

**RECEȚIONAT**

Agenția Națională pentru Cercetare  
și Dezvoltare \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ 2024

**AVIZAT**

Secția AȘM \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ 2024

**RAPORT ȘTIINȚIFIC FINAL**  
**pentru perioada 2020-2023**  
**privind implementarea proiectului din cadrul**  
**Programului de Stat (2020-2023)**

Proiectul **Epidemiologia, factorii de risc, diagnosticul precoce, evoluția, particularitățile de tratament și metodele de profilaxie a spondiloartritelor seronegative în Republica Moldova**

Cifra proiectului **20.80009.8007.12**

Prioritatea Strategică \_\_\_\_\_ Sanatate \_\_\_\_\_

Director IMSP SCR "Timofei Moșneaga"

Uncuța Andrei \_\_\_\_\_

Consiliul științific (secretar)

Russu Eugeniu \_\_\_\_\_

Conducătorul proiectului

Groppa Liliana \_\_\_\_\_

L.Ș.

Chișinău 2024

## **CUPRINS:**

1. Scopul, obiectivele și rezultatele planificate și realizate pe parcursul anilor 2020-2023
2. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute
3. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect 2020-2023
4. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în limba română (Anexa nr. 1)
5. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în limba engleză (Anexa nr. 1)
6. Lista publicațiilor științifice pentru perioada 2020-2023 (Anexa nr. 2)
7. Volumul total al finanțării proiectului pentru perioada 2020-2023 (Anexa nr. 3)
8. Componența echipei pe parcursul anilor 2020-2023 (Anexa nr. 4)
9. Raportarea indicatorilor (Anexa nr. 5)

## **1. Scopul proiectului**

Studierea epidemiologiei, factorilor de risc, diagnosticului precoce, evoluției, particularităților de tratament și metodelor de profilaxie a spondiloartritelor seronegative în Republica Moldova

## **2. Obiectivele proiectului 2020–2023**

- **1.** Cercetarea factorilor de risc caracteristici pentru pacienții cu maladii articulare de tip inflamator seronegativ din Republica Moldova, inclusiv evaluarea agenților infecțioși incriminați (dereglarea microbiomului intestinal, infecțiile urogenitale, virusurile, fungii, infecțiile parazitare).
- **2.** Studiarea indicilor epidemiologici ale spondiloartritelor (SpA) din Republica Moldova, în urma cercetării epidemiologice în diferite zone geografice ale țării, soldată cu stabilirea ponderii diferitor factori epidemiologici în funcție de zona geografică cercetată.
- **3.** Evidențierea unor mecanisme patogenetice noi în dezvoltarea artritelor inflamatorii seronegative cu importanță pentru diagnosticul precoce.
- **4.** Evidențierea rolului microbiomului intestinal, infecțiilor parazitare și infecțiilor urinare în dezvoltarea și evoluția SpA.
- **5.** Depistarea unor markeri genetici și imunopatologici (celulari și non-celulari) în SpA specifici pentru populația Republicii Moldova.
- **6.** Prognosticul (sau monitorizarea) evoluției SpA în populația Republicii Moldova și aprecierea impactului asupra densității minerale osoase al procesului inflamator sistemic.
- **7.** Stabilirea metodelor eficiente de profilaxie și tratament.
- **8.** Alcătuirea Registrului Spondiloartritelor.
- **9.** Elaborarea Programului Național de Combatere și Profilaxie a Spondiloartritelor.

## **3. Rezultate planificate conform proiectului depus**

- Se vor depista factorii de risc caracteristici pentru pacienții cu SpA (spondiloartritele și artritele infecțioase-virale) din Republica Moldova,
- Depistarea ponderii agenților infecțioși (bacterieni, virali, fungici și parazitari) incriminați în etiologia și patogenia bolii și a particularităților evolutive.
- Se vor aprecia indicii epidemiologici ale SpA din Republica Moldova în baza creării Registrului.
- Vor fi definite particularitățile clinico-evolutive și de debut ale pacienților cu SpA.
- Se va depista ponderea markerilor genetici și imunopatologici în SpA specifici pentru populația Republicii Moldova sau generali.
- În baza datelor obținute se vor depista indicii de prognostic evolutiv a SpA în populația Republicii Moldova.
- Se vor propune metodele eficiente de profilaxie și tratament.
- Potențialii beneficiari sunt: pacienții cu spondiloartrite, asociațiile pacienților cu handicap locomotor, medicii de familie, medicii reumatologi, medicii traumatologi-ortopezi, medicii reabilitologi, serviciul de reumatologie, serviciul de reabilitare, societățile medicale specializate din RM

#### 4. Rezultatele obținute

**Obiectivul 1.** Ruzultatele cercetării factorilor de risc prin evaluarea factorilor infecțioși a relevat că speciile, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* și *Proteobacteria* au fost cele mai frecvent identificate specii în cele două grupuri, contribuind cu 97,46% și 97,51% din bacteriile intestinale din grupul spondiloartritelor. Astfel, 52 de specii au fost clasificate din materiile fecale. Genurile predominante au fost definite ca cuprinzând mai mult de 1% din totalul bacteriilor intestinale. În grupul spondiloartritelor au fost detectate 12 specii predominante, dintre ele doar 8 specii au fost detectate în grupul martor, inclusiv 7 genuri găsite în ambele grupuri: *Bacteroides* (0,332) *Prevotella* (0,168); *Escherichia/Shigella* (0,059); *Faecalibacterium* (0,029); *Dialister* (0,018); *Lachnospiraceae* (0,017); *Lachnospira* (0,017); *Comamonas* (0,015); *Collinsella* (0,015); *Eubacterium* (0,011); *Ruminococcus* (0,010); *Fusobacterium* (0,010). Aceste genuri predominante au reprezentat 81,39% și 77,53% din totalul speciilor din grupul spondiloartritelor și, respectiv, grupul martor. *Bacteroides* au fost speciile cele mai predominante în ambele grupuri, dar au scăzut semnificativ la pacienții cu spondiloartrite. În plus, *Prevotella* a fost al doua specie predominantă, reprezentând 16,12% din totalul microbiotei grupului spondiloartrite, în timp ce a reprezentat doar 2,86% în grupul martor. Comparativ cu lotul martor, la nivelul speciilor bacteriene, pacienții cu spondiloartrite au fost identificați cu o prevalență semnificativ mai mare de *Actinobacterii* (0,003) și o prevalență mai mică de *Tenericutes* și *Verrucomicrobia* (0,007 și, respectiv, 0,003). În plus pentru a identifica speciile bacteriene specifice asociate cu pacienții cu spondiloartrite, am comparat microbiota intestinală între pacienți dați și lot martor folosind analiza discriminativă multivariată. Am constatat că 7 genuri, inclusiv *Prevotella-9*, *Dialister*, *Comamonas*, *Collinsella*, *Streptococcus*, *Alloprevotella* și *Prevotella-2* au fost într-un număr semnificativ la pacienții cu spondiloartrite, în timp ce 4 genuri, inclusiv *Eubacterium ruminantium*, *Ruminococcus gnavus*, *Lachnospira* și *Bacteroides* au fost prezente semnificativ la lot martor.

**Obiectivul 2.** Studiarea indicilor epidemiologici ale spondiloartritelor din Republica Moldova, în urma cercetării epidemiologice în diferite zone geografice ale țării, soldată cu stabilirea ponderii diferitor factori epidemiologici în funcție de zona geografică cercetată a demonstrat că Frecvența expresiei variantelor clinico-anatomice individuale ale sindromului articular a fost diferită la pacienții cu artrită psoriazică și spondilită anchilozantă (în artrita psoriazică în comparație cu spondilita anchilozantă, varianta oligoarticulară a fost semnificativ mai probabil să fie observată (43,1% și, respectiv, 19%,  $p=0,01$ ) și mai rar varianta spondiloartritei (7,8% și 19%,  $p=0,1$ ), în timp ce varianta poliartritei (33,3% și 38%,  $p = 0,6$ ) și interfalangeană distală (15,7% și 15%,  $p=0,9$ ) au fost depistate cu aceeași frecvență, în ceea ce privește varianta mutilantă, aceasta a fost observată numai la spondilita anchilozantă. Expresia clinică a artritei psoriazice în primii 2 ani nu numai că a fost diferită în polimorfism, dar s-a schimbat și pe măsură ce boala s-a dezvoltat. În primele 3 luni in artrita psoriazică cel mai adesea au fost implicate articulațiile metatarsofalangeane (MTF) (41.2%) și IFP (37.3%) la plante. Până la sfârșitul celui de-al 2-lea an al bolii, afectarea articulațiilor mâinilor și plantelor a avut loc cu aproximativ aceeași frecvență. Astfel, artrita interfalangreală distală (IFD) a mâinilor a fost detectată la 33,3% dintre pacienți și plante - în 42,9%, artrita IFP - în 47,6% și,

respectiv, 52,4%, MCF - în 52,4% și MTF - în 57,1%. În primele 3 luni artrita psoriazică a înregistrat cazuri izolate de afectare a articulațiilor mari ale extremităților superioare și destul de des - articulații mari ale extremităților inferioare (genunchi și talocrurale). Pe măsură ce boala se dezvoltă, implicarea în procesul patologic al articulațiilor extremităților superioare are loc cu aproximativ aceeași frecvență ca și cele inferioare. Artrita IFD a fost detectată la 18 (35,3%) pacienți cu artrită psoriazică, în timp ce varianta distală a sindromului articular (mai mult de 50% din leziunile articulare ale acestei localizări) a fost observată la 8 (15,7%) pacienți cu artrită psoriazică. La pacienții cu leziuni IFD, pe lângă artrita acestei localizări, au fost observate leziuni multiple ale articulațiilor mici ale mâinilor și plantelor, în timp ce activitatea inflamatorie ridicată a fost observată mai des în funcție de indicatorul DAS28. Pacienții cu artrită IFD s-au caracterizat prin distrugerea mai severă a cartilajului osos. Astfel, în grupul de pacienți cu leziuni IFD, eroziunea acestei localizări a fost detectată la 4 (22,2%) pacienți, în timp ce în grupul de pacienți fără leziuni IFD - numai în 1 (2,7%),  $p = 0,03$ .

**Obiectivul 3.** Evidențierea unor mecanisme patogenetice noi în dezvoltarea artritelor inflamatorii seronegative cu importanță pentru diagnosticul precoce a relevat că dactilita este un semn extrem de sensibil și frecvent de spondiloartrită atât în stadiile avansate, cât și în stadiile incipiente ale bolii. Acestea au fost o îngroșare difuză a degetelor mâinilor și / sau picioarelor, adesea cu o restricție semnificativă de flexie, ușoară durere și cu o culoare caracteristică albăstrui-purpurie a pielii deasupra lor. La analiza relației dactilitelor cu indicatorii clinici și de laborator ai spondiloartritei, asocierea lor cu activitatea inflamatorie a bolii ( $r=0,29$ ,  $p=0,03$ ), a fost evidențiat un proces distructiv în articulațiile mâinilor și plantelor ( $r=0,33$ ,  $p=0,02$ ), precum și cu entezite conform datelor RMN ( $r=0,70$ ,  $p=0,0001$ ). În plus, în spondiloartrită nu a existat doar o corelație directă a dactilitelor cu entezite conform datelor RMN ( $r=0,51$   $p=0,0001$ ), ci și o asociere cu numărul articulațiilor dureroase ( $r=0,34$ ,  $p=0,01$ ), leziune cutanată psoriazică ( $r=0,36$ ,  $p=0,01$ ).

**Obiectivul 4.** S-a evidențiat rolului microbiomului intestinal, infecțiilor parazitare și infecțiilor urinare în dezvoltarea și evoluția spondiloartritelor seronegative. Astfel, pentru a înțelege mai bine asocierea fenotipului clinic și a compoziției microbiotei intestinale, am efectuat analize suplimentare de subgrup. Comparativ cu lotul martor, nu a fost evidențiată nici o diferență semnificativă nici în axială, nici în periferică atât în indicele dispersiv absolut, cât și în cel relativ. De asemenea, am folosit analiza factorială descriptivă pentru a identifica germeni specifici care au fost asociați cu subgrupurile de pacienți cu spondiloartrită. *Alloprevotella*, *Prevotella-9*, *Collinsella*, *Dialister* și *Eubacterium ruminantium* au fost identificate ca bacterii specifice atât la pacienții cu axială, cât și la cei cu periferică în comparație cu lotul martor. Spectrul de agenți urogenitali identificați se prezintă precum urmează: *Ch. trachomatis* s-a detectat în 67 cazuri (41,61%), *Ureaplasma urealyticum* în 31 cazuri (19,25%), *Mycoplasma hominis* în 26 (16,4%), *Salmonella typhimurium* sau *Salmonella enteritidis* în 11 (6,83%), *Yersinia enterocolitica* și *Yersinia pseudotuberculosis* în 27 cazuri (16,77%). *Ch. trachomatis* s-a detectat mai des în formele urogenitale și mixte de artrită (54,22% și,  $p<0,001$  și respectiv 23,66% ,  $p<0,01$  față de 3,73% - la cea enterocolitică). Puterea de conexiune cu tipul de artrită a atins gradul de semnificație statistică

(indicele Kendall-Tau = 0,98;  $p < 0,001$ ). *U. urealyticum* s-a depistat preponderent la pacienții cu artrită urogenitală (4,35%,  $p < 0,05$ ) și mixtă (13,04%,  $p < 0,01$ ), cu o conexiune majoră pentru forma mixtă a artritei reactive (indicele Kendall-Tau = 0,96;  $p < 0,001$ ). *M. hominis* și *U. urealyticum*, au prezentat o incidență crescută la pacienții cu artrită urogenitală (8,7%,  $p < 0,01$ ) și mixtă (6,83%,  $p < 0,05$ ), cu o conexiune pentru forma urogenitală a artritei reactive (indicele Kendall-Tau = 0,91;  $p < 0,01$ ). Anticorpi la antigenii *S. enteritidis* s-au detectat statistic semnificativ mai ales la pacienții cu artrită reactivă enterocolitică (6,21%,  $p < 0,05$ ), dar statistic nesemnificativ în forma mixtă a artritei reactive (0,62%), cu o conexiune pentru forma enterocolitică a artritei reactive (indicele Kendall-Tau = 0,87;  $p < 0,05$ ). Dovezi serologice de infecție cu Yersinia au fost identificate mai des în artrita reactivă enterocolitică (56,83%,  $p < 0,05$ ) și cea de formă mixtă (19,94%,  $p < 0,01$ ). În plus, la doi pacienți cu artrită reactivă mixtă s-au identificat anticorpi la *Shigella flexneri*. Am dedus din cele relevate, că divizarea clinică a formelor de artrită reactivă se corelează cu agenții etiologici dominanți ai bolii, ceea ce confirmă valabilitatea unui asemenea clasament.

**Obiectivul 5.** Depistarea unor markeri genetici și imunopatologici (celulari și non-celulari) în SpA specifici pentru populația Republicii Moldova a relevat unele date concludente. Relatările din literatura de specialitate sunt univoce când afirmă, că spondiloartrita este o maladie care se caracterizează prin capacitatea de a se repercuta direct (prin antigenii microbieni specifici), precum și indirect (prin intermediul antigenului HLA-B27) asupra sistemelor de protecție nespecifică și specifică ale organismului. După cum este demonstrat în studiul nostru numărul leucocitelor în sângele pacienților cu toate formele clinice este crescut, atingând valori între  $9,0 - 12,0 \times 10^9/l$  și chiar peste acestea. Numărul bolnavilor cu indicii normali este relativ mic și prevalează îndeosebi în forma enterocolitică (45,16%,  $p < 0,01$ ). Indici ușor crescuți ( $9,0 - 12,0 \times 10^9/l$ ) se întâlneau semnificativ mai frecvent în forma urogenitală (74,23%,  $p < 0,001$ ), decât la pacienții cu forma mixtă a artritei reactive (33,33%), care în această categorie a cedat și formei enterocolitice (48,39%,  $p < 0,05$ ). Creșterea marcată a numărului leucocitar s-a depistat doar la 6,45% din bolnavii cu forma enterocolitică și la 19,28% din cei cu artrită reactivă urogenitală. În forma mixtă indicele analizat era semnificativ crescut la peste jumătate din pacienți (57,58%,  $p < 0,001$ ). Am analizat atât proporția cantitativă generală a leucocitelor, cât și distribuția acestora pe subcategoriile celulare pentru fiecare formă clinică a artritei reactive separat. Astfel, în forma urogenitală aceste valori s-au încadrat preponderent în limitele normei - 83,51% ( $p < 0,001$ ), în forma enterocolitică - 67,74% ( $p < 0,001$ ). În forma mixtă s-a înregistrat un număr și mai mic de pacienți cu valori normale (33,33%). În artrita enterocolitică și mai cu seamă în cea mixtă leucocitele nesegmentate apar net crescute ( $0,3 \times 10^9/l$ , și peste 6%). La pacienții cu forma enterocolitică valorile relative și cele absolute sunt dublu superioare față de pacienții cu forma urogenitală (32,26% - indice absolut și 38,71% - indice relativ), iar în cea mixtă de 2 ori peste valorile variantei enterocolitice (66,67% - indice absolut și 69,70% - indice relativ). Aceste valori s-au prezentat cu diferite grade de semnificație statistică. 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 ( $21,5 \pm 0,4$ ) s-au

încadrat în limitele normei și nu au suferit schimbări pe parcursul tratamentului, având valori medii fără diferențe statistice între grupurile studiate.

**Obiectivul 6.** Prognosticul (sau monitorizarea) evoluției spondiloartritelor în populația Republicii Moldova și aprecierea impactului asupra densității minerale osoase al procesului inflamator sistemic a determinat Spectrul clinic variat al spondiloartritelor, diferite variante ale evoluției, prezența simptomelor încrucișate cu alte boli reumatice, face dificilă crearea unor criterii de diagnostic și clasificare fiabile și ușor de utilizat. Aprobarea criteriilor propuse de către noi a fost efectuată pe grupurile studiate de pacienți. S-a dovedit că au o sensibilitate crescută atât la artrita psoriazică (98%), cât și pentru spondilita anchilozantă (100%). Cele mai informative semne din ambele grupuri cu sensibilitate ridicată (83,6% - 94,1%) au fost psoriazisul tegumentar, seronegativitatea și asimetria leziunilor articulare. Într-un stadiu incipient (precoce) al artritei psoriazice, fenomenele paraarticulare tipice (70,6%), care sunt analogi ai dactilitelor și entezitelor, au avut, de asemenea, o sensibilitate ridicată, în timp ce pentru spondilita anchilozantă acest simptom a fost detectat semnificativ mai rar, dar într-o rată mare de cazuri (52,8%). În spondilită, dimpotrivă, onicodistrofia, durerea inflamatorie la nivelul coloanei vertebrale și semnele radiologice ale sacroiliitei s-au dovedit a fi mai specifice. Aprobarea criteriilor a demonstrat, de asemenea, o sensibilitate relativ ridicată a relației dintre psoriazis și artroză psoriazică în oricare etapă evolutivă ale bolii (aproximativ 50%). Conform rezultatelor studiului nostru, criteriile CASPAR au sensibilitate marcată atât în artrita psoriazică (96,1%), cât și în spondiloartrită (96,2%). Printre principalele semne de diagnostic în ambele stadii ale bolii, artrita (100% și, respectiv, 100%) și entezita (78% și 88%) au avut o sensibilitate marcată, iar seronegativitatea după factorul reumatoid (92% -96,2%). Semnele de spondilită au fost de mare importanță numai în spondilită (68%). Psoriazisul în anamneză sau la rudele de gradul 1 și 2 a demonstrat o semnificație diagnostică redusă, dar a permis verificarea artritei psoriazice chiar și în absența dermatozei la momentul examinării. După cum s-a menționat mai sus, dactilitele au avut o importanță destul de mare în ambele stadii ale bolii, în același timp, onicodistrofia a fost mai des observată la spondiloartrită, precum și remodelarea osoasă.

**Obiectivul 7.** Stabilirea metodelor eficiente de profilaxie și tratament a relevat că simptomele foarte specifice ale artritei psoriazice și spondilitei sunt entezitele și ca o expresie particulară a acestora - edemațierea ușoară a mâinilor și / sau plantelor. Aceste simptome au fost detectate la pacienții cu artroză psoriazică în primele luni ale bolii și în timp frecvența lor a crescut și au o valoare deosebită pentru profilaxia acutizărilor. Aprecierile entezitelor prin metoda MASES cu includerea aponevrozei plantare în calitate de prognostic și metodă de profilaxie au fost determinate cu o aproximativ aceeași frecvență, atât în grupul artritei psoriazice, cât și în grupul spondilitei anchilozante, și anume la 22 (43,1%) și, respectiv, 23 (43,4%) pacienți,  $p=0,5$ . Valoarea scorului MASES a variat de la 1 la 8 puncte în grupul artritei psoriazice și de la 1 la 12 în grupul spondilitei. Valorile medii ale acestui indice au fost mai mari în grupul APs decât în grupul spondilitei anchilozante și s-au ridicat la  $4,03\pm 0,8$  și, respectiv,  $2,6\pm 0,5$  ( $p=0,04$ ). Pentru studierea semnificației scorului MASES, a fost efectuată o analiză corelativă, care a evidențiat relația acestui scor cu unii

indicatori clinici și de laborator ai artritei psoriazice. Prevalența entezopatiei a corelat mai important cu indicatorii clinici și de laborator în stadiul incipient al artritei psoriazice decât tardiv. Astfel, la pacienții cu spondilită, indicele MASES a fost asociat cu indicii NAD ( $r=0,31$   $p=0,03$ ), NAT ( $r=0,29$   $p=0,04$ ), indicii BASDAI ( $r=0,34$   $p=0,02$ ) și BASFI ( $r=0,39$   $p=0,02$ ), precum și scorul activității inflamatorii a bolii - DAS28 ( $r=0,31$   $p=0,03$ ). La pacienții cu artrită psoriazică curentă pe termen lung, corelația indicelui MASES a determinat doar cu indicele BASFI ( $r=0,35$   $p=0,02$ ). În calitate de eficacitate a tratamentului confirmăm valoarea impunătoare a tratamentului biologic prin anticorpii monoclonali anti-TNF $\alpha$  și tratament DMARD convențional.

**Obiectivul 8.** Alcătuirea Registrului Spondiloartritelor. Registrul Spondiloartritelor, funcțional din anul 2019, include aproximativ 980 de pacienți cu diverse forme de spondiloartrite seronegative: spondilită anchilozantă, artrită psoriazică, artrită reactivă, care necesită tratament și evidență la reumatolog c. Dintre aceștia, aproape 300 de pacienți noi au fost înregistrați în 2022, cu o explozie marcată în perioada post-pandemică, posibil din cauza influenței infecției SARS-CoV2 asupra sistemului imunitar și declanșarea patologieilor autoimune. Datele au fost prezentate în cadrul Ședinței Societății Medicilor Reumatologi din Republica Moldova, organizată de Disciplina de reumatologie și nefrologie a USMF "Nicolae Testemițanu" și Laboratorul de reumatologie a IMSP SCR "Timofei Moșneaga". În cadrul evenimentului, au fost prezentate date relevante extrase din Registrul spondiloartritelor seronegative și au fost discutate implementarea și dezvoltarea acestui instrument necesar pentru un management mai bun al pacienților cu boli reumatice. Pe măsura progreselor înregistrate în aplicarea rezultatelor derivate din studiile clinice, știința medicală a realizat că are nevoie și de date pe termen lung, care reflectă mai bine practica reală, date provenite de la pacienți neselecționați, cu variate comorbidități, colectate prin utilizarea la scară largă a registrelor de pacienți. Registrul spondiloartritelor seronegative contribuie la un management mai bun al pacienților, la atingerea unor rezultate terapeutice optime, dar și la evaluarea costurilor asociate acestor boli. Registrul spondiloartritelor seronegative reprezintă unul dintre puținele exemple de bună practică în acest domeniu la nivel național, acesta fiind funcțional din anul 2019. Mai mult de jumătate dintre pacienți sunt activi din punct de vedere profesional, de aceea obiectivul în cazul lor este managementul adecvat, urmărind răspunsul terapeutic și păstrarea acestora activi în câmpul muncii și în societate.

**Obiectivul 9.** Elaborarea Programului Național de Combatere și Profilaxie a Spondiloartritelor. Combaterea spondiloartritelor seronegative a devenit pentru Republica Moldova o problemă stringentă atât medicală, cât și socială prin sporirea numărului de bolnavi cu afecțiuni osteoarticulare, modificarea structurii morbidității, tendința de afectare a persoanelor de vârstă tânără cu pierderea capacității de muncă. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, bolile osteoarticulare reprezintă una dintre cele mai principale cauze de invaliditate în țările dezvoltate, în special, europene. Afecțiunile musculo-scheletale generează circa 35% din totalul incapacităților funcționale din Republica Moldova. Factorii de risc, care determină apariția spondiloartritelor seronegative: fumatul, ponderea populației cu atribuție genetică caucaziană (creșterea ponderii antigenului HLA-B27 în regiunea de sud a Republicii Moldova), răspândirea infecțiilor uro-genitale și enterocolitice specifice au o incidență destul de înaltă în rândul populației republicii. Această situație este influențată, în primul rând, de lipsa unor programe speciale, susținute de stat, de profilaxie



primară și secundară a bolilor musculoscheletale și complicațiilor acestora. Nu sunt trasate prioritățile de activitate, bazate pe o concepție științifică argumentată, care ar determina succesul prevenirii acestor boli. Este extrem de actuală problema depistării precoce a artritelor și bolnavilor cu factori de risc, precum și problema dispensarizării acestora. Înzestrarea insuficientă a instituțiilor medicale, în special a policlinicilor, cu utilaj de diagnosticare, inaccesibilitatea pentru bolnavi a multor medicamente prin costul lor înalt influențează în mod serios atât posibilitatea depistării precoce, cât și nivelul acordării asistenței medicale bolnavilor cu boli articulare inflamatorii autoimune. Rămân extrem de reduse posibilitățile de aplicare a tratamentului biologic prin anticorpi monoclonali și antireceptori citokinici de care anual au nevoie peste 200 bolnavi. Din cauza asigurării financiare insuficiente a serviciului reumatologic s-a acumulat un număr de aproximativ 500 pacienți care necesită tratament biologic specific. Această situație impune elaborarea unui program de profilaxie și combatere a bolilor reumatice care ar include următoarele compartimente: profilaxia primară, depistarea, diagnosticul și tratamentul bolilor articulare inflamatorii autoimune (profilaxia secundară), asistența de urgență, cercetările științifice și pregătirea cadrelor. Programul național de profilaxie și combatere a spondiloartritelor seronegative (în continuare - Programul național) are ca scop soluționarea unei probleme importante din domeniul ocrotirii sănătății, stabilește strategia și tactica prevenirii, depistării precoce, diagnosticului, tratamentului corect al maladiilor aparatului osteoarticular cu reducerea morbidității, invalidizării și mortalității populației, cu suportul (financiar, material și de cadre) acordat de întreaga societate, inclusiv de sistemul existent de ocrotire a sănătății. Principalele direcții sunt reprezentate în Protocoalele clinice naționale: Protocolul clinic Național *Spondilita anchilozantă la adult*; Protocolul clinic Național *Artrita reactivă la adult*.

## **5. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului**

- Valoarea practică a lucrării constă în depistarea dereglărilor în microbiomul uman produs de infecții bacteriene, virale, fungice și parazitare va permite de a caracteriza valoarea lor în debutul, evoluția și prognosticul bolii cu întocmirea programelor noi de diagnostic și tratament.
- O valoare științifico-practică importantă prezintă rezultatele evaluării gradului de afectare a articulațiilor de către procesul imunopatologic și corelarea cu indicii statusului imun și imunogenetic la bolnavi cu spondiloartrite.
- S-au evaluat particularitățile afectării aparatului articular, funcției locomotorii la bolnavi cu spondiloartrite în dependență de varianta lor nosologică (spondilita anchilozantă, artrita reactivă, artrita enteropatică, artrita infecțios-virală și artrita psoriazică).
- S-au determinat particularitățile afectării musculo-scheletice și aprecierea expresiei afectării funcției locomotorii la bolnavi cu spondiloartrite seronegative și impactul asupra demineralizării osoase.
- O valoare deosebită pentru evaluarea și managementul acestor pacienți reprezintă determinarea variantelor și gradului de expresie a dereglărilor morfo-funcționale prin examenul USG și RMN.

## **6. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului**

În calitate de infrastructură de bază a fost utilizat serviciul de diagnostic și curative a IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga" și în special laboratoarele clinico-imunologice și serviciul de radiologie prin parteneriat public privat.

În calitate de infrastructură de cercetare a fost utilizată baza științifico-practică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", subdiviziunea căreia este Disciplina de reumatologie și nefrologie a Departamentului Medicină Internă care este înregistrată pe platforma [EERTIS Public Profile https://eertis.eu](https://eertis.eu).

Infrastructura Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" a fost utilizată prin intermediul Institutului Național de Cercetări în Medicină și Sănătate (INCMS), care este și o subdiviziune în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" și are drept scop major consolidarea domeniului Cercetării și Inovării în Universitate prin transformarea infrastructurii de cercetare într-una contemporană, capabilă să deservească cercetarea științifică avansată, educația prin cercetare și integrarea în rețeaua internațională de infrastructură pentru cercetare și transfer tehnologic (<https://cercetare.usmf.md/ro/institutul-national-de-cercetare-medicina-si-sanatate-incms-din-cadrul-usmf-nicolae-testemitanu>)

## **7. Colaborare la nivel național/ internațional în cadrul implementării proiectului**

Implementarea rezultatelor proiectului a fost bazată pe colaborarea cu diferite societăți medicale din Republica Moldova, inclusiv:

- Societatea Medicilor interniști din Republica Moldova "Internist"
- Societatea Reumatologilor din Republica Moldova "Reumoprof"
- Societatea de osteoporoză din Republica Moldova
- La fel, pentru implementarea și diseminarea rezultatelor obținute a fost inițiată o colaborare strânsă cu departamentele USMF "Nicolae Testemițanu" pentru includerea datelor obținute în programul didactic și curricula practică de predare la facultățile de Medicină generală, Rezidențiat și Perfecționare medicală continue.

## **8. Dificultățile în realizarea proiectului**

În calitate de dificultate în realizarea proiectului necesită de menționat perioada pandemiei COVID-19, care semnificativ a limitat posibilitatea acumulării lotului de pacienți necesari pentru derularea adecvată a studiului, restricționarea deplasării pacientului către investigator pentru investigații de etapă și imposibilitatea unei investigații instituționale, legate de restructurarea profilurilor secțiilor de reumatologie și a angajării personalului și cadrelor medicale din proiect în lupta cu infecția SARS-CoV2. Însă, în pofida acestor situații de criză, toate obiectivele stipulate la etapa inițială a cercetării au fost realizate cu succes.

## **9. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații**

**2020**

**Teze în culegeri științifice - în lucrările conferințelor științifice internaționale**

1. ZAKROYEVA A., LESNYAK O., CAZAC V., GROPPA L., RUSSU E., CHISLAR L., ROTARU L, ET.AL. Epidemiology of osteoporotic fracture in Moldova and development of a

- country-specific FRAX model. In: Abstracts of the World Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (VIRTUAL.WCO-IOF-ESCEO.org).August 20-22, 2020; v.31; supplement 1; p.270-271. IF 3;81
2. CAZAC V., GROPPA L., RUSSU E., CHISLAR L., ROTARU L . Relationships between clinical profile, markers of bone metabolism and bone mineral density in postmenopausal women. In: Abstracts of the World Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (VIRTUAL.WCO-IOF-ESCEO.org).August 20-22, 2020; v.31; supplement 1; p.418.
  3. SORIC G, DESEATNICOVA E., POPESCU A., NEGARA A., GROPPA L. Physical and cognitive status of elderly patients with fragility syndrome in the Republic of Moldova. In: Abstracts of the World Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (VIRTUAL.WCO-IOF-ESCEO.org).August 20-22, 2020; v.31; supplement 1; p.538-539.
  4. GROSU M., NISTOR A., DESEATNICOVA E., DUTCA L., PASCARI-NEGRESCU A., GROPPA L. Parasitic infections and musculoskeletal disorders. In: Abstracts of the World Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (VIRTUAL.WCO-IOF-ESCEO.org).August 20-22, 2020; v.31; supplement 1; p.341.

## 2021

### **Teze în culegeri științifice**

#### ***În lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională***

1. RADU IU., GROPPA L., NISTOR A., GROSSU M. Inamicul tăcut al sănătății. In: Culegere de rezumate științifice. Conferința științifică anuală “Cercetare în biomedicină și sănătate:calitate,excelență și performanță”. IP USMF ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2021, p.145. ISBN 978-9975-82-223-7 (PDF)

#### ***În lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)***

2. DESEATNICOVA E.; FRUNZE V.; GROPPA L. Bone and thyroid gland pathology in rheumatoid arthritis. In: Abstract book of the World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 2021, p. 848

## 2022

### ***Articole în revistele științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei: categoria B***

1. CHIȘLARI, L., GROPPA, L., RUSSU, E., AGACHI, S. Improvement of early diagnosis of axial spondyloarthritis in intestinal infectious diseases. In: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova, 2022, nr. 2 (28), pp. 40-45. ISSN 2345-1467.
2. CHIȘLARI, L., GROPPA, L., RUSSU, E., CAZAC, V., ROTARU, L. Impactul trigger al Chlamydia trachomatis în diverse tipuri de spondiloartrite seronegative. In: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova, 2022, nr. 1(27), pp. 68-75. ISSN 2345-1467.
3. RUSSU, E., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., CAZAC, V., AGACHI, S. Enthesopathy as early manifestation in psoriatic arthritis. In: Moldovan Medical Journal, 2022, 65(1) , pp. 24 - 30. ISSN 2537- 6381.

4. RUSSU, E., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., CAZAC, V., ROTARU, L. Eterogenitatea clinică în diagnosticul precoce al artritei psoriazice. In: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova, 2022, nr. 1(27), pp. 85-99. ISSN 2345-1467.
5. RUSSU, E., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., CAZAC, V., ROTARU, L. Valoarea markerilor imunogenetici în diagnosticul precoce al artritei psoriazice. In: Arta Medica, 2022, nr. 2(83), pp. 15-21. ISSN 1810-1852.
6. RUSSU, E., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., DUTCA, L. Expressions and difficulty of clinical manifestations in the early diagnosis of psoriatic arthritis. In: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2022, nr. 2(28), pp. 34-39. ISSN 2345-1467.

## 2023

### ***Articole în revistele științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei: categoria B***

1. RUSSU, E.; GROPPA, L.; CHIȘLARI, L.; NISTOR, A.; DUTCA, L.; GONȚA, L. Clinical presentation of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis in early stages - similarities and differences in diagnosis. În: Arta Medica, 2023-04-15, Journal article. DOI: 10.5281/ZENODO.7830703
2. GROSU, M.; GROPPA, L.; RUSSU, E. Clinical expression of parasitic arthritis – joint inflammatory process. În: Moldovan Journal of Health Sciences, 2023-04, Journal article. DOI: 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. În: Arta Medica, 2023-08-03, Journal article. DOI: 10.5281/ZENODO.8212760

### ***Teze în culegeri științifice - în lucrările conferințelor științifice internaționale***

4. RUSSU, E., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., DUTCA, L., HOMIȚCHI, M. Expresiile clinice precoce ale artritei psoriazice. În: Romanian Journal of Rheumatology - Congresul Național de Reumatologie 2023, Volum de rezumate - PS.2.
5. CHIȘLARI, L., GROPPA, L., RUSSU, E. Importanța infecției cu Ureaplasma urealyticum la pacienții cu spondilită anchilozantă. În: Romanian Journal of Rheumatology - Congresul Național de Reumatologie 2023, Volum de rezumate - PS.3.
6. TIMOFTE, G., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., POPA, S., USATÎI, R. Bursita subacromio-subdeltoidiană în polimialgia reumatică. În: Romanian Journal of Rheumatology - Congresul Național de Reumatologie 2023, Volum de rezumate - PS.9.
7. HOMIȚCHI, M., RUSSU, E., GROPPA, L. Markerii precoce ai artritei psoriazice la ultrasonografie musculoscheletală. În: Romanian Journal of Rheumatology - Congresul Național de Reumatologie 2023, Volum de rezumate - PS.31.
8. DUTCA, L., GROPPA, L., STOG, V., HOMIȚCHI, M., RUSSU, E., CHIABURU, L., MUNTEANU-COVILA, D. Valoarea comorbidităților în artrita psoriazică. În: Romanian Journal of Rheumatology - Congresul Național de Reumatologie 2023, Volum de rezumate - PS.39.
9. GROPPA, L., GONȚA, L. Afectarea cardiacă în artrita reactivă. În: Romanian Journal of Rheumatology - Congresul Național de Reumatologie 2023, Volum de rezumate - PS.41

10. **Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice** (comunicări, postere – pentru cazurile când nu au fost publicate în materialele conferințelor)
- CHIȘLARI, L., GROPPA, L.** Congresul Internațional Pregătim viitorul promovând excelență, ediția a XXXII-a, Iași, România, 28 februarie - 2 martie 2022. [Impactul trigger al Chlamydiei trachomatis în spondiloartritele seronegative.](#) Raport.
- DUTCA L., GROPPA L., AGACHI S., CHIABURU L.** Congresul Internațional Pregătim viitorul promovând excelență, ediția a XXXII-a, Iași, România, 28 februarie - 2 martie 2022. [Patologia comorbidă printre pacienții cu artrită psoriazică de vârstă tânără și medie.](#) Raport.
- GROSSU, M., GROPPA, L., PLACINTĂ, Gh., RADU, Iu., DUTCA, L., NISTOR, A., POSTOVAN, D.** Congresul Internațional Pregătim viitorul promovând excelență, ediția a XXXII-a, Iași, România, 28 februarie - 2 martie 2022. [Parazitoze cu manifestări patologice ale sistemului locomotor.](#) Raport.
- NISTOR, A., GROPPA, L.** Congresul Internațional Pregătim viitorul promovând excelență, ediția a XXXII-a, Iași, România, 28 februarie - 2 martie 2022. [Posibilități de diagnostic în artrita reumatoidă precoce.](#) Raport.
- RUSSU, E., GROPPA, L.** Congresul Internațional Pregătim viitorul promovând excelența, ediția a XXXII-a, Iași, România, 28 februarie - 2 martie 2022. [Heterogenitatea clinică în diagnosticul precoce în artrita psoriazică.](#) Raport.
- RUSSU, E., GROPPA, L.** Congresul Internațional Pregătim viitorul promovând excelența, ediția a XXXIII-a, Iași, România, 2-5 martie 2023. Osteonecroza – provocări și realizări. Raport.
- CHIȘLARI, L., GROPPA, L., RUSSU, E., NISTOR, A.** Congresul Internațional Pregătim viitorul promovând excelența, ediția a XXXIII-a, Iași, România, 2-5 martie 2023. Repere importante în diagnosticul precoce a spondiloartritelor axiale asociate bolilor inflamatorii intestinale. Raport.
- GROSU, M., GROPPA, L., RUSU, E.** Congresul Internațional Pregătim viitorul promovând excelența, ediția a XXXIII-a, Iași, România, 2-5 martie 2023. Manifestările clinice ale artritei parazitare în dependență de germele de infestare. Raport.
- POSTOVAN, D., GROPPA, L., RUSSU E.** Congresul Internațional Pregătim viitorul promovând excelența, ediția a XXXIII-a, Iași, România, 2-5 martie 2023. Microbiomul intestinal la pacienții cu artrită psoriazică. Raport.
- DUTCA, L., GROPPA, L., RUSSU E.** Congresul Internațional Pregătim viitorul promovând excelența, ediția a XXXIII-a, Iași, România, 2-5 martie 2023. Calitatea vieții și patologia comorbidă la pacienții cu artrită psoriazică. Raport.
- RUSSU, E., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., DUTCA, L., HOMIȚCHI, M.** Congresul Societății Române de Reumatologie, cu participare internațională, Cluj-Napoca, România, 5-7 octombrie, 2023. Expresiile clinice precoce ale artritei psoriazice. Poster.
- CHIȘLARI, L., GROPPA, L., RUSSU, E.** Congresul Societății Române de Reumatologie, cu participare internațională, Cluj-Napoca, România, 5-7 octombrie, 2023. Importanța infecției cu Ureaplasma urealyticum la pacienții cu spondilită anchilozantă. Poster.
- TIMOFTE, G., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., POPA, S., USATÎI, R.** Congresul Societății Române de Reumatologie, cu participare internațională, Cluj-Napoca, România, 5-7 octombrie, 2023. Bursita subacromio-subdeltoidiană în polimialgia reumatică. Poster.

HOMIȚCHI, M., RUSSU, E., **GROPPA, L.** Congresul Societății Române de Reumatologie, cu participare internațională, Cluj-Napoca, România, 5-7 octombrie, 2023. Markerii precoce ai artritei psoriazice la ultrasonografie musculoscheletală. Poster.

DUTCA, L., **GROPPA, L.**, STOG, V., HOMIȚCHI, M., RUSSU, E., CHIABURU, L., MUNTEANU-COVILA, D. Congresul Societății Române de Reumatologie, cu participare internațională, Cluj-Napoca, România, 5-7 octombrie, 2023. Valoarea comorbidităților în artrita psoriazică. Poster.

**GROPPA, L.**, GONȚA, L. Congresul Societății Române de Reumatologie, cu participare internațională, Cluj-Napoca, România, 5-7 octombrie, 2023. Afectarea cardiacă în artrita reactivă. Poster.

11. **Aprecieri și recunoașterea rezultatelor obținute în proiect (premii, medalii, titluri, alte aprecieri).**

12. **Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media**

13. **Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate pe parcursul anilor 2020-2023 de membrii echipei proiectului**

14. **Materializarea rezultatelor obținute în proiect (cu specificarea aplicării în practică)**

S-a asigurat actualizarea PCN și PCI în cazul spondiloartritelor și al comorbidităților, inclusiv în scopul elaborării de orientări clinice (protocoale de tratament în cazul asocierii maladiilor), în care se recomandă de a include pacienții cu o vârstă tânără de dezvoltare a spondiloartritelor în grupul de risc pentru dezvoltarea formelor severe de afectare musculo-scheletală. Se oferă asistență largă organizațiilor profesionale medicale non-profit în elaborarea ghidurilor clinice naționale, inclusiv cu privire la furnizarea de asistență medicală pentru spondiloartrite seronegative, cu intensificarea promovării în rândul pacienților a unui stil de viață sănătos, reducerea și menținerea masei corporale optime, renunțarea de la alcool și consumului de produse tutun.

15. **Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei**

GROPPA Liliana, [Presedinte](#), Seminarul științific de profil din domeniul Științe medicale 313. Imunologie, microbiologie, virusologie. 321. Medicina generală. Specialitățile: 313.01. Imunologie; 321.01. Boli interne (Nefrologie), 321.04. Reumatologie. Decizia Consiliului de Conducere al ANACEC nr.11 din 31 iulie 2020

16. **Recomandări, propuneri.**

- Instruirea pacientului cu spondiloartrită seronegativă cu privire la faptul că aceasta este o boală potențial severă, cu lezare structurală importantă și pierderea funcționalității, dar care poate fi ghidată prin prisma variabilelor potențiale și asocierea lor ca și: severitatea se asociază cu durata bolii, afectarea extraarticulară, tratamentul și numărul de remisive.
- Rezultatele obținute pot fi utile în continuare pentru a identifica factori predictivi ai severității spondiloartritelor seronegative, crearea unui algoritm bazat pe corelațiile scorurilor - instrumentelor utilizate pentru prognozarea și diminuarea impactului spondiloartritelor și optimizarea managementului personalizat.

- Extrapolarea datelor va permite prognozarea costurilor pentru CNAM, asigurarea cu remedii biologice, care diminuează absenteismul la locul de muncă și mai important menținerea, calității vieții la nivel optimal a pacienților cu spondiloartrite seronegative.

## 17. Concluzii

Spondiloartritele seronegative ocupă un loc majoritar printre patologia musculo-scheletică a populației din Republica Moldova, fiind semnificativ întreținută de factorii genetici (ponderea înaltă a antigenului HLA-B27) și a factorilor infecțioși, fiind bazate pe diverse particularități indefinite a microbiomului și, posibil, microbiotei intestinale la acești pacienți. Este necesar de a duce o evidență activă a acestor pacienți pentru reducerea invalidității precoce a pacienților apti de muncă. Aprecierea impactului factorilor demografici și a factorilor sociali reprezintă o abordare globală și esențială, mai cu seamă estimat din perspectiva pacientului, care a demonstrat implicarea stării clinice în statutul social și funcțional al bolnavului în funcție de domeniile ce reflectă durerea, capacitatea și productivitatea de muncă, precum și starea psihologică. În urma cercetării s-a detectat o interrelație certă dintre factorii demografici și expresia manifestărilor clinice, cu activitatea bolii, numărul de criterii de diagnostic și cu termenul de inițiere a spondiloartritelor seronegative în evoluția maladiei. Creșterea eficacității intervențiilor de complianță poate avea un impact mult mai mare asupra sănătății pacientului decât orice îmbunătățire a tratamentelor medicale specifice, de aceea este de valoare esențială abordarea personalizată și multidimensională a fiecărui caz de spondiloartrită seronegativă.

Conducătorul de proiect GROPPA Liliana / \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

LȘ

**Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect perioada 2020-2023**  
Epidemiologia, factorii de risc, diagnosticul precoce, evoluția, particularitățile de tratament și metodele de profilaxie a spondiloartritelor seronegative în Republica Moldova  
**Cifrul proiectului 20.80009.8007.12**

**Scopul proiectului:** studierea epidemiologiei, factorilor de risc, diagnosticului precoce, evoluției, particularităților de tratament și metodelor de profilaxie a spondiloartritelor seronegative în Republica Moldova. **Obiectivele proiectului:** Cercetarea indicilor epidemiologici și factorilor de risc caracteristici pentru pacienții cu maladii articulare de tip inflamator seronegativ din Republica Moldova; evidențierea unor mecanisme patogenetice și rolului microbiomului intestinal, infecțiilor parazitare și infecțiilor urinare în dezvoltarea și evoluția SpA; determinarea prognosticului și stabilirea metodelor eficiente de profilaxie și tratament, cu alcătuirea Registrului Spondiloartritelor. **Rezultatele obținute:** cercetarea factorilor de risc prin evaluarea factorilor infecțioși a relevat că speciile, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* și *Proteobacteria* au fost cele mai frecvent identificate specii în cele două grupuri, contribuind cu 97,46% și 97,51% din bacteriile intestinale din grupul spondiloartritelor. Spectrul de agenți urogenitali identificați se prezintă precum urmează: *Ch. trachomatis* s-a detectat în 67 cazuri (41,61%), *Ureaplasma urealyticum* în 31 cazuri (19,25%), *Mycoplasma hominis* în 26 (16,4%), *Salmonella typhimurium* sau *Salmonella enteritidis* în 11 (6,83%), *Yersinia enterocolitica* și *Yersinia pseudotuberculosis* în 27 cazuri (16,77%). *Ch. trachomatis* s-a detectat mai des în formele urogenitale și mixte de artrită (54,22% și,  $p < 0,001$  și respectiv 23,66% ,  $p < 0,01$  față de 3,73% - la cea enterocolitică). Depistarea unor markeri genetici și imunopatologici (celulari și non-celulari) în SpA specifici pentru populația Republicii Moldova a relevat unele date concludente - se repercutează direct (prin antigenii microbieni specifici), precum și indirect (prin intermediul antigenului HLA-B27). Aprobarea criteriilor propuse de către noi a fost efectuată pe grupurile studiate de pacienți. S-a dovedit că au o sensibilitate crescută atât la artrita psoriazică (98%), cât și pentru spondilita anchilozantă (100%). Alcătuirea Registrului Spondiloartritelor. Registrul Spondiloartritelor, funcțional din anul 2019, include aproximativ 980 de pacienți cu diverse forme de spondiloartrite seronegative: spondilită anchilozantă, artrită psoriazică, artrită reactivă, care necesită tratament și evidență la reumatolog. **Concluzii:** spondiloartritele seronegative ocupă un loc majoritar printre patologia musculo-scheletică a populației din Republica Moldova, fiind semnificativ întreținută de factorii genetici (ponderea înaltă a antigenului HLA-B27) și a factorilor infecțioși, fiind bazate pe diverse particularități indefinite a microbiomului și, posibil, microbiotei intestinale la acești pacienți. Este necesar de a duce o evidență activă a acestor pacienți pentru reducerea invalidității precoce a pacienților apti de muncă. **Recomandări:** instruirea pacientului cu spondiloartrită seronegativă cu privire la faptul că aceasta este o boală potențial severă, cu lezare structurală importantă și pierderea funcționalității, dar care poate fi ghidată prin prisma variabilelor potențiale și asocierea lor ca și: severitatea se asociază cu durata bolii, afectarea extraarticulară, tratamentul și numărul de remisive. Rezultatele obținute pot fi utile în continuare pentru a identifica factori predictivi ai severității spondiloartritelor seronegative, crearea unui algoritm bazat pe corelațiile scorurilor - instrumentelor utilizate pentru prognozarea și diminuarea impactului spondiloartritelor și optimizarea managementului personalizat. Extrapolarea datelor va permite calcularea costurilor pentru CNAM, asigurarea cu remedii biologice, ce va crește calitatea vieții pacienților cu spondiloartrite seronegative.



## Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect perioada 2020-2023

Epidemiology, risk factors, early diagnosis, evolution, peculiarities of treatment and methods of prophylaxis of seronegative spondyloarthritis in the Republic of Moldova

### Cifrul proiectului 20.80009.8007.12

**Project goal:** study of epidemiology, risk factors, early diagnosis, evolution, peculiarities of treatment and methods of prophylaxis of seronegative spondyloarthritis in the Republic of Moldova.

**Project objectives:** Research of epidemiological indices and risk factors characteristic for patients with joint diseases of seronegative inflammatory type in the Republic of Moldova; highlighting pathogenetic mechanisms and the role of intestinal microbiome, parasitic infections and urinary infections in the development and evolution of spondyloarthritis; determining the prognosis and establishing effective methods of prophylaxis and treatment, with the compilation of the Registry Spondyloarthritis.

**Results obtained:** research of risk factors by evaluating infectious factors revealed that species, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* and *Proteobacteria* were the most frequently identified species in the two groups, contributing 97.46% and 97.51% of intestinal bacteria in the spondyloarthritis group. The spectrum of urogenital agents identified is as follows: *Ch. trachomatis* was detected in 67 cases (41.61%), *Ureaplasma urealyticum* in 31 cases (19.25%), *Mycoplasma hominis* in 26 (16.4%), *Salmonella typhimurium* or *Salmonella enteritidis* in 11 (6.83%), *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in 27 cases (16.77 %). *Ch. trachomatis* was detected more often in urogenital and mixed forms of arthritis (54.22% and,  $p < 0.001$  and 23.66%, respectively,  $p < 0.01$  versus 3.73% - in enterocolitic). The detection of genetic and immunopathological markers (cellular and non-cellular) in SpA specific for the population of the Republic of Moldova revealed some conclusive data - they are passed directly (through specific microbial antigens) and indirectly (through HLA-B27 antigen). The approval of the criteria proposed by us was carried out on the studied groups of patients. They have been shown to have increased susceptibility to both psoriatic arthritis (98%) and ankylosing spondylitis (100%). Compilation of the Spondyloarthritis Registry, functional since 2019, includes approximately 980 patients with various forms of seronegative spondyloarthritis: ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, reactive arthritis, requiring treatment and evidence from a rheumatologist.

**Conclusions:** seronegative spondyloarthritis occupies a majority place among the musculoskeletal pathology of the population of the Republic of Moldova, being significantly maintained by genetic factors (high share of HLA-B27 antigen) and infectious factors, being based on various indefinite peculiarities of the microbiome and, possibly, intestinal microbiota in these patients. It is necessary to keep an active record of these patients in order to reduce the early disability of able-bodied patients.

**Recommendations:** educate the patient with seronegative spondyloarthritis that it is a potentially severe disease with significant structural damage and loss of functionality, but which can be guided by potential variables and their association as: severity is associated with disease duration, extraarticular involvement, treatment and number of remittances. The results obtained may be further useful to identify predictors of severity of seronegative spondyloarthritis, create an algorithm based on score correlations - tools used to forecast and mitigate the impact of spondyloarthritis and optimize personalized management. The extrapolation of data will allow the calculation of costs for CNAM, the provision of biological remedies, which will increase the quality of life of patients with seronegative spondyloarthritis.

**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice  
publicate pentru anii 2020-2023 în cadrul proiectului din Programul de Stat  
Epidemiologia, factorii de risc, diagnosticul precoce, evoluția, particularitățile de tratament și  
metodele de profilaxie a spondiloartritelor seronegative în Republica Moldova  
20.80009.8007.12**

**2020**

**Teze în culegeri științifice - în lucrările conferințelor științifice internaționale**

1. ZAKROYEVA A., LESNYAK O., CAZAC V., GROPPA L., RUSSU E., CHISLAR L., ROTARU L, ET.AL. Epidemiology of osteoporotic fracture in Moldova and development of a country-specific FRAX model. In: Abstracts of the World Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (VIRTUAL.WCO-IOF-ESCEO.org).August 20-22, 2020; v.31; supplement 1; p.270-271. IF 3;81
2. CAZAC V., GROPPA L., RUSSU E., CHISLAR L., ROTARU L . Relationships between clinical profile, markers of bone metabolism and bone mineral density in postmenopausal women. In: Abstracts of the World Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (VIRTUAL.WCO-IOF-ESCEO.org).August 20-22, 2020; v.31; supplement 1; p.418. IF 3;81
3. SORIC G, DESEATNICOVA E., POPESCU A., NEGARA A., GROPPA L. Physical and cognitive status of elderly patients with fragility syndrome in the Republic of Moldova. In: Abstracts of the World Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (VIRTUAL.WCO-IOF-ESCEO.org).August 20-22, 2020; v.31; supplement 1; p.538-539. IF 3;81
4. GROSU M., NISTOR A., DESEATNICOVA E., DUTCA L., PASCARI-NEGRESCU A., GROPPA L. Parasitic infections and musculoskeletal disorders. In: Abstracts of the World Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (VIRTUAL.WCO-IOF-ESCEO.org).August 20-22, 2020; v.31; supplement 1; p.341. IF 3;81

**2021**

**Teze în culegeri științifice**

**În lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională**

1. RADU IU., GROPPA L., NISTOR A., GROSSU M. Inamicul tăcut al sănătății. In: Culegere de rezumate științifice. Conferința științifică anuală “Cercetare în biomedicină și sănătate:calitate,excelență și performanță”. IP USMF ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2021, p.145. ISBN 978-9975-82-223-7 (PDF)

**În lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)**

2. DESEATNICOVA E.; FRUNZE V.; GROPPA L. Bone and thyroid gland pathology in rheumatoid arthritis. In: Abstract book of the World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 2021, p. 848

**2022**

**Articole în revistele științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei: categoria B**

1. CHIȘLARI, L., GROPPA, L., RUSSU, E., AGACHI, S. Improvement of early diagnosis of axial spondyloarthritis in intestinal infectious diseases. In: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova, 2022, nr. 2 (28), pp. 40-45. ISSN 2345-1467.

2. CHIȘLARI, L., GROPPA, L., RUSSU, E., CAZAC, V., ROTARU, L. Impactul trigger al Chlamydia trachomatis în diverse tipuri de spondiloartrite seronegative. In: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova, 2022, nr. 1(27), pp. 68-75. ISSN 2345-1467.
3. RUSSU, E., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., CAZAC, V., AGACHI, S. Enthesopathy as early manifestation in psoriatic arthritis. In: Moldovan Medical Journal, 2022, 65(1) , pp. 24 - 30. ISSN 2537- 6381.
4. RUSSU, E., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., CAZAC, V., ROTARU, L. Eterogenitatea clinică în diagnosticul precoce al artritei psoriazice. In: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova, 2022, nr. 1(27), pp. 85-99. ISSN 2345-1467.
5. RUSSU, E., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., CAZAC, V., ROTARU, L. Valoarea markerilor imunogenetici în diagnosticul precoce al artritei psoriazice. In: Arta Medica, 2022, nr. 2(83), pp. 15-21. ISSN 1810-1852.
6. RUSSU, E., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., DUTCA, L. Expressions and difficulty of clinical manifestations in the early diagnosis of psoriatic arthritis. In: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2022, nr. 2(28), pp. 34-39. ISSN 2345-1467.

### 2023

#### **Articole în revistele științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei: categoria B**

1. RUSSU, E.; GROPPA, L.; CHIȘLARI, L.; NISTOR, A.; DUTCA, L.; GONȚA, L. Clinical presentation of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis in early stages - similarities and differences in diagnosis. În: Arta Medica, 2023-04-15, Journal article. DOI: 10.5281/ZENODO.7830703
2. GROSU, M.; GROPPA, L.; RUSSU, E. Clinical expression of parasitic arthritis – joint inflammatory process. În: Moldovan Journal of Health Sciences, 2023-04, Journal article. DOI: 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. În: Arta Medica, 2023-08-03, Journal article. DOI: 10.5281/ZENODO.8212760

#### **Teze în culegeri științifice - în lucrările conferințelor științifice internaționale**

4. RUSSU, E., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., DUTCA, L., HOMIȚCHI, M. Expresiile clinice precoce ale artritei psoriazice. În: Romanian Journal of Rheumatology - Congresul Național de Reumatologie 2023, Volum de rezumate - PS.2.
5. CHIȘLARI, L., GROPPA, L., RUSSU, E. Importanța infecției cu Ureaplasma urealyticum la pacienții cu spondilită anchilozantă. În: Romanian Journal of Rheumatology - Congresul Național de Reumatologie 2023, Volum de rezumate - PS.3.
6. TIMOFTE, G., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., POPA, S., USATÎI, R. Bursita subacromio-subdeltoidiană în polimialgia reumatică. În: Romanian Journal of Rheumatology - Congresul Național de Reumatologie 2023, Volum de rezumate - PS.9.
7. HOMIȚCHI, M., RUSSU, E., GROPPA, L. Markerii precoce ai artritei psoriazice la ultrasonografie musculoscheletală. În: Romanian Journal of Rheumatology - Congresul Național de Reumatologie 2023, Volum de rezumate - PS.31.
8. DUTCA, L., GROPPA, L., STOG, V., HOMIȚCHI, M., RUSSU, E., CHIABURU, L., MUNTEANU-COVILA, D. Valoarea comorbidităților în artrita psoriazică. În: Romanian Journal of Rheumatology - Congresul Național de Reumatologie 2023, Volum de rezumate - PS.39.
9. GROPPA, L., GONȚA, L. Afectarea cardiacă în artrita reactivă. În: Romanian Journal of Rheumatology - Congresul Național de Reumatologie 2023, Volum de rezumate - PS.41

**Volumul total al finanțării proiectului 2020-2023**

**Cifrul proiectului: 20.80009.8007.12**

<b>Anul</b>	<b>Finanțarea planificată (mii lei)</b>	<b>Finanțarea Executată (mii lei)</b>	<b>Cofinanțare (mii lei)</b>
2020	216,7	192,3	44,0
2021	216,7	204,1	00,0
2022	216,7	225,2	44,0
2023	221,7	221,7	44,0
<b>Total</b>	871,8	843,3	132,0

Conducătorul de proiect GROPPA Liliana / \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

LȘ

**Componenta echipei pe parcursul anilor 2020-2023**

Lista executorilor, potențialul științific, inclusiv indicarea modificărilor echipei de cercetare pe durata Programului de stat (*funcția în cadrul proiectului, titlul științific, semnătura executorilor la data de 31 decembrie 2023*)

**Cifrul proiectului 20.80009.8007.12**

<b>Echipea proiectului conform contractului de finanțare 2020-2023</b>						
<b>Nr</b>	<b>Nume, prenume (conform contractului de finanțare)</b>	<b>Anul nașterii</b>	<b>Titlul științific</b>	<b>Norma de muncă conform contractului</b>	<b>Data angajării</b>	<b>Data eliberării</b>
1.	Groppa Liliana	1956	Dr. hab. în științe medicale	0,5	2020	31.12.2023
2.	Sasu Dorian	1989		0,25	2020	31.12.2023
3.	Postovan Dina	1994		0,25	2021	31.12.2023
4.	Tigulea Ana	1983		0,5	2021	31.12.2023
5.	Chișlari Lia	1979	Dr. în științe medicale	0,25	2023	31.12.2023
6.	Nistor Alesea	1979		0,25	2023	31.12.2023
7.	Bordeianu Cristian	1998		0,25	2023	31.12.2023
8.	Rotaru Larisa	1974	Dr. în științe medicale	0,25	2020	31.12.2022
9.	Cazac Victor	1988		0,25	2020	31.12.2020
10.	Stratulat Nina	1967		0,75	2020	31.12.2022

Pondereea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform proiectului	42.8
-------------------------------------------------------------------------------	------

Conducătorul de proiect GROPPA Liliana / \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

LȘ

**Formular privind raportarea indicatorilor în cadrul proiectului Programe de Stat  
pentru perioada 2020 – 2023, cifra 20.80009.8007.12**

Indicator 1	Rezultat				Indicator 2	Rezultat				Indicator 3	Rezultat			
	2020	2021	2022	2023		2020	2021	2022	2023		2020	2021	2022	2023
<b>Nr. de cereri de brevete înregistrate în cadrul proiectului de cercetare finanțat</b>	-	-	-	-	<b>Nr. de brevete obținute în cadrul proiectului de cercetare finanțat</b>	-	-	-	-	<b>Procentul lucrărilor științifice aplicate în practică, din totalul lucrărilor publicate în cadrul proiectului de cercetare finanțat</b>	4	2	6	9
<b>Total</b>	-	-	-	-		-	-	-	-		19%	10%	28%	43%

Conducător de proiect GROPPA Liliana

Data \_\_\_\_\_

LS

### INFORMAȚIE SUPLIMENTARĂ

1. **Nu vor fi examinate** rapoartele incomplete, fără toate semnăturile și parafa instituției și care nu corespund cerințelor de tehnoredactare (pct. 6).
2. Rapoartele finale privind implementarea proiectelor ce implică activități de cercetare **pe animale** vor fi însoțite de avizul Comitetului de etică național/instituțional în corespundere cu HG nr.318/2019 *privind aprobarea Regulamentului cu privire la organizarea și funcționarea Comitetului național de etică pentru protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice* ([https://www.legis.md/cautare/getResults?doc\\_id=115171&lang=ro](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=115171&lang=ro)).
3. Rapoartele finale privind implementarea proiectelor ce implică activități de cercetare **cu implicarea subiecților umani** vor fi însoțite de avizul Comitetului instituțional de etică a cercetării, în corespundere cu prevederile *Convenției europene pentru protecția drepturilor omului și a demnității ființei umane față de aplicațiile biologiei și medicinei*, adoptată la Oviedo la 04.04.1997, semnată de către RM la 06.05.1997, **ratificată prin Legea nr. 1256-XV din 19.07.2002, în vigoare pentru RM din 01.03.2003**) și a protocoalelor adiționale.
4. **Nu pot fi prezentate informații identice în Rapoartele finale ale mai multor proiecte.**
5. Se acceptă publicațiile în care expres sunt stipulate datele de identificare ale proiectului (denumire și/sau cifrul).
6. **Cerințe de tehnoredactare a Raportului:**
  - a) Se va exclude textul în culoare roșie din raportul final, întrucât reprezintă precizări referitor la informația solicitată (de ex. *denumirea și cifrul, perioada de implementare a proiectului, anul/anii; nume, prenume; etc.* ).
  - b) Câmpurile cu mențiunea „*opțional*” se completează dacă sunt rezultate ce se încadrează în activitățile respective. În absența rezultatelor, câmpurile rămân **necompletate (nu se exclud rubricile respective)**.
  - c) Raportul se completează cu caractere TNR – 12 pt, în tabelele referitor la buget și personal – 11 pt; interval 1,15 linii; margini: stânga – 3 cm, dreapta – 1,5 cm, sus/jos – 2 cm.
  - d) **Copertarea se va face după modelul european – spirală.**