:	Mobilitate articulară compromisă, care încadrează doar o mică parte dintre ocupațiile casnice și autoservirea;
CF IV:	Infirmitate importantă: bolnavul este imobilizat la pat sau în fotoliu, nu se poate ocupa de propria îngrijire sau o face cu mare dificultate.

*Nota:* CF – clasa funcțională

Pentru determinarea afectării funcționale a articulațiilor coloanei vertebrale, a fost utilizat indicele BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), care prevede 10 categorii de întrebări ce valorifică posibilitățile mobilității în coloana vertebrală și care se apreciază după numerotarea de la 0 la 10. Acest indice funcțional (Anexa 4) a fost efectuat la fiecare bolnav separat. Gradarea este efectuată prin 0 – fără dificultăți, la 10 – imposibil de efectuat, iar rezultatul se obține prin media sumării generale de puncte.

### 2.4 Caracteristica generală a lotului de studiu

După cum se poate observa din tabelul 2, vârsta medie a pacienților a fost de  $47,0 \pm 2,1$  ani, ei având o vechime a manifestărilor articulare 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 CF I s-a determinat la 34,78% pacienți, de CF II – la 49,62% de pacienți, CF III – la 10,02% persoane, iar la 5,59% s-a emis deficit funcțional de CF IV. Sacroileită de stadiul I, conform criteriilor radiologice Kellgren (1963), s-a diagnosticat la 44 de pacienți (27,32%), stadiul II – la 97 de pacienți (59,46%), stadiul III – la 15 pacienți (10,1%) și stadiul IV la 5 (3,1%) pacienți. Conjunctivită bilaterală recurentă s-a detectat la 97 (60,24%) pacienți. La 37 (22,98%) pacienți s-a depistat oligoartrită, la 124 de pacienți (77%), era prezentă poliartrita. Entezopatia articulației genunchilor, a celei coxofemorale, a coatelor, a plantelor, a coloanei vertebrale a fost prezentă la 141 (87,57%) de pacienți, pînteni calcaneeni aveau 41 (25,46%) pacienți.

Tabelul 2. 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 – eroarea standard

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.

În grupul cu *Toxocara canis* toți pacienții au avut valori pozitive ale anticorpilor Ig G *Toxocara canis*, media lor constituind 32 unități NovaTec. Anticorpii au fost depistați prin metoda ELISA. Prezența infecției cu *T. Canis* a fost confirmată prin metoda Western blot la toți subiecții. De-asemenea toți pacienții din acest subgrup au avut eozinofilie marcată media fiind de 33,5% (Norma < 5%), valorile Ig E au fost pozitive în 100% cazuri, media constituind 34,16 ng/ml, depășind limitele normei de 9 ori (Norma < 4). Cifrele Ig A au avut valori elevate la toți pacienții cu o medie de 4,07 g/l ( Norma 0,7-4).

În grupul cu *Echinococcus granulosus* 68 subiecți (70,1 %) au avut valori pozitive ale Anticorpilor Ig G, iar infecția a fost confirmată prin investigații imagistice ( USG sau CT în cazul echinococozei hepatice și Rg sau CT în cazul echinococozei pulmonare.

La pacienții din lotul *Giardia Lamblia* diagnosticul a fost stabilit în baza detectării Antigenului în masele fecale prin metoda imunoenzimatică, iar la 72,73% (24 pacienți) la examenul coproparazitologic s-au depistat trofozoizi.

## 2.5 Determinarea gradului de activitate a artritei reactive parazitare

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

Indicii incluși în calcularea *scorului DAREA*:

- Numărul articulațiilor tumefiate – conform indicelui articular 48;
- Numărul articulațiilor dureroase – conform indicelui articular 48;
- Valoarea proteinei C-reactive (mg/dl);
- Aprecierea durerii de către pacient;
- Aprecierea stării globale de către pacient;

Tabelul 3. Indici pentru aprecierea durerii și a stării globale

Parametru	Manifestarea	Punctajul
Gradarea durerii de către pacient	Lipsește	0
	Moderată	1
	Severă	2
Aprecierea stării sale generale	Bună	0
	Mediu gravă	1
	Gravă	2

Scorul DAREA este suma valorilor la toți cei 5 indici, începând de la scorul minim – 0, și, cu cât scorul este mai mare, cu atât gradul activității bolii este mai exprimat [69].

**Scorul ASDAS-PCR.** Formula ASDAS este complexă și nu este posibilă calcularea mentală a indicelui. Cu toate acestea, acest lucru nu este diferit de DAS implementat cu succes în AR și, de fapt, în comparație cu DAS, ASDAS beneficiază de faptul că nu necesită un număr comun. Reumatologii sunt deja familiarizați cu acest tip de indici și cu strategiile puse în aplicare, pentru a depăși complexitatea lor: disponibilitatea calculatoarelor online, desktop, portabile și smartphone. Grupul ASAS a dezvoltat astfel de instrumente (disponibile la [www.asas-group.org](http://www.asas-group.org)) pentru ASDAS, precum și un formular rapid de calcul ASDAS, care oferă posibilitatea de a calcula rapid ASDAS, fără a fi nevoie de un calculator electronic. Disponibilitatea acestor instrumente facilitează punerea în aplicare a ASDAS în practica clinică.

Scorul preferat utilizează PCR mai degrabă decât VSH. Durerile de spate, evaluarea globală a pacientului, durata rigidității dimineții și durerea/umflarea periferică sunt toate evaluate pe o scală numerică de evaluare (de la 0 la 10). Cele trei reduceri selectate pentru a separa aceste stări au fost: <1,3 între „boala inactivă” și „activitatea moderată a bolii”, <2,1 între „activitatea moderată a bolii” și „activitatea ridicată a bolii” și >3,5 între „activitatea ridicată a bolii” și „activitatea foarte ridicată a bolii”. Aprecierile pentru scorurile de

îmbunătățire au fost: o schimbare  $\geq 1,1$  unități pentru „îmbunătățire importantă din punct de vedere clinic” și o schimbare  $\geq 2,0$  unități pentru „îmbunătățire majoră”.

<p><b>1. Cum ați descrie nivelul general de dureri la gât, spate sau șold, pe care le-ați avut?</b> Lipsește 0 - ...- 10 Foarte sever</p>
<p><b>2. Cât durează rigiditatea matinală în momentul când vă treziți?</b> Lipsește 0 - ...- 10 Foarte sever</p>
<p><b>3. Cât de activă a fost spondilita dvs. în medie în ultima săptămână?</b> Inactiv 0 - ...- 10 Foarte active</p>
<p><b>4. Cum ați descrie nivelul general de dureri / tumefieri în articulații, altele decât gâtul, spatele sau șoldurile, pe care le-ați avut?</b> Lipsește 0 - ...- 10 Foarte sever</p>

DUREREA DE SPATE		REDOAREA MATINALĂ		STAREA GLOBALĂ		Durerea/Tumefierea periferică	
0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,1	1	0,1	1	0,1	1	0,1
2	0,2	2	0,1	2	0,2	2	0,1
3	0,4	3	0,2	3	0,3	3	0,2
4	0,5	4	0,2	4	0,4	4	0,3
5	0,6	5	0,3	5	0,6	5	0,4
6	0,7	6	0,4	6	0,7	6	0,4
7	0,8	7	0,4	7	0,8	7	0,5
8	1,0	8	0,5	8	0,9	8	0,6
9	1,1	9	0,5	9	1,0	9	0,6
10	1,2	10	0,6	10	1,1	10	0,7

↙     ↙     ↙     ↙  
 +  +  +

5) Proteina C-reactivă (mg/L) \_\_\_\_\_

C-Reactive Protein (mg/L)							
Note: when the conventional CRP is below the limit of detection or when the high sensitivity CRP is <2mg/L, the constant value of 2mg/L should be used to calculate ASDAS-CRP							
≤2	0,6	15	1,6	60	2,4	125	2,8
3	0,8	16	1,6	65	2,4	130	2,8
4	0,9	17	1,7	70	2,5	135	2,8
5	1,0	18	1,7	75	2,5	140	2,9
6	1,1	19	1,7	80	2,5	145	2,9
7	1,2	20	1,8	85	2,6	150	2,9
8	1,3	25	1,9	90	2,6	155	2,9
9	1,3	30	2,0	95	2,6	160	2,9
10	1,4	35	2,1	100	2,7	165	3,0
11	1,4	40	2,2	105	2,7	170	3,0
12	1,5	45	2,2	110	2,7	175	3,0
13	1,5	50	2,3	115	2,8	180	3,0
14	1,6	55	2,3	120	2,8	185	3,0

Figura 5. Elementele necesare calculării indicelui ASDAS- PCR

$$ASDAS-PCR = (0,21 \times \text{Durere vertebrală totală}) + (0,110 \times \text{Evaluare globală pacient}) + (0,073 \times \text{Durere periferică/tumefiere}) + (0,058 \times \text{Durata redorii matinale}) + (0,579 \times \ln(PCR+1))$$

Scorul ASDAS ia în considerație unele răspunsuri din chestionarul BASDAI, dar și unii markeri ai inflamației (PCR, VSH). Calculatorul automat ASDAS va fi accesat la [www.asas-group.org](http://www.asas-group.org). Activitate SA conform ASDAS: < 1,3 – activitate mică (joasă); >1,3 < 2,1 – activitate moderată; >2,1 < 3,5 – activitate înaltă; > 3,5 – activitate foarte înaltă.

## 2.6 Determinarea degranulării eozinofilelor și a imunoglobulinei E

**Izolarea eozinofilelor umane.** Eozinofilele au fost izolate din sângele periferic prin metoda de ultracentrifugare [89], apoi 60-120 ml de sânge, colectat în citrat de sodiu 3,13% (m/v), a fost diluat 1:1 cu soluție salină cu fosfat-tampon și 35 ml de sânge diluat a fost suprapus peste un gradient Percoll de 15 ml (1.088 g/ml, pH7,4, 340 mosmol/kg H<sub>2</sub>O). Declivitățile au fost centrifugate la 1000×g timp de 20 min, 4°C (centrifugă Hermle model Z360k, Germania) și a fost colectată paleta care conține eritrocite și granulocite. Eritrocitele au fost lizate cu soluție litică tampon (155 mM NH<sub>4</sub>Cl, 10 mM KHCO<sub>3</sub> 0,1 mM EDTA), iar granulocitele rămase au fost spălate și apoi incubate cu microsferă imunomagnetice anti-CD16 timp de 30 de minute, înainte de a le trece pe o coloană de matrice de oțel într-un câmp magnetic, și au fost colectate eozinofile CD16-negative. Eozinofilele au fost resuspendate în mediu RPMI-1640 (fără roșu fenol), pH 7,2 (>92% eozinofile).

### Testul de degranulare a eozinofilelor.

Eozinofilele, granulocite implicate în răspunsul imun al organismului împotriva paraziților, sunt asociate cu răspunsurile alergice și cu unele boli autoimune. Eozinofilele se caracterizează prin capacitatea lor de a migra rapid către țesuturile inflamate prin intermediul unor mecanisme specifice, cum ar fi chemotaxia și aderența la endoteliu. Granulele specifice ale eozinofilelor conțin proteine cationice specifice, diverse citokine și chemokine [16, 89, 101].

Conținutul proteinei cationice a eozinofilelor (ECP) umane este de 15 pg/celula și are o masă moleculară cuprinsă între 16 și 21 kDa. ECP prezintă o ribonuclează (RNA-aza) cu efect bactericid prin inducerea degranulării mastocitelor și prin acțiunea citotoxică asupra paraziților prin formarea de canale în membrana parazită.

Nivelurile crescute de ECP, detectate în serul, sputa și secrețiile nazale, reflectă activarea eozinofilelor și sunt asociate cu reacțiile alergice de fază tardivă. În această fază a reacției alergice, care apare la 6-24 de ore după expunerea la alergen, predomină influxul de eozinofile în țesutul afectat.

ECP în ser este considerat un marker mai bun decât IgE (imunoglobulina E) în evaluarea procesului inflamator alergic. IgE este implicată în inițierea răspunsului alergic, dar ECP reflectă, mai direct, activitatea eozinofilelor implicate în partea executivă a reacției inflamatorii. Prin

urmare, nivelurile de ECP se corelează bine cu activitatea bolii și severitatea atopiei (predispoziția genetică de a dezvolta reacții alergice).

Utilizarea ECP ca marker ajută în diagnosticarea și monitorizarea bolilor alergice și inflamatorii, în care eozinofilele joacă un rol crucial, cum ar fi astmul bronșic și rinitele alergice. Detectarea nivelurilor crescute de ECP în ser poate furniza informații importante despre activitatea bolii și despre eficacitatea tratamentului în aceste condiții. Probele biologice au fost analizate prin metoda imunoenzimatică cu detecție fluorimetrică (FEIA).

**Determinarea imunoglobulinei E.** IgE sunt conjugate prin fragmentul Fc pe membrana mastocitelor, iar reacția lor cu antigenul specific produce degranularea mastocitului cu lansarea reacției de tip I (tip imediat sau anafilactic).

În serul sanguin al persoanelor sănătoase, concentrația IgE este sub 0.001% din întregul volum al imunoglobulinelor. Imunoglobulina E deține o funcție importantă în agresiunea antiparazitară, însă, în concentrații patologice, are un rol important în lansarea și menținerea reacțiilor alergice, reprezentând manifestări specifice și constante ale infestării parazitare.

Structura IgE este asemănătoare cu cea a altor imunoglobuline, fiind constituită din două lanțuri ușoare și două grele. Ultimele conțin o parte variațională, responsabilă de specificitatea antigenică. Absoluta majoritate a IgE sunt fixate pe membrana citoplasmatică a mastocitelor și a bazofilelor. Reacția antigenelor specifice cu IgE de pe membrana acestor celule induce eliminarea histaminei și a altor substanțe vasoactive, ceea ce lansează reacția specifică indusă, care, în amploare mai mare, este reprezentată prin reacții de tip anafilactoid (tip I – alergic) [163, 196, 216].

Tabelul 4. Valori de referință Ig E

<i>Varsta</i>	<i>Valori (UI/mL)</i>
<1 an	<15
1-5 ani	<60
6-9 ani	<90
10-15 ani	< 200
Adult	< 100

Metoda de laborator utilizată a fost imunochimică sau de detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA).

Datele literaturii de specialitate indică faptul că nivelul imunoglobulinei totale este frecvent crescut la pacienții cu infestare parazitară, iar titrul IgE corelează atât cu severitatea infestării, cât și cu agresivitatea agentului parazitar. Este important că nivelurile IgE sunt, de asemenea, crescute la pacienții cu diferite tipuri de reacții paradoxale la antigeni, exprimate prin reacții alergice generalizate-sistemice sau locale (dermatite).



Tabelul 5. Interpretarea rezultatelor Ig E

<i>Creșterea IgE este asociată cu :</i>	<i>Scăderea IgE este asociată cu:</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• astm bronsic extrinsec</li> <li>• febra fânului</li> <li>• eczema atopică</li> <li>• <b>parazitoze</b></li> <li>• sindromul Job</li> <li>• mielomul IgE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• deficiențe ereditare</li> <li>• imunodeficiența dobândită</li> <li>• sindromul ataxie-telengiectazie</li> <li>• mielom non-IgE</li> </ul>

Un nivel normal de IgE nu exclude existența infestărilor parazitare.

## 2.7 Determinarea agentului cauzal de infestare

**Efectuarea examenului coproparazitologic.** Prin examenul coproparazitologic, s-a determinat prezența unor paraziți cu localizare intestinală, în cadrul ciclului biologic al fiecărui parazit, iar paraziții intestinali sunt răspândiți prin mecanism fecalo-oral.

Pentru a amplifica sensibilitatea diagnosticului de laborator, s-au efectuat trei examene succesive, fiecare la interval de 7-10 zile.

**Interpretarea rezultatelor la examenul coproparazitologic pentru *Giardia lamblia*.** Axa principală în diagnostic a fost identificarea trofozoizilor sau a chisturilor *Giardia intestinalis* în masele fecale ale pacienților infectați printr-un examen de rutină al chisturilor și al paraziților (C/P). Examinarea maselor fecale a fost efectuată în baza probelor proaspete. În mod ideal, au fost examinate trei specimene din zile diferite din cauza variațiilor potențiale ale excreției fecale a chisturilor. *G intestinalis* a fost identificată la 40-60% dintre pacienți după o singură examinare a scaunului și la mai mult de 90% după trei examinări ale maselor fecale. Testarea maselor fecale a contribuit la diagnosticarea giardiozei la 70-80% dintre pacienți.

Examinarea maselor fecale (Fig. 7 și Fig. 8) pentru trofozoiti sau chisturi a fost metoda traditionala pentru diagnosticarea giardiei.

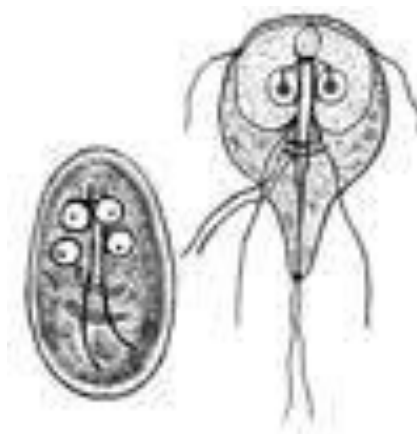


Figura 6. Trofozoiti de *Giardia lamblia* (după MicrobeLibrary.com – imagine de la [www.dpd.cdc.gov](http://www.dpd.cdc.gov))

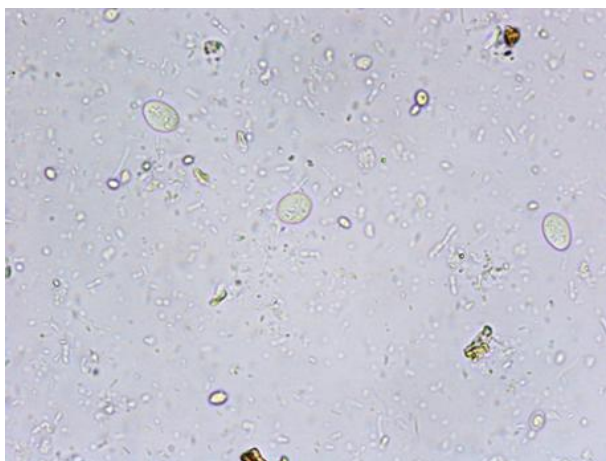


Figura 7. **Chisturi de *Giardia lamblia*** (preparat în soluție salină după MicrobeLibrary.com – imagine de la [www.dpd.cdc.gov](http://www.dpd.cdc.gov))

Chisturile s-au prezentat netede și ovale, măsurând 8-12  $\mu\text{m}$  lungime și 7-10  $\mu\text{m}$  în lățime. Iodul colorează chisturile maro și accentuează structurile lor intrachistice, în special corpurile mediane curbate, axonemele și nucleele. Prin focalizarea prin planul probei, pot fi vizualizate patru nucleee, reprezentând doi trofozoți-fiice.

Trofozoții au formă de frunze, măsurând 9-21  $\mu\text{m}$  lungime și 5-15  $\mu\text{m}$  lățime. Organismele colorate au o imagine caracteristică feței cu două nucleee și patru perechi de flageli [26, 173, 188].



Figura 8. **Chist de *Giardia lamblia*** (preparat nativ în soluție Lugol – imagine de la [www.dpd.cdc.gov](http://www.dpd.cdc.gov))

Cuantificarea lipidelor fecale sau analiza calitativă a lipidelor fecale cu pată Sudan a servit ca o confirmare a steatoreei. Nivelurile serice de caroten, acid folic și vitamina B-12 pot fi scăzute variabil ca urmare a malabsorbției, dar nu au prezentat careva valori importante în cazul pacienților noștri. Rezultatele testelor de absorbție a D-xilozei la majoritatea pacienților au fost anormale.

**Examinarea antigenului Giardia în masele fecale.** Mai multe teste pentru detectarea antigenului *Giardia* în masele fecale sunt disponibile la moment. Acestea utilizează fie un test de anticorpi imunofluorescenți (IFA), fie un test imunosorbant, legat de enzime de captare (ELISA) împotriva antigenelor chistului sau ale trofozoitului. Aceste teste au o sensibilitate de 85-98% și o specificitate de 90-100%. În studiul nostru, noi am utilizat testul ELISA.

**Metodele de diagnostic al echinococozei: anticorpi IgG.** Examenul serologic este diagnosticul primar de laborator pentru echinococoza. Cu părere de rău, la moment, nu este disponibil niciun test serologic standard, suficient de sensibil și specific pentru detectarea anticorpilor echinococozei chistice. Cu toate acestea, testul de hemaglutinare indirectă și ELISA sunt cele mai frecvent utilizate metode pentru detectarea anticorpilor anti-*Echinococcus granulosus*.

S-a raportat că cel mai sensibil test este *Echinococcus granulosus* IgG ELISA în diagnosticul serologic în chisturile hidatide pulmonare; iar IHA ocupă locul al doilea [52, 147, 202]. El își menține un loc important atât în diagnosticul, cât și în monitorizarea tratamentului. Conform metodei de testare, 10% pacienți cu chisturi hepatice și 40% cu chisturi pulmonare nu produc suficienți anticorpi IgG, pentru a fi detectați în ser, și raportează rezultate fals negative. Pentru un diagnostic fiabil al echinococozei chistice și pentru confirmarea unui rezultat serologic pozitiv, tehnicile imagistice trebuie utilizate împreună cu aspectul clinic [14, 52, 147].

**Metodele de diagnostic al *Toxocara canis* – anticorpi IgG.** Serologia este o metodă standard pentru diagnosticul toxocarozii umane. Cea mai frecventă abordare de serodiagnostic este ELISA, utilizând antigene specifice [12, 43, 114].

ELISA, folosind antigenul brut al larvelor de *T. canis* (TCLA), poate ajuta la depășirea deficiențelor de diagnostic. Astfel, ELISA a fost utilizată pentru detectarea anticorpilor specifici în ser ai toxocarozii cu două antigene, TCLA intern și *T. canis* (TES) comercial din trusa Bordier (Bordier Affinity Products SA, Crissier, Elveția).

**Testul Westernblot** folosește un antigen excretor-secretor, provenit din larva de *Toxocara canis*, și este comandat pentru a detecta, în serul persoanei infectate, anticorpi anti-*Toxocara*, îndreptați împotriva antigenului TES-Ag.

**Coprocitograma.** Coprocitograma este o metodă utilizată în stabilirea unui diagnostic prezumtiv în diareea cu un posibil factor etiologic infecțios, ca urmare a examenului microscopic al materiilor fecale. Este indicată în calitate de procedură preliminară în stabilirea etiologiei unui sindrom diareic acut.

Coprocitograma indică, de obicei, prezența eritrocitelor și a leucocitelor în număr mare. Testul are semnificație dacă există un număr de polimorfonucleare (PMN) mai mare de 10/hpf (câmp microscopic cu putere mare – obiectiv 40x). Cel mai frecvent implicați sunt germenii din

grupul *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* enteroinvaziv și enterohemoragic. Cu cât este mai mare numărul de leucocite prezente în materii fecale, cu atât mai mare este probabilitatea existenței unui agent patogen invaziv. Bacteriile cu acțiune enterotoxigenă și virusurile determină scaune diareice apoase, cu puține elemente celulare, iar coprocitograma nu arată prezenta unei reacții inflamatorii.

*Recomandări pentru efectuarea coprocitogramei* – diagnosticul diferențial al sindroamelor diareice acute. *Specimen recoltat* – materii fecale proaspăt emise spontan. *Recipient de recoltare* – recipient cu capac pentru fecale, fără mediu de transport. *Volumul probei* – aproximativ 1 g. *Transportul probei* – de preferat a se examina în aceeași zi cu recoltarea; stabilitate maxim 24h la 2-8°C [192, 196, 200, 210].

*Limitele și interferențele coprocitogramei.* Leucocitele pot fi absente în scaun într-un procent de 10-15% din cazurile de infecție cu bacterii enteroinvazive. Pe de altă parte, prezența leucocitelor în fecale este asociată și cu afecțiuni noninfecțioase (ex. boli inflamatorii idiopatice ale intestinului subțire).

## 2.8 Examenle de laborator clinico-imunologice

**Analizele generale.** 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.

**Aprecierea factorului reumatoid.** Detectarea FR în serul pacienților s-a realizat prin metoda latex-test, autorizată de Refa-Dac.

**Aprecierea anticorpilor anti-CCP.** Anticorpii anti-CCP sunt determinați prin metode ce utilizează, în calitate de substrat antigenic, peptide ciclice citrullinate sintetice (testele, folosind peptide liniare, au fost dificil de standardizat). Acești anticorpi au o sensibilitate aproximativ egală cu a factorului reumatoid (FR) (80%), dar cu specificitate mult mai înaltă (>95%). De asemenea, anti-CCP prezintă valoare predictivă mai mare decât FR privind artrita reumatoidă, dar, la fel, pot fi prezenți și în alte patologii cu un component imunopatologic. Anti-CCP este util în diagnosticul diferențial al artritelor inflamatorii – în studiul nostru, a fost utilizat pentru negarea formelor de artrite seropozitive, deoarece, în cadrul artritei reactive parazitare, nu există un component autoimun veritabil.

### **Aprecierea anticorpilor antinucleari (imunofluorescență)**

Identificarea anticorpilor antinucleari (ANA) reprezintă o parte importantă a statusului imun al persoanei examinate; aceștia reprezintă anticorpi îndreptați împotriva antigenelor nucleare și au fost descriși într-o multitudine de afecțiuni autoimune sistemice și organ-specifice. Astfel, paternul fluorescenței nucleare reflectă specificitatea pentru diferite afecțiuni. În cadrul artritelor reactive

parazitare, în care lipsește componentul autoimun veritabil, anticorpii antinucleari nu sunt sintetizați, iar limfocitele B se află într-o inhibiție datorată exotoxinelor parazitare. La pacienții din grupurile studiate, anticorpii antinucleari nu au fost detectați în serul sanguin.

**Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor A, M și G** s-a efectuat după metoda Mancini.

## **2.9 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. Dintre semnele radiologice au fost notate: îngustarea spațiului articular, osteoporoza juxta-epifizară, prezența și numărul osteofitelor, al anchilozelor, deformările articulare, osteoliză. Toate modificările au fost luate în calcul pentru clasificarea ulterioară, conform stadiilor radiologice Steinbrocker. La necesitate, au fost studiate radiologic și alte articulații.

Clasificarea afectării structurale depistate radiologic a articulațiilor periferice s-a efectuat conform criteriilor propuse de Steinbrocker, cu modificări respective pentru patologii inflamatorii, cu aprecierea a patru stadii radiologice (Anexa 7).

Radiografia coloanei vertebrale și interpretarea clișeelelor radiografice (după Genant H.K, 1985).

Metodologia radiodiagnostică s-a efectuat în câteva etape:

1. Marcajul dimensiunilor vertebrelor, măsurarea și calculele;
2. Aprecierea deformărilor;
3. Localizarea și extinderea deformărilor;
4. Analiza datelor obținute.

În rezultat, se apreciază punctajul acordat fiecărui parametru apreciat (se apreciază vertebrele Th4 – L5):

a) Deformarea corpilor vertebrali: 1 punct pentru diminuarea înălțimii cu până la 1/3, 2 puncte pentru diminuarea cu până la 1/2 și 3 puncte, când aceasta depășește 1/2 din înălțimea corpului vertebrei;

b) Majorarea radiotransparenței – 1 punct pentru o modificare minimă, 2 puncte pentru modificări moderate (striații verticale, contur accentuat al vertebrei) și 3 puncte pentru radiotransparență maximă (când este, practic, indistinctibil corpul vertebral de țesuturile moi);

c) Extinderea deformărilor – 1 punct pentru 2-3 vertebre, 2 puncte pentru 4-5 vertebre și 3 puncte acordate pentru afectarea a 6 și mai multe vertebre;

d) Indicele kifozei toracice – raportul dintre distanța A și B (B – lungimea cuprinsă între vertebrele Th3 anterio-superior și Th12 anterio-inferior, distanța A – lungimea maximă între linia B și marginea anterioară a coloanei vertebrale).

Un raport mai mic de 0,09 este considerat normal. Un punct se acordă pentru valoarea A:B între 0,09-0,129, două puncte între 0,130-0,169 și trei puncte pentru o valoare peste 0,170. Suma punctelor finalizează rezultatele aprecierii ca: 0-6 puncte – Norma; 7-8 puncte – grad I – osteopenie marcată; 9-10 puncte – grad II – osteoporoză moderată; 11-12 puncte – grad III – osteoporoză avansată.

Pentru determinarea și aprecierea modificărilor radiologice, exprimate prin afectarea coloanei vertebrale, s-a aplicat indicele BASRI (*Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index*) (vezi Anexa 8).

Examinările ultrasonografice au fost efectuate în Laboratorul de reumatologie a IMSP SCR „Timofei Moșneaga” a Disciplinei de reumatologie și nefrologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” și în cadrul Spitalului de Traumatologie (or. Chișinău) pe dispozitive de înaltă clasă: HDI 3500 (ATL- Philips) și Power Vision (Toshiba).

Protocolul ultrasonografic a inclus următoarea procedură pentru utilizarea tehnicilor:

1. Studiu în modul B: evaluarea modificărilor intraarticulare: țesutul osos – neregularitatea și discontinuitatea stratului cortical, prezența eroziunilor sau a „pseudo-eroziunilor” (în funcție de stadiul și gradul de activitate). Evaluarea țesutului cartilajului: neregularitatea conturilor, subțierea, lungimea. Evaluarea spațiului articular: normal, îngustare, deformare în funcție de volumul efuziunii în cavitatea articulară. Modificări extraarticulare: a fost evaluat aparatul tendon-ligamentos: structura, grosimea, prezența sinovitei.

2. Power-Doppler USG pentru evaluarea reacției vasculare pe grade de activitate. Răspunsul vascular a fost evaluat pe o scală de 3 puncte:

- a. reacție vasculară nedetectată,
- b. reacție vasculară ușoară (vizualizarea vaselor unice),
- c. reacție vasculară pronunțată (hipervascularizare, vizualizare a mai mult de 5 vase) [71, 76, 177].

## 2.10 Aprecierea impactului asupra calității vieții

**Chestionarul Short Form 36 (SF-36)** (Anexa 9) 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. Acest model are trei niveluri:

- 36 de itemi (întrebări);
- 8 scale care agregă itemii;
- 2 concepte generice, care agregă scalele.

Aprobarea versiunii în limba română a fost realizată în conformitate cu instrucțiunile internațional aplicate, cu recomandările și sub controlul New England Medical Center. Studiul a fost conceput ca multicentric prospectiv, iar eșantionul de control s-a considerat unul randomizat multistadial; primul stadiu stratificat (eșantion reprezentativ pentru populația generală a României); vârstă >18 ani.

Datorită aprecierii minuțioase a tuturor laturilor de activitate psihosocială și motorie, chestionarul SF-36 permite evaluarea atribuției asupra propriei sănătăți a pacienților cronici în general și compararea acestei percepții cu cea a populației generale.

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

#### 3.1 Caracteristica clinică a pacienților conform diferitelor forme 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 6), 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 6. Formele artritei reactive parazitare (n=161)

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

Pentru diferențierea 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 7.

Tabelul 7. 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	Vârsta medie, ani (M±ES)	53,0±3,4	
	Sex B/F	1/2	



TOXOCARICĂ A ARTRITEI REACTIVE PARAZITARE (n=31 de pacienți)	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
	Activitatea procesului, scorul ASDAS-PCR (%)	< 1,3	0
		>1,3 < 2,1	54,54
		>2,1 < 3,5	36,36
		> 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 parazitară 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 precum urmează: Echinococoza pulmonară s-a detectat în 67 de cazuri (41,61%), Echinococoza hepatică în 30 de cazuri (18,63), *Toxocara canis* în 31 de cazuri (19,25%), *Giardia lamblia* forma desfășurată în 19 (11,8%), *Giardia lamblia* forma limitată (predomină doar sindromul articular) în 14 cazuri (8,69%) (tabelul 8).

Tabelul 8. Frecvența de identificare a diferitelor forme parazitare la pacienții cu artrită reactivă parazitată

Agentul patogen și expresia	Nr. pacienți n=161	%
Echinococoză pulmonară	67	41,61
Echinococoză hepatică	30	18,63
<i>T. 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” [117], iar diagnosticul de artrită reactivă parazitată a fost stabilit pe baza tabloului clinic, ceea ce este posibil atunci când se utilizează criteriile clinico-paraclinice principale ale artritelor inflamatorii și confirmarea parazitozei, în lipsa altor maladii reumatice posibile.

### 3.2 Frecvența depistării agenților patogeni de infestare și expresia clinică a sindromului articular în artrită reactivă parazitată.

La analiza frecvenței depistării agenților parazitari în dependență de tipul expresiei clinice al sindromului articular, au fost depistate datele prezentate în figura 9.

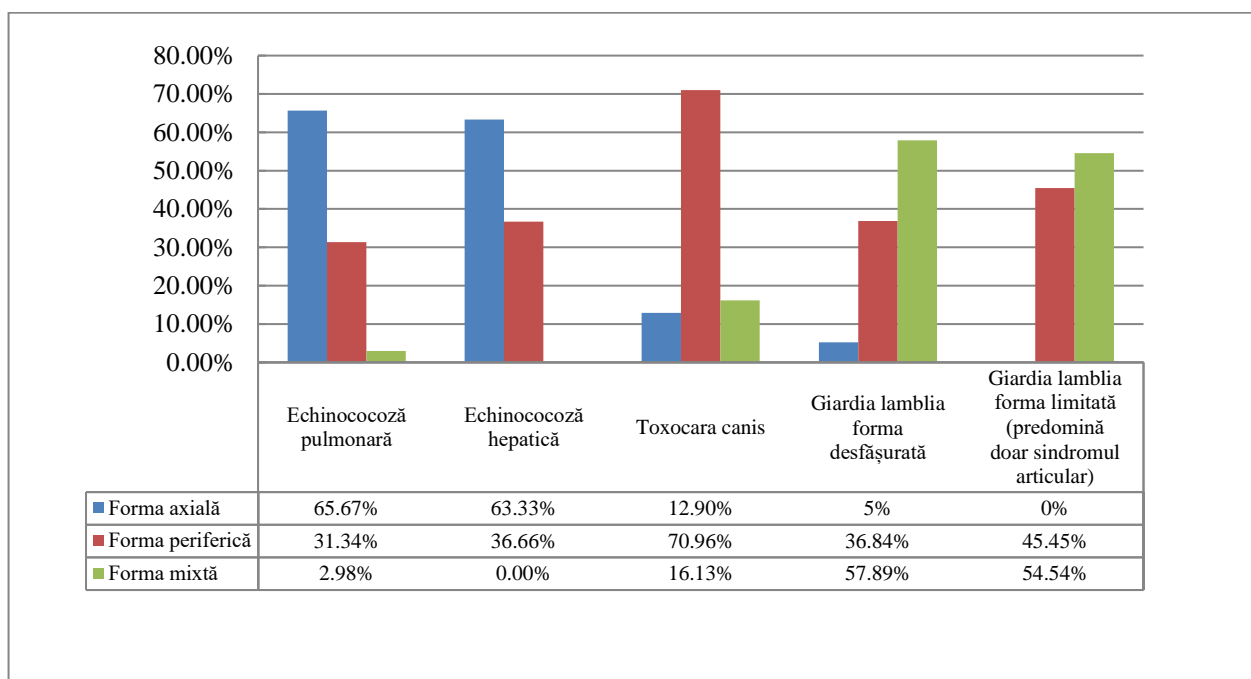


Figura 9. Frecvența speciilor parazitare prezentată în funcție de varianta clinică a sindromului articular.

Echinococoza 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;  $p < 0,001$ ).

Echinococoza hepatică a repetat același principiu ca și cea pulmonară cu predominarea variantei axiale (63,33%), urmată de cea periferică (36,66%) în lipsa exprimărilor 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 parazitară, datorată *Toxocara canis*, a prezentat o predominare covâșitoare 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 parazitoei 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 ( $p < 0,05$ ), cât și o conexiune pentru forma mixtă-periferică a artritei reactive parazitare (indicele Kendall-Tau = 0,81;  $p < 0,05$ ).

Am dedus din cele relevate că divizarea clinică a formelor sindromului articular în artrita reactivă parazitară se corelează cu agenții etiologici de infestare, care domină boala, ceea ce confirmă valabilitatea unui asemenea clasament.

### **3.3 Statusul imuno-inflamator celular nespecific al pacienților cu artrită reactivă parazitară, analizat în dependență de agentul patogen de infestare**

Relatările din literatura de specialitate sunt univoce când afirmă că artrita reactivă parazitară este o maladie caracterizată prin capacitatea de a se repercuta direct (prin antigenii parazitari specifici), precum și indirect (prin producții de supraviețuire a paraziților) asupra sistemelor de protecție nespecifică și specifică ale organismului. Însă direcția modificărilor survenite, ponderea, precum și frecvența acestora nu sunt descifrate complet. De aceea, apreciind particularitățile formelor clinico-etilogice ale artritei reactive parazitare, am considerat necesar să cercetăm parametrii sistemului imun și ai răspunsului specific, generat de acesta, la bolnavii din studiu. Cercetarea acestor parametri 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 parazitată cu *Giardia lamblia* (Tabelul 9).

După cum este demonstrat în tabelul 9, 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 echinococoza (74,23%, p<0,001) decât la pacienții cu *Giardia lamblia* a artritei reactive parazitare (33,33%), care, în această categorie, a cedat și formei cu *Toxocara canis* (48,39%, p<0,05). 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 echinococus. În cazul *Giardia lamblia*, indicele analizat era semnificativ crescut la peste jumătate din pacienți (57,58%, p<0,001).

**Tabelul 9. 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	Artrită reactivă parazitată <i>Echinococcus granulosus</i> n=97	Artrită reactivă parazitată <i>Toxocara canis</i> n=31	Artrită reactivă parazitată <i>Giardia 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 echinococoza și toxocaroză; \*<sup>5</sup>p<0,01 – artrită reactivă parazitată prin giardioză vs echinococoza și toxocaroză; M – media, ES – eroarea standard

Am analizat atât proporția cantitativă generală a leucocitelor, cât și distribuția acestora pe subcategorii celulare pentru fiecare formă nozologică a artritei reactive parazitare separat. În tabelele 10 și 11, este redată cantitatea în valori relative și absolute ale leucocitelor nesegmentate la pacienții cu artrită reactivă parazitată. 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 și cele absolute sunt dublu superioare față de pacienții cu artrita reactivă parazitată din echinococoza (32,26% - indice

absolut și 38,71% - indice relativ), iar în cea cu *Giardia lamblia*, de două ori peste valorile variantei toxocarice (66,67% - indice absolut și 69,70% - indice relativ). Aceste valori s-au prezentat cu diferite grade de semnificație statistică (tabelele 10 și 11).

**Tabelul 10. Indicele cantitativ al leucocitelor nesegmentate din sângele bolnavilor cu artrită reactivă parazitară, prezentați după forma nozologică a agentului patogen (indicii absoluți,  $\times 10^9/l$ )**

Numărul leucocitelor nesegmentate	Artrită reactivă parazitară <i>Echinococcus granulosus</i> n=97	Artrită reactivă parazitară <i>Toxocara canis</i> n=31	Artrită reactivă parazitară <i>Giardia lamblia</i> n=33
< 0,30	81 (83,51%)* <sup>1</sup>	21 (67,74%)* <sup>2</sup>	11 (33,33%)
> 0,30	16 (16,49%)	10 (32,26%)* <sup>4</sup>	22 (66,67%)* <sup>3</sup>
Indicele mediu (M±ES)	0,23±0,004	0,28±0,001	0,34±0,0001* <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 prin toxocare vs giardioză; \*<sup>3</sup>p<0,05 – artrită reactivă parazitară prin giardioză vs echinococoza și toxocaroză; \*<sup>4</sup>p<0,001 – artrită reactivă parazitară prin toxocaroză vs echinococoza; \*<sup>5</sup>p<0,01 – artrită reactivă parazitară prin giardioză vs echinococoza și toxocaroză; M – media, ES – eroarea standard

**Tabelul 11. Populația de leucocite nesegmentate, estimată în sângele bolnavilor cu artrită reactivă parazitară în dependență de agentul etiologic al bolii (ind. rel, %)**

Nr. leucocite nesegmentate	Artrită reactivă parazitară <i>Echinococcus granulosus</i> n=97	Artrită reactivă parazitară <i>Toxocara canis</i> n=31	Artrită reactivă parazitară <i>Giardia 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 giardioză; \*<sup>3</sup>p<0,01 – artrită din giardioză vs echinococoza și toxocaroză; \*<sup>4</sup>p<0,001 – artrită reactivă parazitară prin toxocare vs echinococoza; \*<sup>5</sup>p<0,05 – artrită din giardioză vs toxocaroză; \*<sup>6</sup>p<0,01 – artrită din giardioză vs echinococoza; M – media, ES – eroarea standard

Din tabelele 10 și 11, desprindem, pentru indicii cantitativi ai leucocitelor segmentate din sângele pacienților cu forma prin echinococoza și toxocaroză în majoritatea cazurilor, valori cuprinse între 2,0-5,5 $\times 10^9/l$ , care, în expresie procentuală, ar fi de 47-72 %, și care sunt considerați ca fiind indici normali. Numărul pacienților cu indicii normali a fost inferior în grupul cu artrită reactivă parazitară din giardioză (87,88% în indicii absoluți și 81,82% - valori relative, p<0,05) în comparație cu alte forme clinico-nozologice.

**Tabelul 12. Proporția cantitativă a leucocitelor segmentate în sângele bolnavilor cu diferite variante clinico-nozologice de artrită reactivă parazitară (ind. abs,  $\times 10^9/l$ )**

Nr. leucocite segmentate	Artrită reactivă parazitară <i>Echinococcus granulosus</i> n=97	Artrită reactivă parazitară <i>Toxocara canis</i> n=31	Artrită reactivă parazitară <i>Giardia lamblia</i> n=33
< 2,0	2 (2,06%)	1 (3,23%)	2 (6,06%)* <sup>1</sup>
2,0-5,5	89 (91,75%)	29 (93,55%)	29 (87,88%)* <sup>2</sup>
>5,5	6 (6,19%)	1 (3,23%)* <sup>3</sup>	2 (6,06%)
Indicele mediu (M±ES)	4,9±0,02	4,84±0,04	5,2±0,04

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

Indicii relativi s-au prezentat mai elevați la pacienții cu artrită reactivă parazitară din echinococoză și giardioză (tabelul 12 și 13), dar ar fi de menționat lipsa diferențelor statistice valide la examinarea valorilor medii de grup, exceptând o ne semnificativă prevalență în grupul pacienților cu artrită din *Giardia*, în pofida unor valori medii, încadrate în intervalul normei fiziologice.

**Tabelul 13. Proporția cantitativă a leucocitelor segmentate în sângele bolnavilor cu diferite variante etiologice de artrită reactivă parazitară (indicii relativi, %)**

Nr. leucocite segmentate	Artrită reactivă parazitară <i>Echinococcus granulosus</i> n=97	Artrită reactivă parazitară <i>Toxocara canis</i> n=31	Artrită reactivă parazitară <i>Giardia 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 giardioză vs echinococoză și toxocaroză; \*<sup>2</sup>p<0,05 – artrită din giardioză vs toxocaroză; \*<sup>3</sup>p<0,05 – artrită reactivă parazitară toxocara vs echinococoză și giardioză; M – media, ES – eroarea standard

### 3.4 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 14).

Tabelul 14. **Indicii relativi (%) și absoluți ( $10^9/l$ ) ai limfocitelor la pacienții incluși în studiu (%)**

Conținutul limfocitelor, %	Artrită reactivă parazitară <i>Echinococcus granulosus</i> n=97	Artrită reactivă parazitară <i>Toxocara canis</i> n=31	Artrită reactivă parazitară <i>Giardia lamblia</i> n=33
Indicii relativi, % (M±ES)	37,5±0,4	37,9±0,3	37,1,3±0,5
Indicii absoluți, $10^9/l$ (M±ES)	2341±22,1	2344±21,6	2337±25,1

Notă: M – media, ES – eroarea standard

### 3.5 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 15), cu indicele semnificației foarte mare (Kendall-Tau  $0,99\pm 0,001$ ;  $p < 0,001$ ).

Tabelul 15. **Nivelul IgA, IgG și IgM în sângele periferic**

Indicele mediu (M±ES)	Artrită reactivă parazitară <i>Echinococcus granulosus</i> n=97	Artrită reactivă parazitară <i>Toxocara canis</i> n=31	Artrită reactivă parazitară <i>Giardia 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

În general, în literatură, au fost raportate date ce atestă niveluri crescute de imunoglobuline, și, în special, IgA, în care se stipulează că majorarea nivelului sangvin al IgA este probatorie pentru ipoteza triggerilor infecțioși la nivelul tunicilor mucoase în artrita reactivă parazitară și reactivă seronegativă [8, 82, 87, 106, 124]. Unii autori descriu infiltrate sinoviale de IgA, apariția anticorpilor IgA față de paraziți. Au fost descrise cazuri de nefropatii induse prin IgA la pacienți

cu artrită reactivă parazitară [50, 58, 166, 211]. Toate aceste evidențe denotă că imunoglobulina servește ca inductor al răspunsului imun, dar și ca promotor al reacției autoimune.

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 15). 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 reactivă parazitară *Echinococcus granulosus* și artrită reactivă parazitară *Giardia lamblia* față de grupul cu *Toxocara canis*. Diferențele nu au fost însă de semnificație statistică.

Astfel, atât probele desprinse din datele literaturii de specialitate, cât și cercetările imunologice, efectuate de noi, pledează pentru existența la bolnavii cu artrită reactivă parazitară a unei stări imunopatologice, care se caracterizează prin valori elevate de leucocite cu augmentarea predominantă a imunoglobulinelor IgA.

Prevalența largă a parazitozelor de tip *Echinococcus granulosus*, *Giardia lamblia* și *Toxocara canis* în Republica Moldova, durata ciclului de viață al paraziților în corpul-gază, varietatea manifestărilor clinice, cauzate de acestea, severitatea complicațiilor și a rezultatelor determină relevanța extremă a acestei probleme, necesitatea de a găsi modalități de a o rezolva. Un interes deosebit în prezent este studiul caracteristicilor răspunsului imun antiparazitar specific, care provoacă modificări patologice în organism, precum și dezvoltarea testelor de diagnosticare timpurie și prognostic pe baza acestuia.

Se cunoaște că anticorpilor umorali, aparținând claselor IgG și IgM, au un efect protector și sunt capabili să deterioreze corpul paraziților, să formeze precipitați în jurul membranelor lor, perturbând cursul normal al proceselor fiziologice ale parazitului, să lege enzimele secretate de ei.

După cum se știe, producția de imunoglobuline serice comune IgE și IgG este reglementată de IL-4. Aceste imunoglobuline și, mai presus de toate, IgE sunt un important regulator fiziologic al homeostaziei imunologice. După cum se poate observa, în parazitoză, rolul protector al anticorpilor din clasa IgE este cel mai pronunțat. Numeroase date, conform cărora nivelul anticorpilor din clasa IgE la animale și oameni infectați cu paraziți este semnificativ crescut, sugerează că IgE contribuie, în mod activ, la protecția gazdei împotriva paraziților.

În parazitoză, există adesea o creștere de 100 de ori a titrurilor IgE [66, 195, 210, 216]. Numeroase studii arată că anticorpilor din clasa IgE activează mastocitele și induc eliberarea mediatorilor din acestea, sunt capabili să acționeze direct asupra parazitului și/sau, prin creșterea



permeabilității vasculare și prin eliberarea factorului chemotactic eozinofilic, pot duce la acumularea anticorpilor necesari (IgG) și a celulelor care afectează direct parazitul [7, 22, 53, 111].

Studiile noastre au arătat că 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 16).

Astfel, semnificația teoretică a rezultatelor obținute cu privire la rolul imunoglobulinelor în dezvoltarea imunității antiparazitare și punerea lor în aplicare practică deschide perspective pentru o creștere semnificativă a eficacității măsurilor pentru diagnosticarea, prevenirea și controlul parazitozelor.

Tabelul 16. Nivelul IgE în sângele periferic

	<b>Artrită reactivă parazitară <i>Echinococcus granulosus</i> n=97</b>	<b>Artrită reactivă parazitară <i>Toxocara canis</i> n=31</b>	<b>Artrită reactivă parazitară <i>Giardia lamblia</i> n=33</b>
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

La fel, s-a stabilit că trăsăturile caracteristice ale imunității antiparazitare se datorează, în primul rând, dimensiunii obiectelor patogene împotriva cărora sistemul imunitar trebuie să acționeze. Macroorganismul include mecanisme unice de apărare, care pot fi eficiente împotriva paraziților multicelulari: producția ridicată de IgE și activarea celulelor efectori-cheie – eozinofile. Se cunoaște că un conținut crescut de eozinofile este unul dintre primele și, uneori, singurul semn al procesului patologic provocat de invazia parazitară. Conform literaturii de specialitate, în faza acută a acestei parazitoze, conținutul de eozinofile ajunge la 20-40%, uneori, până la 90% [1, 7, 42, 83]. În același timp, în stadiul cronic, potrivit diferitor autori, eozinofilia apare la aproximativ jumătate dintre pacienți – de la 44 la 59% [27, 66, 106]. Rezultatele prezentului studiu se află, în general, în concordanță cu literatura de specialitate. 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 17).

Tabelul 17. Indicii relativi (%) și capacitatea de degranulare (% , abs) a eozinofilelor

Conținutul eozinofilelor, %	Artrită reactivă parazitată <i>Echinococcus granulosus</i> n=97	Artrită reactivă parazitată <i>Toxocara canis</i> n=31	Artrită reactivă parazitată <i>Giardia 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

Eozinofilele îndeplinesc diferite funcții în parazitoze și diferă de alte celule prin prezența granulelor intens colorate prin coloranți acizi, în special proteină cationică eozinofilică. Una dintre principalele funcții ale eozinofilelor este cea citotoxică [7, 16, 138]. Produsele granulelor acestor celule pot participa atât la liza dependentă de oxigen, atunci când sunt eliberați metaboliți toxici de oxigen, cât și la independența de oxigen, asociată, în special, cu eliberarea unei proteine de bază mari, proteină cationică eozinofilică și peroxidază. Aceste mecanisme pot acționa atât în mod izolat, cât și sinergic, ceea ce, în acest caz, asigură eficiența maximă a lizei [16, 98, 138, 216].

Creșterea semnificativă a funcției citotoxice a eozinofilelor poate fi din cauza intensificării capacității lor de degranulație și citoliză. Această poziție este confirmată de rezultatele studiului nostru, care a evidențiat o creștere semnificativă (în raport cu norma) a conținutului de eozinofile cu proprietăți morfologice afectate (fără stimulare antigenică: la pacienții cu echinococoză 7,79±2,04% (p<0,001) și proteina cationică eozinofilică 21,0±0,010 μg/l (p<0,05), respectiv, cu giardioză 6,37±0,83% (p <0,05) și PCE 7,0±0,000 μg/l (p<0,01) la o rată de 2,54±0,05% și 0,002±0,00 G/l), (tabelul 17). Când antigenul *Toxocara canis* a fost adăugat la probele *in vitro*, numărul absolut și procentual de eozinofile din sângele periferic cu proprietăți morfologice modificate s-a dovedit a fi mai mare decât valorile medii ale acestor parametri (6,05±1,13% (p<0,05) și 27,0±0,030 μg/l (p<0,05). Trebuie remarcat faptul că modificările morfologiei leucocitelor din seria eozinofilică s-au produs, în special, în natura citolizei: celulele tumefiate au fost de două sau de mai multe ori mai mari decât dimensiunea neutrofilelor, granulele au fost vizualizate lângă celule. Împreună cu aceasta, a fost înregistrată o vacuolizare crescută a nucleului și citoplasma granulocitelor eozinofile.

Rezumând rezultatele de mai sus, trebuie să concluzionăm că intensitatea proceselor de nimicire dependente și independente de oxigen ale eozinofilelor, depistate de către noi în artrita reactivă parazitată de etiologie *Echinococcus granulosus*, *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, asociate cu eozinofilia, determină formarea potențialului lor citotoxic ridicat. Trebuie acordată

atenție faptului că activarea crescută a granulocitelor eozinofile este însoțită de eliberarea de substanțe biologice active, care sunt toxice nu numai pentru larvele de paraziți, ci și pentru celulele macroorganismului, ceea ce poate duce la deteriorarea structurilor tisulare și participă activ în patologia inflamatorie musculo-scheletică.

**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 parazitară *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.

Studierea grupurilor de pacienți conform acestor parametri a relevat că VSH la pacienții cu artrită reactivă parazitară *Echinococcus granulosus* s-a înregistrat de valori diverse – de la 7 până la 47 mm/oră. Astfel, un VSH normal s-a înregistrat doar la 9 pacienți (9,28%), pe când la ceilalți, VSH-ul a fost mărit, ceea ce denotă prezența unui proces inflamator manifest ( $p < 0,001$ ).

La pacienții cu artrită reactivă parazitară *Giardia lamblia*, VSH s-a înscris între 21 – 51 mm/oră, deci niciun pacient nu a prezentat un indice VSH normal, ceea ce anunța agresivitate înaltă a inflamației articulare la acești pacienți. În grupul pacienților cu artrită reactivă parazitară *Toxocara canis*, VSH a înregistrat valori între 5 – 34 mm/oră (la 12 pacienți, VSH fiind în normă – 16,13%). Putem emite ideea cum că forma de toxocaroză a artritei reactive parazitare evoluează cu o expresie mai atenuată a sindromului inflamator, comparativ cu forma de echinococoză ( $p < 0,05$ ) și cea din giardioză ( $p < 0,001$ ) (tabelul 18).

Tabelul 18. Valorile markerilor de fază acută în funcție de formele nozologice de artită reactivă parazitară, M±ES

Indicele evaluat	Artrită reactivă parazitară <i>Echinococcus granulosus</i> n=97	Artrită reactivă parazitară <i>Toxocara canis</i> n=31	Artrită reactivă parazitară <i>Giardia 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 parazitară prin giardioză vs toxocaroză și  $p < 0,05$  pentru echinococoză; \*<sup>2</sup> $p < 0,05$  – artrită reactivă parazitară prin echinococoză vs toxocaroză; \*<sup>3</sup> $p < 0,01$  – artrită reactivă parazitară prin giardioză vs artrită reactivă parazitară prin toxocaroză și  $p < 0,05$  pentru echinococoză; \*<sup>4</sup> $p < 0,05$  – artrită reactivă parazitară prin echinococoză vs toxocaroză; \*<sup>5</sup> $p < 0,05$  – artrită reactivă parazitară prin giardioză vs echinococoză și toxocaroză, M – media, ES – eroarea standard, VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

Valoarea medie a VSH la pacienții cu artrită reactivă parazitară *Echinococcus granulosus* a fost de 27,9±0,15 mm/oră, fiind statistic semnificativ mai mare decât în cazul bolnavilor cu forma

parazitară *Toxocara canis* -  $20,3 \pm 0,179$  mm/oră ( $p < 0,05$ ), dar sub valoarea celor cu artrită reactivă parazitară *Giardia lamblia*  $31,5 \pm 0,22$ . Diferența statistică semnificativă ( $p < 0,01$ ) la cei din urmă demonstrează că, la forma *Giardia lamblia* a artritei reactive parazitare, procesul inflamator este mai agresiv.

Examenul corelațional după metoda Pearson a relevat că valorile înalte ale VSH au corelat semnificativ cu artrita reactivă parazitară *Giardia lamblia* ( $r = 0,98$ ;  $p < 0,001$ ) și cea *Echinococcus granulosus* ( $r = 0,96$ ;  $p < 0,001$ ) (figura 10), dovedind că, în contextul acestor forme clinice, sindromul inflamator este mult mai expresiv.

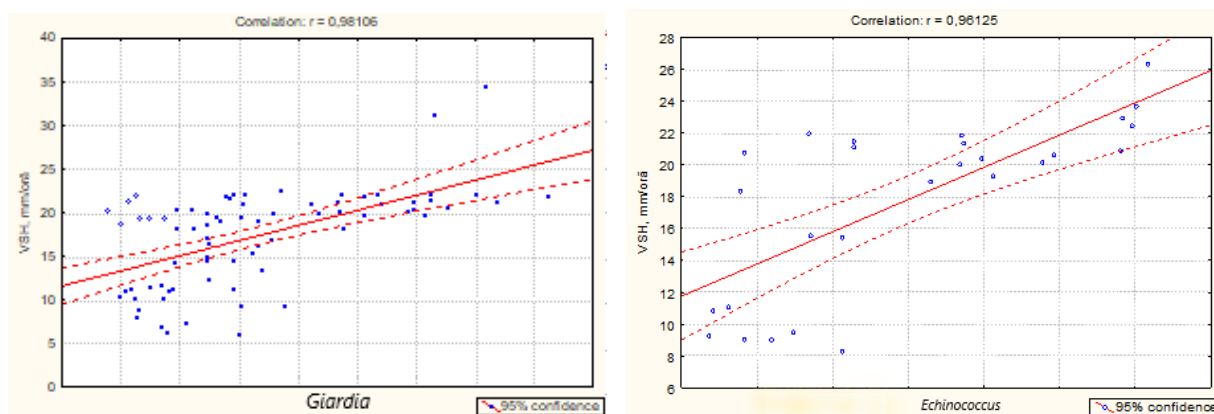


Figura 10. Interdependența corelativă între valoarea VSH-ului (mm/oră) și forma cliniconozologică a artritei reactive parazitare

Cercetarea titrurilor proteinei C-reactive (PCR) a constatat valori normale la doar 16,49% din pacienții cu artrită reactivă parazitară prin echinococoză, iar pentru cei cu artrită reactivă parazitară 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-reactive.

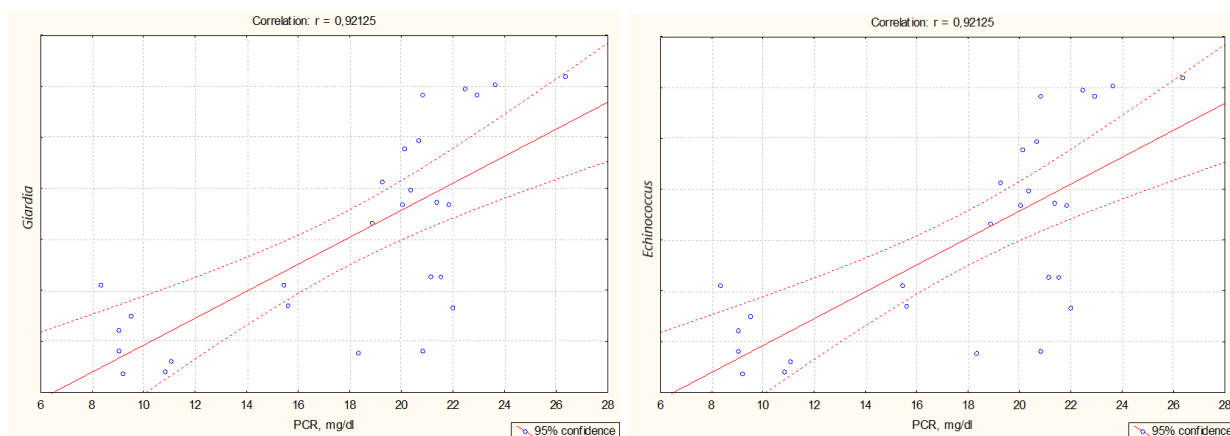


Figura 11. Interdependența corelativă între valoarea PCR (mg/dl) și forma cliniconozologică a artritei reactive parazitare

Astfel, la pacienții cu artrită reactivă parazitară prin echinococoză, PCR s-a apreciat la o medie de  $52,14 \pm 0,24$ , în grupul cu artrită reactivă parazitară prin giardioză – de  $64,71 \pm 0,16$ , și în forma de toxocaroză –  $40,16 \pm 0,12$  (tabelul 18), fiind deduse diferențe statistic semnificative între grupuri comparate: artrită reactivă parazitară prin echinococoză vs toxocaroză –  $p < 0,05$ ; artrită reactivă parazitară prin giardioză vs toxocaroză –  $p < 0,01$ ; artrită reactivă parazitară prin giardioză vs echinococoză –  $p < 0,05$ .

Analiza corelațională Pearson, la fel ca și în cazul VSH, a demonstrat că PCR a corelat cu *Giardia lamblia* ( $r=0,92$ ;  $p < 0,001$ ) și *Echinococcus granulosus* ( $r=0,97$ ;  $p < 0,001$ ) (figura 11), ceea ce denotă faptul că, în aceste forme clinice, sindromul inflamator este manifest.

Valoarea medie a fibrinogenului în grupul pacienților cu artrită reactivă parazitară prin echinococoză este de  $3,17 \pm 0,09$ , în artrita reactivă parazitară prin toxocaroză – de  $2,52 \pm 0,03$  și în artrita reactivă parazitară prin giardioză – de  $4,11 \pm 0,07$  (tabelul 18), determinând o diferență statistic semnificativă între artrita reactivă parazitară prin giardioză și echinococoză și toxocaroză ( $p < 0,05$ ). Analiza corelațională Pearson a relevat că valorile înalte ale fibrinogenului sunt determinate de frecvența progresivă în artrita reactivă parazitară prin giardioză ( $r=0,92$ ;  $p < 0,01$ ), iar analiza corelațională Spearman a determinat o corelare a fibrinogenului cu artrită reactivă parazitară prin giardioză și cea prin echinococoză ( $R=0,65$ ;  $p < 0,05$ ), apoi și cu VSH ( $R=0,64$ ;  $p < 0,05$ ), cu PCR ( $R=0,69$ ;  $p < 0,05$ ).

### **3.6 Statusul complex al sindromului inflamator, exprimat prin scorul clinic DAREA și ASDAS-PCR la bolnavii cu artrită reactivă parazitară în funcție de agentul etiologic al bolii**

Așadar, 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. Scorul DAREA s-a calculat separat pentru fiecare pacient, urmând analiza datelor medii de grup. Cercetarea a vizat numărul articulațiilor tumefiate (NAT), numărul articulațiilor dureroase (NAD), aprecierea graduală a durerii de către pacient: durere absentă – 0; moderată – 1; severă – 2. Aprecierea stării globale de ansamblu: bună – 0; de gravitate medie – 1; gravă – 2. Scorul DAREA este suma valorilor la toți cei cinci parametri prezentați și, cu cât scorul este mai înalt, cu atât mai exprimată se consideră activitatea bolii.

Pentru completarea scorului DAREA, s-a efectuat analiza afectării diverselor articulații în funcție de forma clinico-nozologică a artritei reactive parazitare, unde în artrita reactivă parazitară prin echinococoză, 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%).

Aprecierea afectărilor articulare s-a efectuat prin examen clinic obiectiv pentru constatarea durerii articulare, a tumefierii articulare și a limitării mobilității articulare. Pentru evaluarea obiectivă a acestor manifestări, s-a aplicat scorul DAREA.

Tabelul 19. Valorile sindromului inflamator articular și datele scorului DAREA la pacienții cu artrită reactivă parazitară

Indicele mediu (M±ES)	Artrită reactivă parazitară <i>Echinococcus granulosus</i> n=97	Artrită reactivă parazitară <i>Toxocara canis</i> n=31	Artrită reactivă parazitară <i>Giardia 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 - , DAREA - , NAT - , NAD -

După cum rezultă și din cele redată în tabelul 19, 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  $6,5 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ ) și cu toxocaroza  $5,4 \pm 0,01$  ( $p < 0,01$ ). Pentru NAT, s-a relevat aceeași dinamică a indicilor, care, în giardioză, s-au apreciat de  $8,75 \pm 0,02$ , ceea ce denotă diferențe statistic semnificative cu echinococoza  $7,75 \pm 0,07$  ( $p < 0,05$ ) și toxocaroza  $6,05 \pm 0,09$  ( $p < 0,01$ ). La fel, s-au determinat diferențe statistic semnificative între artrita reactivă parazitară prin echinococoză și cea prin toxocaroză  $p < 0,05$ . Aceasta se confirmă și prin valori semnificative ale scorului DAREA (pentru giardioză,  $DAREA = 84,29 \pm 0,47$ ; pentru echinococoză, scorul  $DAREA = 69,28 \pm 0,29$  și pentru toxocaroză,  $DAREA = 59,55 \pm 0,51$ ). Valorile  $p < 0,01$  pentru artrită reactivă parazitară prin giardioză vs artrită reactivă parazitară prin toxocaroză și  $p < 0,05$  pentru artrită reactivă parazitară din echinococoză, sunt un indicator complex și sensibil al activității bolii. În afara de aceasta, prin scala vizuală analogică a durerii (SAV), s-au înregistrat valori semnificativ crescute în grupul pacienților cu artrită reactivă parazitară din *Giardia lamblia* ( $55,07 \pm 0,14$ ) în comparație cu *Echinococcus granulosus* ( $45,15 \pm 0,13$ ) și cu *Toxocara canis* ( $37,04 \pm 0,19$ ), evidențele deduse prezentând diferențe de semnificație statistică ( $p < 0,05$ ).

Scorul ASDAS-PCR la general a confirmat datele scorului DAREA, dar le-a trasat mult mai clar și mai definit. Astfel, conform scorului ASDAS-PCR, cea mai gravă formă a artritei reactive parazitare din punct de vedere al sindromului inflamator a fost artrita reactivă parazitară din *Giardia 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 parazitară din *Echinococcus granulosus* (cumulativ 90,73% pacienți scorul este  $> 1,3$ ,  $p < 0,05$ ); cea mai ușoară variantă de artrită reactivă parazitară s-a prezentat cea cu *Toxocara canis* (cumulativ 77,42% pacienți scorul este  $> 1,3$ ,  $p < 0,01$ ).

### **3.7 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 parazitară, 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. Cercetarea acestor indici ne-a permis să confirmăm heterogenitatea afectării coloanei vertebrale prin migrarea haotică a valorilor indicilor semnificației statistice dintre grupurile de studiu.

La analiza indicilor BASDAI, BASFI și BASRI (tabelul 20) în cadrul valorilor grupului de pacienți cu artrită reactivă parazitară 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 20. Sumarul analizei valorilor indicilor BASDAI, BASFI și BASRI între grupele I și

**II de studiu**

Indicii clinici	Artrită reactivă parazitara <i>Echinococcus granulosus</i> n=97	Artrită reactivă parazitara <i>Toxocara canis</i> n=31	Artrită reactivă parazitara <i>Giardia 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 - , BASFI - , BASRI - , M – media, ES – eroarea standard

Aceasta confirmă 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 la *Toxocara canis*. Datele literaturii, la fel, confirmă legătura directă între infestarea parazitara și apariția afectării coloanei vertebrale prin artrită axială, fiind considerată ca și factor pronostic negativ în evoluția afecțiunii sistemice [13, 27, 51, 171].

Cercetarea acestor indici în dependență de subgrupul variantei clinico-nozologice a artritei reactive parazitare a demonstrat un tablou divers al afectării, dând dovadă de o tendință generală asimetrică de afectare a articulațiilor în această maladie – fapt absolut specific și distinctiv. Anume acest criteriu este fundamental în diferențierea artritei reactive parazitare și o plasează ca fiind o patologie ce îmbină în sine, pe de-o parte, unele caracteristici asemănătoare artritelor seropozitive, iar pe de altă parte – celor seronegative.

### 3.8 Ultrasonografia ca metodă importantă în diagnosticul patologiei musculo-scheletale la pacienții cu artrită reactivă parazitara

Enteza este locul de atașare a tendoanelor, a ligamentelor și a capsulelor articulare pe os [67, 78, 135, 177]. Reprezintă o legătură fundamentală între țesuturile moi și generatoare de forță (mușchii) cu scheletul dur al corpului (oasele). Histologic, entezele sunt clasificate ca fibroase sau fibrocartilaginease. Primele sunt, în general, localizate la diafize sau metafize ale oaselor lungi (de exemplu, inserția deltoidiană în humerus), în timp ce ultimele sunt caracteristice tendoanelor sau ligamentelor care se atașează de epifize sau apofize (de exemplu, inserția tendonului lui Ahile în osul calcanean). Clinic, entezele fibrocartilaginease reprezintă ținta caracteristică a inflamației la pacienții cu spondiloartrita seronegativă (SpA), dar frecvent sunt descrise în cadrul artritelor parazitare, ceea ce, încă o dată, confirmă natura imunopatologică, de fapt comună, a acestor artrite, ca fiind boli preponderent T limfocitare, cu reacții imune paradoxale [79, 96, 142].

În plus, regiunile anatomice, în care tendoanele sau ligamentele se înfășoară în jurul scripeților, osoși sunt considerate „enteze funcționale”, deși lipsite de o atașare directă pe os, fiind



locuri de stres mecanic relevant, care duc la diferențierea fibrocartilajului [122, 166, 212]. În mod similar entezelor fibrocartilagineose, și entezele funcționale sunt ținte ale SpA și ale artritelor reactive parazitare.

De remarcat: conceptul larg de „organ de enteză” evidențiază importanța considerării entezei nu doar ca loc de ancorare focală a tendoanelor sau a ligamentelor. De fapt, mai multe țesuturi (fibrocartilaj, os trabecular, grăsime și țesut sinovial al bursei/articulației adiacente) contribuie la repartizarea stresului mecanic [67, 71, 135, 177, 179]. Interacțiunea dintre aceste componente, în special între țesutul sinovial al bursei/articulației adiacente și enteza în sine („complexul sinovio-entezeal”), este un element crucial în patogeneza SpA, dar încă nu a găsit confirmare pentru artritele reactive parazitare [73, 77, 135, 177].

Identificarea clinică a entezitei poate fi o provocare, iar acest lucru a generat un interes crescut pentru evaluarea imagistică a acestei afecțiuni.

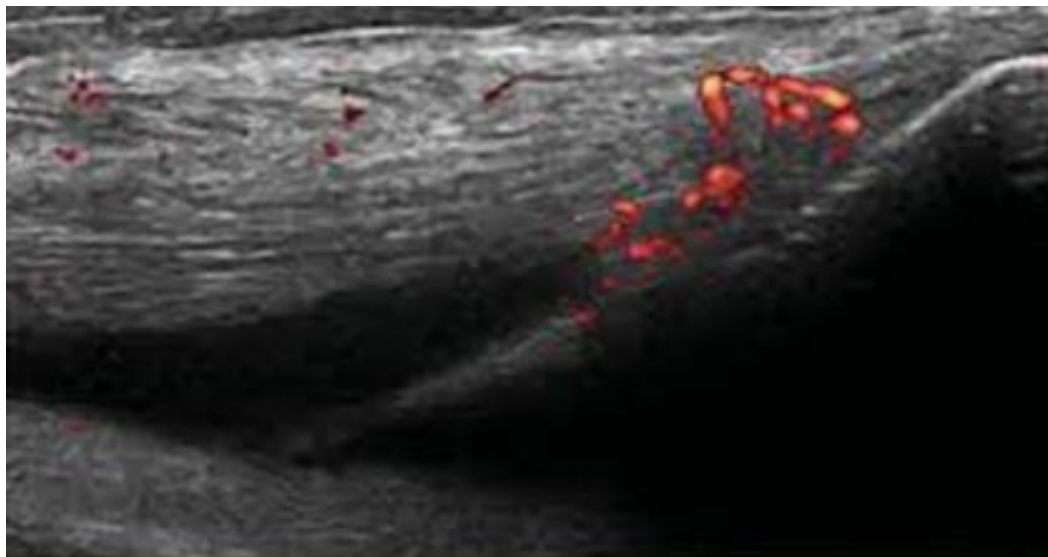
Radiografia convențională (RC), deși utilă pentru detectarea patologiei entezei de lungă durată, are limitări intrinseci în evaluarea entezitei, din cauza descrierii slabe a inflamației țesuturilor moi și a sensibilității scăzute în identificarea eroziunilor osoase entezice mici [39, 74, 78, 178, 205].

Ultrasonografia articulară (USG) oferă o vizualizare detaliată a mai multor anomalii morfostructurale și vasculare, care indică inflamația activă a entezei și deteriorarea structurală. Permite o evaluare fezabilă și în timp real pe mai multe locații și s-a dovedit a fi de încredere în evaluarea entezelor periferice în SpA, inclusiv a artritelor reactive parazitare [50, 110, 149, 177]. Incapacitatea de a detecta edemul măduvei osoase (adică osteita) și dependența de operator reprezintă cele mai importante limitări ale USG în evaluarea entezitei [61, 109, 172, 206].

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.

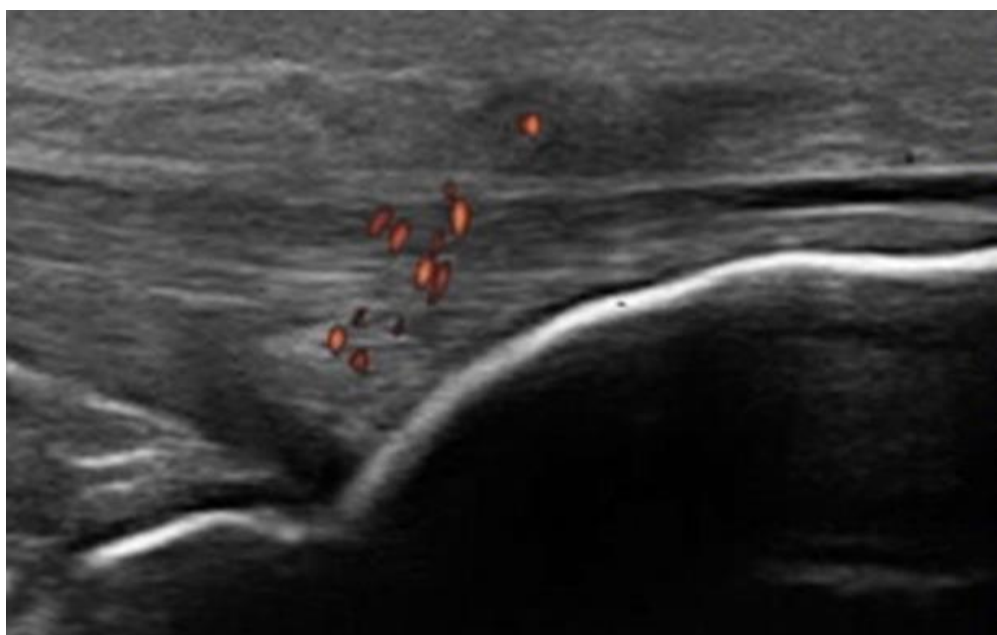
Cele mai frecvente modificări ale articulațiilor la pacienții cu artrită reactivă parazitată au fost creșterea cantității de lichid intraarticular și proliferarea membranei sinoviale. Prezența lichidului în articulații a apărut la un număr covârșitor de pacienți ( $n = 102$ ) și doar în 36,6 % ( $n = 59$ ) dintre observații nu a existat lichid. În total, lichidul a fost detectat în 293 din 3.232 articulații. La toți pacienții cu afectare a 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).



**Figura 12. Entezita aponeurozei plantare cu efuziune lichidiană de gradul 2 la pacient de 44 ani cu artrită reactivă parazitară din *Giardia lamblia***

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%). Heterogenitatea structurii (31,4%) s-a datorat apariției pereților despărțitori, suspensiilor sau incluziunilor solide hiperecogene pe fondul conținuturilor anecogene.



**Figura 13. Entezita de peroneu la pacient de 37 ani cu artrită reactivă parazitară din *Echinococcus granulosus***

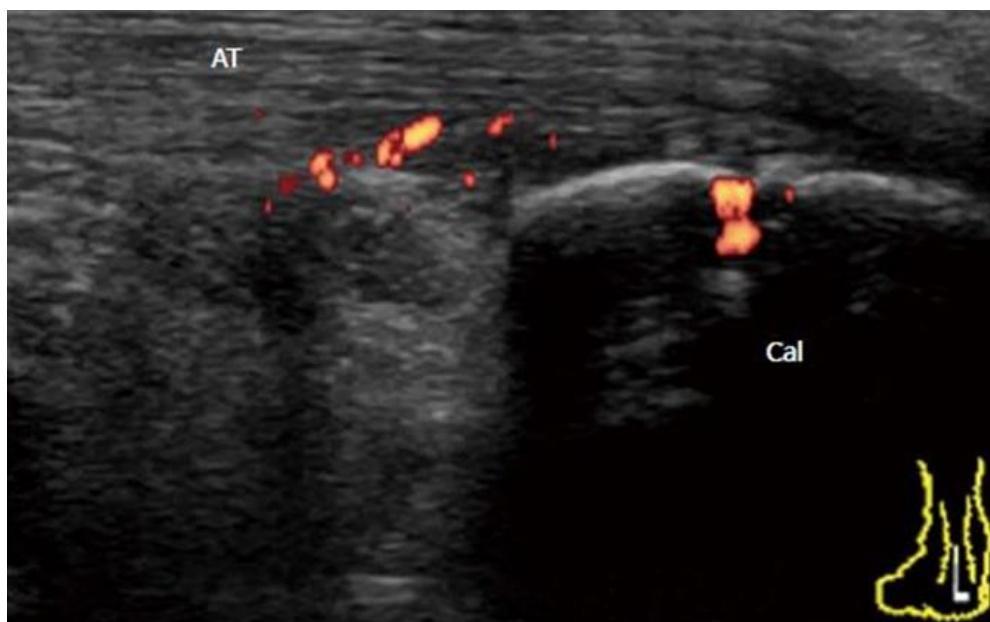


Figura 14. Entezita inserției ligamentului Achilian pe calcaneu cu îngroșarea cartilajului la pacientă de 35 ani cu artrită reactivă parazitară din *Toxocara canis*

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%).

Cel mai frecvent sinovita, predominant cu morfologie asimetrică, era la articulațiile mici ale mâinilor și plantelor – 97 articulații (32,8%). Grosimea maximă a sinoviei în articulațiile mici ale mâinilor a fost de 4 mm. Genunchii cu sinovită au fost într-un procentaj de 23% (68 articulații), cu o grosime maximală a sinoviei de 12 mm. Mai puțin inflamate din contul sinoviei au fost articulațiile cubitale - 7,8% (23 articulații), talocrurale - 14,5% (43 articulații), umeri - 5,4% (16), radiocarpene- 15,2% (45), coxofemorale - 1,3% (4).

Paternul vascularizării sinoviale a prezentat următoarele valori: 36% din sinovite nu au prezentat vascularizare (gradul 0), 30% - au fost de gradul 1, 11% din sinovitiile inflamate au avut gradul 2 de vascularizare, iar 23% - gradul 3.

Îngroșarea cartilajului a fost detectată la 4 articulații (2,9%) (figura14). 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.

O serie de autori consideră că ținta principală în artrita reactivă parazitară nu este membrana sinovială, ci țesutul osos și entezele inflamate [81, 84, 142, 166]. Prin urmare, am acordat o atenție deosebită depistării eroziunilor osoase și evaluării stării aparatului tendon-ligamentar.

Entezopatia s-a confirmat la 113 pacienți, dintre care 58,4% (66 pacienți), au prezentat inflamație (entezite). La nivelul articulațiilor talocrurale, entezopatii sau determinat la 53 de pacienți, dintre care la 41 de subiecți s-au depistat piteni calcaneeni, iar la 49% (26 pacienți) a fost ecografic depistată entezită Achiliană. La toți pacienții cu entezopatie la nivelul genunchilor (36) s-a observat îngroșarea ligamentului la locul de atașare, pierderea structurii tipice stratificate și apariția unor mici incluziuni hiperecogene.

Imaginea ecografică a modificărilor ligamentelor și a tendonului a inclus entezopatia ligamentului rotulian și a tendonului cvadricepsului femural și tenosinovita.

În entezopatiile tendoanelor rotuliene și ale tendoanelor cvadricepsului, în toate cazurile, s-au observat îngroșarea ligamentului la locul de atașare, pierderea structurii tipice stratificate și apariția unor mici incluziuni hiperecogene. Modificări la nivelul osului în entezopatii s-au manifestat sub formă de denivelări ale stratului cortical.

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.

Deasemenea entezita a fost confirmată și la nivelul articulațiilor cubitale (entezita extensorului comun) la 4 pacienți (3,5%).

Tenosinovita a fost depistată la 24,2% din pacienți, dintre care la nivelul articulațiilor talocrurale au avut tenosinovită 6 pacienți, 11 pacienți au avut inflamația tendinoasă la articulațiile radiocarpene, 14 pacienți la articulațiile mici ale mâinilor, 8 pacienți la articulațiile mici ale plantelor.

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 metacarpene, în timp ce, la radiografie și imagistica prin rezonanță magnetică, frecvența și severitatea acestui simptom a fost mai mare. Cu toate acestea, datele din literatură indică o sensibilitate mare a ecografiei în detectarea eroziunilor comparativ cu radiografia clasică [39, 74, 78, 178, 205].

În timpul ecografiei, am constatat anumite diferențe în imaginea vizuală în funcție de localizarea modificărilor. Astfel, leziunile articulației genunchiului se caracterizează printr-o

frecvență ridicată de apariție heterogenă de revărsare în cavitatea articulară, prin proliferarea membranei sinoviale de natură difuză sau focală, prin ecogenitate ridicată a membranei sinoviale și vascularizația ei slab exprimată, prin modificări ale aparatului tendono-ligamentar sub formă de entezopatii.

Leziunea micilor articulații ale mâinilor și plantelor a fost caracterizată, în primul rând, prin proliferarea difuză a membranei sinoviale, cu ecogenitate scăzută ( $p=0,0001$ ), care, în 92% din cazuri, este însoțită de o efuziune omogenă ( $p = 0,005$ ). Modificările aparatului ligamentar în toate observațiile sunt reprezentate de tenosinovite. Din datele literaturii, se cunoaște că ecogenitatea scăzută a membranei sinoviale se datorează edemului său pe fondul inflamației active, iar acest model s-a reflectat în tabloul clinic al leziunii articulațiilor mici ale mâinilor și plantelor în studiul nostru. Rămâne neclară detectarea frecventă a membranei sinoviale cu ecogenitate ridicată în articulațiile genunchiului, independentă de activitatea maladiei. Poate că acest fapt se datorează fibrozării mai timpurii a membranei sinoviale în această localizare.

### **3.9 Corelarea datelor ultrasonografice obținute cu rezultatele RMN**

Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) permite o evaluare cuprinzătoare a entezitei atât la nivelul tendonului, la al celui osos, cât și la nivel axial; cu toate acestea, principalele sale limitări includ costurile ridicate, timpul necesar pentru a examina mai multe ținte periferice și nevoia de echipamente de ultimă generație [35, 39, 71, 109, 180]. RMN-ul întregului corp ar putea oferi o evaluare rapidă a mai multor enteze, dar este încă departe de o adoptare de rutină în practica clinică.

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 a 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. Intensitatea semnalului stratului sinovial în numărul covârșitor de observații a fost în lichidul izointensiv T1, în T2 - intensitate medie și ușor peste lichid – în modul STIR. Într-una dintre observații, când membrana sinovială nu a fost vascularizată conform datelor ecografice, intensitatea acesteia în T1 și în STIR a fost semnificativ mai mic decât semnalul de la lichid și, practic, a fuzionat cu țesuturile din jur. În acest caz, membrana sinovială este vizualizată în T2 și STIR datorită unei margini de intensitate scăzută, care separă sinoviala de fluid pe de o parte și de țesuturile înconjurătoare pe de altă parte.

În studiul nostru, eroziunile au fost detectate la trei pacienți și localizate în condilii oaselor femurale, tibiale și în capetele oaselor metatarsiene II, III pe toate suprafețele. Modificările

cartilajului au constat în subțierea și modificările structurale ale acestuia și au fost observate în 28,57% din cazuri în contingentul nostru. Într-o observație, a avut loc fragmentarea cartilajului; în cealaltă, au fost relevate modificări ale tipului de fisură, care se încadrează în manifestările condromalaciei.

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 aceluiași pacienți. (tabelul 21).

**Tabelul 21. Comparația semnelor vizualizate la USG și RMN, la 39 de pacienți (256 de articulații)**

Simptomul	Numărul articulațiilor cu schimbări depistate	
	USG PD	RMN
Efuzie 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.

Cea mai mare eficacitate diagnostică a ecografiei a fost obținută în detectarea fluidelor, a modificărilor cartilajului, a osteofitelor și tenosinovitei, la care sensibilitatea și specificitatea au fost de 100%. Aceste rate ridicate s-au datorat excluderii posibilității erorilor de diagnosticare, având în vedere vizualizarea cu ultrasunete, suficient de clară, a acestor structuri articulare. Eficiența diagnostică puțin mai mică a fost obținută în depistarea proliferării sinoviale și a entezopatiei, în care sensibilitatea a fost de 91,7% și 85,7%, specificitate – 100%, acuratețea diagnosticului – 95,6%, respectiv 92,9%. Cea mai scăzută eficiență a fost obținută în identificarea eroziunii osoase marginale; sensibilitatea a fost de 50%, specificitatea – 100%, precizia diagnosticului – 75%.

Introducerea în practică a cartografierii energetice Doppler, oferă capacități fundamentale de diagnosticare. Posibilitățile Dopplerografiei membranei sinoviale în artrita reumatoidă sunt descrise în detaliu [141, 198, 204, 206, 215], dar necunoscute în cadrul artritelor reactive parazitare. Rapoartele privind studiul vascularizației sinoviale în artrita reactivă parazitare sunt încă izolate. În studii, s-a raportat o sensibilitate crescută a ecografiei în detectarea semnelor de

sinovită și tenosinovite în leziunile articulațiilor mâinilor și ale plantelor în artrita reactivă parazită; cu toate acestea, datele Dopplerului energetic nu au avut corelații cu semnele clinice și de laborator ale activității inflamatorii.

Activitatea sinovitei joacă un rol central în formarea tabloului clinic al bolilor articulare [3, 25, 57, 67, 135]. De cât de activ evoluează, depinde și alegerea tratamentului, și prognosticul bolii. În practică, este foarte important nu numai să se stabilească faptul că pacientul are sinovită, ci și să existe un instrument obiectiv, pentru a-i evalua activitatea și dinamica procesului sub influența tratamentului prescris pacientului. Utilizarea metodelor de cercetare cantitativă în medicină poate crește semnificativ fiabilitatea evaluării stării pacientului.

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 22).

Tabelul 22. **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 conturilor	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%)

În același timp, pentru articulațiile genunchiului, s-au luat în considerare grosimea, gradul de vascularizare sinovială și cantitatea de lichid, pentru articulațiile mici – faptul prezenței sinovialei îngroșate, vascularizarea acesteia și prezența lichidului (tabelul 22). Concomitent, am analizat gravitatea modificărilor altor structuri articulare, a căror implicare este de importanță clinică: prezența/absența eroziunilor osoase, starea cartilajului și a aparatului tendono-ligamentar. Rezultatele sunt prezentate în tabelele 22 și 23.

Tabelul 23. **Exprimarea simptomelor ultrasonografice ale sinovitei în dependență de activitatea clinică a inflamației în articulațiile mici)**

<b>Semnul ultrasonografic</b>	<b>Grupa nr. 1 (n=42) activitate joasă</b>	<b>Grupa nr.2 (n=10) activitate medie</b>	<b>Grupa nr.3 (n=45) activitate înaltă</b>
<b>Îngroșarea membranei sinoviale</b>			0
Până la 3 mm	42 (100%)	2 (20%)	45 (100%)
Mai mult de 3 mm	0	8 (80%)	
<b>Gradul de vascularizare</b>			
gradația 0	33 (78,57%)	0	0
gradația 1	11 (26,19%)	0	0
gradația 2	0	8 (80%)	3 (6,66%)
gradația 3	0	2 (20%)	41 (91,11%)
<b>Prezența lichidului</b>	38 (90,5%)	10 (100%)	45 (100%)
<b>Apariția lichidului în teaca tendonului (tenosinovită)</b>	0	2 (20%)	20 (44,44%)
<b>Defect în stratul cortical (eroziune osoasă)</b>	0	0	2 (4,44%)

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 ( $r = 0,500$ ). Cea mai relevantă corelație se observă între cantitatea de lichid ( $r = 0,401$ ) și gradul de vascularizare a membranei sinoviale la nivelul genunchiului ( $r = 0,508$ ), la articulațiile mici ( $r = 0,500$ ) și la nivelul VSH și leucocitoză. Se observă o corelație mai slabă între nivelul parametrilor de laborator și grosimea membranei sinoviale ( $r = 0,383$ ).

La analizarea frecvenței de apariție a semnelor ecografice, în funcție de durata bolii, s-au constatat diferențe semnificative statistic doar în frecvența de apariție a creșterilor osoase marginale, care au fost semnificativ mai des apreciate în grupul de pacienți cu o durată a bolii mai mare de 5 ani ( $p = 0,04$ ). Pentru alte semne ecografice de afectare a structurilor articulare, precum



sinovita ( $p = 0,26$ ), modificări ale cartilajului ( $p = 0,433$ ), entezopatie ( $p = 0,980$ ) și tenosinovita, diferențe semnificative statistic ( $p=0,800$ ) în funcție de apariție nu au fost depistate.

Analiza în dependență de modificările de durată a bolii, detectate la USG, a demonstrat detectarea creșterilor osoase marginale la fel de des detectate la un grup de pacienți cu durata bolii mai mult de 5 ani, indiferent de nosologia parazitară.

Astfel, studiul efectuat a demonstrat eficacitatea metodei ultrasonografice în depistarea modificărilor morfologice ale articulațiilor la pacienții cu artrită reactivă parazitară și importanța în determinarea activității procesului osteoarticular inflamator. Comparația datelor ecografice și imagistica prin rezonanță magnetică au demonstrat comparabilitatea metodelor de detectare a lichidului inflamator intraarticular, a proliferării sinoviale, modificări ale cartilajului, detectarea tenosinovitei și a entezopatiilor.

Examinarea ultrasonografică a articulațiilor la pacienții cu artrită reactivă parazitară, inclusiv determinarea cantității de lichid inflamator intraarticular, a grosimii membranei sinoviale și a gradului de vascularizare a acesteia, evaluarea stării aparatului tendon-ligamentar, permite evaluarea activității procesului inflamator. Un rol esențial în determinarea activității îl joacă evaluarea gradului de vascularizare, după cum indică o corelație pozitivă între activitatea inflamatorie locală și vascularizația sinovială ( $r = 0,591$ ).

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

Cerințele actuale față de sănătatea individului ridică o importanță majoră a influenței patologiilor articulare asupra calității vieții pacientului, manifestată prin deteriorarea sferelor psihoemoționale, cognitive și fizice. Chestionarul Medical Outcome Study, care include 36 de puncte (SF-36), forma prescurtată a fost aplicată ca și analizator al stării generale a sănătății în populație. La fel, chestionarul poate fi aplicat ca analizator calificativ și cumulativ în practica clinică și, preponderent, în studii, din cauza volumului său mare și consumator de timp.

Ca un scor analitic, SF-36 este atașabil unui număr mare variațional de condiții. SF-36 este aplicabil în monitorizarea pacienților cu stări patologice solitare sau combinate și pentru a analiza statutul lor cu cel al populației generale.

Notificările din chestionarul SF-36 reies dintr-un chestionar anterior MOS (Rand's Medical Outcome Study), așadar, SF-36 include scale cu mai multe punctaje, care cuantifică următorii parametri:

- funcționarea fizică (PF),
- rolul fizic (RP),
- durerea corporală (BP),
- sănătatea generală (GH),
- vitalitatea (VT),
- funcționarea socială (SF),
- rolul emoțional (RE),
- sănătatea mintală (MH).

Un obiectiv important în studiul nostru este stabilirea, utilizând acest chestionar aprobat în specialitatea reumatologică (SF 36), 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 să examinăm lotul în întregime – încât să diferențiem evolutiv grupul de echinocoză (grupul I) și grupul giardioză – toxocaroză (grupul II).

### 4.1 Impactul artritei reactive parazitare asupra funcției fizice (PF)

Efectuând analiza rezultatelor de la chestionarea calității vieții, s-a determinat că derivata medie a funcționării fizice la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal la *Echinococcus granulosus*, ca exemplu autodeservirea, plimbarea, a obținut valoarea de  $24,89 \pm 0,37$ , dar în grupul

cu artrită reactivă parazitară pe fundal la *Toxocara canis* și *Giardia 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 la *Toxocara canis* și *Giardia 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 la *Echinococcus granulosus*, asupra sferei emoționale, influențează nu doar incapacitatea articulară, dar și modificările polisomatice din echinococoza. Concomitent, la pacienții grupului cu artrită reactivă parazitară pe fundal la *Toxocara canis* și *Giardia 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) ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,01$ ).

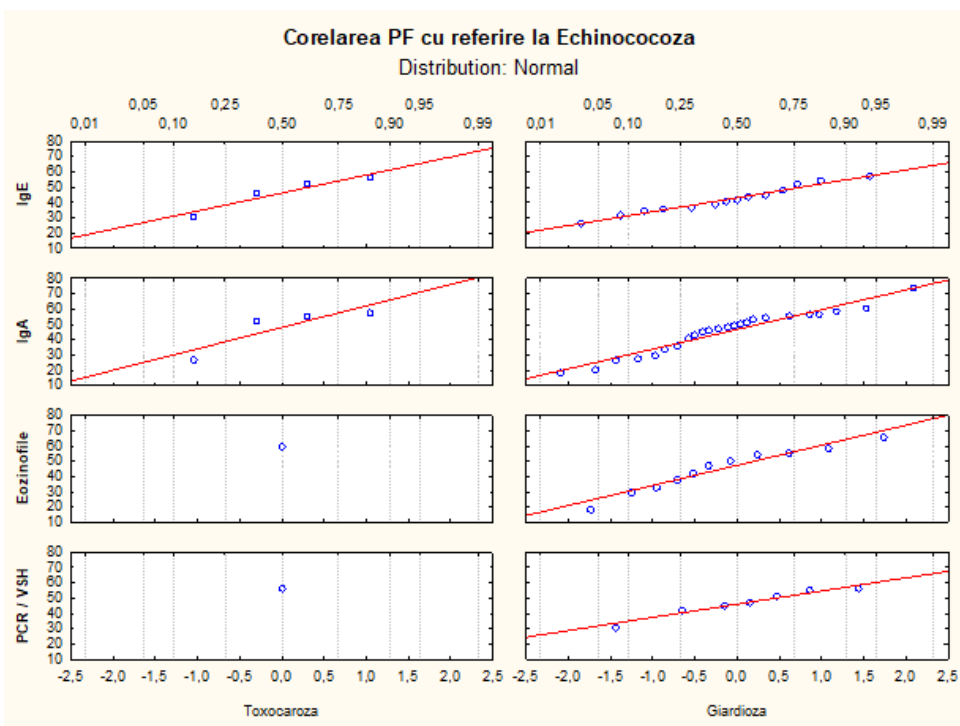


Figura 15. Corelarea indicilor imunoinflamatori cu tipurile agenților de infestare

Așadar, putem conchide că, la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal la *Echinococcus granulosus*, se determină o dispersie marcată a factorilor ce pot influența statutul, ceea ce induce absența unor corelări semnificative printre diferite seturi de indicatori ai calității vieții, însă acești indicatori sunt determinați, într-o versiune perturbată, la pacienții grupului cu artrită reactivă parazitară pe fundal la *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*. Așadar, echinococoza și

complicațiile ei, într-o măsură semnificativă, influențează statutul psihoemoțional și fizic al bolnavului, este responsabilă de majoritatea lezărilor funcționale, determinate prin chestionarul SF-36. Posibil că atenția acestor pacienți este îndreptată spre chistul echinococic masiv și mai puțin spre dereglările mecanicii articulare.

Rezultatele analizei corelaționale Spearman au demonstrat că posibilitatea autodeservirii și a plimbării a pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fundal la *Echinococcus granulosus* a înregistrat o corelație semnificativă cu IgE/IgA/eozinofile ( $R=0,59$ ;  $p<0,05$ ), IgE/limfocite/IgA ( $R=0,53$ ;  $p<0,05$ ), PCR/VSH ( $R=0,54$ ;  $p<0,05$ ), însă, la pacienții grupului cu artrită reactivă parazitară pe fundal la *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, au corelat semnificativ doar cu IgE/IgA/eozinofile ( $R=0,52$ ;  $p<0,05$ ).

La fel, analiza corelațională după Spearman între toate opt scale ale chestionarului SF-36 al ambelor grupuri a determinat un tablou neomogen și noncomparabil între grupuri. Astfel, capacitatea pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fondul infecției cu *Echinococcus granulosus* de a se autodeservi și de a parcurge o distanță de 500 de metri a prezentat o corelație semnificativă cu activitatea socială, conform scalei SF (Social Functioning) ( $R=0,22$ ;  $p<0,05$ ). De asemenea, s-a observat o corelație semnificativă cu senzația de oboseală și pierderea energiei, conform scalei VT (Vitality) ( $R=0,32$ ;  $p<0,05$ ), precum și cu reducerea activității emoționale, conform scalei RE (Role Emotional) ( $R=0,39$ ;  $p<0,05$ ). În plus, s-a constatat o corelație extrem de semnificativă cu reducerea capacității de muncă, conform scalei RP (Role Physical) ( $R=0,69$ ;  $p<0,05$ ). În contrast, în grupul cu artrită reactivă parazitară pe fondul infecției cu *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, s-a determinat o corelație directă cu reducerea activității emoționale și cu neatenența ( $R=0,34$ ;  $p<0,05$ ), dar și corelații inverse semnificative cu oboseala ( $R=-0,24$ ;  $p<0,05$ ) și nervozitatea ( $R=-0,32$ ;  $p<0,05$ ).

#### **4.2 Reducerea capacității de muncă la pacienții cu artrită reactivă parazitară**

Scăderea rolului fizic (scala RP) și incapacitățile determinate de aceasta s-au notat la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* cu o valoare medie a indicatorului de  $6,78\pm 0,14$ , însă la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia 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 *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, nu s-au determinat careva corelații.

Concomitent, datele analizei corelaționale Spearman au demonstrat că reducerea capacității de muncă a pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a corelat

direct cu IgE ( $R=0,23$ ;  $p<0,05$ ) și cu leucocite ( $R=0,25$ ;  $p<0,05$ ) și eozinofile ( $R=0,24$ ;  $p<0,05$ ), pe când la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, a fost determinată doar o corelație semnificativă cu leucocite/eozinofile ( $R= 0,28$ ;  $p<0,05$ ). După cum s-a demonstrat, un nivel ridicat al IgE seric la pacienții cu artrită reactivă parazitară predispune la apariția dereglărilor sănătății mintale și ale rolului fizic, însă, la un nivel scăzut al IgE seric, aceste modificări sunt depistate cu o frecvență mai mică, probabil din cauza atenuării procesului imunopatologic. Aceasta determină faptul că, în mod esențial, asupra statutului osteoarticular la acești pacienți influențează infecția parazitară, ultima determinând un impact impunător asupra dereglării funcției musculoscheletale și influențează semnificativ calitatea vieții.

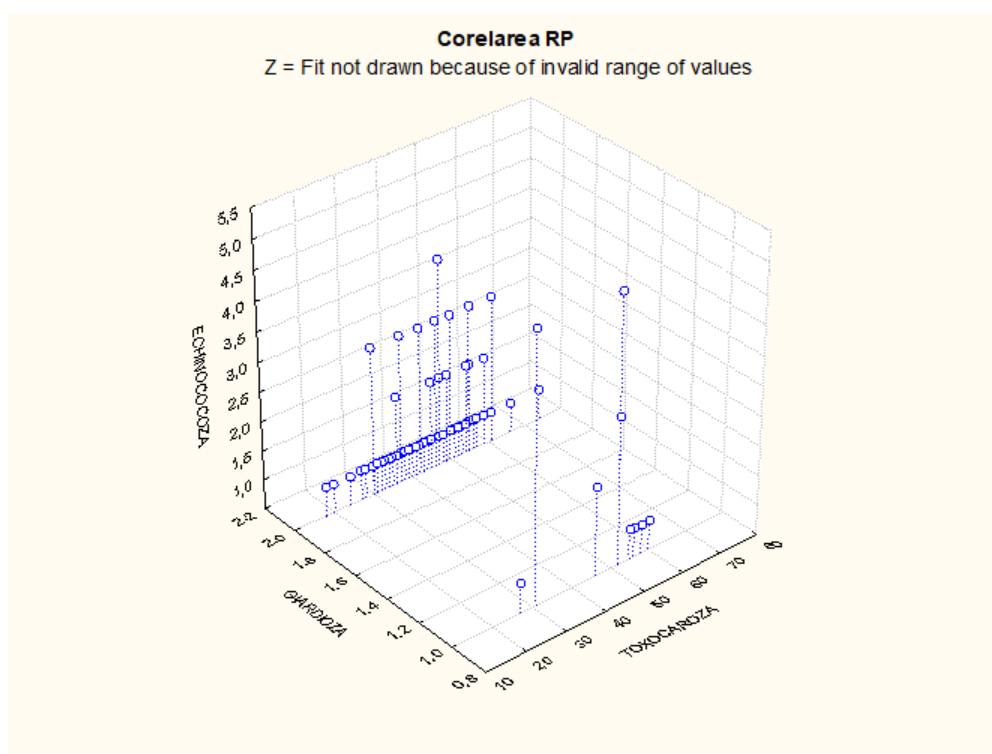


Figura 16. Corelarea valorilor scăderii rolului fizic (RP) cu tipurile agenților de infestare

Analiza corelațională Spearman între scalele utilizate în ambele grupuri a demonstrat că, la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fondul infecției cu *Echinococcus granulosus*, reducerea timpului de muncă a fost corelată cu starea de nervozitate și supraexcitabilitate, conform scalei MH (Mental Health) ( $R=0,23$ ;  $p<0,05$ ). De asemenea, s-a observat o corelație cu senzația de oboseală și pierderea energiei, conform scalei VT (Vitality) ( $R=0,32$ ;  $p<0,05$ ), precum și o corelație semnificativă cu reducerea activității emoționale, conform scalei RE (Role Emotional) ( $R=0,51$ ;  $p<0,05$ ). Au fost identificate și două corelații inverse semnificative: una cu înrăutățirea stării de sănătate generale, conform scalei GH (General Health) ( $R=-0,30$ ;  $p<0,05$ ), și cealaltă cu durerea somatică, conform scalei BP (Bodily Pain) ( $R=-0,55$ ;  $p<0,05$ ). În schimb, în grupul cu

artrită reactivă parazitară pe fondul infecției cu *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, nu s-au identificat corelații semnificative.

### 4.3 Expresia durerii somatice la pacienții cu artrită reactivă parazitară

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.

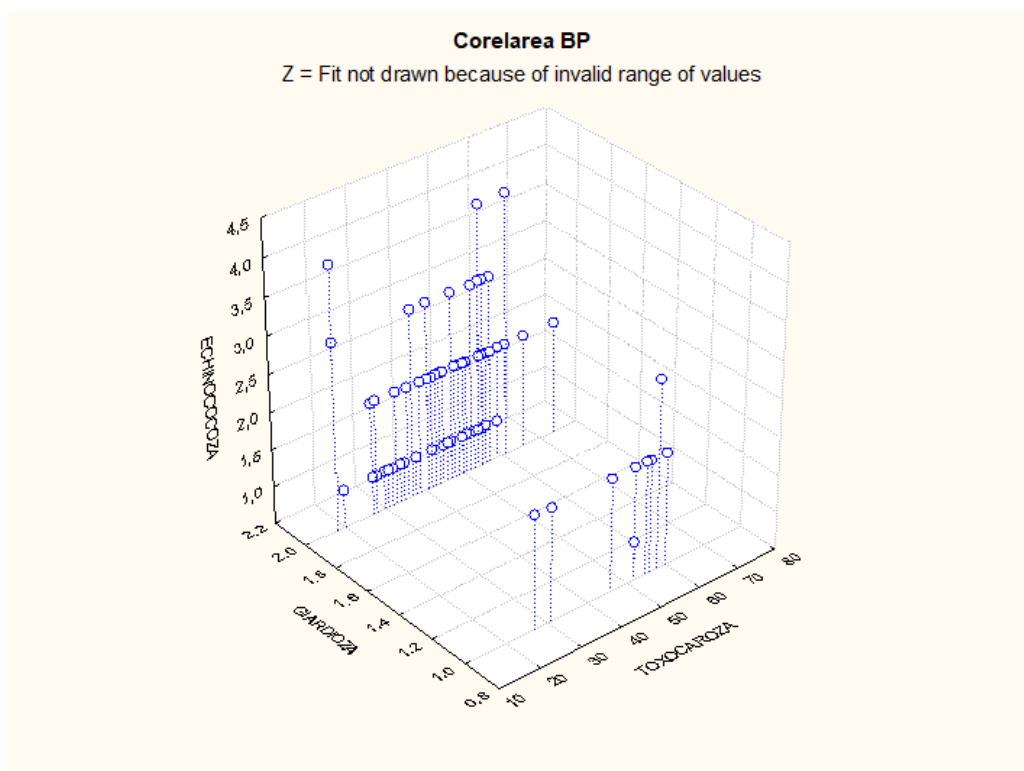


Figura 17. Corelarea valorilor durerii corporale (BP) cu tipurile agenților de infestare

Conform datelor analizei corelaționale Spearman, s-a demonstrat că durerea somatică a pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a determinat o corelație directă cu nivelul IgE/eozinofile în ser ( $R=0,25$ ;  $p<0,05$ ) și o corelație cu stadiul radiologic ( $R=0,77$ ;  $p<0,05$ ), ultima corelare demonstrând influența directă asupra statutului algic, care ascunde realitatea afectării articulare, dovedită și prin corelarea cu valorile scăzute ale durerilor apreciate prin SVA. Iar la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia* durerea somatică a determinat o corelație directă cu IgE/eozinofile ( $R=0,42$ ;  $p<0,05$ ) și IgA/leucocite scorul-Z ( $R=0,45$ ;  $p<0,05$ ), fapt bine cunoscut după cercetările descrise în literatura de specialitate.

Analiza corelațională Spearman între scalele chestionarului SF-36 ale ambelor grupuri a demonstrat că durerea somatică a pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a determinat o corelație directă cu înrăutățirea sănătății conform scalei GH (General Health) ( $R=0,37$ ;  $p<0,05$ ) și o corelație negativă cu reducerea rolului emoțional RE ( $R=-0,40$ ;  $p<0,05$ ), posibilitatea de a se autodeservi PF ( $R=-0,50$ ;  $p<0,05$ ) și reducerea funcționării fizice ( $R=-0,55$ ;  $p<0,05$ ); în schimb, în artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia* a fost înregistrată o corelație directă a durerii somatice cu oboseala ( $R=0,45$ ;  $p<0,05$ ) și starea de nervozitate și de supraexcitabilitate ( $R=0,47$ ;  $p<0,05$ ). Așadar, echinococoza afectează grav statusul articular nu doar prin modificări clinice, dar și prin deficiență în calitatea vieții.

#### **4.4 Expresia înrăutățirii sănătății generale și a oboselii în artrita reactivă parazitară**

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 echinococoză 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*.

Potrivit datelor analizei corelaționale Spearman, s-a demonstrat că înrăutățirea sănătății pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a determinat o corelație directă cu SVA ( $R=0,24$ ;  $p<0,05$ ) și o corelație cu IgE/IgA/eozinofile ( $R=0,59$ ;  $p<0,05$ ) și leucocite/eozinofile ( $R=0,54$ ;  $p<0,05$ ), însă, la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal

de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, s-a determinat doar o corelație cu IgE/IgA/eozinofile ( $R=0,56$ ;  $p<0,05$ ).

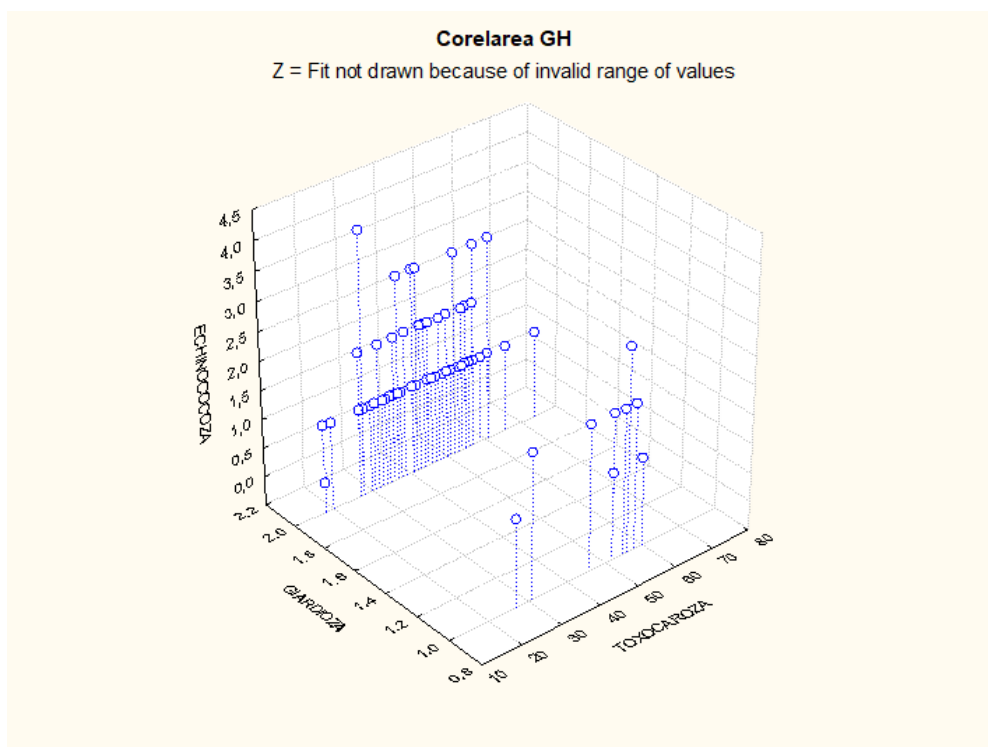


Figura 18. Corelarea valorilor stării de sănătate generală (GH) cu tipurile agenților de infestare

La efectuarea analizei corelaționale Spearman între toate opt scale ale chestionarului SF-36 pentru ambele grupuri de pacienți incluși în studiu, s-a demonstrat că înrăutățirea sănătății pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a determinat corelații indirecte cu reducerea activității emoționale ( $R=-0,23$ ;  $p<0,05$ ), posibilitatea de a se autodeservi ( $R=-0,27$ ;  $p<0,05$ ) și scăderea funcționării fizice ( $R=-0,30$ ;  $p<0,05$ ); în schimb, în grupul cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia* nu s-au delimitat careva corelări.

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 echinococoză manifestă un grad înalt de fatigabilitate, cauzat, probabil, de influența indirectă a echinococozei asupra sistemului nervos central și periferic (prin exotoxine).



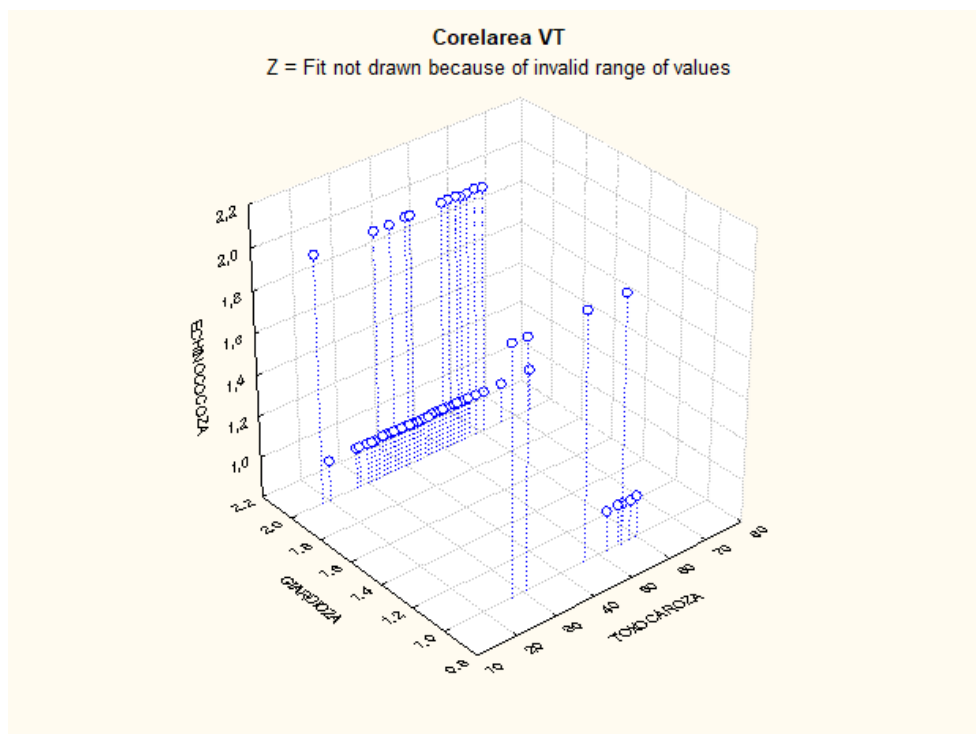


Figura 19. Corelarea valorilor vitalității (VT) cu tipurile agenților de infestare

Efectuând analiza corelativă la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus*, s-a determinat că fatigabilitatea a prezentat corelație cu nervozitatea, depresia ( $r=0,62$ ;  $p<0,05$ ), reducerea rolului emoțional ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ) și scăderea capacității de muncă ( $r=0,37$ ;  $p<0,05$ ). La pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, oboseala a corelat, direct, cu starea de nervozitate și depresie ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ) și indirect, cu reducerea activității emoționale ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ).

Examinând datele analizei corelaționale Spearman, s-a demonstrat că oboseala și scăderea vitalității conform scalei VT la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* nu au determinat nicio corelație cu anumiți indici, însă la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, a fost determinată o corelație Spearman a vitalității cu IgE/IgA/eozinofile ( $R=0,23$ ;  $p<0,05$ ) și două corelații cu leucocite/eozinofile ( $R=0,54$ ;  $p<0,05$ ) și nivelul sau entezitei ( $R=0,53$ ;  $p<0,05$ ).

La efectuarea analizei corelaționale Spearman între scalele SF-36 ale ambelor grupuri, s-a demonstrat că oboseala și senzația de pierdere a vitalității pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* au determinat corelații directe importante cu reducerea activității emoționale ( $R=0,42$ ;  $p<0,05$ ) și starea de nervozitate și depresie ( $R=0,47$ ;  $p<0,05$ ); în schimb, la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, doar oboseala a relevat corelație cu nervozitatea și depresia ( $R=0,78$ ;  $p<0,05$ ).

#### 4.5 Impactul asupra funcționării sociale

Funcționarea socială (scala SF) la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a prezentat valori medii de  $6,21 \pm 0,09$ , iar la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia* – valori medii de  $7,56 \pm 0,07$ , ( $p < 0,001$ ). Examenul corelativ la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus 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 *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, corelația a vizat reducerea funcționării fizice ( $r=0,42$ ;  $p < 0,05$ ) și senzația de anxietate MH ( $r=0,69$ ;  $p < 0,05$ ).

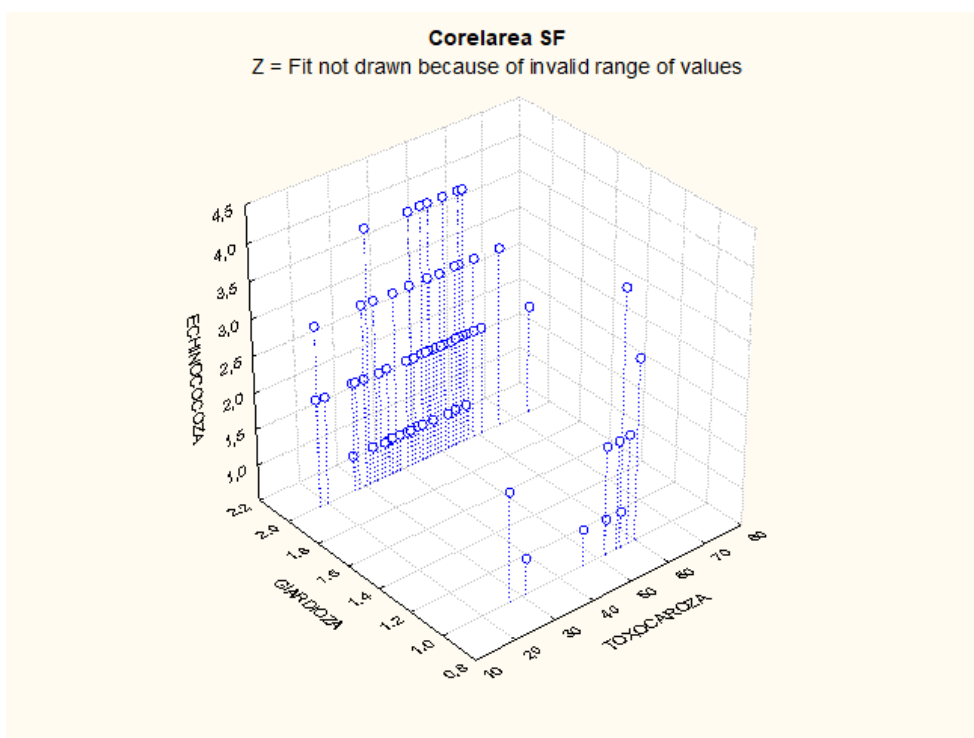


Figura 20. Corelarea valorilor funcției sociale (SF) cu tipurile agenților de infestare

Conform datelor analizei corelaționale Spearman, s-a demonstrat că activitatea socială a pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* nu a determinat nicio corelație cu anumiți indici, însă la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, au fost determinate corelații directe ale activității sociale cu nivelul entezitei ( $R=0,28$ ;  $p < 0,05$ ), al sinovitei ( $R=0,22$ ;  $p < 0,05$ ) și IgE/IgA/eozinofile ( $R=0,28$ ;  $p < 0,05$ ). Astfel, încă o dată, putem concluziona că artrita reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* influențează semnificativ statutul musculoscheletal, dominând în cascada patogenetică a inflamației generalizate la acești pacienți.

Conform datelor analizei corelaționale Spearman între scalele SF-36 ale ambelor grupuri de pacienți, s-a demonstrat că activitatea socială a pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fundal

de *Echinococcus granulosus* corelează direct cu posibilitatea de a se autodeservi ( $R=0,22$ ;  $p<0,05$ ); în schimb, la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, au fost determinate corelații ale activității sociale cu reducerea activității emoționale ( $R=0,37$ ;  $p<0,05$ ) și starea de nervozitate și depresie ( $R=0,39$ ;  $p<0,05$ ).

#### 4.6 Expresia reducerii rolului emoțional la pacienții cu artrită reactivă parazitară

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.

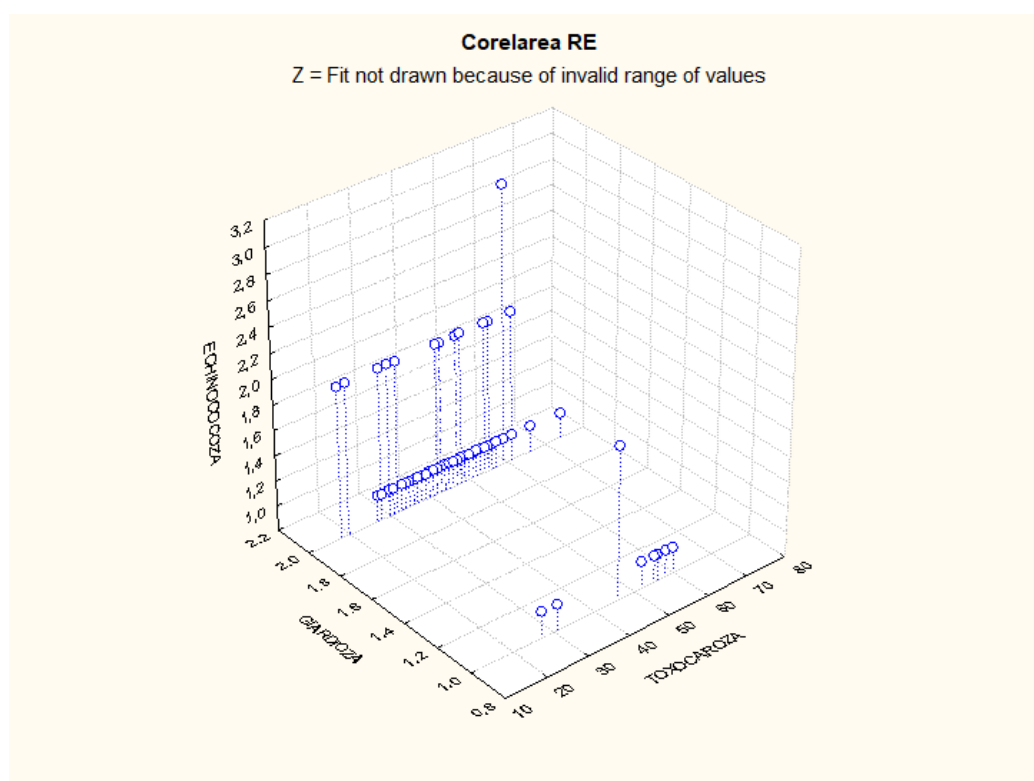


Figura 21. Corelarea valorilor rolului emoțional (RE) cu tipurile agenților de infestare

Acest fapt poate fi explicat prin atenția psihoemoțională excesivă 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 *Echinococcus 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 *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, reducerea activității a determinat o corelație importantă cu activitatea socială

( $r=0,42$ ;  $p<0,05$ ) și mersul pe jos ( $r=0,42$ ;  $p<0,05$ ). Potrivit datelor analizei corelaționale Spearman, s-a demonstrat că reducerea activității și neatenția pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a corelat direct cu entezita ( $R=0,27$ ;  $p<0,05$ ), însă la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, a fost determinată doar o corelație directă cu sinovita ( $R=0,28$ ;  $p<0,05$ ).

Datele analizei corelaționale Spearman între scalele chestionarului SF-36 ale ambelor grupuri de pacienți au demonstrat că reducerea activității și neatenția pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* au determinat o corelație directă cu starea de nervozitate și depresie ( $R=0,37$ ;  $p<0,05$ ), ceea ce nu s-a depistat în la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*.

#### **4.7 Aprecierea impactului asupra sănătății mintale la bolnavii cu artrită reactivă parazitară**

Sănătatea mintală (scala MH) la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a prezentat medii de  $19,41\pm 0,17$ , însă la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia 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 *Echinococcus 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 ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ).

Conform datelor analizei corelaționale Spearman, s-a demonstrat că starea de nervozitate și depresie a pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a corelat proporțional, prin metoda Spearman, cu VSH/PCR ( $R=0,52$ ;  $p<0,05$ ), IgE/IgA/eozinofile ( $R=0,58$ ;  $p<0,05$ ), cu sinovită ( $R=0,50$ ;  $p<0,05$ ), cu leucocite/eozinofile ( $R=0,54$ ;  $p<0,05$ ), cu entezită ( $R=0,55$ ;  $p<0,05$ ) și SVA ( $R=0,56$ ;  $p<0,05$ ), însă la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, a fost determinată doar o corelație cu entezita ( $R=0,56$ ;  $p<0,05$ ). După cum s-a demonstrat, prezența afectării sănătății mintale la pacienții cu patologie inflamatorie osteoarticulară, asociată cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus*, induce, după sine, anumite modificări. Prin urmare, cu cât este mai mic punctajul

sănătății mintale, cu atât mai frecvent este depistată decompensarea la acești pacienți, cauza probabilă fiind modificările microvasculare, survenite în cadrul artritei reactive parazitare pe fundal de *Echinococcus granulosus*. Aceeași tendință de comportament o posedă și entezopatia, însă necesită a se lua în considerație faptul că, asupra sănătății mintale în cadrul artritei reactive parazitare pe fundal de *Echinococcus granulosus*, influențează nu doar modificările de la nivelul intimei vaselor mici, dar și dereglările metabolismului acido-bazic, ce duc la un dezechilibru psihoemoțional.

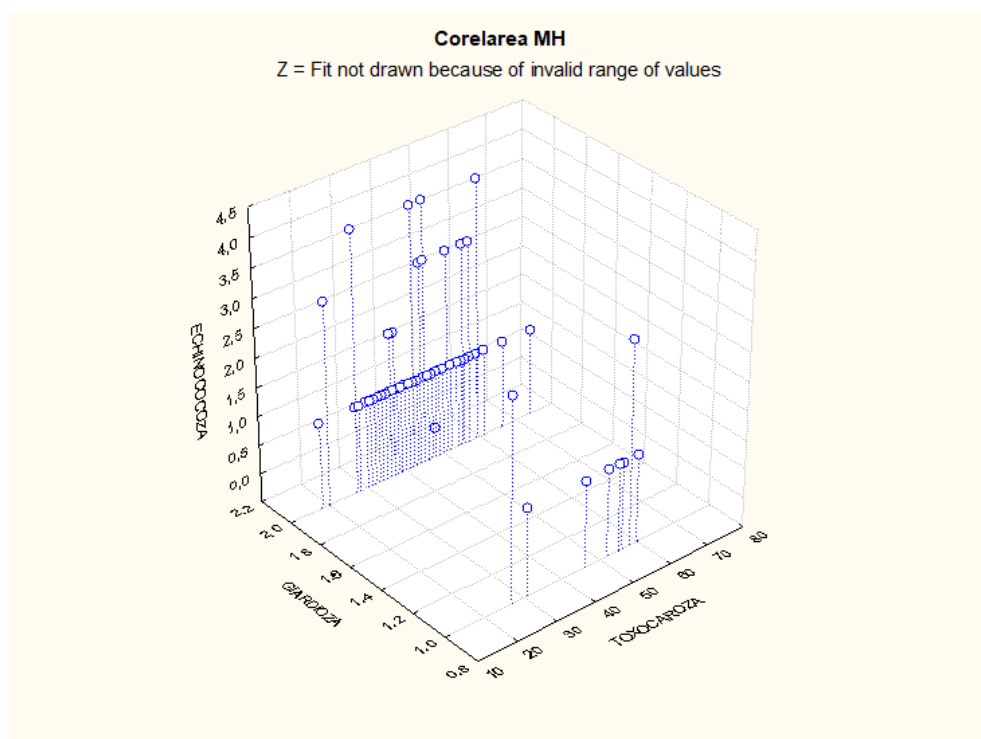


Figura 22. Corelarea valorilor sănătății mintale (MH) cu tipurile agenților de infestare

Conform datelor analizei corelaționale Spearman între scalele chestionarului SF-36 ale ambelor grupuri de pacienți, s-a demonstrat că starea de nervozitate și depresie a pacienților cu artrită reactivă parazitată pe fundal de *Echinococcus granulosus* a determinat o corelație cu deteriorarea rolului fizic ( $R=0,26$ ;  $p<0,05$ ), ceea ce nu s-a depistat la pacienții cu artrită reactivă parazitată pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*.

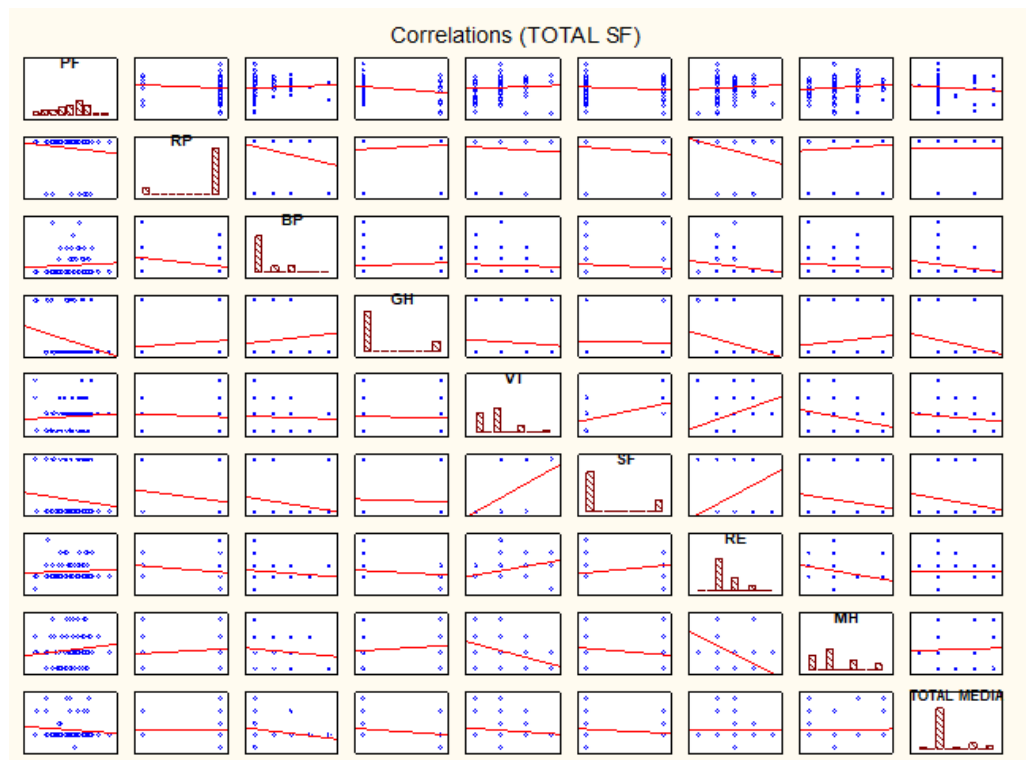


Figura 23. Corelarea interscalară a chestionarului SF-36 la pacienții cu artrită reactivă parazitară

## **5 PARTICULARITĂȚILE EVOLUTIVE ALE ARTRITEI REACTIVE PARAZITARE ÎN DEPENDENȚĂ DE GERMEII PARAZITRI ETIOLOGICI (SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE)**

Problema infecției parazitare în reumatologie se impune tot mai mult în atenția diferitor specialiști – reumatologi, infecționiști, microbiologi, imunologi, biochimiști etc. Interesul acestora este susținut de importanța agenților parazitari în dezvoltarea unor boli reumatismale, cum ar fi sindroamele reumatice asociate cu echinococoza, toxoplasmoza, toxocaroză etc. În toate aceste cazuri, agentul patogen de infestare îndeplinește rolul declanșator al proceselor imunopatogene inflamatorii din organele „țintă”. Interesul pentru această problemă este susținut și de capacitatea demonstrată a terapiei antiparazitare de a modula evoluția sindroamelor și a bolilor reumatice. Eficacitatea terapiei antiparazitare este bine cunoscută în invaziile macroorganismului și în alte afecțiuni reumatice, în care este dovedită sau se suspectă implicarea etiologică a factorilor parazitari.

### **5.1 Artritele din parazitoze – de la infestare la prezentarea clinică a artritei reactive parazitare**

Cele mai semnificative legături în imunogeneza parazitozelor, care determină protecția sa scăzută și în privința cărora pot și ar trebui să fie direcționate studii ample, necesită identificarea unor mecanisme mai subtile pentru îmbunătățirea ulterioară a metodelor de prevenire, diagnosticare și de tratament al acestor boli [8, 30, 66, 97].

Caracterizând imunitatea în parazitoze, se poate observa o serie de caracteristici semnificative datorită congregării sistemului „parazit-gază”. Principala condiție pentru construirea unor astfel de relații este prezența în paraziți a mecanismelor de apărare împotriva efectelor sistemului imunitar al gazdei, inclusiv a mecanismelor de imunomodulare până la imunosupresia completă a acestora din urmă [6, 17, 32, 95].

Specificitatea răspunsului imun, indus de paraziți, este, cel mai probabil, determinată de caracteristicile lor morfologice și biologice (un nivel ridicat de organizare a paraziților, o compoziție antigenică complexă și diversă, o anumită ciclicitate de dezvoltare, migrație, lipsa contactului strâns cu celulele-gază imunocompetente etc.). Din aceste motive, imunitatea la parazitoze se caracterizează prin acțiune și eficiență relativ slabă, specificitate scăzută și diversitate de manifestări [38, 46, 85, 175, 203].

Capacitatea slabă a sistemului imunitar al gazdei de a rezista invaziei paraziților a fost mult timp asociată, în mod nejustificat, cu imunogenitatea scăzută a paraziților. De fapt, după cum au arătat numeroase studii, în termeni antigenici, paraziții sunt absolut compleți și competenți. Cu toate acestea, contactul slab al antigenelor de suprafață ale parazitului cu țesuturile gazdei este

unul dintre punctele importante în procesul de interacțiune a organismului-gazdă cu paraziții și cu efectul lor sensibilizant slab. În același timp, după cum au arătat numeroase studii, „o reacție imună activă a gazdei apare la produsele metabolice și la produsele de dezintegrare ale paraziților. Astfel de antigene sunt împărțite în exogene și endogene” [10, 24, 115, 170].

Antigenele exogene sunt eliberate și intră în corpul gazdei în timpul activității vitale a paraziților în stadiul larvar sau matur sexual, îl sensibilizează în mod constant și provoacă dezvoltarea reacțiilor imune. Antigenele endogene se formează și acționează asupra organismului-gazdă după moartea și dezintegrarea parazitului. Aceste substanțe proteice, nemaifiind asociate cu membranele de suprafață ale țesuturilor parazitare, provoacă cele mai vizibile răspunsuri imunologice [22, 174, 195, 201].

Se observă că paraziții, odată „stabiliți” în corpul gazdei, pot trăi în el timp de mulți ani, rămânând, în același timp, puțin observați sau total neobservați. Se pare că sistemul imunitar, ca răspuns la penetrarea paraziților, ar trebui să răspundă cu o întreagă cascadă de reacții care vizează moartea parazitului. Acestea sunt inflamația, activarea fagocitozei, proliferarea eozinofilelor, acțiunea citotoxică, creșterea activității celulelor bazofile etc. Mecanismele eficiente ale răspunsului imun, îndreptat împotriva paraziților, ar trebui să includă anticorpi specifici, celule T, bazofile tisulare, macrofage activate de celulele T helper, celulele citotoxice etc. Cu toate acestea, adesea, din anumite motive, acest lucru nu se întâmplă, provocând diverse dereglări imune, care induc sindroame și boli reumatice [7, 26, 44, 82, 107].

În studiul nostru, au fost cercetate particularitățile clinico-evolutive și paraclinice ale cazurilor de infecții parazitare, asociate cu afectări ale aparatului locomotor în vederea înaintării unor principii de diagnostic precoce ale afectărilor osteoarticulare prin trasarea următoarelor obiective:

1. Cercetarea particularităților clinice și evolutive ale artritelor în parazitoze.
2. Evaluarea indicilor imunoinflamatori ale artritelor în parazitoze.
3. Caracteristica de ordin comparativ 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.

Genul studiului realizat a fost de tip clinic și analitic. Pentru selectarea pacienților în studiu, au fost utilizate criteriile de includere și de excludere. Grupurile studiate de pacienți 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, a scanării multiple, factorială, corelațională ANOVA (ANalysis Of VAriance) prin calcularea mediei aritmetice ( $M$ ), a erorii standard ( $ES$ ) și a deviației medii standard ( $DS$ ), a coeficienților 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.

În urma sistematizării efectuate, s-a constatat că Echinococoză pulmonară s-a manifestat mai des prin formele clinice axială (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 exprimărilor 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 parazitara, 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;  $p < 0,05$ ).

Am dedus din cele relevate că divizarea clinică a formelor sindromului articular în artrita reactivă parazitara se corelează cu agenții etiologici de infestare, care domină boala, ceea ce confirmă valabilitatea unui asemenea clasament. Astfel, confirmă aserțiunea că mulți paraziți s-au adaptat la o anumită gazdă; au fost depistate așa-numitele antigene eclipsive, similare în compoziție cu antigenele gazdă. Această circumstanță, determinată evolutiv, poate crește simultan patogenitatea paraziților, deoarece gazda, în acest caz, nu recunoaște aceste antigene ca fiind „străine” și nu răspunde la ele cu reacții protectoare, ci reduce imunogenitatea lor. Confirmarea acestui fapt poate servi ca un răspuns imun uman mult mai puternic la paraziți neadaptați la acesta (de exemplu, agenți patogeni ai parazitozei zoonotice). În plus, prezența antigenelor comune poate provoca, de asemenea, dezvoltarea în anumite condiții a activității complete a organismului-gazdă sau dezvoltarea proceselor autoimune în parazitoze, caracterizate prin artrite și boli autoimune severe [34, 46, 111, 146, 212].

## 5.2 Imunitatea celulară – provocări și dualitate în artrita reactivă parazitară

În prezent, se acumulează din ce în ce mai multe date cu privire la similitudinea unor antigene parazitare și antigene ale țesuturilor umane: în primul rând, miocardul, sinovia și țesutul nervos, cum ar fi glico-sphingolipidele, proteinele ribozomale etc. După cum demonstrează studiile, paraziții pot produce și secreta aglutinogeni similari cu o serie de izoantigeni ai sistemului ABO (H) uman, ceea ce are un impact semnificativ asupra evoluției și caracteristicilor procesului invaziv [1, 13, 42, 155]. Acest mecanism de adaptare este considerat mimicrie moleculară, în care antigenele de suprafață ale parazitului coincid cu antigenele-gazdă, iar structura moleculară a proteinelor parazite reproduce structura unui număr de proteine imunoreglementare ale gazdei. Astfel de antigene de grup ale sistemului grupei sanguine umane (ABO, H) au fost depistate, în special, la multe specii de helminți - ascarida, *trichinella*, echinococ, *opisthorchis*, *fascioli*, schistozomi și unele cestode [8, 40, 105, 173].

Produsele reziduale ale agenților parazitari, precum proteinele și celulele-gazdă modificate în procesul patogen (distrofie, inflamație, necroză), devin un stimul imunitar puternic, fiind agenți patogeni și incluzând mecanismele imunității generale și locale. În același timp, sunt activate atât mecanismele umorale, cât și cele celulare de imunitate nespecifică (complementul, fagocitoza etc.) și specifică (sistemele B și T), care vizează eliminarea paraziților [26, 42, 66, 87, 167].

Astfel, în urma analizei valorilor leucocitelor în funcție de varianta clinică a artritei reactive parazitare, noi am stabilit aceeași legătură ca și în cazul limfocitelor. Cele mai mici valori s-au înregistrat în artrită reactivă parazitară *Giardia lamblia* comparativ cu artrita reactivă parazitară *Echinococcus granulosus* și *Toxocara canis* ( $p < 0,01$ ), declinul respectiv determinând evoluția mai gravă a acestei forme clinice. Valorile limfocitelor au fost, în general, similare la pacienții cu artrită reactivă parazitară *Echinococcus granulosus* și *Toxocara canis*.

În concluzie, se poate spune că, în cadrul evoluției artritei reactive parazitare, se produc modificări semnificative în statusul imun, mai cu seamă în artrită reactivă parazitară *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 parazitară *Giardia lamblia* se datorează, probabil, agresivității agenților patogeni parazitari și de răspuns imun atât prin hiperreactivitate îndelungată, cât și prin producții de supraviețuire a paraziților.

În plus, „metaboliții parazitari au un efect citotoxic asupra celulelor-gazdă somatice, generative și, eventual, imune, provocând creșterea celulelor apoptotice printre ele”. În literatura de specialitate, s-a demonstrat că se ridică nivelul de apoptoză a limfocitelor în *schistosomiasis*, celulele splinei-gazdă în stadiul acut al schistosomiei lui Manson, precum și o creștere a nivelului de apoptoză a limfocitelor T din sângele periferic al șoarecilor infectați cu *microfilariae Brugia pahangi*” [32, 113, 129, 185, 175].

Mecanismele de inducție a apoptozei celulelor-gazdă în parazitoze nu sunt pe deplin înțelese. Dintre cele patru molecule principale, ale căror producție provoacă moartea celulelor, „paraziții înșiși stimulează, în mod activ, producerea factorului de necroză tumorală în corpul- gazdă, deși se crede că sinteza acestei citokine este folosită de gazdă ca răspuns imun protector în majoritatea parazitozelor, care vizează inducerea apoptozei în țesuturile parazitului” [17, 32, 87, 97, 138].

Cercetările noastre au vizat și determinarea caracteristicilor cantitative și calitative ale limfocitelor care dețin un rol important în patogenia mai multor tipuri de artrite. Investigațiile noastre au demonstrat că, în sângele persoanelor cu artrită reactivă parazitară, apare majorat numărul de eozinofile, în special, la pacienții ce prezintă artrită reactivă parazitară *Giardia lamblia* și *Echinococcus granulosus* ( $p < 0,05$ ), în comparație cu pacienții suferind de artrită reactivă parazitară *Toxocara 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 parazitară, manifestată prin creșterea cantitativ marcată a leucocitelor.

### **5.3 Rolul sistemul imun umoral în patogenia artritelor reactive parazitare**

Luând în considerație creșterea numărului de leucocite și eozinofile, 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, cu indicele semnificației foarte mare (Kendall-Tau  $0,99 \pm 0,001$ ;  $p < 0,001$ ).

În general, în literatură, au fost raportate date ce atestă nivelul crescut de imunoglobuline, în special IgA, în care se stipulează că majorarea nivelului sangvin al IgA este probatorie pentru ipoteza triggerilor infecțioși la nivelul tunicilor mucoase în artrita reactivă parazitară și reactivă [7, 51, 54, 146, 165]. Unii autori descriu infiltrate sinoviale de IgA, apariția anticorpilor IgA față de paraziți [11, 53, 82, 134]. Toate aceste evidențe denotă că imunoglobulina servește ca inductor al răspunsului imun, dar și ca promotor al reacției autoimune.

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. La fel și în cazul IgG, în artrita reactivă parazitară, predomină bolnavii cu niveluri fiziologice de imunoglobuline (91%), exceptând o tendință de elevare a lor în loturile pacienților cu artrita

reactivă parazitara *Echinococcus granulosus* și artrita reactivă parazitara *Giardia lamblia* față de artrita parazitara *Toxocara canis*. Diferențele nu au fost însă de semnificație statistică.

Mulți autori notează că paraziții secretă un anumit complex de carbohidrați care stimulează producția de anticorpi IgE-nespecifici. Una dintre funcțiile anticorpilor IgE este cunoscută pentru a stimula formarea și migrarea eozinofilelor la locul aflării paraziților, pentru protejarea împotriva lor. În acest caz, se pare că invaziile parazitare în stadiul inițial sunt întotdeauna însoțite de o creștere a imunoreactivității corpului uman în două moduri – activarea mecanismului general de producere a anticorpilor IgE și sinteza anticorpilor IgE specifici [64, 91, 99, 163, 169]. Probabil, acesta este motivul pentru care invaziile parazitare sunt însoțite de o creștere sau o manifestare a hipersensibilității organismului-gazdă și, cu un tratament de succes, se ajunge la o scădere a tuturor manifestărilor inflamatorii sistemice, inclusiv musculoscheletale [43, 94, 78, 117, 170].

Având în vedere componenta alergică a invaziilor parazitare, nu omitem existența reacțiilor încrucișate ale antigenelor paraziților cu unii alergeni. De exemplu, antigenele nematodelor din familia *Anisakidae* împărtășesc epitopi de legare IgE cu alergeni acarieni de praf de casă. În consecință, paraziții sunt capabili să provoace reacții alergice și imunoinflamatorii sistemice sau să le detecteze la persoanele cu predispoziție genetică la hipersensibilitate [62, 138, 214, 216].

Studiile noastre au arătat că mai vizibil în evoluția tuturor celor 3 parazitoze este IgE, care crește sistematic fără ondulații și atinge un maxim. Cantitatea sa depășește norma 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).

Cele mai active procese de imunogeneză a parazitozelor sunt inflamația mediată de IgE, proliferarea eozinofilelor, acțiunea citotoxică, creșterea activității celulelor efectoare, adică o astfel de cascadă de reacții care vizează moartea și eliminarea paraziților, dar nu dezvoltarea imunității persistente [12, 21, 36, 163, 196].

În ultimii ani, principalul mecanism antiparazitar, ale cărui celule efectoare sunt eozinofilele, au fost bine studiate. În parazitoze, produsele de degranulare a eozinofilelor (principală proteină de bază, neurotoxina eozinofilică, proteina cationică eozinofilică, o gamă largă de citokine, chemokine și factori de creștere) contribuie la liza paraziților tisulari și, prin urmare, joacă un rol protector [7, 27, 42, 89, 101].

Eozinofilele, implicate în lupta împotriva paraziților, împreună cu mastocitele, încep să secrete diverse citokine. Cu toate acestea, se știe că procesele care apar de-a lungul liniei „mastocit – eozinofile” au, de asemenea, un impact semnificativ asupra formării reactivității alergice [101, 138, 187, 196].

O manifestare activă a mobilizării organismului în lupta împotriva paraziților este hiper-eozinofilia, hiperproducția de IgE, eliberarea de mastocite a mediatorilor, hipersecreția mucusului, secreția de interleukine, caracteristică alergiilor și proceselor imunopatologice inflamatorii sistemice. Într-un sens biologic general, aceste evenimente sunt justificate și necesare. Prin urmare, în rândul imunologilor și al parazitologilor, este acceptat punctul de vedere, conform căruia atopia a apărut ca o adaptare evolutivă la sarcina antigenică crescută, dar, în absența expunerii antigenice în timp util, nu protejează, ci duce la apariția bolilor alergice și autoimune [98, 163, 170, 196, 216].

Această poziție este confirmată de rezultatele studiului nostru, care a evidențiat o creștere semnificativă (în raport cu norma) a conținutului de eozinofile cu proprietăți morfologice afectate (fără stimulare antigenică: la pacienții cu echinococoză  $7,79 \pm 2,04\%$  ( $p < 0,001$ ) și  $21,0 \pm 0,010 \mu\text{g/l}$  ( $p < 0,05$ ), respectiv, cu giardioză  $6,37 \pm 0,83\%$  ( $p < 0,05$ ) și  $7,0 \pm 0,000 \mu\text{g/l}$  ( $p < 0,01$ ) la o rată de  $2,54 \pm 0,05\%$  și  $0,002 \pm 0,00 \text{ G/l}$ ). Când antigenul *Toxocara canis* a fost adăugat la probele in vitro, numărul absolut și procentual de eozinofile din sângele periferic cu proprietăți morfologice modificate s-a dovedit a fi mai mare decât valorile medii ale acestor parametri ( $6,05 \pm 1,13\%$  ( $p < 0,05$ ) și  $27,0 \pm 0,030 \mu\text{g/l}$  ( $p < 0,05$ ). Trebuie remarcat faptul că modificările morfologiei leucocitelor din seria eozinofilică s-au aflat, în natura citolizei: celulele tumefiate au fost de două sau mai multe ori mai mari decât dimensiunea neutrofilelor, granulele au fost vizualizate lângă celule. Împreună cu aceasta, a fost înregistrată o vacuolizare crescută a nucleului și citoplasma granulocitelor eozinofile.

Rezumând rezultatele de mai sus, trebuie de concluzionat că intensitatea proceselor de nimicire dependente și independente de oxigen ale eozinofilelor, depistate de către noi în artrita reactivă parazitară de etiologie *Echinococcus granulosus*, *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, asociate cu eozinofilie, determină formarea potențialului lor citotoxic ridicat. Trebuie acordată atenție faptului că activarea crescută a granulocitelor eozinofile este însoțită de eliberarea de substanțe biologic active, toxice nu numai pentru larvele de paraziți, ci și pentru celulele macroorganismului, ceea ce poate duce la deteriorarea structurilor tisulare și participă activ în patologia inflamatorie musculoscheletică.

În prezent, procesele imunopatologice, prin predominanța mecanismelor de conducere, sunt diferențiate în următoarele tipuri [60, 64, 163, 172, 187]:

1. reactivitatea crescută a sistemului imunitar (hipersensibilitate, hiperergie), în care răspunsul imun se formează la molecule-antigene străine (antigeni, alergeni) într-o măsură excesivă, în timp ce, în mod normal, mecanismele imune ar trebui să determine eliminarea parazitului prin reacții fiziologice de protecție și să revină la normal. Această afecțiune se numește inflamație-alergie;

2. reactivitatea crescută a sistemului imunitar, în care răspunsul imun se dezvoltă în raport cu celulele, țesuturile și moleculele proprii ale organismului, caracterizate prin autoagresiune; astfel de procese se numesc autoimune;

3. insuficiența funcției sistemului imunitar datorită scăderii accentuate sau absenței complete a oricărui tip de molecule sau celule ale sistemului imunitar, adică imunodeficiență;

4. proliferarea excesivă a oricărei subpopulații de limfocite, ceea ce duce la extinderea și deplasarea tuturor celorlalte tipuri de celule, adică procesul limfo-proliferativ. Procesele proliferative limfatice se referă, în mod inerent, la procesele tumorale și, pe lângă simptomele specifice (o creștere a numărului de celule clonare, o creștere a volumului țesutului etc.), pot fi însoțite și de semne de imunodeficiență.

Dezechilibrele statusului imun celular au relevat proliferarea clonei celulare leucocitare și eozinofilice pe fundalul scăderii limfocitare. Diferențe de status imunoumoral între grupuri nu s-au determinat, exceptând creșterea concentrației de IgA peste valorile fiziologice. Potențialul microbicid crescut al eozinofilelor la pacienții cu *Echinococcus granulosus*, *Toxocara canis* și *Giardia 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 *Echinococcus granulosus*, *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, asociate cu eozinofilie, se caracterizează prin degranulare, vacuolizarea crescută a nucleului și a citoplasmei.

Rezumând cele redate mai sus, este posibil să se distingă o serie de modele în dezvoltarea unui răspuns imun specific în parazitoze, prin punerea în aplicare a cărora mecanismele de reglementare a celulelor T joacă un rol principal [56, 59, 67, 103, 171]:

1. activarea primară a limfocitelor T și B - la începutul fazei acute de invazie;
2. suprimarea celulelor imunocompetente la sfârșitul fazei acute și la începutul fazei cronice, datorită creșterii anterioare a activității T-supresoare;
3. activarea secundară a limfocitelor T și B, o creștere a nivelului anticorpilor specifici datorită creșterii activității de reglare a sistemului T;
4. inducerea secundară a supresoarelor T, ceea ce duce la atenuarea răspunsului imun.

#### **5.4 Sindromul inflamator sistemic și scorurile compozite ale activității bolii în artrita reactivă parazitară**

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 parazitară *Giardia lamblia*, cât și la cei cu *Echinococcus granulosus granulosus* și *Toxocara canis* indică o activitate înaltă a procesului inflamator la nivelul sinovialei articulare și determină avansarea distrucției articulare.

Studierea grupurilor de pacienți conform acestor parametri a relevat că VSH la pacienții cu artrita reactivă parazitară *Echinococcus granulosus* s-a înregistrat cu valori diverse – de la 7 până la 47 mm/oră. Astfel, un VSH normal s-a înregistrat doar la 9 pacienți (9,28%); la ceilalți, VSH-ul a fost mărit, ceea ce denotă prezența unui proces inflamator manifest ( $p < 0,001$ ). La pacienții cu artrita reactivă parazitară *Giardia lamblia*, VSH s-a înscris între 21 – 51 mm/oră, deci niciun pacient nu a prezentat un indice VSH normal, ceea ce anunța agresivitatea înaltă a inflamației articulare la acești pacienți. În grupul pacienților cu artrita reactivă parazitară *Toxocara canis*, VSH a înregistrat valori între 5 – 34 mm/oră (la 12 pacienți VSH fiind în normă – 16,13%). Putem emite ideea cum că forma de toxocaroză a artritei reactive parazitare evoluează cu o expresie mai atenuată a sindromului inflamator, comparativ cu forma de echinococoză ( $p < 0,05$ ) și cea din giardioză ( $p < 0,001$ ). Valoarea medie a VSH la pacienții cu artrita reactivă parazitară *Echinococcus granulosus* a fost de  $27,9 \pm 0,15$  mm/oră, fiind statistic semnificativ mai mare decât în cazul bolnavilor cu forma parazitară *Toxocara canis* –  $20,3 \pm 0,179$  mm/oră ( $p < 0,05$ ), dar sub valoarea celor cu artrita reactivă parazitară *Giardia lamblia*  $31,5 \pm 0,22$ . Diferența statistică semnificativă ( $p < 0,01$ ) la cei din urmă demonstrează că, la forma *Giardia lamblia* a artritei reactive parazitare, procesul inflamator este mai agresiv.

Cercetarea titrurilor PCR a constatat valori normale la doar 16,49% din pacienții cu artrită reactivă parazitară prin echinococoză, iar pentru cei cu artrită reactivă parazitară 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-reactive.

Astfel, la pacienții cu artrită reactivă parazitară prin echinococoză, PCR s-a apreciat la o medie de  $52,14 \pm 0,24$ , în grupul cu artrită reactivă parazitară prin giardioză – la o medie de  $64,71 \pm 0,16$ , și în forma de toxocaroză – media de  $40,16 \pm 0,12$ , fiind deduse diferențe statistic semnificative între grupuri comparate: artrită reactivă parazitară prin echinococoză vs toxocaroză –  $p < 0,05$ ; artrită reactivă parazitară prin giardioză vs toxocaroză –  $p < 0,01$ ; artrită reactivă parazitară prin giardioză vs echinococoză –  $p < 0,05$ .

Analiza corelațională Pearson, la fel ca și în cazul VSH, a demonstrat că PCR a corelat cu *Giardia lamblia* ( $r=0,92$ ;  $p < 0,001$ ) și *Echinococcus granulosus* ( $r=0,97$ ;  $p < 0,001$ ), ceea ce denotă faptul că, în aceste forme clinice, sindromul inflamator este manifest.

Valoarea medie a fibrinogenului în grupul pacienților cu artrită reactivă parazitară prin echinococoză este de  $3,17 \pm 0,09$ , în artrita reactivă parazitară prin toxocaroză – de  $2,52 \pm 0,03$  și în artrita reactivă parazitară prin giardioză – de  $4,11 \pm 0,07$ , determinând o diferență statistic semnificativă între artrita reactivă parazitară prin giardioză și echinococoză și toxocaroză ( $p < 0,05$ ). Analiza corelațională Pearson a relevat că valorile înalte ale fibrinogenului se determină prin frecvență progresivă în artrita reactivă parazitară prin giardioză ( $r=0,92$ ;  $p < 0,01$ ), iar analiza

corelațională Spearman a determinat o corelare a fibrinogenului cu artrita reactivă parazitară prin giardioză și cea prin echinococoză ( $R=0,65$ ;  $p<0,05$ ), apoi și cu VSH ( $R=0,64$ ;  $p<0,05$ ), cu PCR ( $R=0,69$ ;  $p<0,05$ ), cu eozinofile ( $R=0,71$ ;  $p<0,05$ ) și leucocite ( $R=0,67$ ;  $p<0,05$ ).

La fel, ponderea procesului inflamator se confirmă și prin valori semnificative ale scorului DAREA (pentru giardioză  $DAREA=84,29 \pm 0,47$ , echinococoză scorul  $DAREA=69,28 \pm 0,29$  și toxocaroză  $DAREA 59,55 \pm 0,51$ ). Valorile  $p<0,01$  pentru artrita reactivă parazitară prin giardioză vs artrita reactivă parazitară prin toxocaroză și  $p<0,05$  pentru artrită reactivă parazitară din echinococoză, sunt un indicator complex și sensibil al activității bolii. În afară de aceasta, prin SAV a durerii, s-au înregistrat valori semnificativ crescute în grupul pacienților cu artrită reactivă parazitară din *Giardia lamblia* ( $55,07 \pm 0,14$ ) în comparație cu *Echinococcus granulosus* ( $45,15 \pm 0,13$ ) și cu *Toxocara canis* ( $37,04 \pm 0,19$ ), evidențele deduse prezentând diferențe de semnificație statistică ( $p<0,05$ ).

Scorul ASDAS-PCR, în general, a confirmat datele scorului DAREA, dar le-a trasat mult mai clar și definit. Astfel, conform scorului ASDAS-PCR, cea mai gravă formă a artritei reactive parazitare din punct de vedere al sindromului inflamator a fost artrita reactivă parazitară din *Giardia 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 parazitară din *Echinococcus granulosus* (cumulativ 90,73% pacienți scorul este  $>1,3$ ,  $p<0,05$ ) și cea mai lejeră variantă de artrită reactivă parazitară s-a prezentat cea cu *Toxocara canis* (cumulativ 77,42% pacienți scorul este  $>1,3$ ,  $p<0,01$ ).

Având în vedere existența diverselor forme de afectare a coloanei vertebrale în artrita reactivă parazitară, 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. Cercetarea acestor indici ne-a permis să confirmăm heterogenitatea afectării coloanei vertebrale prin migrarea haotică a valorilor la indicii semnificației statistice dintre grupurile de studiu.

La analiza indicilor BASDAI, BASFI și BASRI în cadrul valorilor grupului de pacienți cu artrită reactivă parazitară din echinococoză și a grupurilor cu giardioză și toxocaroză a fost determinată o diferență statistic semnificativă doar între valorile indicelui BASDAI ( $4,23 \pm 0,33$ ;  $5,07 \pm 0,28$  vs  $3,4 \pm 0,45$ ;  $p<0,005$ ).

Aceasta confirmă faptul că afectarea coloanei vertebrale 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*. Datele literaturii, la fel, confirmă legătura directă între infestarea parazitară și apariția afectării coloanei vertebrale prin artrită axială, fiind considerată factor pronostic negativ în evoluția afecțiunii sistemice [13, 47, 102, 149, 212].



## **5.5 Rolul investigațiilor instrumentale în stabilirea diagnosticului de artrită reactivă parazitată**

Termenul de „entezopatie” se referă la orice patologie entezală, independent de etiologie, care poate fi fie traumatică, degenerativă, inflamatorie sau metabolică, în timp ce termenul „entezită” implică prezența inflamației la enteză, în mod special, în contextul SpA seronegative și al altor artrite inflamatorii, inclusiv al celor parazitare [67, 78, 135, 177].

Entezita, conform datelor recente din literatura de specialitate, este o caracteristică fundamentală nu doar a spondiloartritelor seronegative, dar și a artritelor reactive parazitare cu o prevalență de aproximativ 30%, atunci când este evaluată prin examenul clinic [8, 23, 53, 148, 153]. Face parte din principalele semne diagnostice comune artritelor reactive parazitare și este unul dintre cele mai importante în dovada unui proces inflamator cu atingere musculoscheletală [47, 109, 172, 206].

Identificarea clinică a entezitei poate fi o provocare, iar acest lucru a generat un interes crescut pentru evaluarea imagistică a acestei afecțiuni.

Radiografia convențională (RC), deși utilă pentru detectarea patologiei entezei de lungă durată, are limitări intrinseci în evaluarea entezitei, din cauza descrierii slabe a inflamației țesuturilor moi și a sensibilității scăzute în identificarea eroziunilor osoase entezice mici [13, 27, 50, 149, 177].

Având în vedere cele menționate, USG are potențialul de a constitui metoda de primă linie în evaluarea entezitei [47, 54, 109, 177].

Obiectivele principale ale acestui studiu au fost de a raporta o imagine de ansamblu detaliată a entezelor pacienților cu artrită reactivă parazitată, incluși în cercetare prin USG, și de a evalua comparativ aplicațiile sale în practica diagnostică, punând accent pe artritele reactive parazitare.

De-a lungul anilor, mai multe modificări USG au fost descrise ca parte a spectrului sonografic al entezitei/entezopatiei în SpA și artrite reactive parazitare. Acestea includ scăderea ecogenității entezei, îngroșarea ei, entezofitele, calcificările, eroziunile osoase, neregularitățile osului cortical, bursita perientezală și semnalul PD intratendinos, preinserțional și intrabursal [13, 71, 77, 179]. Direcția spondiloartritelor seronegative este fundamental cercetată în direcția examenului USG al entezelor (datele pentru artritele reactive parazitare sunt abia în proces de acumulare) și, în anul 2018, a fost propusă următoarea definiție a entezitei în SpA/APs de către Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) US Task Force: Inserție hipoecogenă și/sau îngroșarea tendonului aproape de os (la 2 mm de cortexul osos), care prezintă semnal Doppler, dacă este activ, și care poate prezenta eroziuni și entezofite/calcificări ca semn de deteriorare structurală [29, 71, 77, 177]. O astfel de definiție, care a fost, fără îndoială, un pas către standardizarea USG a entezei, prezintă câteva probleme care trebuie abordate în continuare.

În primul rând, prevalența ridicată a constatărilor patologice USG la nivel de enteze la subiecții sănătoși și la pacienții cu sindrom metabolic, subminează specificitatea acestuia. De fapt, cel puțin o anomalie USG a fost prezentă la 73,4% dintr-o cohortă de 64 de subiecți sănătoși, cele mai frecvente constatări fiind entezofite/calcificarea tendonului cvadricepsului și inserțiile tendonului lui Ahile [29, 35, 72, 77, 141]. Mai mult, într-un studiu recent al grupului de cercetători, care se concentrează pe cele cinci enteze principale ale membrilor inferioare (adică inserția cvadricepsului în polul superior al rotulei, inserțiile proximale și distale ale tendonului patelar, inserția calcaneană a tendonului lui Ahile și fascia plantară), una sau mai multe caracteristici USG ale inflamației entezei (adică, îngroșarea entezei, hipoecogenitate sau semnal PD) au fost găsite în cel puțin un loc la 30 din 82 de subiecți sănătoși (34,1%) [57, 90, 137, 179, 180]. De remarcat că prevalența semnalului PD a fost mai mică decât cea a îngroșării entezei și a hipoecogenității, iar gradele PD>1 au fost găsite într-o singură enteză la un singur subiect sănătos. Astfel, în studiul nostru, noi am propus o „limitare” pentru definiția entezitei „active”, care ar trebui să includă o combinație de anomalii la „scară gri” și semnal PD (adică, semnal PD $\geq$ 1 cu îngroșarea entezei și/sau hipoecogenitatea), precum și să considere ca patologice doar gradele PD mai mari de 1.

În al doilea rând, adoptarea limitei de 2 mm pentru identificarea semnalului PD al entezei, pentru a favoriza specificitatea, poate duce la pierderea de informații prețioase, deoarece semnalul PD a fost frecvent detectat în afara zonei de 2 mm la pacienții cu SpA [29, 35, 77, 78, 177, 205]. Astfel, în prezența semnalului PD din apropierea osului și la semnalul PD de la nivelul tendonului poate fi considerată o expresie a entezitei. Mai mult, acest „cut-off” a fost dezvoltat de către OMERACT US Task Force pe enteze mari, mai ales ale membrilor inferioare, și este posibil să nu fie aplicabil la micile enteze ale mâinilor și ale picioarelor. Entezile mâinilor și ale plantelor au fost recent recunoscute ca ținte importante în artritele parazitare (mai cu seamă în toxocaroză, toxoplasmoză și giardioză) [80, 122, 149, 193]. O opțiune alternativă ar putea fi ca limita optimă să varieze în funcție de grosimea tendonului examinat (de exemplu, semnalul PD nu mai mult de jumătate din grosimea entezei). Mai mult, entezofitele pot perturba linia entezei, afectând vizualizarea clară a locului unde trebuie plasat emițătorul, pentru a măsura distanța de la marginea osoasă, pentru a delimita zona de interes, unde să detecteze semnalul Doppler. Credem că zona în care se detectează PD ar trebui să se miște proximal împreună cu marginea osoasă (adică, distanța de 2 mm ar trebui să fie măsurată de la vârful entezofitului).

Performanțele examenului clinic în evaluarea entezitei sunt slabe în comparație cu USG [35, 77, 78, 177]. Unele dintre semnele clinice ale inflamației, cum ar fi tumefierea, hiperemia și hipertermia, lipsesc frecvent chiar și în entezile mari și superficiale (de exemplu, inserția lui Ahile pe osul calcanean), fiind rareori utile. Detectarea clinică a entezitei se bazează, practic, pe sensibilitatea la palpare, inclusă în cei mai populari indici clinici de entezită (de exemplu, Leeds

Enthesitis Index (LEI) și Spondiloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index) [29, 73, 78, 178].

Cu toate acestea, în cadrul clinic al durerii enteziale, este adesea dificil să distingem entezita „adevărată” de sensibilizarea centrală. De remarcat că, în timp ce un număr mai mare de enteze sensibile poate fi găsit în SpA decât în artrite reactive parazitare (Scor mediu Maastricht Anchilozantă Entezită de 4,2 vs 1,9) [31, 35, 39, 76, 205], semnele USG de implicare a enteziei sunt mai frecvente în artritele parazitare comparativ cu fibromialgia (la cel puțin o enteză afectată la 90% dintre pacienții cu artrită reactivă parazitată vs 75% dintre pacienții cu fibromialgie) [29, 47, 122, 133].

USG s-a dovedit a fi capabilă să identifice modificări inflamatorii nu numai la „entezele clasice”. De fapt, mai multe enteze funcționale, în special la nivelul mâinii și al plantelor, au fost recunoscute ca ținte pentru artrita reactivă parazitată, iar anomaliile lor morfostructurale și vasculare pot fi descrise în mod fiabil prin USG de înaltă frecvență [35, 77, 177, 180].

Eroziunea osoasă este un semn distinctiv important atât al AR, SpA, cât și al artritelor reactive parazitare, care poate fi identificată prin USG musculoscheletal pe baza discontinuității intraarticulare a suprafeței osoase, vizibilă în două planuri perpendiculare [59, 61, 149, 168]. Ecografia poate fi utilizată pentru identificarea cu precizie a neregularităților corticale de cel puțin 2 mm în lățime ca rupturi la suprafața osoasă, asociate cu artrita inflamatorie [77, 94, 109, 213].

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, osteofite, precum și a tenosinovitei și entezopatiei.

Cea mai mare eficacitate diagnostică a ecografiei a fost obținută în detectarea fluidelor, a modificărilor cartilajului, a osteofitelor și a tenosinovitei, la care sensibilitatea și specificitatea au fost de 100%. Aceste rate ridicate s-au datorat excluderii posibilității erorilor de diagnosticare, având în vedere vizualizarea cu ultrasunete, suficient de clară, a acestor structuri articulare. Eficiența diagnostică puțin mai mică a fost obținută în depistarea proliferării sinovialei și a entezopatiei, în care sensibilitatea a fost de 91,7% și 85,7%, specificitate – 100%, acuratețea diagnosticului - 95,6%, respectiv 92,9%. Cea mai scăzută eficiență a fost obținută în identificarea eroziunii osoase marginale; sensibilitatea a fost de 50%, specificitatea – 100%, precizia diagnosticului – 75%.

Astfel, ecografia este o metodă înalt informativă în depistarea unei game largi de modificări morfologice la nivelul articulațiilor pacienților cu artrită reactivă parazitată. Cel mai înalt indice de sensibilitate s-a stabilit în detectarea lichidului inflamator, a modificărilor cartilajului, a entezitelor 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 parazitată 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 ( $r = 0,508$ ).

## **5.6 Expresia declinului indicelui de calitate a vieții la pacienții cu artrită reactivă parazitată**

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 derivata medie a funcționării fizice la pacienții cu artrită reactivă parazitată pe fundal de *Echinococcus granulosus* (de exemplu, autodeservirea, plimbarea), a obținut valoarea de  $24,89 \pm 0,37$ , dar, în grupul cu artrită reactivă parazitată pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia* –  $28,11 \pm 0,14$ , astfel manifestând o diferență statistic confirmativă ( $p < 0,05$ ). Așadar, putem conchide că, la bolnavii cu artrită reactivă parazitată pe fundal de *Echinococcus granulosus*, se determină o dispersie marcată a factorilor ce pot influența statutul, ceea ce induce absența unor corelări semnificative printre diferite seturi de indicatori ai calității vieții, însă acești indicatori sunt determinați, într-o versiune perturbată, la pacienții grupului cu artrită reactivă parazitată pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*. Așadar, echinococoza și complicațiile ei, într-o măsură semnificativă, influențează statutul psihoemoțional și fizic al bolnavului, este responsabilă de majoritatea lezărilor funcționale, determinate prin chestionarul SF-36. Posibil că atenția principală a acestor pacienți este îndreptată spre chistul echinococic masiv și mai puțin spre dereglările mecanicii articulare.

Studiul interrelațiilor a fost unul așteptat și presupus – rezultatele analizei corelaționale Spearman au demonstrat că posibilitatea autodeservirii și a plimbării pacienților cu artrită reactivă parazitată pe fundal de *Echinococcus granulosus* a înregistrat o corelație semnificativă atât cu IgE/IgA/eozinofile, cât și cu IgE/limfocite/IgA, PCR/VSH, însă la pacienții grupului cu artrită

reactivă parazitată pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, au corelat semnificativ doar cu IgE/IgA/eozinofile.

O altă categorie importantă, descrisă de mulți savanți ca una primordială este scăderea rolului fizic (scala RP) și incapacitățile determinate de aceasta, care s-au notat la bolnavii cu artrită reactivă parazitată pe fundal de *Echinococcus granulosus* cu o valoare medie a indicatorului de  $6,78 \pm 0,14$ , însă la bolnavii cu artrită reactivă parazitată pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, media a fost de  $8,89 \pm 0,11$ , cu o semnificație statistică impunătoare ( $p < 0,001$ ). Astfel de date au fost prezentate doar cazuistic în literatură, fără a reda anumite conexiuni cu alte sfere, însă noi am demonstrat că reducerea capacității de muncă a pacienților cu artrită reactivă parazitată pe fundal de *Echinococcus granulosus* a corelat direct cu IgE, cu leucocite și cu eozinofile, în timp ce, la pacienții cu artrită reactivă parazitată pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, s-a determinat doar o corelație semnificativă cu leucocite/eozinofile.

Durerea corporală (scala BP) nu este considerată ca una specifică. În studiul nostru, lotul de bolnavi cu artrită reactivă parazitată pe fundal de *Echinococcus granulosus* a prezentat o valoare medie de  $3,71 \pm 0,17$ , iar în grupul cu artrită reactivă parazitată pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia* – valoarea medie de  $3,03 \pm 0,02$ , cu o diferență statistică impunătoare ( $p < 0,001$ ). Examenul corelativ Pearson a depistat faptul că durerea corporală la bolnavii cu artrită reactivă parazitată pe fundal de *Echinococcus granulosus* a determinat valori așteptate printr-o corelație semnificativă directă cu înrăutățirea sănătății și o corelație invers proporțională cu posibilitatea autodeservirii. Așadar, artrita reactivă parazitată 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. Analiza corelațională Spearman între scalele chestionarului SF-36 ale ambelor grupuri a demonstrat că durerea somatică a pacienților cu artrită reactivă parazitată pe fundal de *Echinococcus granulosus* a determinat o corelație directă cu înrăutățirea sănătății conform scalei GH (General Health) și o corelație negativă cu reducerea rolului emoțional RE, cu posibilitatea de a se autodeservi PF și cu reducerea funcționării fizice, pe când în artrită reactivă parazitată pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, a fost înregistrată o corelație directă a durerii somatice cu oboseala și starea de nervozitate și de supraexcitabilitate. Așadar, echinococoza afectează grav statusul articular nu doar prin modificări clinice, dar și prin deficiență în calitatea vieții.

Deteriorarea stării de sănătate generală (scala GH) la bolnavii cu artrită reactivă parazitată, pe fundal de *Echinococcus granulosus*, a prezentat medii de  $16,11 \pm 0,31$ , iar la pacienții cu artrită reactivă parazitată pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, s-au determinat medii de  $22,88 \pm 1,15$  ( $p < 0,001$ ). Examenul corelativ a stabilit că înrăutățirea sănătății la pacienții cu echinococoză a prezentat o corelație între deteriorarea rolului emoțional și deprimarea, dar și o

corelație între reducerea funcționării fizice și capacitatea ascensionării scărilor. 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*.

Potrivit datelor studiului nostru, s-a demonstrat că înrăutățirea sănătății pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a determinat o corelație directă cu SVA și o corelație cu IgE/IgA/eozinofile și leucocite/eozinofile, însă la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, a fost determinată doar o corelație cu IgE/IgA/eozinofile. La efectuarea analizei corelaționale Spearman între toate cele opt scale ale chestionarului SF-36, pentru ambele grupuri de pacienți incluși în studiu, s-a demonstrat că înrăutățirea sănătății pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a determinat corelații indirecte cu reducerea activității emoționale, cu posibilitatea de a se autodeservi și cu scăderea funcționării fizice; în grupul cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, nu s-au depistat corelări.

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*, media a fost de  $9,44 \pm 0,11$ , determinând o diferență statistică semnificativă ( $p < 0,001$ ). Este dificil de atribuit aceste rezultate doar influenței statutului musculoscheletal, deoarece, conform datelor din literatura de specialitate, bolnavii cu echinococoză manifestă un grad înalt de fatigabilitate, cauzat, probabil, de influența indirectă a echinococozei asupra sistemului nervos central și periferic (prin exotoxine). Efectuând analiza corelativă la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus*, s-a determinat că fatigabilitatea a prezentat corelație cu nervozitatea, cu depresia, cu reducerea rolului emoțional și cu scăderea capacității de muncă. La pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, oboseala a corelat direct cu starea de nervozitate și depresie și indirect cu reducerea activității emoționale.

Funcționarea socială (scala SF), pe fundal de *Echinococcus granulosus*, a prezentat valori medii de  $6,21 \pm 0,09$ , iar la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia* – valori medii de  $7,56 \pm 0,07$ , ( $p < 0,001$ ). Examenul corelativ la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a demonstrat că activitatea socială a determinat o corelație semnificativă slabă cu posibilitatea autodeservirii, dar la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, s-a stabilit o corelație cu reducerea funcționării fizice și cu senzația anxioasă MH. Conform datelor analizei corelaționale Spearman, s-a demonstrat că activitatea socială a pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* nu a determinat nicio corelație cu anumiți indici, însă la pacienții cu

artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, au fost determinate corelații directe ale activității sociale cu nivelul entezitei, al sinovitei și al IgE/IgA/eozinofile. Astfel, putem concluziona că artrita reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* influențează semnificativ statutul musculoscheletal, dominând în cascada patogenetică a inflamației generalizate la acești pacienți.

Rolul emoțional prezintă o latură importantă la pacienții cu patologii cronice, inclusiv cu artrite cronice. 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 excesivă 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 *Echinococcus granulosus*, reducerea activității și neatenția au determinat o corelație directă semnificativă cu starea de nervozitate și o corelație inversă cu durerea somatică, însă în grupul cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, reducerea activității a determinat o corelație importantă cu activitatea socială și mersul pe jos. Potrivit datelor analizei corelaționale Spearman, s-a demonstrat că reducerea activității și neatenția pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a corelat direct cu entezita, însă la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, a fost determinată doar o corelație directă cu sinovita.

Sănătatea mintală (scala MH), în studiul nostru, la bolnavii cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus*, a prezentat medii de  $19,41 \pm 0,17$ , însă la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia 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 *Echinococcus granulosus*, posibil din cauza unui sindrom de impregnare toxico-infecțioasă manifestă. 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 și cu scăderea capacității de muncă, însă la pacienții cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, a fost depistată o corelație semnificativă cu activitatea socială și cu oboseala. Conform datelor analizei corelaționale Spearman, s-a demonstrat că starea de nervozitate și depresie a pacienților cu artrită reactivă parazitară pe fundal de *Echinococcus granulosus* a corelat proporțional, prin metoda Spearman,

cu VSH/PCR, IgE/IgA/eozinofile, cu sinovită, leucocite/eozinofile, cu entezită și SVA, însă la pacienții cu artrită reactivă parazitara pe fundal de *Toxocara canis* și *Giardia lamblia*, a fost determinată doar o corelație cu entezita. După cum s-a demonstrat, prezența afectării sănătății mentale la pacienții cu patologie inflamatorie osteoarticulară, asociată cu artrită reactivă parazitara pe fundal de *Echinococcus granulosus*, induce, după sine, anumite modificări. Prin urmare, cu cât este mai mic punctajul sănătății mintale, cu atât mai frecvent este depistată decompensarea la acești pacienți, cauza fiind, probabil, modificările microvasculare survenite în cadrul artritei reactive parazitare pe fundal de *Echinococcus granulosus*. Aceeași tendință de comportament o posedă și entezopatia, însă necesită a se lua în considerație faptul că, asupra sănătății mintale în cadrul artritei reactive parazitare pe fundal de *Echinococcus granulosus*, influențează nu doar modificările de la nivelul intimei vaselor mici, dar și dereglările metabolismului acido-bazic, ce duc la un dezechilibru psihoemoțional.

Astfel, considerăm că artrita reactivă parazitara dispersează semnificativ rolul altor factori de risc pentru patologia musculoscheletală, ocupând rolul de frunte în cascada patogenetică a destrucțiilor inflamatorii articulare și, de asemenea, asupra sferei emoționale a acestor pacienți, influențează nu doar incapacitatea articulară, dar și invazia parazitara.

Încheiem prin a reliefa că studiul prezentat a demonstrat, în premieră, importanța clinico-paraclinică a artritei reactive parazitare și a dovedit heterogenitatea formelor de afectare inflamatorie musculoscheletală în dependentă de versiunea infectării parazitare.

## **5.7 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.



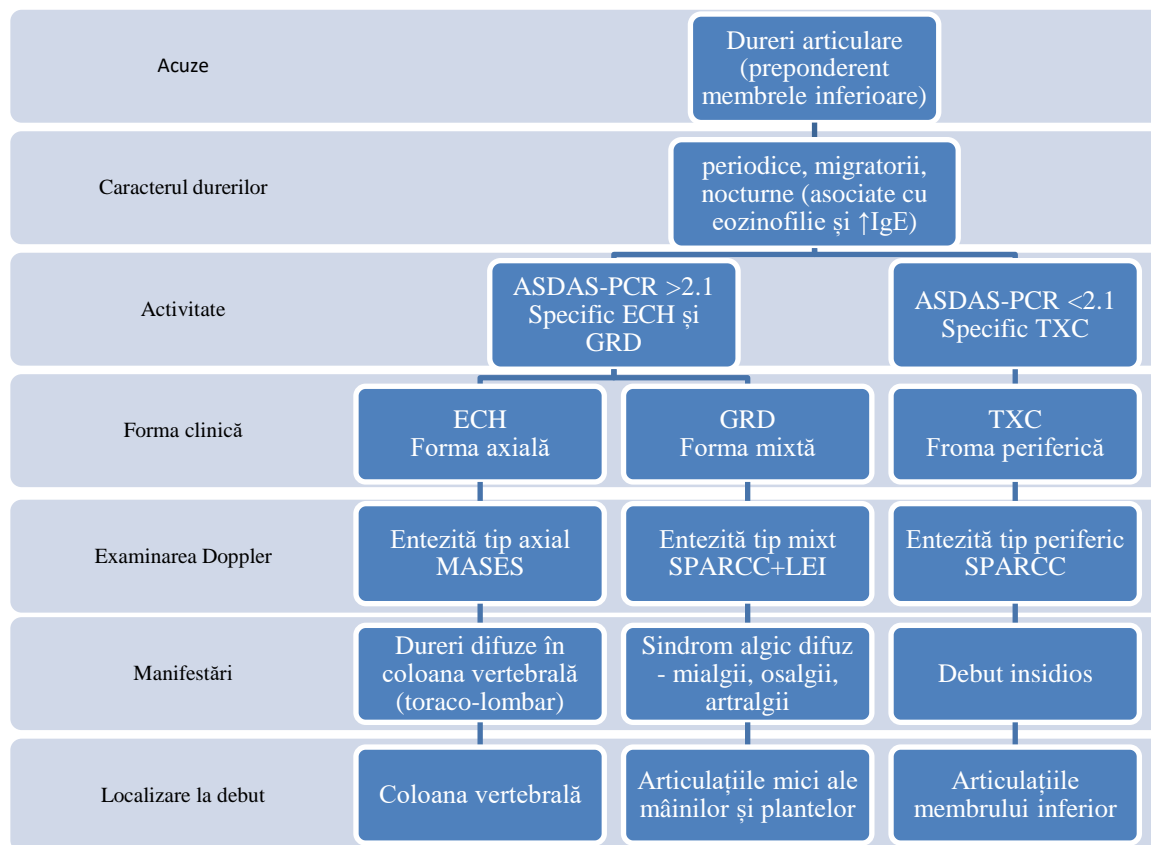


Figura 24. **Algoritmul de diagnostic al afectărilor articulare în infecțiile parazitare**  
ECH – Echinococ, GRD – Giardia, TXC – Toxocara

Conform germenului infestant, se atestă diferențierea tabloului clinic articular. Astfel, în grupul de pacienți cu *Echinococcus granulosus*, predomină afectarea axială din contul sindesmofitelor asimetrice. Debutul este manifestat clinic anume prin dureri în regiunea coloanei vertebrale: zonele toracice și lombare. La pacienții infestați cu *Giardia lamblia*, modelul afectării este difuz cu includerea articulațiilor periferice, dar și a părții axiale. Confirmarea vine prin prezența entezitelor la nivelul diartrozelor, dar și al amfiartrozelor. Sindromul articular difuz debutează cu implicarea articulațiilor mici palmare și plantare și este asociat cu prezența mialgiilor și a osalgiiilor. În grupul de bolnavi cu *T. Canis*, predomină afectarea periferică, preponderent la articulațiile membrului inferior, iar debutul insidios întârzie posibilitatea evitării leziunilor ireversibile ale aparatului musculoscheletar.

După cele relatate, se evidențiază caracterul seronegativ nespecific al manifestărilor din cadrul artritelor reactive parazitare, fapt din care deducem necesitatea conlucrării specialiștilor din diferite domenii medicale, în special medicii reumatologi, infecționiști și medicii de familie, pentru soluționarea efectului nociv asupra sistemului locomotor din infecțiile parazitare.

În urma analizei prin regresie multiplă, am determinat unele particularități clinico-evolutive specifice, pe care le-am orientat într-o modalitate de algoritm (Fig. 25). Așadar, artritei reactive parazitare, îi este specifică afectarea preponderentă a articulațiilor membrelor inferioare cu un decalaj important în numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, întrucât, pentru giardioză, este specific un număr mare de articulații dureroase, iar pentru toxocaroză – un număr mic. Caracterul durerilor este divers, dar predomină cele de factură nocturnă: acest fapt confirmă, încă o dată, prezența procesului articular inflamator. În prisma acestora, evolutiv, procesul inflamator s-a divizat în două direcții de activitate ASDAS-PCR>2.1 (specific în echinococoză și giardioză) și ASDAS-PCR<2.1 (specific artritei reactive prin *Toxocara canis*). O altă latură importantă în diagnostic a fost repartizarea prin forma clinică: pentru *Echinococcus granulosus* - preponderant forma axială (afectarea coloanei vertebrale și a articulațiilor sacroiliace), pentru *Giardia lamblia* - forma mixtă (o afectare într-un mod comparabil a articulațiilor periferice și a celor axiale ale coloanei vertebrale și sacroiliace), iar pentru artrita reactivă din toxocaroză, s-a evidențiat forma clinică preponderent periferică, evident, asociată cu o activitate moderat-mică a procesului inflamator, exprimată prin ASDAS-PCR. Examinarea ultrasonografică musculoscheletală, încă o dată, a confirmat rezultatele analizei statistice discriminative a formelor clinice, încât entezita de tip axial (cu recomandare de examen clinic prin scorul MASES) a fost specifică echinococozei și artritei reactive, derivate din ea; entezita cu afectare prin caracter mixt (axial-periferic) pentru giardioză (cu recomandare de evaluare prin scorul SPARCC+LEI) și entezita de tip periferic, cu implicarea preponderent plantelor specifică artritei reactive parazitare prin toxocaroză. Anume datorită evidențierii entezitelor, s-au confirmat manifestările clinice: cu debut insidios în cazul artritei reactive parazitare, cauzate de *Toxocara canis*, cu dureri difuze în întreaga coloană vertebrală (preponderent zona toraco-lombară), specifice artritei reactive parazitare din echinococoză, și cu un sindrom algic difuz, manifestat prin osalgii, mialgii, artralгии difuze, migratorii, specific artritei reactive parazitare din giardioză. Astfel, putem concluziona tabloul clinic general prin afirmările că, artritei reactive parazitare din echinococoză la debut, îi este specifică afectarea coloanei vertebrale; în toxocaroză, e specifică afectarea preponderent periferică, în special a membrelor inferioare, iar artritei reactive parazitare din giardioză, îi este caracteristică afectarea articulațiilor mici atât ale membrelor inferioare, cât și ale celor superioare, cu o implicare în proces și a scheletului axial.

## 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 incipiente 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 cea mai frecvent întâlnită parazitoză 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 parazitară, deoarece afectările musculoscheletare, deși pot avea o evoluție subclinică, evoluția lor este progresivă și invalidizantă.

## BIBLIOGRAFIE

1. Akoglu T, Turner I, Erken E, Gurcay A, Ozer FL, Ozcan K. Parasitic arthritis induced by *Strongyloides stercoralis*. *Ann Rheum Dis*. 1984;43:523–5.
2. Alemu G, Alelign D, Abossie A. Prevalence of opportunistic intestinal parasites and associated factors among HIV patients while receiving ART at Arba Minch Hospital in South Ethiopia: a cross-sectional study. *Ethiop J Health Sci*. 2018;28(2):147–56.
3. Aletaha D et al. Toxicity profiles of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:482.
4. 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>.
5. Alishani M, Sherifi K, Rexhepi A, Hamidi A, Armua-Fernandez M, et al. The impact of socio-cultural factors on transmission of *Taenia* spp. and *Echinococcus granulosus* in Kosovo. *Parasitology*. 2017;144(13):1736–42.
6. Al-Riyami L et al. Designing anti-inflammatory drugs from parasitic worms: a synthetic small molecule analogue of the *Acanthocheilonema viteae* product ES-62 prevents development of collagen-induced arthritis. *J. Med. Chem*. 2013;56:9982-10002.
7. Amor B, Benhamou CL, Dougados M, Grant A. Arthrites à éosinophiles et revues générale de la signification de l'éosinophilie articulaire. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1983;50:659–64.
8. Andrade RM, Reeds SL. New drug targeting protozoan parasites: the role of thioredoxin reductase. *Front Microbiol*. 2015;6:975. <https://doi.org/10.3389/fmicb.00975>.
9. Andries L, et al. Particularitățile alergoparazitozelor la populația Moldovei și principiile de abordare diagnostică și imunoreabilitare. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015;1(46):184-192.
10. Aprahamian TR et al. The immunomodulatory parasitic worm product ES-62 reduces lupus-associated accelerated atherosclerosis in a mouse model. *Int. J. Parasitol*. 2015;45:203-207.
11. Arman MI. Arthritis bei lambliasis intestinalis (giardiasis) des erwachsenen. *Rheumatologie*. 1991;50:216–218.
12. Auer, H, Walochnik, J. Toxocariasis and the clinical spectrum. *Adv. Parasitol*. 2020;109:111–130.
13. Bagi MAE. Imaging of Parasitic Diseases of the Musculoskeletal System and Soft Tissues. *Imaging of Parasitic Disease*. Springer. 2008:159-177.
14. Barnes TS. Challenges for diagnosis and control of cystic hydatid disease. *Acta Tropica*. 2012;123;1-7.
15. Bennett C, Strayli A, Haselow D, Weinstein S, Taffner R, et al. Chagas disease surveillance activities-seven States, 2017. *MMWR*. 2018;67(26):738–41.
16. Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the Eosinophil. *Adv Immunol*. 2009;101:81-121.
17. Blank M et al. Helminths-based bi-functional molecule, tuftsin-phosphorylcholine (TPC), ameliorates an established murine arthritis. *PLoS One*. 2018;13e0200615.
18. Bocanegra TS, Espinosa LR, Bridgeford LR, Vasey FB, Germain BF. Reactive arthritis due to parasitic infection. *Ann Intern Med*. 1981;94:207–9.
19. Bolivar-Mejia A, et al. Toxocariasis in the Americas: Burden and Disease Control. *Curr Trop Med Rep*. 2014;1:62-68.
20. Borman P, Seckin U, Ozoran K. Beaver fever – a rare cause of reactive arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2001;28:683.
21. Bouzid M, Hunter PR, Chalmers RM, Tyler KM. *Cryptosporidium* pathogenicity and virulence. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(1):115–34.

22. Brandelero E, Dambros BP, Goncalves EM, Pagliusi VL, Moro A, et al. Occasional digestive hemorrhage in children due to Strongyloidiasis importance of parasitologic testing. *Rev Paul Pediatr.* 2019;371:1,00013. <https://doi.org/10.1590/1984-0462>.
23. Brocq O, Breuil V, Agopian V et al. Reactive arthritis induced by Strongyloides stercoralis. *Rev Rhum Engl Ed.* 1996;63:217–9.
24. Buitrago G et al. A netrin domain-containing protein secreted by the human hookworm *Necator americanus* protects against CD4 T cell transfer colitis. *Transl Res.* 2021;232:88-102.
25. Cagnotto G et al. Abatacept in rheumatoid arthritis: survival on drug, clinical outcomes, and their predictors – data from a large national quality register. *Arthritis Res Ther.* 2020;22:15.
26. Canteley PT, et al. Study of nonoutbreak giardiasis: novel findings and implications for research. *American Journal of Medicine.* 2011;124:1175.e1–1175.e8.
27. Carranza-Rodriguez C, Prez-Arellano JL. Images in clinical tropical medicine. Radiological detection of *Dracunculus medinensis*. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(5):1218–9.
28. Castraveț I. Studiul geografiei parazitozelor de pe teritoriul Republicii Moldova. *Mediul și dezvoltarea durabilă.* 2018;4:190-194.
29. 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.
30. Chavez MA, White AC. Novel treatment strategies and drugs in development for cryptosporidium. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 2018;17:1–7.
31. Chen J et al. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;4CD004524.
32. Chen Y et al. *Schistosoma japonicum* cystatin suppresses osteoclastogenesis via manipulating the NF-κB signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2021;23:273.
33. Cheng Y et al. Bone erosion in inflammatory arthritis is attenuated by *Trichinella spiralis* through inhibiting M1 monocyte/macrophage polarization. *iScience.* 2022;25103979.
34. Cheng Y et al. *Trichinella spiralis* infection mitigates collagen-induced arthritis via programmed death 1-mediated immunomodulation. *Front Immunol.* 2018;9:1566.
35. Chișlari L, Groppa L, Russu E, Agachi S. Improvement of early diagnosis of axial spondyloarthritis in intestinal infectious diseases. *Moldovan Journal of Health Sciences.* 2022-06 DOI:10.52645/MJHS.2022.2.06 URL <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.2.06>.
36. Cleveland CA, Garret KB, Cozad RA, Williams BM, Murray MH, et al. The wild world of Guinea Worms: a review of the genus *Dracunculus* in wildlife. *Int J Parasitol Parasites Wildl.* 2018;7:289–300.
37. Colofîțchii A, Lungu V, Gheorghită, S et al. Toxocaroză. *Ghid Național.* Chișinău 2013.
38. 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.
39. Crossfield SSR. et al. Changes in ankylosing spondylitis incidence, prevalence and time to diagnosis over two decades. *RMD Open.* 2021;7e001888.
40. De Jonge-Bok JM, Overbosch D, MacFarlane JD. Parasitic rheumatism presenting as oligoarthritis. A case report. *Trop Geogr Dis* 1985;37:367–8.
41. Debnath A, Personage D, Andrade R, Cobo E, et al. A high throughput drug screen for *Entamoeba histolytica* identifies a new lead and target. *Nat Med.* 2012;18(6):956–60.
42. Despommier DD, Griffin DO, Gwadz RW, Hotez PJ, Knirsch CA. *Parasitic Diseases. Sixth Edition.* Parasites Without Borders, Inc. NY.2017.
43. Długosz E, Wasyl K, Klockiewicz M, Wiśniewski M. *Toxocara canis* mucins among other excretory-secretory antigens induce in vitro secretion of cytokines by mouse splenocytes. *Parasitol. Res.* 2015;114:3365–3371.

44. Doonan J, et al. Failure of the anti-inflammatory parasitic worm product ES-62 to provide protection in mouse models of type I diabetes, multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Molecules*. 2018;23:2669.
45. Doonan J, et al. Protection against arthritis by the parasitic worm product ES-62, and its drug-like small molecule analogues, is associated with inhibition of osteoclastogenesis. *Front Immunol*. 2018;14:1016.
46. Doonan J, et al. The parasitic worm product ES-62 normalises the gut microbiota bone marrow axis in inflammatory arthritis. *Nat Commun*. 2019;10:1554.
47. Doury P. Parasitic rheumatism. *Arthritis Rheum*. 1981;24:638–9.
48. Doury P, Pattin S, Durosoir JC, Voinesson A, Dienot B, Duret JC. Anguillulose et manifestations articulaires. A propos d'une observation. *Ann Méd Interne*. 1974;125:743–7.
49. Dreglea F, Lungu V, Florea N. The contemporary methods of ascariasis and enterobiasis diagnosis. *Microbial Biotechnology*. 2016;3:59.
50. Dsilva G, Kulkarni V, Aher S. An uncommon manifestation of a common disease. *Ann Parasitol*. 2017;63(4):357–60.
51. Dutca L, Groppa L, Popa S, Chiaburu L, Corotaş V. Dificultatea diagnosticului artritelor reactive secundare parazitare. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017;3(73):196-198.
52. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(1):107–35.
53. Ely LW, Reed AC, Wyckoff HA. The amoeba as the cause of the second great type of chronic arthritis preliminary note. *Cal State J Med*. 2021;V:XIX,415.
54. Espinoza LR, et al. Infections and the Rheumatic Diseases. *Springer Nature Switzerland*. 2019:301-314.
55. Fatoye F, et al. Global and regional prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in low-and-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2022;42:2097-2107.
56. Feng Y, et al. The pathological role of B cells in systemic lupus erythematosus: from basic research to clinical. *Autoimmunity*. 2020;53:56-64.
57. Finckh A, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:591-602.
58. Forzy G, Dhondt JL, Leloire O, Shayeb J, Vincent G. Reactive arthritis and Strongyloides. *J Am Med Assoc*. 1988;259:2546–7.
59. Fraenkel L, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1108-1123.
60. Frostegård J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *J Intern Med*. 2023;293:48-62.
61. Garcia-Montoya L, et al. Lessons for rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet Rheumatol*. 2020;2: e497-e509.
62. Ghinda S, Plăcintă G, Smeşnoi V. Reactivitatea imună la pacienții cu afecțiuni pulmonare asociate cu toxocaroză. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2010;3(11):196-200.
63. Ghinda S, Plăcintă G, Chiroasca V, Rotaru N. Intoxicație endogenă la pacienții cu toxocaroză. *Actual problems of zoology and parasitology: achievements and prospects*. 2017;209-211.
64. Giacomelli R, et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases – evidence based analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18:93-106.
65. Gibney KB, O'Toole J, Sinclair M, Leder K. Disease burden of selected gastrointestinal pathogens in Australia 2010. *Int J Infect Dis*. 2014;28:176–85.
66. Girard MC, Acevedo GR, López L, Ossowski MS, Piñeyro MD, et al. Evaluation of the immune response against Trypanosome cruzi cytosolic Tryparedoxin Peroxidase in human natural infection. *Immunology*. 2018;155(3):367–8.

67. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013;382:797-808.
68. Goyal S, Sangwan S, Sachar S. Uncommon locations and presentations of hydatid cyst. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2014;4(3):447-452.
69. 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.
70. Groppa L, Becheanu N, Russu E, Șoric G. Cercetarea agenților patogeni în funcție de formele clinice ale artritei reactive. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2011;2(2):35.
71. 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.
72. 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.
73. Groppa L, Ștepa V, Russu E, Gonța L, Ganea N, Goțonoagă E. Atitudini de perspectivă în diagnosticul precoce al pacienților cu artrite inflamatorii. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2013;3(14):188-195.
74. Groppa L, Cazac V, Russu E, Ștepa V, Sîrbu O, Goțonoagă E. The influence of intestinal microscopic inflammation on disease activity in spondyloarthritis. *Archives of the Balkan Medical Union. Chișinău*. 2013; pp. 302-304.
75. Groppa L, Gonța L, Russu E. Dereglări de ritm și conducere la pacienții cu artrita psoriazică. *Materialele Congresului național de Reumatologie*. București, România, 2012; p. 88.
76. Groppa L, Gonța L, Russu E, Ciobanu N. Unele aspecte ale examenului ecocardiografic la pacienții cu spondiloartrita anchilozantă. *Materialele Congresului național de Reumatologie*. București, România. 2012; p. 90.
77. Groppa L, Ștepa V, Russu E, Agachi S, Cazac V, Goțonoagă E. Ecographic diagnostic aspects of synovitis in predicting damage in inflammatory arthritis. *Archives of the Balkan Medical Union. Chișinău*, 2013; pp. 300-301.
78. Groppa L, Ștepa V, Russu E, Gonța L, Cazac V, Ganea N, Goțonoagă E. Atitudini de perspectivă în diagnosticul precoce al pacienților cu artrite inflamatorii. *Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, vol.3, „Probleme actuale în medicina internă”*. 2013; pp. 188-195.
79. **Grosu M.** Parasitoses - a cause of musculoskeletal diseases. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022;3(29):252.
80. **Grosu M,** Groppa L, Pascari-Negrescu A. Particularitățile artritelor în parazitoze. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020;2(66):153-155.
81. **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.
82. **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.
83. Gyapong JO, Owusu IO, Vroom FB, Mensah EO, Gyapong M. Elimination of Lymphatic filariasis: current perspective on mass drug administration. *Res Rep Trop Med*. 2018;9:25-33.
84. Hannu T. Reactive arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2011;25:347-357.
85. Harnett MM, et al. The parasitic worm product ES-62 protects the osteoimmunology axis in a mouse model of obesity-accelerated ageing. *Front Immunol*. 2022;13:953053.
86. Harnett MM, et al. The phosphorycholine moiety of the filarial nematode immunomodulator ES-62 is responsible for its anti-inflammatory action in arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:518-523.



87. Harnett W, et al. How do nematodes transfer phosphorylcholine to carbohydrates? *Trends Parasitol.* 2010;26:114-118.
88. Herrada AA, et al. Innate immune cells' contribution to systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2019;10:772.
89. Hansel TT, De Vries IJ, Iff T, Rihs S, et al. An improved immunomagnetic procedure for the isolation of highly purified human blood eosinophils. *J Immunol Meth.* 1991;145:105-110.10.1016/0022-1759(91)90315-7
90. Hitchon CA, et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Canadian First Nations and non-First Nations people: a population-based study. *J Clin Rheumatol.* 2020;26:169-175.
91. Hjollo T, Bratland E, Steinsland H, Radunovic M, Lan geland N. Longitudinal Cohort study of serum antibody responses towards *Giardia lamblia* variant-specific surface proteins in a non-endemic area. *Exp Parasitol.* 2018;191:66–72.
92. Hopkins DR, Ruiz-Tiben E, Ebherhard ML, Weiss A, Withers PC Jr, et al. Dracunculiasis eradication: are we there yet? *Am J Trop Med Hyg.* 2018;99(2):388–95.
93. Hosseinejad Z, Sharif M, Sarvi S, Amouei A, Hosseini SA, et al. Toxoplasmosis seroprevalence in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(6):e0006545. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006545>.
94. Jang S, et al. Rheumatoid arthritis: pathogenic roles of diverse immune cells. *Int J Mol. Sci.* 2022;23:905.
95. Jubair WK, et al. Modulation of inflammatory arthritis in mice by gut microbiota through mucosal inflammation and autoantibody generation. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:1220-1233.
96. Karakuş D, Gökkaya NKO, Oktay F, Uçan H. A rare cause of reactive arthritis: *Giardia Lamblia* *Turkish Journal of Rheumatology.* 2009;24(1):51-52.
97. Khaliq MF, Ihle R, Perry J. Immunosuppression with anti-tumour Necrosis Factor Therapy leading to Strongyloides Hyperinfection Syndrome. Case Rep. *Infect Dis.* 2018:6341680. <https://doi.org/10.1155/2018/6341680>.
98. Khan F, Chang C, Human Autoantibodies in Urticaria, Angioedema, and Other Atopic Diseases. *Autoantibodies (Third Edition).* 2014.
99. Khan YA, et al. *Fasciola* helminth defense molecule-1 protects against experimental arthritis by inhibiting osteoclast formation and function without modulating the systemic immune response. *FASEB J.* 2020;34:1091-1106.
100. Khatri V, et al. Parasite cystatimmunosuppressive molecule with therapeutic activity against immune mediated disorders. *Pathogens.* 2020;9:431.
101. 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.
102. Küçükşen S, Kaçira BK, Bağcaci S, Albayrak I, Yaşar O. Sacroiliac joint hydatidosis mimicking ankylosing spondylitis: a case report. *Archives of Rheumatology.* 2014;29(2):138–142.
103. Kuriakose A, et al. Immunogenicity of biotherapeutics: causes and association with posttranslational modifications. *J Immunol Res.* 2016;20161298473.
104. Lalle M, Fiorillo A. *Giardia* and Giardiasis. Part A. *Advances. in Parasitology.* 2019.
105. Langdon K, et al. Na-AIP-1 secreted by human hookworms suppresses collagen-induced arthritis. *Inflammopharmacology.* 2022;30:527-535.
106. Lappalainen M, Hedman K. Serodiagnosis of toxoplasmosis. *Ann Ist Super Sanita.* 2004;40(1):81–8.
107. Lee JH, Jang JW, Cho CH, Kim JY, Han ET. False positive results for rapid diagnostic test for malaria in patients with rheumatoid factor. *J Clin Microbiol.* 2014;52(10):3784–7.
108. Lee S, Beamer G, Tzipori S. The piglet acute diarrhea model for evaluating efficacy of treatment and control of cryptosporidiosis. *Hum Vaccin Immunother.* 2018; <https://doi.org/10.1080/21645515>.

109. Lefevre S, et al. Role of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des.* 2015;21:130-141.
110. Letts M, Davidson D, Lalonde F. Synovitis secondary to giardiasis in children. *American Journal of Orthopedics.* 1998;27:451–454.
111. Lewis JM, Clifford S, Nsutebu E. Toxoplasmosis in immunosuppressed patients. *Rheumatology.* 2015;54:1939–40.
112. Li X, et al. The impact of *Clonorchis sinensis* infection on immune response in mice with type II collagen-induced arthritis. *BMC Immunol.* 2020;42e12760.
113. Liu F, et al. *Schistosoma japonicum* cystatin attenuates murine collagen-induced arthritis. *Mitol Res.* 2016;115:3795-3806.
114. Loukas A, et al. A family of secreted mucins from parasitic nematode *Toxocara canis* bears diverse mucin domains but shares similar flanking six-cysteine repeat motifs. *J Biol Chem.* 2000;275:39600–39607.
115. Lumb FE, et al. Dendritic cells provide a therapeutic target for synthetic small molecule analogues of the parasitic worm product, ES-62. *Sci Rep.* 2017;7:1704.
116. Lungu V. Evoluția morbidității prin boli parazitare în Republica Moldova, anii 2001-2018. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2019;4(82):328-332.
117. Lungu V, Burduniuc O, Lungu L. Diagnosticul copro parazitologic în invaziile intestinale. *Ghid.* 2023; ISBN 978-5-88554-164-0.
118. Mace KE, Argui PM, Tan KR. Malaria surveillance-United States, 2015. *MMWR Surveill Summ.* 2018;67(4):1–28.
119. Macpherson CN. The epidemiology and public health importance of toxocariasis: A zoonosis of global importance. *Int. J.Parasitol.* 2013;43:999–1008.
120. Mahmoud AAF. Strongyloides. *Clin Infect Dis.* 1996;23:949–53.
121. Makurvet FD. Biologics vs. small molecules: drug costs and patient access. *Med Drug Discov.* 2021;9100075.
122. Marquez J, Espinoza LR. Mycobacterial, brucellar, fungal and parasitic arthritis. *Hochberg MC, editor. Rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier.* 2019. p. 943–54.
123. Martinez-Perez A, Roure Doaez S, Belhassen-Garcia M, Torrua SD, Perez-Arellano JL. Management of severe strongyloidiasis attended at reference centers in Spain. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(2):e0006272. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006272>.
124. Masocha W, Kristensson K. Human African trypanosomiasis: how do the parasites enter and cause dysfunctions of the nervous system in murine models? *Brain Res Bull.* 2019;145:18-29.
125. Mazur-Melewska K, Mania A, Sluzewski W, Figlerowicz M. Clinical pathology of larval toxocariasis. *Adv. Parasitol.* 2020;109:153–163.
126. McConnaughey M. Life Cycle of Parasites. *Reference Module in Biomedical Sciences.* 2014.
127. McDougall C, et al. Systematic review of rheumatic disease epidemiology in the indigenous populations of Canada, the United States, Australia, and New Zealand. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46:675-686.
128. McInnes IB, et al. A novel therapeutic approach targeting articular inflammation using the filarial nematode-derived phosphorylcholine-containing glycoprotein ES-62. *J Immunol.* 2003;171:2127-2133.
129. McManus DP, Dunne DW, Sacko M, Utzinger J, Vennervald VJ, et al. Schistosomiasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):13. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0013-8>.
130. Meza-Ortiz F. Giardiasis-associated arthralgia in children. *Archives of Medical Research.* 2001;32:248–250.
131. Min HK, et al. Therapeutic utility and adverse effects of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in inflammatory arthritis. *Int J Mol Sci.* 2022;23:13913.
132. Miyake K, et al. Parasites alter the pathological phenotype of lupus nephritis. *Autoimmunity.* 2014;47:538-547.

133. Mogildea C, Calancea V, Groppa L, Chişlari L, Melniciuc A, Ganea N, Bujor O. Estimation of the influence on the behavior of complex emotional experience of patients with rheumatic diseases. *Archives of the Balkan Medical Union Supplement*. 2013; S3(48), p. 113.
134. Mohanty S, Samprathi M, Parija S. Reactive arthritis associated with *Strongyloides stercoralis*: report of an uncommon relation. *Trop Parasitol*. 2017;7(2):117–9.
135. Morris D, Inman RD. Reactive arthritis: developments and challenges in diagnosis and treatment. *Current Rheumatology Reports*. 2012;14(5):390–394.
136. Muller J, Hemphill A, Muller N. Physiological aspects of nitro drug resistance in *Giardia lamblia*. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2018;8:271–7.
137. Naesdal J, Brown K. NSAID-associated adverse effects and acid control aids to prevent them. *Drug Saf*. 2006;29:119-132.
138. Nagy D, Bede O, Danka J, Szénási Z, Sipka S. Analysis of serum cytokine levels in children with chronic cough associated with *Toxocara canis* infection. *Parasite Immunol*. 2012;34:581–588.
139. Neuman H, et al. Helminth-based product and the microbiome of mice with lupus. *mSystems*. 2019;4e00160-18.
140. Olia A, et al. Suppression of systemic lupus erythematosus in NZBWF1 mice infected with *Hymenolepis microstoma*. *Parasitol Int*. 2020;76102057.
141. Otón T, Carmona L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33101477.
142. 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.
143. Painter JE, Gargano JW, Collier SA, Yoder JS. Giardiasis surveillance—United States, 2011–2012. *Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Suppl*. 2015;64(3):15–25.
144. Panda AK, Das BK. Diminished IL-17A levels may protect filarial-infected individuals from development of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017;26:348-354.
145. Panda AK, et al. Rheumatoid arthritis patients are free of filarial infection in an area where filariasis is endemic: comment on the article by Pineda et al. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1402-1403.
146. Patey O, Bouhali R, Breuil J, Chapuis L, Courillon-Mallet A, Lafaix C. Arthritis associated with *Strongyloides stercoralis*. *Scand J Infect Dis*. 1990;22:233–6.
147. Pawlowski Z, Eckert SJ, Vuitton DA, et al. Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment. *Manual on Echinococcus in Humans and Animals: A Public Health Problem of Global Concern*. 2011;20–66.
148. Pearson DJ, Taylor G. The influence of the nematode *Syphacia oblevata* on adjuvant arthritis in the rat. *Immunological Communications*. 1975;29(2):391–396.
149. Peng SL. Rheumatic manifestations of parasitic diseases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2002;31(4):228-247.
150. Pineda MA, et al. ES-62 protects against collagen-induced arthritis by resetting interleukin-22 toward resolution of inflammation in the joints. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1492-1503.
151. Pineda MA, et al. Lessons from helminth infections: ES-62 highlights new interventional approaches in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2014;177:13-23.
152. Pineda MA, et al. The parasitic helminth product ES-62 suppresses pathogenesis in collagen-induced arthritis by targeting the interleukin-17-producing cellular network at multiple sites. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3168-3178.
153. 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.

154. Plăcintă G, Ețco C, Țibuleac 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
155. Placinta G. Toxocaroză: aspect medico-sociale; manifestări clinicoevolutive; conduita managerială și terapeutică. *Manuscris*. 2019:22-23.
156. Placinta G. Toxocaroză-problema actuală a serviciului medical și sanitar public. *Monografie*. 2017:157-171.
157. Placinta G. Toxocaroză ocultă (caz clinic). *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2013;3(48):205-209.
158. Plăcintă G, Constantin E. Toxocaroză: medical-social aspects; clinical-evolutionary manifestations; managerial and therapeutic conduct. *CNNA*. 2019:113-162.
159. Plăcintă G, Ețco C. Particularități medico-sociale de manifestare a invaziei toxocarice. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2012;5(44):172-174.
160. Placinta G, Etsko C, Stirbu T. Токсокароз у людини: історичні, діагностичні та клінічні аспекти хвороби. *Актуальні питання суспільних наук та історії медицини*. 2018;2:95-99.
161. Plăcintă G. Larva S2 a genului *Toxocara* la gazda naturală și accidentală. *Curierul medical*. 2006,6:24-27.
162. Plăcintă G, Știrbu T, Tovba L. Evolution of the toxocariasis monoinvasion in comparison with the toxocariasis associated with the other parasites in children. *The Moldovan medical Journal*. 2018;1(61):36-41. DOI:10.5281/zenodo.1186196. UDC:616.995.132-053.
163. Petar P, et al. Immunoglobulin Titers and Immunoglobulin Subtypes. *Measuring Immunity*. 2005.
164. Prisacari V, Lungu V. Echinococoza chistică umană în Republica Moldova: studiu epidemiologic. *Curierul Medical*. 2014;1(57):59-65.
165. Rahimi-Esboei B, Zarei M, Mohebbi M, Valian HK, Shojaee S, et al. Serologic test of IgG avidity for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Korean J Parasitol*. 2018;56(2):147-52.
166. Rakotomalala HN, Ranaivoarison MV, Andrianjafison F, Ralandison DS. Bilharzialarthropathy: rare cause of chronic arthritis in tropical areas. *Eur J Rheumatol*. 2017;4:229-30.
167. Ramaiah KD, Ottesen EA. Progress and impact of 13 years of the global programme to eliminate lymphatic filariasis on reducing the burden of ilarial disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(11):e3319. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003319>.
168. Ramírez J, Cañete JD. Anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: a safety evaluation. *Expert Opin. Drug Saf*. 2018;17:727-732.
169. Raulf MK, Lepenies B, Strube C. *Toxocara canis* and *Toxocara cati* Somatic and Excretory-Secretory Antigens Are Recognised by C-Type Lectin Receptors. *Pathogens* 2021;10(3):321 DOI:10.3390/pathogens10030321.
170. Resende NM, Gazzinelli-Guimarães PH, Barbosa FS, Oliveira LM, Nogueira DS, Gazzinelli-Guimarães AC, et al, New insights into the immunopathology of early *Toxocara canis* infection in mice. *Parasit Vectors*. 2015,8, 354.
171. Restrepo JC, Molina MP. Colonic perforation due to amebic invasion colitis during anti-TNF therapy for spondyloarthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(6):483-5.
172. Reynaud CA, Weill JC, Activation of the Immune System. *Encyclopedia of Immunobiology*. 2016
173. Robertson LJ. *Giardia duodenalis*. *Microbiology of Waterborne Diseases (Second Edition)*. 2014.
174. Rodgers DT, et al. Protection against collagen-induced arthritis in mice afforded by the parasitic worm product, ES-62, is associated with restoration of the levels of interleukin-10-producing B cells and reduced plasma cell infiltration of the joints. *Immunology*. 2014;141:457-466.

175. Rodgers DT. et al. The parasitic worm product ES-62 targets myeloid differentiation factor 88-dependent effector mechanisms to suppress antinuclear antibody production and proteinuria in MRL/lpr mice. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1023-1035.
176. Rook GAW, Brunet LR. Old friends for breakfast. *Clin. Exp. Allergy.* 2005;35:841-842.
177. Russu E, Groppa L, Chişlari L, Cazac V, Agachi S. Enthesopathy as early manifestation in psoriatic arthritis. *The Moldovan Medical Journal.* 2022-08-29 <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.65-1.22.04>.
178. Russu E, Groppa L, Chişlari L, Cazac V, Rotaru L. Clinical heterogeneity in the early diagnosis of psoriatic arthritis. *Moldovan Journal of Health Sciences.* 2022-05 DOI: 10.52645/MJHS.2022.1.08 URL: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.1.08>
179. Russu E, Groppa L, Chişlari L, Dutca L. Expressions and difficulty of clinical manifestations in the early diagnosis of psoriatic arthritis. *Moldovan Journal of Health Sciences.* 2022-06 DOI: 10.52645/MJHS.2022.2.05
180. Russu E, Groppa L, Chişlari L, Ganea N. Conexiunile dintre tabloul clinic al artritei psoriazice și clasele HLA la pacienții din Republica Moldova. *Revista de Medicina Internă. Căciulata Călimănești, România, 2013, v. X (supliment), p. 132.*
181. Russu E, Cazac V, Ştepa V, Agachi S, Goţonoagă E, Groppa L. Genetic biomarkers with importance in early diagnosis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Sesiunea a XIX-a a zilelor uniunii medicale balcanice.. Archives of the Balckan Medical Union. Chişinău, 2013, pp.304-306.*
182. Russu E, Cazac V, Ştepa V, Gonţa L, Goţonoagă E, Groppa L. Blood biomarkers with importance in early diagnosis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Sesiunea a XIX-a a zilelor uniunii medicale balcanice. Archives of the Balckan Medical Union. Chişinău, 2013, pp.204-207.*
183. Russu E, Groppa L, Chişlari L, Cazac V, Rotaru L. The value of immunogenetic markers in the early diagnosis of psoriatic arthritis. *Arta Medica.* 2022-07-17, Journal article DOI: 10.5281/ZENODO.6850633. URL <https://zenodo.org/record/6850633>
184. 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.
185. Rzepecka J, Harnett W. Can the study of parasitic helminths be fruitful for human diseases? Bruschi F. Helminth Infections and their Impact on Global Public Health. *Springer International Publishing.* 2022:607-640.
186. Saidenberg-Kermanac'h N, Boissie M.-C, Bouchaud O. Manifestations articulaires des parasitosis. *EMC - Maladies Infectieuses.* 2005;2(3):146-156.
187. Samuels J. et al. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *J. Exp. Med.* 2005;201:1659-1667.
188. Savioli L, Smith H, Thompson A. Giardia and Cryptosporidium join the ‘Neglected Diseases Initiative’. *Trends in Parasitology* 2006;22:203–208.
189. Schlossberg D. Clinical infectious disease. *Second edition. Cambridge University Press.* 2015:1250-1318. ISBN 978-1-107-0389.
190. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmunity Reviews.* 2014;13:546–549.
191. Semenza JC. Determinants and Drivers of Infectious Disease Threat Events in Europe. *EID Journal.* 2016;22(4):581-590.
192. Sguassero Y, Robert KN, Harvey GB, Comandé D, Ciapponi A, et al. Course of serological tests in treated subjects with chronic Trypanozomacruzi infection: a systemic review and meta-analysis of individual participant data. *Int J Infect Dis.* 2018;73:93–101.
193. 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.
194. Shetty JB, Kini S, Phulpagar M, Meenakshi B. Coinfection of malaria and filarial with unusual crisis form. *Trop Parasitol.* 2018;8(1):44–6.

195. Soares R, Ribeiro L, Abramo C, Costa G, Soares E, et al. What do we know about the role of regulatory B cells (Breg) during course of infection of two major parasitic diseases malaria and leishmaniasis? *Pathog Glob Health*. 2017;111(3):107–15.
196. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259-1260
197. Symeonidou I, Arsenopoulos K, Tzilves D, Soba B, Gabriel S, et al. Human taeniasis/cysticercosis: a potentially emerging parasitic disease in Europe. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(4):406–12.
198. Tanaka T, et al. Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors. *Biologics*. 2014;8:141-153.
199. Tian J, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann. Rheum. Dis*. 2023;82:351-356.
200. Umhang G, Chihai O, Bastid V, Grenouillet FE, Erhan D, Hotineanu A, et al. Molecular identification of cystic echinococcosis in humans and pigs reveals the presence of both *Echinococcus granulosus sensu stricto* and *Echinococcus canadensis G6/G7* in the hyperendemic focus of the Republic of Moldova. *Parasitology Research*. 2019;10(118):2857-2861.
201. Van Die I, Cummings RD. Glycan gimmickry by parasitic helminths: A strategy for modulating the host immune response? *Glycobiology* 2010;20:2–12.
202. Velasco-Tirado V, Alonso-Sardon M, Lopez-Bernus A, Romero-Alegria A, Burguillo FJ, et al. Medical treatment of cystic echinococcosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):306. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3201-y>.
203. Velazques C, et al Giardia lamblia infection induces different secretory and systemic antibody responses in mice. *Parasite Immunol*. 2005;27(9):351-6. doi:10.1111/j.1365-3024.2005.00793.x.
204. Weyand CM, Goronzy JJ. The immunology of rheumatoid arthritis. *Nat. Immunol*. 2021;22:10-18.
205. Wilbrink R, et al. B cell involvement in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:13325.
206. Wilson JC, et al. Incidence and risk of glucocorticoid-associated adverse effects in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2019;71:498-511.
207. Woodhall, DM, Eberhard, ML, Parise, ME. Neglected Parasitic Infections in the United States: Toxocariasis. *Am. J. Trop. Med.Hyg*. 2014;90:810–813.
208. Xu H, et al. Regional differences in the gut microbiota and gut-associated immunologic factors in the ileum and cecum of rats with collagen-induced arthritis. *Front. Pharmacol*. 2020;11:587534.
209. Yamasaki H, Araki K, Lim PK, Zasmy N, Mak JW, Taib R, et al. Development of a highly specific recombinant *Toxocara canis* second-stage larva excretory-secretory antigen for immunodiagnosis of human toxocariasis. *J Clin Microbiol*. 2000;38:1409–1413.
210. Yamasaki H, Radzan T, Watanabe Y, Mak JW, Ngah Z, Araki K, et al. Molecular characterization of a cDNA encoding an excretory-secretory antigen from *Toxocara canis* second stage larvae and its application to the immunodiagnosis of human toxocariasis. *Parasitol Int*. 1998;47:171–181.
211. Yang H, et al. Therapeutic effect of *Schistosoma japonicum* cystatin on atherosclerotic renal damage. *Front. Cell Dev. Biol*. 2021;9:760980.
212. Yanik K, Karadag A, Odabasi H, Unal N, Altintop L, et al. *Strongyloides stercoralis* in a patient with ankylosing spondylitis: case report. *Turkiye Parazitol Derg*. 2013;37(2):143–6.
213. Yap HY, et al. Pathogenic role of immune cells in rheumatoid arthritis: implications in clinical treatment and biomarker development. *Cells*. 2018;7:161.
214. Zaccone P, et al. Parasitic worms and inflammatory diseases. *Parasite Immunol*. 2006;28:515-523.
215. Zhang X, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat. Med*. 2015;21:895-905.
216. Zibaei M, Shayesteh Z, Moradi N, Bahadory S. Human *Toxocara* Infection: Allergy and Immune Responses. *Anti-Inflamm.Anti-Allergy Agents. Med. Chem*. 2019;18:82–90.

**ANEXE**

**Anexa 1. Criteriile generale ale spondiloartritelor seronegative, adaptate de Amor B, Dougados M, Mijiyava M. (1990)**

<b>Criterii</b>	<b>Rezultate</b>	<b>Puncte</b>
<b>Durere lombară sau dorsală nocturnă, redoare matinală</b>	Prezentă	1
	Absentă	0
<b>Oligoartrită asimetrică</b>	Prezentă	2
	Absentă	0
<b>Durere în proiecția feselor</b>	Absentă	0
	Prezentă	1
	Alternantă din partea dreaptă și stângă	2
<b>Degete în formă de „cârnaț”</b>	Prezent	2
	Absent	0
<b>Durerea calcaniană sau durere enteziopatică de altă origine</b>	Prezentă	2
	Absentă	0
<b>Irită</b>	Prezentă	2
	Absentă	0
<b>Uretrită sau cervicită de etiologie negonococică, ce a evoluat cu o lună înainte de debutul artritei</b>	Prezentă	1
	Absentă	0
<b>Anamneza de diaree acută, ce a evoluat cu o lună înainte de debutul artritei</b>	Prezentă	1
	Absentă	0
<b>Psoriazis, balanită sau afecțiune inflamatorie a intestinului (colită ulcerosă nespecifică sau boala Crohn)</b>	Prezent	2
	Absent	0
<b>Sacroileită</b>	Bilaterală $\geq 2$	2
	unilaterală $\geq 3$	2
	Altele	0
<b>Predispoziție genetică</b>	HLA-B27	2
	Anamneza familială de spondiloartrită anchilozantă, <u>artrită</u> reactivă, uveită, psoriazis sau boli inflamatorii intestinale	2
	Absentă	0
<b>Răspuns la tratament cu preparate AINS</b>	Ameliorare până la 48 ore	2
	Recidivă rapidă după întreruperea tratamentului	2
	Absent	0

## **Anexa 2 Durerea spinală**

**Două întrebări (media pentru ultima săptămână), scala vizual analogă (VAS) sau  
scala numeric calibrată (NRS):**

**– Care este intensitatea durerii Dvs?**

**– Care este intensitatea durerii Dvs. pe timp de noapte?**

*ASAS preferă NRS*

**Scala vizual analogă (VAS)**

**Lipsă durere 10 \_ 20 \_ 30 \_ 40 \_ 50 \_ 60 \_ 70 \_ 80 \_ 90 \_ 100 mm Durerea cea mai  
severă**

**Scala numeric calibrată (NRS)**

**Lipsă durere 1 \_ 2 \_ 3 \_ 4 \_ 5 \_ 6 \_ 7 \_ 8 \_ 9 \_ 10 Durerea cea mai severă**



### **Anexa 3 . Scorul global**

**Cât de activă a fost boala în mediu pentru ultima săptămână (VAS sau NRS)?**

*ASAS preferă NRS3*

**Scala vizual analogă (VAS)**

**Neactivă 10 \_ 20 \_ 30 \_ 40 \_ 50 \_ 60 \_ 70 \_ 80 \_ 90 \_ 100 mm Foarte activă**

**Scala numeric calibrată (NRS)**

**Neactivă 1 \_ 2 \_ 3 \_ 4 \_ 5 \_ 6 \_ 7 \_ 8 \_ 9 \_ 10 Foarte activă**

<b>Chestionar BASFI</b>												
Pacient _____					Data ___ / ___ / _____							
<p>Întrebările „Puteți să...” se apreciază după scala de mai jos pentru <i>ultima săptămână</i>. Marcați situația care o considerați apropiată din intervalul 0-10</p> <p>Puteți Dumneavoastră să...</p>												
<b>1. Îmbrăcați ciorapii fără ajutorul altora?</b>												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
<b>2. Vă aplecați înainte pentru a ridica stiloul de pe podea fără alte mijloace de ajutor?</b>												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
<b>3. Vă întindeți în sus pentru a lua o carte de pe raft fără ajutorul altora?</b>												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
<b>4. Vă ridicați de pe scaun fără ajutorul mâinilor sau altor persoane?</b>												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
<b>5. Vă ridicați de pe podea din poziția culcată fără ajutorul altora?</b>												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
<b>6. Stați în picioare fără ajutorul suportului sau a altor persoane în decurs de 10 minute fără a simți disconfort?</b>												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
<b>7. Urcăți 12-15 trepte fără sprijin în baston sau alt suport (cu un picior pe fiecare treaptă)?</b>												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
<b>8. Întoarceți capul și să priviți în spate, fără a întoarce trunchiul?</b>												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
<b>9. Vă ocupați cu activitate fizică (de ex. exerciții fizice, sport, lucru în grădina)?</b>												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
<b>10. Vă mențineți activitatea pentru întreaga zi (acasă sau la serviciu)?</b>												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ușor Imposibil												
<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px 10px;">SUMA = (1+2+5+..10)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px 10px;">Scor BASFI = SUMA / 10</td> </tr> </table>											SUMA = (1+2+5+..10)	Scor BASFI = SUMA / 10
SUMA = (1+2+5+..10)												
Scor BASFI = SUMA / 10												

**Anexa 5. Aprecierea activității bolii, scor BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)**

<b>BASDAI</b>				
Pacient _____	Data ___ / ___ / _____			
Marcați pe linie situația Dvs. pentru ultima săptămână.				
<b>1. Cum puteți caracteriza slăbiciunea generală/oboseala?</b>				
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10				
Lipsește	Foarte intensă			
<b>2. Indicați nivelul durerii în coloana vertebrală cervicală, lombară și/sau articulațiile coxo-femorale?</b>				
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10				
Lipsește	Foarte intensă			
<b>3. Indicați nivelul durerii sau tumefierii în articulații (în afară de coloanei vertebrale cervicală, lombară și articulațiilor coxo-femorale)?</b>				
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10				
Lipsește	Foarte intensă			
<b>4. Cum puteți aprecia disconfortul local în orice arie sensibilă la palpare?</b>				
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10				
Lipsește	Foarte intensă			
<small>Pentru următoarele răspunsuri personalul medical va aprecia media înainte de a fi introduse în chestionar.</small>				
<b>5. Cum apreciați nivelul general al redorii matinale?</b>				
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10				
Lipsește	Foarte intensă			
<b>6. Care este durata redorii matinale din momentul trezirii?</b>				
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10				
0	½ oră	1 oră	1 ½ ore	≥2 ore
$\text{BASDAI} = \frac{Q1 + Q2 + Q3 + Q4 + \left(\frac{Q5 + Q6}{2}\right)}{5}$				
<b>Activitate SA conform BASDAI:</b>				
< 2 – activitate mică (joasă)				
2,0-3,9 – activitate moderată				
4,0-6,9 – activitate înaltă				
> 7 – activitate foarte înaltă				
<b>Instrucțiuni pentru determinarea scorului:</b>				
BASDAI se determină prin răspunsul pe scara VAS de 10cm la 6 întrebări referitoare la 5 simptome majore a SA: 1) Oboseala 2) Durerea spinală 3) Durerea / tumefierea articulară 4) Arii de sensibilitate locală (entezite) 5) Redoarea matinală.				
Pentru ultimele 2 întrebări referitor redoarea matinală se ia media răspunsurilor. Rezultatul sumei de la 0 la 50 se împarte la 5 și se obține scorul BASDAI între 0 și 10.				

## Anexa 6. Scorul ASDAS-PCR

### **ASDAS<sub>PCR</sub>**

$(0,21 \times \text{Durere vertebrală totală}) + (0,110 \times \text{Evaluare globală pacient}) + (0,073 \times \text{Durere periferică/tumefiere}) + (0,058 \times \text{Durata redorii matinale}) + (0,579 \times \text{Ln(PCR+1)})$

### **ASDAS<sub>VSH</sub>**

$(0,113 \times \text{Evaluare globală pacient}) + (0,293 \times \sqrt{\text{VSH}}) + (0,086 \times \text{Durere periferică/tumefiere}) + (0,069 \times \text{Durata redorii matinale}) + (0,079 \times \text{Durere vertebrală totală})$

Scorul ASDAS ia în considerație unele răspunsuri din chestionarul BASDAI, dar și unii markeri ai inflamației (PCR, VSH). Calculatorul automat ASDAS poate fi accesat la [www.asas-group.org](http://www.asas-group.org).

### **Activitate SA conform ASDAS:**

< 1,3 – activitate mică (joasă)

>1,3 < 2,1 – activitate moderată

>2,1 < 3,5 – activitate înaltă

> 3,5 – activitate foarte înaltă

### **Dinamica ASDAS ca urmare a tratamentului:**

≥1,1 – ameliorare clinic importantă

≥2,0 – ameliorare majoră

PCR – proteina C-reactivă, VSH – viteza sedimentării hematiilor

## **Anexa 7. Clasificarea afectării structurale a articulațiilor periferice după Steinbrocker O.:**

### Stadiul I (precoce)

- Niciun semn radiologic de distrugere
- Aspectul de osteoporoză poate fi prezent

### Stadiul II (moderat)

- Osteoporoză cu sau fără leziuni ușoare cartilaginoase sau osoase
- Absența deformațiilor (limitarea mobilității poate fi prezentă)
- Atrofie musculară de vecinătate
- Leziuni periarticulare, prezența posibilă a nodulilor sau a tenosinovitei

### Stadiul III (sever)

- Distrucții cartilaginoase sau osoase
- Deformări axiale, fără anchiloză fibroasă sau osoasă
- Atrofie musculară extinsă
- Leziuni periarticulare, prezența posibilă a nodulilor sau a tenosinovitei

### Stadiul IV (terminal)

- Anchiloză fibroasă sau osoasă
- Criteriile stadiului III

### **Anexa 8. Determinarea stadiului radiologic de afectare a coloanei vertebrale**

Coloana cervicală s-a examinat în limitele vertebrelor C1-C7, iar coloana vertebrală lombară, în limitele vertebrelor Th12-S1. S-au examinat următorii parametri:

- (1) Indicii radiologici de afectare a articulațiilor sacroiliace;
- (2) Indicii radiologici de afectare a coloanei vertebrale cervicale în incidența laterală;
- (3) Indicii radiologici de afectare a coloanei vertebrale lombare în incidența laterală și antero-posterioară.

#### **Scorul afectării articulațiilor sacroiliace (după schema gradării de la New-York)**

<b>Modificări în ambele articulații sacroiliace</b>	<b>Punctaj</b>
Fără modificări	0
Suspecte	1
Modificări minimale	2
Modificări moderate	3
Modificări severe	4

#### **BASRI scor pentru spate (BASRI-s)**

<b>Chisturi, eroziuni, scleroză</b>	<b>Sindesmofite</b>	<b>Fuziune, anchiloză</b>	<b>Punctaj pentru col. cervicală</b>	<b>Punctaj pentru col. lombară</b>
Absente	Absente	Absente	0	0
Suspecte	Absente	Absente	1	1
Prezente	0-2 vertebre	Absente	2	2
Prezente	≥3 vertebre	0 – 2	3	3
Prezente	≥3 vertebre	≥3	4	4
<b>TOTAL</b>				

Scorul total = (puncte pentru art. SI) + (puncte col. vertebrală cervicală) + (puncte col. vertebrală lombară). Interpretarea: scorul minim – 0; scorul maxim – 12.

## Anexa 9. Chestionarul SF 36 pentru evaluarea stării de sănătate

### Instrucțiuni:

Această anchetă se referă la părerea pe care o aveți asupra stării Dvs. de sănătate. Informațiile obținute ne vor permite să cunoaștem cum vă simțiți și cât de bine puteți să vă efectuați activitățile zilnice.

Răspundeți la fiecare întrebare prin încercuirea numărului corespunzător.

Dacă nu sunteți sigur cum să răspundeți la o întrebare, vă rugăm să dați cel mai bun răspuns posibil.

1. În general, ați putea spune că sănătatea Dvs. este:	(încercuiți un număr)	
	Excelentă	1
	Foarte bună	2
	Bună	3
	Mediocră	4
	Proastă	5

2. Comparativ cu un an în urmă, cum v-ați califica, în general, sănătatea din clipa de față?

Mult mai bună în prezent	1
Ceva mai bună în prezent	2
Aproximativ la fel	3
Ceva puțin mai rea în prezent	4
Mult mai rea în prezent	5

3. Următoarele întrebări se referă la activități pe care le-ați putea desfășura în timpul unei zile obișnuite. Sănătatea Dvs. de acum vă limitează în aceste activități? Dacă da, cât de mult?

		Mă limitează mult	Mă limitează puțin	Nu mă limitează
încercuiți un număr pe fiecare rând				
a)	Activități oboseitoare (alergat, ridicat obiecte grele, participare la activități sportive, care cer efort mare).	1	2	3
b)	Activități moderate (mutarea unei mese, împingerea unui aspirator, practicarea unui sport mai puțin solicitant – popice).	1	2	3
c)	Ridicarea sau transportatul târguielilor	1	2	3
d)	Urcatul mai multor etaje pe scări	1	2	3
e)	Urcatul unui etaj pe scări	1	2	3
f)	Aplecatul, îndoirea, îngenuncheatul	1	2	3
g)	Parcurgerea pe jos a mai mult de 1 km	1	2	3
h)	Parcurgerea pe jos a câtorva sute de metri	1	2	3
i)	Parcurgerea pe jos a 100 metri	1	2	3
j)	Propria îmbrăcare sau îmbrăcare	1	2	3

4. În ultimele patru săptămâni, ați avut vreuna din următoarele probleme în muncă sau în activitățile Dvs. zilnice ca urmare a stării Dvs. de sănătate fizică? (încercuiți un număr pe fiecare rând).

		Da	Nu
a)	Ați redus perioada de timp, petrecută muncind, sau cu alte activități.	1	2
b)	Ați împlinit mai puține activități decât ați dorit	1	2
c)	Ați fost limitat în ceea ce privește natura muncii sau a altor activități	1	2
d)	Ați avut dificultăți în efectuarea muncii sau a altor activități (aceasta va solicita un efort în plus)	1	2

5. În ultimele patru săptămâni ați avut vreuna din următoarele probleme în muncă sau în activitățile Dvs. zilnice ca urmare a unor probleme emoționale (cum ar fi deprimarea sau neliniștea)? (încercuiți un număr pe fiecare rând).

		Da	Nu
a)	Ați redus perioada de timp, petrecută muncind, sau cu alte activități.	1	2
b)	Ați împlinit mai puține activități decât ați dorit	1	2
c)	Ați fost limitat în ceea ce privește natura muncii sau a altor activități	1	2

d) Ați avut dificultăți în a realiza cu aceeași atenție și grijă ca de obicei ceea ce ar trebui să faceți la lucru sau în alte activități.	1	2
6. În ultimele patru săptămâni, în ce măsură starea Dvs. de sănătate fizică sau probleme emoționale au afectat activitățile Dvs. sociale obișnuite, legate de familie, prieteni, vecini sau alte grupuri de persoane? (încercuiți un număr)	Deloc Puțin Moderat Mult Foarte mult	1 2 3 4 5
7. Cât de mult ați simțit dureri corporale în ultimele patru săptămâni? (încercuiți un număr)	Deloc Foarte slab Slab Moderat Intens Foarte intens	1 2 3 4 5 6
8. În ultimele patru săptămâni, cât de mult durerea resimțită a afectat munca Dvs. obișnuită (inclusiv munca în afara casei și în casă)? (încercuiți un număr).	Deloc Puțin Moderat Mult Foarte mult	1 2 3 4 5

9. Aceste întrebări se referă la felul în care v-ați simțit ultimele patru săptămâni. Pentru fiecare întrebare, vă rugăm să alegeți răspunsul care se apropie cel mai mult de felul în care v-ați simțit. Cât timp în cursul ultimelor patru săptămâni ? (încercuiți un număr pe fiecare rând).

	Tot	Majoritatea timpul	O bună timpului	parte din timp	Uneori	Rareori	Niciodată
a) V-ați simțit plin de viață?	1	2	3	4	5	6	
b) Ați fost foarte nervos?	1	2	3	4	5	6	
c) V-ați simțit atât de deprimat, încât nimic să nu vă poată înveseli?	1	2	3	4	5	6	
d) Ați fost calm și liniștit?	1	2	3	4	5	6	
e) Ați avut multă energie?	1	2	3	4	5	6	
f) V-ați simțit descurajat și întristat?	1	2	3	4	5	6	
g) V-ați simțit extenuat?	1	2	3	4	5	6	
h) Ați fost o persoană fericită	1	2	3	4	5	6	
i) V-ați simțit obosit?	1	2	3	4	5	6	

10. În ultimele patru săptămâni, au existat momente în care starea Dvs. de sănătate fizică sau emoțională v-a afectat activitățile Dvs. sociale (de exemplu, vizite la prieteni, Rude etc. (încercuiți un număr)	Tot timpul În cea mai mare parte a timpului Uneori Rareori Deloc	1 2 3 4 5
--	--	-----------------------

11. Vă rugăm să alegeți răspunsul care descrie cel mai bine cât de adevărată sau cât de falsă este, pentru Dvs., fiecare din următoarele afirmații (încercuiți un număr pe fiecare rând).

	Absolut Adevărat	În mare parte adevărat	În mare parte nu știu	Absolut fals	Fals
a) Mi se pare că mă îmbolnăvesc mai ușor decât alți oameni	1	2	3	4	5
b) Sunt la fel de sănătos ca orice cunoscut al meu	1	2	3	4	5
c) Mă aștept ca starea sănătății mele să se înrăutățească	1	2	3	4	5
d) Sănătatea mea este excelentă	1	2	3	4	5

Vă mulțumim pentru colaborare!



Anexa 10. Copii ale certificatelor de inovator.





Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6061**

Pentru inovația cu titlul  
**UTILIZAREA SCORULUI  
DAREA  
ÎN ARTRITA PARAZITARĂ**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)  
**GROPPA Liliana, GROSU Maia**

Data eliberării **25 Mai 2023**

L.Ș.

(Semnătura autorizată)





Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6062**

Pentru inovația cu titlul  
**UTILIZAREA INDICELUI  
RITCHIE**

**ÎN ARTRITA PARAZITARĂ**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**GROPPA Liliana, GROSU Maia**

Data eliberării **25 Mai 2023**

L.Ș.

(Semnătura autorizată)



## Anexa 11. Copii ale programelor ce confirmă prezentarea rezultatelor la foruri științifice

**SRR** SOCIETATEA ROMÂNĂ DE REUMATOLOGIE

**100 ROMÂNIA**

**CONGRESUL NAȚIONAL DE REUMATOLOGIE**

**11-13 OCTOMBRIE 2018**

**A 25-A EDIȚIE**

**ORGANIZATOR: SOCIETATEA ROMÂNĂ DE REUMATOLOGIE**

**POIANA BRAȘOV**  
**CENTRUL DE CONFERINȚE**  
**POIANA BRAȘOV**

**PROGRAM ȘTIINȚIFIC**

10.00 – 11.30 **Masa rotundă – Provocări în practica clinică: cazuri dificile în reumatologie**  
Moderatori: *Denisa Predețeanu, Cătălin Codreanu*

Osteoporoza la bărbat – *Mădălina Dună, Denisa Predețeanu*  
Artrita reumatoidă și infecția cu virusul hepatitic B  
*Georgiana Dinache, Corina Mogoșan*  
Reducerea expunerii la terapiile biologice în poliartrita reumatoidă – o provocare în practica medicală curentă – *Claudiu Popescu, Cătălin Codreanu*

11.30 – 12.00 Pauză de cafea și vizionare E-POSTERE

**Zona A**  
Comisie: *Violeta Bojincă, Horațiu Popoviciu, Siao Pin Simon*

Prevalența factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu polimiozită și dermatomiozită – *Mădălina Dună*  
Boală mixtă de țesut conjunctiv și tiroidită autoimună cu hipotiroidism: un diagnostic facilitat de ecografia articulară  
*Marilena Gorga*  
De la o simptomatologie nespecifică la un diagnostic grav  
*Dragoș-Ionuț Mincă*  
Manifestări clinice cu impact asupra calității vieții și leziunilor ireversibile la pacienții cu sindrom antifosfolipidic – *Diana Mazilu*

**Zona B**  
Comisie: *Rodica Chiriac, Anca Roșu, Mirela Pârveu*

Febra mediteraneană familială – *Anca Lunganu*  
Statutul familial la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice  
*Natalia Loghin-Oprea (Chișinău)*  
Sindromul larva migrans la articulația genunchiului timp de un deceniu – *Maia Grosu (Chișinău)*  
Riscul TB activă la pacienții cu boală reumatismală cu determinism imun în contextul terapiei biologice (inhibitori TNF și non-TNF)  
*Raluca Paiu*

**Zona C**  
Comisie: *Monica Copotolu, Răzvan Ionescu, Laura Muntean*

Relația dintre anticorpii anti-medicament și activitatea bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă și spondilită anchilozantă tratați cu inhibitori TNF – *Alexandra Burlui*

**SRR** **CONGRESUL NAȚIONAL DE REUMATOLOGIE**  
A 25-A EDIȚIE

- Pentru a ieși din ecran complet, apăsați **Esc**

în colaborare cu

**ACADEMIA OAMENILOR DE ȘTIINȚĂ DIN ROMÂNIA**

– Filiala Iași –

**CONGRES INTERNAȚIONAL**

**PREGĂTIM VIITORUL PROMOVÂND EXCELENȚA**

**PROGRAM**

IAȘI  
ROMÂNIA  
28 februarie – 3 martie 2019

**5. Nivelul vitaminei D la femeile în postmenopauză cu masă osoasă normală, osteopenie și osteoporoză în Republica Moldova**  
Conf. dr. *Elena Deseaticova*<sup>1</sup>, Conf. dr. *Svetlana Agachi*<sup>1</sup>,  
Conf. dr. *Larisa Rotaru*<sup>1</sup>, Prof. univ. dr. *Liliana Groppa*<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

**6. Particularități anatomice ale afectării musculoscheletale în infecțiile parazitare**  
Dr. *Maia Grosu*<sup>1</sup>, Prof. univ. dr. *Liliana Groppa*<sup>1</sup>,  
Prof. univ. habil. dr. *Gheorghe Plăcintă*<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Orele 10<sup>00</sup>-11<sup>00</sup> – Pauză  
Orele 11<sup>00</sup>-13<sup>00</sup> – Comunicări

**Prezidiu:**  
**Președinte:** Prof. univ. dr. *Adriana Sarah Nica*  
**Membri:** Prof. dr. *Ion Apostol*  
Prof. univ. dr. *Călin Scripcaru*  
Student *Ionela Capră*  
**Secretar:** Șef lucr. dr. *Cristina Stoica*

**1. Rolul terapiei ocupaționale în echipa multidisciplinară din recuperare**  
*Camelia Platt*<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Fundația „Light into Europe”, România

**2. Actualități în etnopsihiatrie**  
Prof. univ. dr. *Călin Scripcaru*<sup>1</sup>, Șef lucr. dr. *Tatiana Iov*<sup>2</sup>,  
Prof. univ. dr. *Diana Bulgaru Iliescu*<sup>1</sup>, Dr. *Simona Damian*<sup>1</sup>, Șef lucr. dr. *Cătălin Iov*<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Institutul de Medicină Legală, Iași  
<sup>2</sup>Universitatea „Apollonia” din Iași




**Cel de-al XIX-lea  
Congres Național de Medicină Internă**  
11 - 14 aprilie 2019  
Călimănești - Căciulata

**Vineri, 12.04**

**Sala 1, Cozia**

- 8.30 – 10.00 – Simpozion – Pacientul cu insuficiența cardiacă: diagnostic corect, tratament complet ?  
Moderatori: *Cătălina Arsenescu-Georgescu, Daniela Bartos*
- Când diureticul cel de toate zilele nu te mai ajuta-*Cătălina Arsenescu-Georgescu*  
E pacientul meu cu IC tratat conform ghidului ? –*Mihaela Hoștuc*  
Hiponatremie în IC – Punem sonda pe masă ? –*Ana Maria Balahura*  
Hipertensiunea, o poveste fără sfârșit –*Daniela Bartos*
- 10.00 – 10.15 – Pauză cafea
- 10.15 – 11.45 – Simpozion Berlin Chemie  
A fost o data ca niciodata...  
...și continuă și azi...  
Povestea verigoarei Elvira  
*M. Vintilă, Ana Maria Vintilă, V. Vintilă*
- 11.45 – 12.00 – Pauză cafea
- 12.00 – 13.30 – Simpozion Servier  
Pacienții NOȘTRI, povestea LOR: viața după ghiduri  
Să poveșTIM despre ghiduri... - *Doina Dimulescu*  
Aderența la tratament - o poveste fără sfârșit? - *Ana Maria Vintilă*  
Un personaj, o poveste... - *D. Darabanțiu*
- 13.30 – 15.00 – Pauză masa

neinvazivă cardiovasculară – *S. Stancu*  
Discuții

- 17.00 – 18.00 - Masă rotundă-Fibrilația atrială: ritm, frecvența și anticoagulant. Și doar atât ?  
Moderatori: *R. Vătășescu, Elisabeta Bădiță*
- Ce controlăm ? Ritmul sau frecvența ? – *R. Vătășescu*  
Tratamentul fibrilației atriale dincolo de ritm și anticoagulant. Rolul pneumologului ! -  
*R. Lungu*  
Prevenția evenimentelor embolice în fibrilația atrială : reguli noi și vechi-*Elisabeta Bădiță*
- 18.00 – 18.15 - Pauză cafea
- 18.15 – 19.15 – Masă rotundă- Diagnosticul și tratamentul hipertensiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică  
Moderatori: *I. Dina, O. Zara, S. Omer*
- Diagnosticul hipertensiunii portale la bolnavii cu ciroză hepatică-*S. Omer*  
Tratamentul farmacologic al hipertensiunii portale în ciroza hepatică-*V. Pirvu*  
Tratamentul non-farmacologic al hipertensiunii portale în ciroza hepatică-*D. Baboi*
- 19.15 – 20.25 – Lucrări originale  
Moderatori: *Denisa Predețeanu, C. Băicuș*
- 19.15- 19.25 Decizia împărțită cu pacientul (Shared decision making) în România – *C. Băicuș, P. Bălănescu, Adriana Gurghean, V. Pădureanu, C. Rezuș, Fl. Mitu, Andra Bălănescu, Camelia Badea, Ioana Dăha, Gabriela Mihăilescu, Larisa Pinte, Al. Constantin, Emilia Oprigan*  
19.25- 19.35 Efectele tratamentului cu fier orai la pacienții cu insuficiență cardiacă – *Oana Sirbu, Alexandra Stoica, Al. Ceasovschi, M. Constantin, O. Petriș, Victoria Sorodoc, Luminița Vătăș, Raluca Haliga, Cristina Bologa, L. Sorodoc*  
19.35- 19.45 Paraziți - cauză subestimată a suferinței aparatului locomotor - *Maia Grosu, Liliana Grappa*  
19.45- 19.55 TA la efort la pacienții hipertensivi controlați terapeutic - *Maria Dabroiu, O. Zaharia, Diana Nistorescu, P. Porteli, S. Dumitru, O. Neacsu, T. Nuneș*  
19.55- 20.05 Analiza mortalității în cadrul secției de medicină internă a Spitalului Clinic De Urgență București - *Evelina Iachim, Anca Lunganu, Emma Weiss, Ana Maria Balahura, Daniela Bartos, Elisabeta Bădiță*  
20.05- 20.15 Cunostințele pacienților privind fibrilația atrială, măsurate cu chestionarul JAKQ – *C. Băicuș, P. Bălănescu, Camelia Badea, Adriana Gurghean, Ioana Dăha, C. Rezuș, Fl. Mitu, Ruxandra Jurcuț, V. Pădureanu*

**Moderatori: Prof. Dr. Ruxandra Ionescu, Conf. Dr. Denisa Predețeanu**

- 9.00 - 9.40: Principii privind terapia cu biosimilare – Prof. Dr. Ruxandra Ionescu  
9.40-10.20: Recomandări bazate pe consens pentru folosirea biosimilarelor în reumatologie –  
Conf. Dr. Denisa Predețeanu  
10.20-11.00: Experiența clinică cu biosimilare – Dr. Violeta Bojincă

**11.00-11.30: PAUZĂ DE CAFEĂ**

**Sesiunea II: 11.30-13.00**

**Interferențe între sarcina și bolile reumatice**

**Moderatori: Conf. Dr. Predețeanu, Conf. Dr. Ancața Codrina**

- 11.30-12.00: Interferențe sarcină-boală reumatică imun mediată-medicatie: focus PR – Conf. Dr. Ancața Codrina  
12.00-12.30: Particularități ale spondilartrozilor în sarcină – Dr. Jitaru Alexandra  
12.30-13.00: Managementul prenatal și postnatal la pacienții cu patologii imuno-inflamatorii cronice –  
Dr. Pomirleanu Cristina

**13.00-14.00: PRANZ**

**Sesiunea III: 14.00-16.30**

**Prezentări cazuri clinice / studii**

**Moderatori: Conf. Dr. Predețeanu, Conf. Dr. Ancața Codrina**

- |                               |                            |
|-------------------------------|----------------------------|
| Dr. Dumitrașcu Roxana-Mihaela | Dr. Gofiță Cristina Elena  |
| Dr. Dumitrescu Irina Elena    | Dr. Grosu Paula Elena      |
| Dr. Florea Diana              | Dr. Grosu Maia             |
| Dr. Florescu Alexandra        | Dr. Hugianu Monica         |
| Dr. Gavrilescu Laura Diana    | Dr. Ilie Mihaela           |
| Dr. Ghiță Cristina-Sorina     | Dr. Ioniță Elena Cătălina  |
|                               | Dr. Marin Corina Georgiana |

**16.30-17.00: PAUZĂ DE CAFEĂ**

**Sesiunea IV: 17.00-18.00**

17.00-18.00: Terapia fizică (reabilitarea medicală) în reumatologie – Dr. Horațiu Popoviciu

**SESIUNE EDUCATIONALA ORGANIZATA CU SPRIJINUL SANDOZ**

**Miercuri 10 iulie 2019**

**Moderatori: Prof. Dr. Anca Rosu, Prof. Dr. Claudia Mihailov**

**Sesiunea I :**

**9:00- 10:00- Boala Behcet – Prof. Dr. Claudia Mihailov**

**10.00-11.30: Prezentări cazuri clinice / studii:**

- |                                     |                            |
|-------------------------------------|----------------------------|
| Dr. Mihăilă Alexandra Mihaela Alina | Dr. Nistor Alesea          |
| Dr. Murgu Georgiana Eliza           | Dr. Niță Mădălina          |
| Dr. Mustățea Felicia                | Dr. Păsăran Emilia Daniela |
| Dr. Neagu Claudiu                   |                            |



**SOCIETATEA ROMÂNĂ DE REUMATOLOGIE**  
**ȘCOALA DE VARĂ A TINERILOR REUMATOLOGI**  
8 - 12 iulie 2019  
**SINAIA, HOTEL INTERNATIONAL**

AL XXVI-LEA  
**CONGRES NAȚIONAL  
 DE REUMATOLOGIE**  
 cu participare internațională  
**PROGRAM**



Centrul de Conferințe Poiana Brașov  
 3-5 octombrie 2019

**SRR**  
 Societatea Română de Reumatologie  
 www.srreumatologie.ro

17<sup>30</sup>-19<sup>00</sup>: SIMPOZION SATELIT MYLAN: THE ACCESS TO BIOLOGICS - MAKING BENEFITS TANGIBLE (SS9)

Moderator: Andra Bălănescu

17<sup>30</sup>-17<sup>35</sup>: Umet need in rheumatoid arthritis (SS9.1) – *Simona Rednic*

17<sup>35</sup>-18<sup>30</sup>: EU biosimilar experience: 13 years of better access for better health (SS9.3) – *Adrian van den Hoven (Netherlands)*

18<sup>30</sup>-18<sup>35</sup>: The story of biosimilar medicines in Germany (SS9.2) – *Xenofon Baraliakos (Germany)*

18<sup>35</sup>-19<sup>00</sup>: Closing and remarks – *Andra Bălănescu*

SALA 3

09<sup>00</sup>-19<sup>00</sup>: SESIUNE POSTERE (P2)

P2.45. Evaluarea manifestărilor extraarticulare ale spondilartropatiilor - *Florescu Anca Teodora et al*

P2.46. Prevalența gutei în clinica de reumatologie - *Florescu Anca Teodora et al*

P2.47. Vasculita cutanată prim semn al debutului tumorii neuroendocrine de pancreas - *Florescu Anca Teodora et al*

P2.48. Granulomatoza cu poliangiită - o provocare continuă - *Gavrilescu Laura Diana et al*

P2.49. Artropatia metabolică, consecința hemocromatozei secundare - *Gofjă Cristina-Elena et al*

P2.50. Prognosticul nefavorabil al sclerodermiei sistemice forma cutanată limitată - *Gofjă Cristina-Elena et al*

P2.51. Spectrul clinic al artritei psoriazice precoce - *Groppa Liliana et al*

P2.52. Ecografia articulară în detectarea entezitelor oculte în artrita psoriazică precoce - *Groppa Liliana et al*

P2.53. Dereglările metabolice la pacienții cu maladii reumatice - *Groppa Liliana et al*

P2.54. Infestațiile parazitare - cauză a inflamației musculoscheletale - *Grossu Maia et al*

25



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

## PROGRAM-INVITAȚIE

Zilele Universității de Stat de Medicină  
 și Farmacie Nicolae Testemițanu

15-18 octombrie 2019



Chișinău

### Cadre științifico-didactice

#### Comunicări:

1. **Trohin Maria.** Fibroza hepatică în hepatita autoimună
2. **Popa Ana.** Afectarea aterosclerotică la pacienții coronarieni cu BPOC
3. **Dutca Lucia.** Comorbidități în artrita psoriazică
4. **Popescu Ana.** Calitatea vieții populației vârstnice cu polipatozii
5. **Zagornii Virginia.** Pneumonia comunitară la pacienții cu insuficiență cardiacă: dileme de diagnostic
6. **Botezatu Andriana.** Elucidarea manifestărilor clinice, serologice și endoscopice la pacienții cu gastrită cronică atrofică
7. **Dogot Marta.** Riscul DAPT la pacienții supuși angioplastiei coronariene
8. **Golub Aliona.** Caracteristica clinică și frecvența recăderilor la pacienții cu limfom Hodgkin, stadiile I și II
9. **Nistor Alesea.** Diagnosticul precoce al artritei reumatoide seronegative
10. **Maria Garabajiu.** Complaianța la tratamentul lupusului eritematos sistemic
11. **Scutaru Evghenia.** Spectrul infecțiilor respiratorii la pacienții cu statut imunocompromis
12. **Musteață Vasile.** Dificultăți actuale și tergiversări de diagnostic al hemopatiilor maligne

#### Postere:

1. **Lupașco Iulianna, Dumbrava Vlada-Tatiana, Berezovscaia Elena, Harea Gheorghe.** Boala de reflux gastroesofagian în asocieră cu infecția cronică virală B
2. **Chirvas Elena, Taran Natalia, Lupașco Iulianna, Dumbrava Vlada-Tatiana, Harea Gheorghe.** Dereglarea funcției pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală B cu fără virusul D
3. **Czac Victor.** Scorul FRAX la pacienții din Republica Moldova
4. **Grossu Maia.** Alterarea aparatului locomotor în infecții parazitare
5. **Sasu Dorian.** Afectarea renală în vasculitele sistemice
6. **Loghin-Oprea Natalia.** Comorbiditățile în miopatiile inflamatorii idiopatice

24

## WCO2020 - Abstract Notification - Poster

Inbox



WCO-IOF-ESCEO 2020 <newsletter@wco-iof-esceo.org> [Unsubscribe](#) Sat, Feb 15, 2020,

8:29 AM

to me

Can't see this mail properly? [Click here](#) [Share](#) [f](#) [Tweat](#) [T](#) [Forward](#) [✉](#)

WORLD CONGRESS  
ON OSTEOPOROSIS,  
OSTEOARTHRITIS AND  
MUSCULOSKELETAL  
DISEASES

IOF ESCEO

WCO  
IOF-ESCEO  
2020 BARCELONA

April 2-5, 2020  
www.WCO-IOF-ESCEO.org

[www.wco-iof-esceo.org](http://www.wco-iof-esceo.org)

### ABSTRACT NOTIFICATION - POSTER PRESENTATION

POSTER PRESENTATION NUMBER: P543

Dear Colleague,

We would like to thank you very much for having submitted the abstract entitled "PARASITIC INFECTIONS AND MUSCULOSKELETAL DISORDERS" to the WCO-IOF-ESCEO congress (World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases), which will take place at the Centre Convencions International Barcelona (CCIB), Barcelona, Spain ([www.wco-iof-esceo.org](http://www.wco-iof-esceo.org)) from April 2 to April 5, 2020.

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

Please read carefully the information hereunder.

### POSTER PRESENTATION INFORMATION



# Program Book MedEspera 2020

The 8<sup>th</sup> International Medical Congress  
for Students and Young Doctors

September 24-26



Chisinau

## PROGRAM-INVITAȚIE



Chișinău

3. **Maria Bodnari.** THE INFLUENCE OF PSYCHOLOGICAL FACTORS ON THE ABILITY TO EXPERIENCE ORGASM IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE  
Scientific adviser: Ion Moldovanu, MD, PhD, University Professor, Department of Neurology  
*Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova*

4. **Anatolie Vataman.** FRONTAL LOBE ORIGIN IN MYOCLONIC SEIZURES: A HIGH-DENSITY EEG STUDY  
Co-authors: Chiosa Vitalie, Ciolac Dumitru  
Scientific adviser: Groppa Stanislav, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Moldova, MD, PhD, Professor, Neurology Department, *Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

5. **Daniela Mîrzac.** MUSIC THERAPY: THE EFFECTS OF THE ALTERED STATE OF CONSCIOUSNESS (MUSICAL TRANCE) IN PAIN ATTENUATION AND DISAPPEARANCE DURING A SYMPHONIC CONCERT  
Scientific adviser: Ion Moldovanu, MD, PhD, University Professor, Department of Neurology  
*Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova*

6. **Corina Turcan.** ELABORATION OF A NEUROLOGICAL DIAGNOSTIC SCREENING IN THE ASSESSMENT OF PSYCHOLOGICAL DISORDERS (PAIN INTENSITY, AFFECTIVE AND PERSONALITY DISORDERS) BASED ON THE DEGREE OF EXPRESSION OF PATELLAR REFLEXES  
Scientific adviser: Ion Moldovanu, MD, PhD, University Professor, Department of Neurology  
*Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova*

7. **Olga Gavriluc.** POSTURAL DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE AND THEIR RESPONSE TO INTERVENTIONS  
Co-authors: Alexandru Andrușca,  
Scientific adviser: Mihail Gavriluc, MD, PhD, University Professor, Ion Moldovanu, MD, PhD, University Professor, Department of Neurology  
*Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova*

8. **Maia Grosu.** PARASITES AND MUSCULOSKELETAL SYSTEM  
Scientific advisers: Liliana Groppa, MD, PhD, University Professor, Department of Internal Medicine Rheumatology and Nephrology, Gheorghe Placinta, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, *Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

10.00- 10.30 Coffee Break

10.30- 13.30  
On-line

9. **Daria Bodnari.** THE ROLE OF INFECTION IN THE DEVELOPMENT OF RHEUMATIC DISEASES

29

### COMUNICĂRI ORALE

1. **Manoilă Tatiana, Rotaru Larisa, Groppa Liliana, Chișlari Lia, Dutca Lucia, Cornea Cornelia.** Particularitățile evoluției gutei la femei
2. **Ungurean Andrei, Ghelis Iulia, Ghimișli Iulia, Caraman Eudochia, Miron Ion.** Particularitățile de evoluție a meningitei tuberculoase la adulți
3. **Savca Marina, Popa Ana, Dogot Marta, Romanciu Iuliana, Caproș Natalia.** Hipertensiunea arterială preexistentă și impactul asupra severității la pacienții cu COVID-19
4. **Tocarciuc Iulia, Tocarciuc Sandu, Bitca Renata, Crib Livă, Filimon Silvia.** Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept – modificări electrocardiografice
5. **Avricenco Mariana, Rusu Irina, Holban Tiberiu.** Evoluția fibrozei hepatice după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC
6. **Marcencov Evghenii, Calistru Andrei, Mării Elena.** Factorii trigger în declanșarea aritmiilor și blocurilor cardiace la adulții cu defect septal atrial
7. **Grosu Maia, Groppa Liliana, Pascari-Negrescu Ala.** Particularitățile aritriilor în parazitoze
8. **Bunescu Ana.** Factorii de risc în fibrilația atrială
9. **Alexa Zinaida, Gulcanean Anna.** Diabetul zaharat și infecția tractului urinar
10. **Jucov Artiom, Țigănaș Odetta.** Managementul colaborativ al asistenței medicale primare și serviciile de medicină sportivă

### POSTERE

1. **Bernaz Olga.** Importanța biomarkerilor inflamatori în fibrilația atrială non-valvulară pe fundal de tratament anticoagulant
2. **Tontici Ecaterina.** Particularități de tratament la pacienții cu gută
3. **Chiosa Diana.** Biomarkerii inflamației – predictorii de risc cardiovascular la tineri
4. **Peștereanu Mihail, Golovin Boris, Bicic Tatiana, Catanoi Natalia, Răbovita Ala.** Asocieria magneziului sulfat în tratamentul standard al encefalopatiei hipertensive la etapa de presipital

### SECTIA: Probleme actuale în neuroștiințe

**Moderatori:** *Lacusta Victor*, academician al AȘM, dr. hab. șt. med., profesor universitar

*Gavriluc Mihail*, dr. hab. șt. med., profesor universitar  
*Zota Erenei*, dr. șt. med., conferențiar universitar  
*Chihai Jana*, dr. șt. med., conferențiar universitar

**Secretar:** *Gasnaș Alexandru*, dr. șt. med., asistent universitar

34



organizează

## CONGRESUL INTERNAȚIONAL

PREGĂTIM VIITORUL  
 PROMOVÂND EXCELENȚA

### PROGRAM

IAȘI  
 ROMÂNIA  
 1-3 martie 2021



isarc  
 INTERNATIONAL SCIENCE AND ART RESEARCH CENTER

ISARC  
 INTERNATIONAL WOMEN STUDIES  
 CONGRESS

08-09 MARCH 2021  
 ANKARA

CONGRESS PROGRAM

#### JOIN ZOOM MEETING:

Meeting ID: 858 5778 9964

Passcode: 442544

Join Zoom Meeting

<https://us02web.zoom.us/j/85857789964?pwd=Txkuc2t2Qm5emlNnMnZlY0lr3EwU09>

#### PARTICIPATING COUNTRIES

Algeria, Australia, Azerbaijan, Beirut, Georgia, Ethiopia, India, Kazakhstan, KTC, Moldova, Morocco, Nigeria, Pakistan, Romania, Saudi Arabia

TOTAL NUMBER OF INTERNATIONAL PAPER: 55

PAPER FROM TURKEY: 54

#### 4. Manifestări orale în COVID-19

Șef lucr. dr. Daniela Tomița<sup>1</sup>, Șef lucr. dr. Diana Gheban<sup>1</sup>, Conf. univ. dr. Mihaela Vasiliu<sup>1</sup>, Asist. univ. dr. Grigorii Deleu<sup>1</sup>, Asist. univ. dr. Codrin Fiuoagă<sup>1</sup>, Prof. univ. dr. Carmen Stadolcanu<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitatea „Apollonia” din Iași



#### 5. Decompensarea psihică în pandemia de coronavirus

Șef lucr. asoc. dr. Dr. Mihai Cozmin<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Universitatea „Apollonia” din Iași  
<sup>2</sup>Institutul de Psihiatrie „Socola”, Iași



#### 6. Conexiunea paraziților cu sistemul musculo-scheletal

Dr. Maia Grosu<sup>1</sup>, Prof. univ. dr. Liliana Groppa<sup>1</sup>, Asist. univ. dr. Lucia Dutca<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitatea de Stat Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova



Orele 14<sup>00</sup>-15<sup>00</sup> – Discuții

Orele 15<sup>00</sup>-16<sup>00</sup> – Conferințe și comunicări

Moderator: Conf. univ. dr. Carmen Greierosu

#### 1. Răspunderea medicală în pandemie

Conf. univ. dr. Carmen Greierosu<sup>1</sup>, Asist. univ. dr. Dana Mihai<sup>1</sup>, Prof. univ. dr. Paul Botez<sup>1</sup>, Șef lucr. dr. Liviu Stafie<sup>1</sup>, Conf. univ. dr. Minodora Grozdan<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitatea „Apollonia” din Iași



#### 2. Comunicarea asistent medical - pacient și implicarea în pandemie

Asist. univ. dr. Mariana Bolotă<sup>1</sup>, Asist. univ. dr. Oana Păduraru<sup>1</sup>, Conf. univ. dr. Cornelia Ursu<sup>1</sup>, Conf. univ. dr. Maricica Păvăleanu<sup>1</sup>, Șef lucr. dr. Cornel Botez<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitatea „Apollonia” din Iași



30



isarc  
 INTERNATIONAL SCIENCE AND ART RESEARCH CENTER

08.03.2021

MONDAY/ 12:30-14:30

SESSION 2, HALL 2 / MODERATOR: Assoc. Prof. Dr. Kerime Derya BEYDAG

AUTHORS	AFFILIATION	TOPIC TITLE
Mirna FAWAZ	Beirut Arab University	Gender-Based Violence During The Covid-19 Pandemic: A Qualitative Study
Asst. Prof. Dr. Nursel ALP DAL Assoc. Prof. Dr. Kerime Derya BEYDAG	Manzur University/ Istanbul Okan University	Determination Of The Hygiene Behaviors Of Women During The Pandemic Period And The Influencing Factors
Ezra GÜNEY Ezra KARAFATAS OKYAY Tuba UÇAR	İstanbul University	Medical Errors Attitudes Of Midwives And Affecting Factors
Assoc. Prof. Dr. Kerime Derya BEYDAG Seyfettin KAYA	Istanbul Okan University Furat University	Sexual Dysfunctions In The Hyperintensive Married Women And Affecting Factors
Dr. Coedream NADEJDA Ekema IVANOVA Ushkolitser COBDEANU	Nisolar Testimamun State University, Moldova/ Municipal Clinic Hospital	Deep Endometriosis And Appendicitis
Maia GROSU Liliana GROPPA	Nisolar Testimamun State University, Moldova	Parasitic Infections With Musculoskeletal Disorders
Ahyna K.A.S Asst. Prof. Dr. Yusuf BILGE	Istanbul Sabahattin Zaim University	The Investigation Of Relations Between Personality Beliefs, Self-Compassion And Coping Strategies Regarding The Victim Of Violence In Women

08.03.2021

MONDAY/ 14:30-16:30

SESSION 3, HALL 1 / MODERATOR: Asst. Prof. Dr. Hülya BİNGÖL

AUTHORS	AFFILIATION	TOPIC TITLE
Asst. Prof. Dr. Hülya BİNGÖL Assoc. Prof. Dr. Mehmet İLKİM	İstanbul University	The Attitudes Of Mothers With Disabilities About Physical Activity
Feshama Genia GETA Gashaw Carobes WOLDEAMAMUEL Tamrat Tesfaye DASSA	Wolkite University, Ethiopia/ Harambee University, Ethiopia	Prevalence And Associated Factors Of Premenstrual Syndrome Among Women Of The Reproductive Age Group In Ethiopia: Systematic Review And Meta-Analysis
Stephan Ogbenrowa OKPADAH	University of Ibadan, Nigeria	Social Inclusion, Cinema and the African Woman in the Diaspora
Quliyeva So'ab QBLIYOLLI QIZI	Azerbaycan Milli Elmür Akademiyası	Place Of Cinema In The Socio-Economic Structure Of The Safavid Dynasty
Wafaa BOUAFIA Mdelmoujib GHECHAM	University of Batna, Algeria	Association Of Body Mass Index With Infertility Among Infertile Women From The General Population-Based Sample From Algeria
Asst. Prof. Dr. Omer Gökhan ULUM	Mersin University	Gender Ideology of Reshaping Course Books
Mr. Said OUSSOU	Moulay Ismail University/Morocco	Changing Winds and Shifting Sands: Women's way of life in Imchil
Dr. Ayşel SAHİN	Kar's Provincial Multi	The Role Of Women In The Concept Of Family
Sahiba BIBI	Army Special Education Academy, Rawalpindi	Women In Sports

MIDDLE EAST  
INTERNATIONAL CONFERENCE  
ON CONTEMPORARY SCIENTIFIC STUDIES-V

**CONFERENCE PROGRAM**

March 27-28, 2021  
Ankara, Turkey

Meeting ID: 869 7818 9969  
Passcode: 050505

27.03.2021 | SESSION-2 | HALL-2

Ankara Local Time: 13:00-15:30

MODERATOR: **Maia Grosu**

Authors	Affiliation	Presentation title
H. Sadeq A. Nasser A. Kerhour El Miad	University Mohammed Premier Oujda, Morocco	THE EFFECT OF CORROSION ON THE STRUCTURE OF STEELS: APPLICATION TO STAINLESS STEELS AISI 304 AND AISI 316L
Abderrahim El Moussaoui M'Hammed Ziane	Mohammed First University, Morocco	MODULES IN WHICH EVERY SURJECTIVE ENDOMORPHISM HAS A M-SMALL KERNEL
Nour Elhouda Djaa Abderrahim Zagane	Relizane University, Algeria	MUS-SASAKI METRIC AND COMPLEX STRUCTURES
Jackel Vui Lung Chew Jumat Sulaiman	Universiti Malaysia Sabah	PERFORMANCE EVALUATION OF FOUR-POINT NEWTON EXPLICIT GROUP FOR NUMERICAL SOLUTION OF POROUS MEDIUM EQUATIONS IN TWO DIMENSION
Eugenius Macerauskas Andzej Lučun Romanas Tumasonis Slavomir Cetyrkovski	University of Applied Sciences, Lithuania Vilnius Gediminas Technical University, Lithuania Center for Physical Sciences and Technology, Lithuania	IMAGE PROCESSING AS A TOOL FOR AUTOMATIZATION LEARNING COMPLEX PHYSICS EXPERIMENTS
Ast. Prof. Archil Grigalashvili Ketevan Iluridze Teimuraz Tuteridze	Georgian Technical University, Georgia	PROBLEMS WITH THE INTRODUCTION OF "SMART GRID" IN CHINA'S POWER SYSTEM
Firyal LATRACHE Zakia HAMMOUCH Benalissa BELLACH Mohammed GHAMMOURI	National School of Applied Sciences, Morocco	THE USING OF MACHINE LEARNING TO PREDICT THE ENERGY PRODUCTION OF A THERMODYNAMIC MICRO POWER PLANT
Ketevan Vezirishvili- Nozadze Maka Jishkariani Elene Pantskhava	Georgian Technical University, Georgia	CLIMATE CHANGE IMPACT ASSESSMENT ON ENERGY
Maia Grosu Liliana Groppa Gheorghe Placinta	State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova	WHAT WE KNOW ABOUT DISORDERS OF THE LOCOMOTOR SYSTEM IN PARASITOSIS

(All speakers required to be connected to the session 10 min before the session starts)  
Moderator is responsible for ensuring the smooth running of the presentation, managing the group discussion and dynamics.

UNIVERSITATEA „APOLLONIA” DIN IAȘI  
în colaborare cu  
ACADEMIA OAMENILOR DE ȘTIINȚĂ  
DIN ROMÂNIA  
– Filiala Iași –

organizează

## CONGRESUL INTERNAȚIONAL

PREGĂTIM VIITORUL  
PROMOVÂND EXCELENȚA  
Ediția a XXXII-a

### PROGRAM

IAȘI  
ROMÂNIA  
28 februarie - 2 martie 2022

ora 13<sup>00</sup>

#### 4. Patologia comorbidă printre pacienții cu artrită psoriazică de vârstă tânără și medic

Asist. Drd. Lucia Dutca<sup>1</sup>, Prof. dr. Liliana Groppa<sup>1</sup>, Conf. dr. Svetlana Agachi<sup>1</sup>, Asist. univ. Lealea Chitabur<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițeanu” Republica Moldova



ora 13<sup>10</sup>

#### 5. Parazitoze cu manifestări patologice ale sistemului locomotor

Asist. Drd. Maia Grosu<sup>1</sup>, Prof. dr. Liliana Groppa<sup>1</sup>, Prof. dr. Gheorghe Placintă<sup>1</sup>, Asist. Dr. Iuliana Radu<sup>1</sup>, Asist. Drd. Lucia Dutca<sup>1</sup>, Asist. Drd. Alesea Nistor<sup>1</sup>, drd. Dina Postovan<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițeanu” Republica Moldova



ora 13<sup>20</sup>

#### 6. Posibilități de diagnostic în artrita reumatoidă precoce

Asist. Drd. Alesea Nistor<sup>1</sup>, Prof. dr. Liliana Groppa<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițeanu” Republica Moldova



ora 13<sup>30</sup>

#### 7. Gout and metabolic syndrome

Conf. dr. Larisa Rotaru<sup>1</sup>, Prof. dr. Liliana Groppa<sup>1</sup>, Conf. dr. Eugeniu Russu<sup>1</sup>, Conf. dr. Lia Chișlari<sup>1</sup>, Asist. Drd. Oxana Sărbu<sup>1</sup>, dr. Cornelia Cornea<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițeanu” Republica Moldova





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

## PROIECT PROGRAM-INVITAȚIE



Chișinău

UNIVERSITATEA „APOLLONIA” DIN IAȘI  
ACADEMIA OAMENILOR DE ȘTIINȚĂ DIN ROMÂNIA, Filiala Iași  
și ACADEMIA DE ȘTIINȚE MEDICALE

### CONGRESUL INTERNAȚIONAL AL UNIVERSITĂȚII „APOLLONIA” DIN IAȘI (EDIȚIA a XXXIII-a)

**PREGĂTIM  
VIITORUL PROMOVÂND  
EXCELENȚA!**

**Activități precongres**

- Cursuri precongres, prezentări de firmă
- Erasmus week

**Program Congres**

**A. Ceremonialul deschiderii Congresului**

**B. Deficite de comunicare / negociere / cooperare ca sursă de conflict în lumea contemporană**

**C. Tezaur: Marile cărți ale culturii naționale**

**D. Solomon Marcus, contemporanul nostru. Complexitatea lumii în viziune marcusiană**

**E. Reper în medicina avansată:**

- Durerea cervico-cranio-facială
- Tribuna practicianului (Medicină, Chirurgie, Medicină Dentară, Tehnică Dentară, Asistente de Medicină Generală, Balneofizioterapie)
- Tehnologii protetice digitale
- Frontierele cunoașterii în neuroștiințe

**F. Materiale avansate în medicina modernă**

**G. Comunicare instituțională**

**2-5 MARTIE 2023**

**SE ACORDĂ CREDITE EMC**

- Iapăscurtă Victor.** Gestionarea valorilor lipsă în date biomedicale cu caracter continuu
- Vudu Stela, Zota Larisa, Rizov Cristina, Vudu Lorina.** Nivelul proteinei C-reactive înalt sensibil în hipotirozidismul autoimun înainte și după tratamentul cu levotiroxină
- Grosu Maia.** Parazitozele – cauza afectărilor musculoscheletale
- Bulai Marina, Tăbîrță Alisa, Chibai Victoria, Pleșca Svetlana.** Intervenții de reabilitare în asistența complexă a persoanelor post-COVID-19
- Seremet Aristia.** Hiperparatirozism primar în diabet zaharat de tip 1
- Darii Felicia.** Influența patologiei glandei tiroide asupra osteoporozei
- Malacinschi-Codreanu Tatiana.** Abordarea laparoscopică a abdomenului acut în IMSP Institutul de Medicină Urgentă
- Romanciuc Anastasia, Berdaga Daniela, Dunaievski Vasile.** Osteodistrofia renală în boala cronică renală

SECȚIA: **Probleme actuale în neuroștiințe**

Sala nr. 205, Blocul didactic central  
(bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, nr.165)

**Moderatori:** Groppa Stanislav, dr. hab. șt. med., profesor universitar, academician al AȘM  
Gavriliuc Mihail, dr. hab. șt. med., profesor universitar  
Zapuhlii Grigore, dr. hab. șt. med., profesor universitar  
Pascal Oleg, dr. hab. șt. med., profesor universitar

**Secretar:** Gasnaș Alexandru, dr. șt. med., conferențiar universitar

COMUNICĂRI ORALE

- Gavriliuc Pavel, Leker Ronen, Groppa Stanislav.** Implicarea cerebelului în angiopatia amiloidă cerebrală
- Leahu Pavel.** Cuplarea stimulării magnetice transcraniene (TMS) cu electroencefalografia de densitate înaltă (hdEEG) în formele generalizate de epilepsie
- Costru-Tașnic Elena.** Aplicarea scorurilor clinice în predicția transformării hemoragice a accidentelor vasculare cerebrale ischemice
- Bucataru Olga, Pleșcan Tatiana.** Modificări degenerative ale complexului vertebral posterior la pacienții tineri
- Bubuoc Ana-Maria, Cebanova Irina, Cojocaru Lidia, Odainic Otesea, Arion Marian.** Mucormicoza rino-orbito-cerebrală: caz clinic
- Braniste Diana.** Sindromul de sinus cavernos (SSC) la o pacientă cu anevrism gigant de arteră carotidă internă (ACI)
- Baltag Ecaterina, Oprea Valentin.** Psihozele organice: aspecte etiopatogenetice și clinico-evolutive

19

### E. REPERE ÎN MEDICINA AVANSATĂ

TRIBUNA PRACTICIANULUI – MG + AMG + BFKT

Vineri, 3 martie 2023, Congress Hall Palas, Sala Vivaldi

Orele 09<sup>00</sup>-10<sup>00</sup> – Conferințe și comunicări

Orele 10<sup>00</sup>-11<sup>00</sup> – Pauză

Prezidiu

Președinte: Prof. univ. dr. Liliana Groppa

Membri: Prof. univ. dr. Rodica Ghiuru

Conf. univ. dr. Elena Deseaticova

Secretar: Șef lucr. dr. Elena Costescu

**1. Osteonecroza - provocări și realizări**

Conf. univ. dr. Eugeniu Russu<sup>1</sup>, Prof. univ. dr. Liliana Groppa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>Laboratorul Reumatologie IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova



**2. Reper importante în diagnosticul precoce a spondiloartritelor axiale asociate bolilor inflamatorii intestinale**

Conf. univ. dr. Lia Chișlari<sup>1</sup>, Prof. univ. dr. Liliana Groppa<sup>1</sup>, Conf. univ. dr. Eugeniu Russu<sup>1</sup>, drd. Alesea Nistor<sup>1</sup>, dr. Liudmila Gonța<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Republica Moldova



**3. Manifestările clinice ale artritei parazitare în dependență de germele de infestare**

Asist. univ. drd. Maia Grosu<sup>1</sup>, Prof. univ. dr. Liliana Groppa<sup>1,2</sup>, Conf. univ. dr. Eugeniu Russu<sup>1</sup>, Conf. univ. dr. Lia Chișlari<sup>1</sup>, Conf. univ. dr. Ala Pascari-Negrescu<sup>1</sup>, Conf. univ. dr. Elena Deseaticova<sup>1</sup>, dr. Victor Cazac<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>Laboratorul Reumatologie IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova



52

## Abstract Notification - WCO-IOF-ESCEO Congress

Inbox



WCO-IOF-ESCEO <[newsletter@wco-iof-esceo.org](mailto:newsletter@wco-iof-esceo.org)>

Mar 9, 2023,  
4:53 PM

to me

Can't see this mail properly? [Click here](#)

WORLD CONGRESS  
ON OSTEOPOROSIS,  
OSTEOARTHRITIS AND  
MUSCULOSKELETAL  
DISEASES

IOF ESCEO

WCO  
IOF-ESCEO

2023 BARCELONA  
May 4-7, 2023  
[www.WCO-IOF-ESCEO.org](http://www.WCO-IOF-ESCEO.org)

WORLD'S LEADING CLINICAL CONFERENCE ON BONE, JOINT AND MUSCLE HEALTH

[www.wco-iof-esceo.org](http://www.wco-iof-esceo.org)

### ABSTRACT NOTIFICATION - POSTER PRESENTATION

POSTER PRESENTATION NUMBER: **P714**

Dear Colleague,

We would like to thank you very much for having submitted the abstract entitled "**PARASITIC ARTHRITIS - CLINICAL CHARACTERISTICS**" to the WCO-IOF-ESCEO congress (World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases), which will take place at the Centre Convencions Internacional Barcelona (CCIB), Barcelona, Spain ([www.wco-iof-esceo.org](http://www.wco-iof-esceo.org)) from **May 4 to May 7, 2023**.

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

**Please read carefully the information hereunder.**

#### POSTER PRESENTATION INFORMATION

Posters will be displayed in the Poster Area of the Centre Convencions Internacional Barcelona (CCIB).

  
**UNIVERSITATEA „APOLLONIA” DIN IAȘI**  
 în colaborare cu  
**ACADEMIA OAMENILOR DE ȘTIINȚĂ**  
**DIN ROMÂNIA - Filiala Iași**  
**ACADEMIA DE ȘTIINȚE MEDICALE**

organizează

## CONGRESUL INTERNAȚIONAL

**PREGĂTIM VIITORUL**  
**PROMOVÂND EXCELENȚA**  
 Ediția a XXXIV-a

### PROGRAM

IAȘI  
 ROMÂNIA  
 29 februarie - 3 martie 2024

**7. Diagnosticul precoce ale artritei reumatoide seronegative comparativ cu artrita psoriazică - provocări clinice**  
 drd. Alesea Nistor<sup>1</sup>, Prof. univ. dr. Liliana Groppa<sup>1,2</sup>, Conf. univ. dr. Eugeniu Russu<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițeanu”, Chișinău, Republica Moldova  
<sup>2</sup>IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova

**8. Sinovita reactivă – expresie a artritei parazitare**  
 Asist. univ. drd. Maia Grosu<sup>1</sup>, Prof. univ. dr. Liliana Groppa<sup>1,2</sup>, Conf. univ. dr. Eugeniu Russu<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițeanu”, Chișinău, Republica Moldova  
<sup>2</sup>IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova

**9. Schimbările hormonale și evoluția sindromului climacteric la femeile de vârstă reproductivă după menopauza chirurgicală**

dr. Elena Vataman<sup>1</sup>, Prof. univ. dr. Olga Cernețchi<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițeanu”, Chișinău, Republica Moldova



**10. Depresia ca urmare a menopauzei chirurgicale la femeile de vârstă reproductivă**

dr. Elena Vataman<sup>1</sup>, dr. Irina Sagaidac<sup>1</sup>, dr. Zinaida Sărbu<sup>1</sup>, Prof. univ. dr. Olga Cernețchi<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițeanu”, Chișinău, Republica Moldova

54

### PROBLEME ACTUALE ALE MEDICINEI INTERNE

SECȚIA: **Probleme actuale ale medicinei interne I**

Sala de conferințe, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, str. Nicolae Testemițeanu, nr. 29

**Moderatori:** Alexandru Corlăteanu, dr. hab. șt. med., profesor universitar  
 Liliana Groppa, dr. hab. șt. med., profesor universitar  
 Sergiu Matcovschi, dr. hab. șt. med., profesor universitar

**Secretar:** Cristina Toma, dr. șt. med., conferențiar universitar

#### RAPOARTE ÎN PLEN

- Diana Calaraș**, Pneumopatia interstitală difuză - ucigașul tăcut și ignorat
- Eugeniu Russu**, Artrita psoriazică – presupunerea clinică a diagnosticului în perioada precoce
- Elena Deseatnicova**, Patologia glandei tiroide în artrita reumatoidă

#### COMUNICĂRI ORALE

- Artemie Țelinschi, Cristina Toma, Eugenia Scutaru, Ecaterina Iavrumov**, Managementul insuficienței respiratorii cronice hipercapnice prin aplicarea ventilației non-invasive
- Camelia Ciorescu, Marius Gorea, Liliana Groppa, Eugeniu Russu, Lia Chișlari, Rodica Usatii**, Dinamica sindromului inflamator la pacienții cu artrită reumatoidă sub acțiunea tratamentului cu tocilizumab
- Cristina Chetrea, Nelea Draguța**, Substratul lezional al pneumopatiilor asociate spondilitei anchilozante
- Ecaterina Iavrumov**, Bronhopneumopatia obstructivă cronică și comorbidități
- Elena Deseatnicova, Lucia Andrieș, Anastasia Carpova, Alesea Nistor, Eugeniu Rusu, Liliana Groppa**, Statutul imun celular la pacienții cu artrita reumatoidă
- Eugeniu Russu, Liliana Groppa, Lia Chișlari, Lucia Dutca, Diana Munteanu-Covila, Ana Țigulea**, Artrita psoriazică – presupunerea clinică a diagnosticului în perioada precoce
- Iulia Ghelis, Aurelia Ustian, Constantin Iavorschi**, Tuberculoza la adolescenți
- Maia Grosu, Gheorghe Plăcintă, Victor Pinte, Eugeniu Russu, Ala Pascari-Negrescu, Liliana Groppa**, Opțiunile examenului musculo-scheletal în diagnosticul artritei reactive parazitare
- Marius Gorea, Camelia Ciorescu, Liliana Groppa, Eugeniu Russu, Lia Chișlari, Rodica Usatii**, Determinarea indicatorilor clinici predictivi ai eficacității tratamentului cu tocilizumab la pacienții cu artrită reumatoidă
- Tishya Mukherjee, Krishan Tewatia**, Eșecul tratamentului TB -MDR și rezistența dobândită la medicamente

25


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

## PROGRAM-INVITAȚIE

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

### CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ



## INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

### Articole în reviste științifice naționale acreditate:

#### articole în 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. <https://doi.org/10.52692/1857-0011>
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. DOI:<https://doi.org/10.52645/MJHS.2023.1.05>
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. DOI:<https://doi.org/10.5281/zenodo.8212760>
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. DOI:<https://doi.org/10.52645/MJHS.2023.4.03>
5. **Grosu M.**, Groppa L., Placintă G., Pântea V., Russu E. Parasitic infestations and their influence on joint inflammation. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2024;11(4):49-53. ISSN 2345-1467. DOI:<https://doi.org/10.52645/MJHS.2023.4.01>

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

6. **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.
7. **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.
8. **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.
9. **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.
10. **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.
11. **Grosu M.**, Groppa L. Parasitic Infections with Musculoskeletal Disorders. In: *Congress book of International Women Studies Congress. Ankara, 2021*, pp. 144-145.
12. **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.

13. **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.

14. **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.

15. **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.

16. **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.

17. **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**

18. **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.

19. **Grosu M.,** Groppa L. Paraziții-cauză subestimată a suferinței aparatului locomotor. *Congresul Național de Medicină Internă*. Căciulata 11-14 aprilie 2019.

20. **Grosu M.** Artrita: provocări și posibilități. *Școala de vară a tinerilor reumatologi*. Sinaia 8-12 Iulie 2019.

21. **Grosu M.** Parasites and musculoskeletal system. *The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău 24-26 september 2020.

22. **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.

23. **Grosu M.,** Groppa L. Parasitic Infections with Musculoskeletal Disorders. *International Women Studies Congress*. Ankara 08-09 march 2021.

24. **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.

25. **Grosu M.,** Groppa L., Placintă 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.

26. **Grosu M.**, Groppa L., Russu E., Chişlari 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.

27. **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**

28. **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”.* Chişinău 21-23 octombrie 2020.

29. **Grosu M.** Parazitozele-cauza afectărilor musculoscheletale. *Conferința științifică anuală cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță.* Chişinău 19-21 octombrie 2022.

30. **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.* Chişinău 16-18 octombrie 2024.

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

##### **internaționale**

31. **Grosu M.** Sindromul larva migrans la articulația genunchiului timp de un deceniu. *Congresul Național de Reumatologie ediția 25-a.* Poiana Braşov 11-13 octombrie 2018.

32. **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 Braşov 3-5 octombrie 2019.

33. **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.

34. **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**

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



## DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe propria mea răspundere că materialele prezentate în teza de doctorat se referă la propriile activități și realizări, în caz contrar urmând să suport consecințele, în conformitate cu legislația în vigoare.

Numele, prenumele

Grosu Maia

Semnătura

Data

# CURRICULUM VITAE



## Maia Grosu

**Muncă** : Nicolae Testemitanu 29 street, MD-2025, Chișinău, Moldova

**E-mail**: [maia grosualidr@gmail.com](mailto:maia grosualidr@gmail.com) **Telefon**: (+373) 060657441

**Data nașterii**: 09/10/1983 **Cetățenie**: moldoveană

### EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

[ 2013 – 2015 ] **Medic terapeut**  
*Spitalul General „Dr.Khalid Idriss Hospital”*  
Localitatea: Jeddah

[ 2020 – În curs ] **Medic reumatolog**  
*Clinica multidisciplinară „American Medical Center”*  
Localitatea: Chișinău | Țara: Moldova

[ 06/2021 – 08/2022 ] **Medic reumatolog**  
*IMSP AMT Centru*  
Localitatea: Chișinău | Țara: Moldova

[ 2021 – În curs ] **Asistent universitar**  
*USMF „N.Testemițanu”, Disciplina de reumatologie și nefrologie*  
Localitatea: Chișinău | Țara: Moldova

### EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ

[ 1989 – 1997 ] **Elevă**  
*Gimnaziu*  
Localitatea: s. Dobrușa, r-nul Șoldănești |

[ 1997 – 2001 ] **Elevă**  
*Liceul Teoretic Agricol*  
Localitatea: Chișinău | Țara: Moldova |

[ 2001 – 2007 ] **Medic generalist**  
*USMF „N.Testemițanu”, Facultatea Medicină Generală*  
Localitatea: Chișinău | Țara: Moldova |

[ 2007 – 2010 ] **Medic internist**  
*USMF „N.Testemițanu”, Facultatea Rezidențiat, Specializarea Medicină Internă*  
Localitatea: Chișinău | Țara: Moldova |

[ 2017 – 2024 ] **Studentă- doctorandă**  
*USMF „N.Testemițanu”, Școala doctorală în domeniul științelor medicale*  
Localitatea: Chișinău | Țara: Moldova |

### COMPETENȚE LINGVISTICE

**Limbă(i) maternă(e)**: română

**Altă limbă (Alte limbi):**

**engleză**

**COMPREHENSIUNE ORALĂ** C1 **CITIT** C2 **SCRIS** C1

**EXPRIMARE SCRISĂ** C1 **CONVERSAȚIE** C2

**rusă**

**COMPREHENSIUNE ORALĂ** C2 **CITIT** C2 **SCRIS** B2

**EXPRIMARE SCRISĂ** B2 **CONVERSAȚIE** C1

*Niveluri: A1 și A2 Utilizator de bază B1 și B2 Utilizator independent C1 și C2 Utilizator experimentat*

**COMPETENȚE DIGITALE**

---

**Competențele mele digitale**

Utilizare buna a programelor de comunicare(mail messenger skype) | Google Drive | Internet Explorer Edge Mozilla Google Chrome | Microsoft Word Microsoft Excel Power Point | Buna Utilizare a PC | Navigare Internet | Social Media