

RECEPȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2022

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2022

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL 2022

**privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat (2020-
2023)**

*”Epidemiologia, factorii de risc, diagnosticul precoce, evoluția, particularitățile de tratament și metodele de profilaxie a spondiloartritelor seronegative în Republica Moldova”,
cu cifrul 20.80009.8007.12*

**Fragment: Analiza statistică a datelor clinico-paraclinice cu impact diagnostic și evolutiv
asupra SpA**

Prioritatea Strategică

Sănătate

Directorul organizației **UNCUȚA Andrei** _____

Conducătorul proiectului **GROPPA Liliana** _____

Președintele Consiliului Științific **GROPPA Stanislav** _____

L.Ș.

Chișinău 2022

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs (obligatoriu)

Formarea bazei de date clinice și inițierea studiilor imunogenetice/imunologice/factorilor trigger cu cercetarea prin radiografia convențională, ultrasonografia articulară, osteodensitometria DXA și rezonanța magnetică nucleară.

2. Obiectivele etapei anuale (obligatoriu)

- Va fi depistată ponderea markerilor genetici și imunopatologici în SASN specifici pentru populația Republicii Moldova.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale (obligatoriu)

- Cercetarea markerilor genetici printre pacienții cu spondiloartrită seronegativă - artrită psoriazică;
- Determinarea statutului imunopatologic celular la pacienții cu spondiloartrită seronegativă - artrită psoriazică din Republica Moldova;
- Determinarea statutului imunopatologic umoral la pacienții cu spondiloartrită seronegativă - artrită psoriazică din Republica Moldova;

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale (obligatoriu)

Analiza multilaterală a lotului de studiu pentru evidențierea markerilor genetici specifici, particularităților statutului imunopatologic.

5. Rezultatele obținute (descriere narativă 3-5 pagini) (obligatoriu)

PLANIFICAT - Cercetarea markerilor genetici printre pacienții cu spondiloartrită seronegativă - artrită psoriazică;

Cercetările noastre au confirmat susceptibilitatea genetică a artritei psoriazice manifestată prin prezența frecventă a unui lot fix de antigeni HLA din care cu rata $F \geq 50$ pentru grupul general de pacienți cu artrita psoriazică au constat din HLA-A2, A3, A5, A8, B8, B11, B15, B17, B27, B32, B62, pentru pacienții din grupul artritei psoriazice asociat cu psoriazis cutanat HLA-B27/B62, B27/B32, B27/B11, A2/A8, B27/A3, B27/A2, A2/A3, A3/B17, B27, A3/A8, A3/B15, A2/A5, B62/B8, B27/B8, pentru pacienții cu artrită psoriazică fără psoriazis tegumentar – HLA-B27/B62, B27/B32, B27/B11, A2/A8, B27/A3, B27/A2, A2/A3, A3/B17, B27, A3/A8, iar pentru grupul pacienților cu psoriazis cutanat rata $F \geq 50$ au prezentat antigenii HLA-A11, A7, A17, B7, B12, care pentru altele grupe de pacienți au prezentat rata $F \geq 30$, dar ≤ 50 .

Analiza factorială prin metoda ANOVA cu parametrizarea limitată prin σ a prezentat corelare dependentă pentru antigenii HLA care s-au întâlnit în grupul pacienților cu artrită psoriazică comparativ cu grupul de pacienți cu psoriazis cutanat ($p=0,00043$), cu excepția doar al antigenelor HLA-B32 și HLA-B62 ($p>0,05$). Aceasta înseamnă că există particularități antigenice HLA specifice pentru pacienții cu artrită psoriazică în comparație cu psoriazis tegumentar, ce se confirmă și prin reprezentarea grafică de redistribuție a antigenelor HLA pentru ambele loturi. Actualmente există doar două studii din statele sudice ale Europei care au determinat specificitatea antigenelor HLA-A2, HLA-A5 și HLA-A7, ca fiind strict specifice doar psoriazisului cutanat și se întâlnesc cazuistic la persoanele cu artrită psoriazică, însă restul studiilor din statele sud- și nord-europene infirmă acest fapt și coincid cu studiile noastre.

Necesită de menționat, că a lipsit o diferență statistic semnificativă între seturile antigenelor HLA dintre grupele pacienților cu artrită psoriazică în asociere și fără psoriazis tegumentar ($p=0,909$). Însă, cea mai reprezentativă congruență dintre ambele grupe au prezentat antigenii HLA-B27/A2 (CI+95%=217,7), HLA-B27 (CI+95%=187,5), HLA-B27/A3 (CI+95%=176,8) și HLA-A2/A3 (CI+95%=140,5). Acești antigeni, fiind înalt comuni pentru

ambele grupe de pacienți cu artrită psoriazică, determină afectarea generală al sistemului osteo-articular, cu caracteristicile clinice comune ale ambelor forme de artrită. În așa mod ele nu influențează caracteristicile evolutive specifice. Asociative artritei psoriazice cu psoriazis tegumentar s-au prezentat antigenii HLA-A2/A5 (CI+95%=193,5), HLA-B62/B8 (CI+95%=211,3), HLA-B27/B8 (CI+95%=207,1), și HLA-B27/32 (CI+95%=188,2), iar artritei psoriazice fără psoriazis cutanat HLA-B27/62 (CI+95%=223,6) și HLA-B27/11 (CI+95%=215,6), alți antigeni fiind comuni pentru ambele forme.

În baza examenului asociativ ANOVA s-a stabilit că pentru pacienții cu artrită psoriazică în asociere cu psoriazis cutanat există o dependență bine conturată dintre varianta clinică a bolii și seturile antigenelor HLA. Astfel, s-a constatat că pentru varianta axială a artritei psoriazice în cazul asocierii cu psoriazis cutanat le sunt specifice alelele antigenelor HLA-B27, HLA-B27/A2 și HLA-B27/A3, pentru interfalangiană distală – HLA-A2/A3, HLA-A2/A5, HLA-A2/A8, oligoarticulară – HLA-B27/A3, HLA-A2/A5, HLA-A3/A8, varianta poliarticulară se asociază cu HLA-B27/B8, HLA-B27/B62, HLA-B27/B11 și mutilantă – HLA-B27/B8, cu semnificație statistică $p < 0,01$.

La examinarea acestor asocieri în grupul II de pacienți cu artrită psoriazică fără psoriazis cutanat s-au stabilit în general asocieri similare dintre seturile alelelor HLA și varianta clinică ca și în cadrul grupului I, dar cu unele particularități: antigenul HLA-B27 a prezentat o distribuție vastă printre toate variantele clinice ale bolii și nu a fost înalt specific doar formei axiale; s-a prezentat un grad înalt al similitudinii seturilor HLA între varianta interfalangiană distală (HLA-B27/A3, HLA-A3/A8) și oligoarticulară (HLA-B27/A3, HLA-A2/A3).

De asemenea s-a observat o asociere specifică al alelelor HLA între variantele clinice poliarticulară și mutilantă. În ambele grupe de pacienți pentru aceste variante clinice au fost specifice antigenii HLA-B27/B8, HLA-B27/B62, HLA-B27/B11, confirmând părerea unor autori, că varianta mutilantă prezintă starea finală al evoluției variantei poliarticulare agresive. Pe când variantele interfalangiană distală, oligoarticulară și axială, în pofida similitudinii generale, prezintă asocieri specifice fiecărei forme prin HLA-A2, HLA-A3, HLA-A5, HLA-A8, HLA-B27 și asocierile între ele. Specificitatea asociativă al antigenelor HLA și varianta clinică a artritei psoriazice este prezentată în tabelul 1

Tabelul 1. Asocierile antigenilor HLA cu variantele clinice ale artritei psoriazice la pacienții cu artrită psoriazică în asociere cu psoriazis cutanat (gr. I) și fără psoriazis tegumentar (gr. II).

Varianta clinică	Pacienți. gr.general	Pacienți, gr. I	Pacienți, gr. II
Axială	HLA-B27 HLA-B27/A2 HLA-B27/A3	HLA-B27 HLA-B27/A2 HLA-B27/A3	HLA-B27/A2 HLA-B27/A3
Interfalangiană distală	HLA-A2/A3 HLA-A2/A5 HLA-A2/A8 HLA-B27/A3 HLA-A3/A8	HLA-A2/A3 HLA-A2/A5 HLA-A2/A8	HLA-B27/A3 HLA-A3/A8
Oligoarticulară	HLA-B27/A3 HLA-A2/A5 HLA-A3/A8 HLA-A2/A3	HLA-B27/A3 HLA-A2/A5 HLA-A3/A8	HLA-B27/A3 HLA-A2/A3
Poliarticulară	HLA-B27/B8 HLA-B27/B62 HLA-B27/B11	HLA-B27/B8 HLA-B27/B62 HLA-B27/B11	HLA-B27/B62 HLA-B27/B11
Mutilantă	HLA-B27/B8 HLA-B27/B11	HLA-B27/B8	HLA-B27/B11

Cercetarea influenței antigenelor HLA asupra indicilor clinici și a statutului imun a pacienților a prezentat date valoroase în privința corelării valorilor cu numărul articulațiilor dureroase, tumefiate, indicelui DAS-28 și indicilor ce caracterizează activitatea imunocelulară și imunoumorală.

PLANIFICAT - Determinarea statutului imunopatologic celular și umoral la pacienții cu spondiloartrită seronegativă - artrită psoriazică din Republica Moldova;

Analiza corelațională a demonstrat existența unei game vaste de dependențe între diverși indici imunologici, ce denotă că apariția și dezvoltarea artritei psoriazice, implicit, depinde de modificările imune, care conduc la apariția și dezvoltarea altor schimbări, astfel, acestea având un rol important în prognosticul diverselor manifestări clinice. Dependențele elucidate pot avea importanță predictivă în

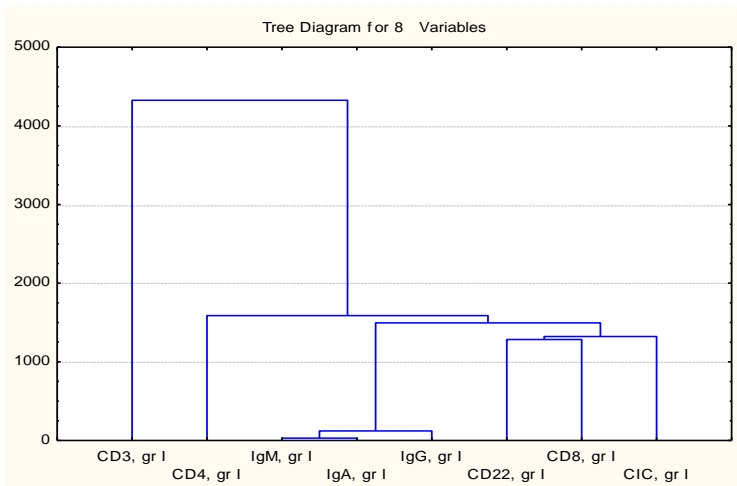


Fig. 1. Dendrograma de repartiție a bolnavilor din grupul I

elaborarea strategiei de tratament. Însă, aceste corelări nu posedă răspuns la similitudinea/deosebirea acestor schimbări imunologice. Din acest motiv, am efectuat analiza clusteriană a variațiilor indicilor sistemului imun pe grupe, care este una dintre cele mai oportune metode statistice de clasificare a obiectelor/bolnavilor în baza similitudinii/deosebirii indicilor examinați. Analiza include un șir de algoritmi (metode), dintre care cele mai utilizate este metoda construirii dendrogramei în baza calculării k-mediilor.

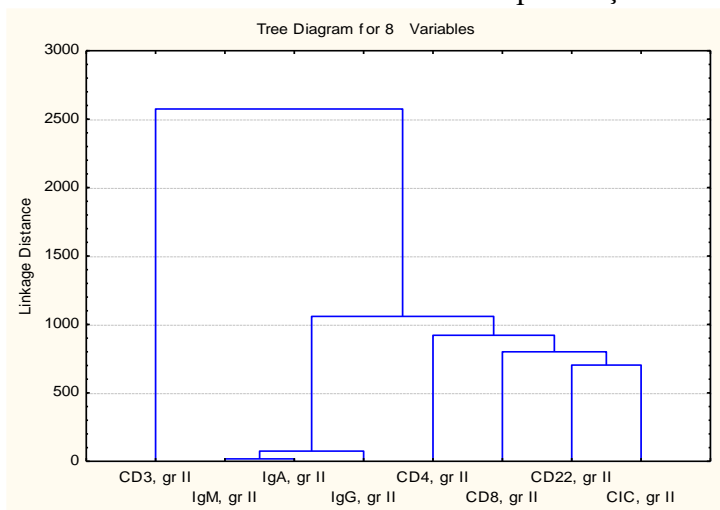


Fig. 2. Dendrograma de repartiție a bolnavilor din grupul II.

Metoda construirii dendrogramei este larg utilizată în medicină și biologie, însă ea este oportună în cazul loturilor relativ mici de obiecte/pacienți. În studiile noastre, (Figura 1) se remarcă că pacienții din grupurile cercetate s-au diferențiat pronunțat în clustere și subclustere, iar numărul relativ mic al acestora face destul de simplă interpretarea rezultatelor.

Dendrograma clusteriană demonstrează legătura strânsă între valorile imunocelulare specializate și anume CD4, CD8 și CD22 cu valorile imunoglobulinelor IgA, IgG, IgM și CIC, care sunt comune pentru ambele grupe de pacienți cu artrită psoriazică în asociere sau fără psoriazis cutanat. Rolul limfocitelor T CD 3 (așa numite totale) nu are valoare conjugată cu această patologie, fapt, ce decide că aceste celule măcar că redau modificări așteptate, ele nu sunt determinante. Pe de altă parte dendrograma clusteriană a prezentat legătură strânsă dintre IgA și IgM cu IgG. S-au confirmat valorile corelaționale dintre CD4, CD8, CD22 și CIC, dar s-a exprimat gradul lor de importanță în grupele pacienților cu artrită psoriazică în dependență de prezența sau absența psoriazisului cutanat. În grupul pacienților cu artrită psoriazică în asociere cu psoriazis cutanat (grupul I) în urma construcției dendrogramei s-a evidențiat realizarea conjugării directe al limfocitelor CD8 și CD22, și doar apoi cu valoarea CIC, ultima fiind dependentă direct de valorile conjugale ale imunoglobulinelor (Figurile 1-2). Acest fapt confirmă

ideea, că în cazul asocierii la artrita psoriazică a psoriazisului cutanat are lor influența a mai multor lanțuri patogenetice asupra activității sistemului imun, cu consumul excesiv al imunoglobulinelor în această formă de artrită. În pofida faptului că limfocitele CD4 și CD3 ultimii se conjugă în sistem, CD4 au o importanță majoră în comparație cu CD3, comparând distanța euclideană a dendrogramelor. În cazul grupului II (artrita psoriazică fără psoriazis cutanat) s-a determinat aportul major al componentei imunocelulare și mai puțin a celei umorale. Cu toate că limfocitele B CD22 direct s-au conjugat cu valoarea CIC, prezentând o interdependență logică, ele nu se conjugă direct cu valorile imunoglobulinelor, ce denotă consumul excesiv al Ig demonstrat și de unii autori. Pe de altă parte în urma construcției dendrogramei s-a realizat un întreg grup de conjugare al celulelor imunocompetente: CD22 cu CD8 și apoi cu CD4. Aceasta la fel dă dovadă că însăși artrita psoriazică este o maladie mediată preponderent celular, chiar dacă și există un aport semnificativ din partea imunoglobulinelor (în special IgG).

Ținând cont de deosebirea importantă a valorilor imunoglobulinei G noi am efectuat analiza prin scanarea multidimensională – una din cele mai cuantificate metode statistice de clasificare și reprezentare a obiectelor în spațiu tridimensional.

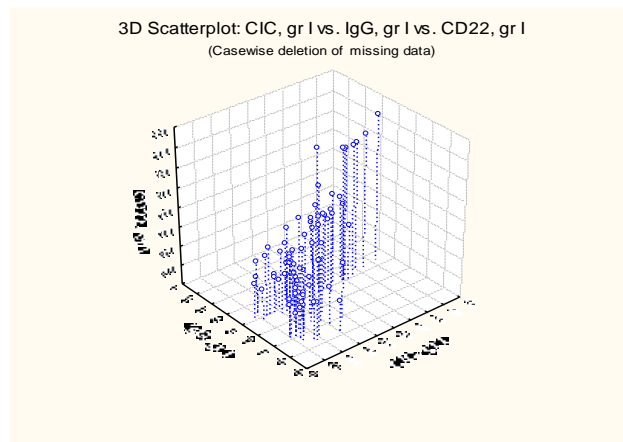


Fig.3. Scanarea multidimensională a pacienților din grupul I în baza manifestărilor sistemului imun: CIC, IgG, limfocitele B CD22

cea ce denotă similitudinea de asociere a manifestărilor imune. Însă grupul II de pacienți au prezentat o localizare spațială puțin diferită, ceea ce relevă deosebirea acestora de majoritatea lotului datorită asocierilor specifice de manifestări imunologice, dar această tendință spațială totuși a fost comună pentru ambele grupe de pacienți. Aceasta la fel confirmă faptul conjugării strânse dintre valorile IgG și artrita psoriazică, dovedind importanța majoră al aceste imunoglobuline în patogenia artritei. Deasemenea în ambele grupe de pacienți cu artrită s-au format clusteruri mari, comune în cazul indicilor cercetați, relevându-se, astfel, existența unei similitudini mai mari ale spectrului de manifestări imune la acești pacienți, precum în grupul pacienților cu psoriazis cutanat. Astfel, metoda aplicată este oportună și eficientă în cazul studiului loturilor mari de bolnavi, ceea ce s-a constatat și în alte investigații medicale.

Nivelul complexelor imune circulante

În cazul nostru, la pacienții cu artrită psoriazică s-au cercetat particularitățile de distribuție a valorilor CIC în baza similitudinii manifestărilor valorilor IgG și numărului limfocitelor B CD22.

După cum rezultă din figurile 3-4, la pacienții examinați, reprezentați prin puncte numerotate, au localizare similară în spațiu tridimensional. Aceasta denotă că atât în cazul artritei psoriazice cu psoriazis cutanat, cât și în grupul pacienților cu artrită psoriazică fără psoriazis tegumentar s-a manifestat un monomorfism clinic pronunțat. Indefinitiv, asocierile de manifestări imune celulare (anume CD22), umorale (IgG) și a valorilor CIC au fost identice pentru ambele grupe. Majoritatea pacienților din grupul I au format clusteruri de puncte foarte apropiate sau au prezentat puncte suprapuse,

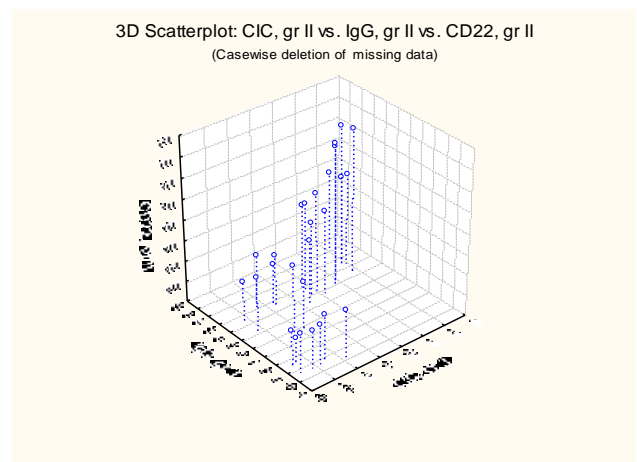


Fig.4. Scanarea multidimensională a pacienților din grupul II în baza manifestărilor sistemului imun: CIC, IgG, limfocitele B CD22

era semnificativ mai mare în grupul doi de pacienți (cu artrită psoriazică fără psoriazis cutanat) în comparație cu grupul I (artrită psoriazică în asociere cu psoriazis tegumentar) și grupul III (cu psoriazis cutanat) și nu varia semnificativ în ultimele două grupe. Creșterea nivelului CIC în cazul artritei psoriazice ar putea fi legată de producția anormală de anticorpi (preponderent pe contul IgA și IgG) și defectul în clearance-ul sistemului reticuloendotelial. Așadar, au fost evidențiate modificări ale statutului imun umoral care ar avea un rol deosebit în patogenia acestei boli. Aceste modificări au fost mai esențiale în funcție de varianta clinică a bolii, îndeosebi, în formele poliarticulară și mutilantă și mai puțin manifeste în formele oligoarticulară, interfalangiană distală și axială.

Tabelul 2. Caracterul modificărilor indicilor statusului imunologic la pacienți incluși în studiu și la persoane sănătoase (lot martor)

Indici		PACIENȚI			Lot martor
		Gr. I	Gr. II	Gr. III	
Conținutul limfocitelor total	%	↓↓	↓↓	↓	38,9±0,3
	10 ⁹ /l	↓↓	↓↓	↓	2106±31,9
Conținutul T-limfocitelor CD3 totale	%	~	~	~	56,2±1,1
	10 ⁹ /l	↓	↓	~	950,2±31,2
Conținutul T-limfocitelor CD8	%	↓	↓	~	18,6±0,3
	10 ⁹ /l	↓	↓	~	337,9±5,3
Conținutul T-limfocitelor CD4	%	↓	↓	↑	31,5±0,3
	10 ⁹ /l	↓	↓	↑	524±16,8
Coeficientul diferențierii (CD8/CD4α)	<1	14%	19%	0	~
	1-2	71%	51%	7%	~
Conținutul B-limfocitelor CD22	%	↓	↓	↑	16,5±0,21
	10 ⁹ /l	↓	↓	↑	369,2±2,6
Nivelul IgA în ser	g/l	↑↑	↑↑	↑	2,01±0,1
Nivelul IgG în ser	g/l	↑	↑	~	12,6±0,5
Nivelul IgM în ser	g/l	~	~	~	1,7±0,02
Valoarea CIC	UDO	~	~↑	~↑	124,2 ±2,4

Efectuând totalurile cercetărilor prezentate în acest capitol (tabelul 2 și 3), putem menționa, că în artrita psoriazică și psoriazisul tegumentar au loc schimbări ale statusului imun, care pot fi tratate ca elemente a stării imunodeficitare. Cu toate acestea schimbările sistemului imun în artrita psoriazică sunt asemănătoare cu cele din psoriazisul tegumentar, însă mai manifeste. Astfel este evidențiată o scădere mai pronunțată a conținutului de limfocite totale și mai puțin limfocitele T CD3 (doar pentru valorile absolute) în sângele pacienților cu artrită psoriazică.

O situație mult mai complicată se distinge la analiza prezenței în sânge a două subpopulații de bază de limfocite, ce aparțin helperilor/inductori (CD4) și supresorilor/celulelor citotoxice (CD8). Compararea rezultatelor obținute a demonstrat prezența deosebirilor în grupele pacienților de artrită psoriazică cu și fără afectare tegumentară, cât și comparativ cu grupul pacienților cu psoriazis tegumentar. S-a dovedit că conținutul celulelor T în sângele periferic, ce se referă la populațiile supresoare/citotoxice CD8 și helperei/inductori CD4, scade în cazul artritei psoriazice și mai puțin în cazul psoriazisului tegumentar. Pe de altă parte, scăderea nivelului limfocitelor T totale CD3 în artrita psoriazică în comparație cu asocierile de psoriazis tegumentar este statistic nesemnificativă ($p > 0,05$), ceea ce confirmă și analiza clasteriană prin construcția dendrogramelor.

Tabelul 3. Caracterul modificărilor indicilor statusului imunologic la pacienți incluși în studiu în dependență de varianta clinică a bolii (grupul I).

Indici		Varianta oligo-articulară	Varianta poli-articulară	Varianta IFD	Varianta axială	Varianta mutilantă
Conținutul T-limfocitelor CD3 totale	%	~	~	~	~	~
	10 ⁹ /l	~	↓	~	↓	↓
Conținutul T-limfocitelor CD8	%	↓	↓↓	↑	↓	↓↓
	10 ⁹ /l	↓	↓↓	↑	↓	↓↓
Conținutul T-limfocitelor CD4	%	~	↓↓	~	↓	↓↓
	10 ⁹ /l	~	↓↓	↑	↑	↓↓
Coeficientul diferențierii (CD8/CD4α)	<1	8%	13%	18%	10%	38%
	1-2	62%	83%	55%	80%	50%
Conținutul B-limfocitelor CD22	%	~	↓↓	~	↓	↓↓
	10 ⁹ /l	~	↓	~	~	↓↓
Nivelul IgA în ser	g/l	↑	↑	↑	↑	↑
Nivelul IgG în ser	g/l	↑	↓	↑	↑	↓
Nivelul IgM în ser	g/l	~	↓	~	~	↓
Valoarea CIC	UDO	~	↑↑	~	~	↑↑

Modificările verigelor celulare și umorale ale imunității au fost manifestate printr-o disbalanță a raportului între celulele imunocompetente manifestată prin deficitul de T-helperi CD4, cu reducerea coeficientului T-helperi CD4/T-supresori CD8, și creșterea concentrației IgA și IgG (în special în grupul pacienților cu artrită psoriazică atât cu, cât și fără psoriazis cutanat) și IgM (preponderent în grupul pacienților cu artrită psoriazică în asociere cu psoriazis cutanat) precum și a complexelor imune circulante. Modificările indicilor sistemului imun au fost observate și în alte studii. Astfel, a fost notată o creștere a nivelului CIC în formele active de artrită psoriazică. Analogic, ca și în studiul nostru, s-a atestat creșterea concentrației imunoglobulinelor preponderent în variantele poliarticulară și mutilantă de artrită psoriazică indiferent de prezența sau absența psoriazisului cutanat. Valori particulare a prezentat varianta axială a artritei psoriazice, care s-a manifestat în calitate de o formă intermediară între variantele poliarticulară-mutilantă și oligoarticulară-interfalangiană distală după severitatea manifestărilor clinice și gradului de perturbare a statusului imunocelular și imunoumoral.

6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații (obligatoriu)

categoria B

- 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.
- 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.
- GROZA, C., GROPPA, L., POPA, S., SASU, D., ROTARU, L. [Impact of vitamin D in chronic kidney disease and its effect on the musculoskeletal system.](#) In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2022, nr. 3(29), pp. 50-53. ISSN 2345-1467.

10. ROTARU, L., GROPPA, L., POPA, S., NURSEITOVA, T., CORNEA, C. [Recovery of patients with gout](#). In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2022, nr. 3(29), pp. 54-57. ISSN 2345-1467.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

Rezumat la conferință în țară

naționale cu participare internațională

1. CHISLARI, L., GROPPA, L., RUSSU, E., CAZAC, V., NISTOR, A. [Early diagnosis of axial spondylarthritis in infectious bowel diseases](#). Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță”, Chișinău, Moldova, 19-21 octombrie 2022.
2. DUTCA, L., GROPPA, L., AGACHI, S., GROSU, M., POPA, S., BETIU, M. [Patologia comorbidă printre pacienții cu artrită psoriazică](#). Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță”, Chișinău, Moldova, 19-21 octombrie 2022.
3. DUTCA, L., GROPPA, L., ROTARU, L., NISTOR, A., BETIU, M. [Comorbiditatea osteoarticulară la pacienții cu artrită psoriazică](#). Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță”, Chișinău, Moldova, 19-21 octombrie 2022.
4. GUȚANU, A., GROPPA, L. [Ocular involvement in spondyloarthritis](#). Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță”, Chișinău, Moldova, 19-21 octombrie 2022. .
5. RUSSU, E., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., ROTARU, L., DUTCA, L. [Impactul determinantelor HLA asupra diagnosticului precoce al artritei psoriazice](#). Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță”, Chișinău, Moldova, 19-21 octombrie 2022.

15. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului (obligatoriu)

În literatura de specialitate au fost publicate nenumărate studii privitor la diagnosticul cât mai precoce și cât mai sensibil al SASN. Bunăoară combinarea chestionarului CSQ pentru depistarea maladiilor inflamatorii ale țesutului conjunctiv, efectuarea analizelor pentru factorul reumatoid și anti-CCP oferă o sensibilitate de diagnostic de 95.3%, 99,2%, 71,4% al artriteireumatoide, însă, până azi nu sunt depistați markeri cu o valoare diagnostică în depistarea precoce a SASN. Mai mult ca atât, studiile efectuate nu s-au axat pe loturi mari de studii și nu au avut ca scop elucidarea datelor epidemiologice a SASN drept entitate nosologică. Cu atât mai mult, în Republica Moldova la momentul actual lipsesc date epidemiologice referitor la SASN, cât și entitățile nosologice ce fac parte din acest grup.

Țările cu un nivel înalt de dezvoltare socio-economică se caracterizează prin un nivel redus al afectărilor articulare inflamatorii induse de infecțiile virale. Astfel, datorită incidenței crescute a infecțiilor virale acute și cronice, Republica Moldova ar putea prezenta unele particularități în epidemiologia, tabloul clinic și evoluția artritelor virale.

În urma rezultatelor acestui studiu vor fi obținute date etiopatogenetice noi, ce vor sta la baza elaborării noilor metode de diagnostic și prevenție. Acestea vor sta la baza propunerilor de invenție asupra metodelor noi elaborate. Datele noi obținute vor da posibilitatea de publicare a noilor recomandări metodice, și prefectarea standartelor de diagnostic și tratament. Colectivul laboratorului nu intenționează patentarea proprietății intelectuale asupra rezultatelor științifice obținute.

16. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului (obligatoriu)

Datele obținute vor fi sumarizate și gestionate. Rezultatele obținute vor fi adaptate sub formă de rapoarte ale activității și publicații științifice la conferințe naționale și internaționale. Datele gestionate vor fi folosite pentru elaborarea preventivă a algoritmilor de diagnostic și tratament al SASN. Posibیلیi factori de risc relevați vor fi folosiți pentru elaborarea măsurilor, ghidurilor, standartelor, protocoalelor de pronostic și profilaxie a SASN.

17. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului (obligatoriu)

- IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Disciplina de reumatologie și nefrologie.
- Societatea Medicilor interniști "Internist" din Republica Moldova

18. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului (obligatoriu)

Activitatea științifică este realizată cu suportul metodologic al grupului de cercetare condus de către **Cătălin Codreanu** (Centrul Clinic de Boli Reumatismale "Dr. Ion Stoia" din București, România), profesor, Membru în conducerea unor structuri profesionale științifice: EULAR Standing Committee on Clinical Affairs; EULAR Standing Committee on Epidemiology and Health Service Research; Președinte al Societății Române de Reumatologie

19. Dificultățile în realizarea proiectului

La moment dificultățile sunt legate de rechemarea pentru reevaluare a pacienților înrolați în studiu, cât și creșterea costurilor investigațiilor declarate în proiect, ce poate influența asupra reducerii numărului de subiecți luați în cercetare (obligatoriu)

20. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice

Comunicări orale

1. **GROPPA Liliana.** [Membru](#) al comitetului organizatoric. Congresul internațional Pregătim viitorul promovând excelența, ediția a XXXII-a. Iași, România, 28 februarie-02 martie, 2022.
2. **DUTCA L., GROPPA L., AGACHI S., CHIABURU L.** [Patologia comorbidă printre pacienții cu artrită psoriazică de vârstă tânără și medie.](#) Congresul Internațional Pregătim viitorul promovând excelența, ediția a XXXII-a, Iași, România, 28 februarie - 2 martie 2022.
3. **RUSSU E.** [Heterogenitatea clinică în diagnosticul precoce în artrita psoriazică.](#) Congresul Internațional Pregătim viitorul promovând excelența, ediția a XXXII-a, Iași, România, 28 februarie - 2 martie 2022.

Postere

1. AGACHI, S., **GROPPA, L., ROTARU, L., RUSSU, E., DUTCA, L., CAZAC, V.** Diagnosticul precoce ale sclerodermiei sistemice la pacienții din Republica Moldova. *Congresul național de Reumatologie, Societatea Română de Reumatologie, România, 29 septembrie-01 octombrie 2022.*
2. CURCHI, M., DESEATNICOVA, E., AGACHI, S., **GROPPA, L.** Deficitul vitaminei D și durerea în osteoartroza genunchiului. *Congresul național de Reumatologie, Societatea Română de Reumatologie, România, 29 septembrie-01 octombrie 2022.*
3. DUTCA, L., **GROPPA, L., AGACHI, S., POPA, S., BEȚIU, M.** Frecvența comorbidităților la pacienții cu artrita psoriazică. *Congresul național de Reumatologie, Societatea Română de Reumatologie, România, 29 septembrie-01 octombrie 2022.*
4. HOLMIȚCHI, M., STOG, V., **GROPPA, L., RUSSU, E., CHIȘLARI, L., BUJOR, O., TARAN, L.** Comorbiditatea cardiovasculară, renală și dismetabolică la pacienții cu hiperuricemie asociată artritei psoriazice. *Congresul național de Reumatologie, Societatea Română de Reumatologie, România, 29 septembrie-01 octombrie 2022.*
5. STOG, V., HOLMIȚCHI, M., **GROPPA, L., RUSSU, E., CHIȘLARI, L., BUJOR, O., TARAN, L.** Hiperuricemia asimptomatică la pacienții cu artrita psoriazică. *Congresul național de Reumatologie, Societatea Română de Reumatologie, România, 29 septembrie-01 octombrie 2022.*
6. STOG, V., HOLMIȚCHI, M., **GROPPA, L., RUSSU, E., CHIȘLARI, L., BUJOR, O., TARAN, L.** Evaluarea cristalelor în lichidul sinovial al pacienților cu artrita psoriazică în raport cu activitatea bolii. *Congresul național de Reumatologie, Societatea Română de Reumatologie, România, 29 septembrie-01 octombrie 2022.*

Postere la conferință în țară

1. CHISLARI, L., **GROPPA, L., RUSSU, E., CAZAC, V., NISTOR, A.** [Early diagnosis of axial spondylarthritis in infectious bowel diseases.](#) Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță”, Chișinău, Moldova, 19-21 octombrie 2022.
2. CORNEA, C., **ROTARU, L., GROPPA, L., RUSSU, E., AGACHI, S.** [Hyperuricemia and high blood pressure.](#) Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță”, Chișinău, Moldova, 19-21 octombrie 2022.
3. DUTCA, L., **GROPPA, L., AGACHI, S., GROSU, M., POPA, S., BETIU, M.** [Patologia comorbidă printre pacienții cu artrită psoriazică.](#) Conferința științifică anuală „Cercetarea

- în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță”, Chișinău, Moldova, 19-21 octombrie 2022.
4. DUTCA, L., GROPPA, L., ROTARU, L., NISTOR, A., BETIU, M. [Comorbiditatea osteoarticulară la pacienții cu artrită psoriazică](#). Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță”, Chișinău, Moldova, 19-21 octombrie 2022.
 5. RUSSU, E., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., ROTARU, L., DUTCA, L. [Impactul determinantelor HLA asupra diagnosticului precoce al artritei psoriazice](#). Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță”, Chișinău, Moldova, 19-21 octombrie 2022.
21. Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute **în proiect** (premiu, medalii, titluri, alte aprecieri). (Opțional)
 22. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute **în proiect** în mass-media (Opțional):
 23. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2022 de membrii echipei proiectului (Opțional)
 24. Materializarea rezultatelor obținute **în proiect** (Opțional)
 25. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2022

GROPPA Liliana, [membru](#), Seminarul științific de profil din domeniul Științe medicale. 321. Medicină generală. 321.01. Boli interne. Decizia Consiliului de Conducere al ANACEC nr.11 din 31 iulie 2020

GROPPA Liliana, [Președinte](#), 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
 26. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect (obligatoriu).

<p>Cercetările noastre au confirmat susceptibilitatea genetică a artritei psoriazice manifestată prin prezența frecventă a unui lot fix de antigeni HLA din care cu rata $F \geq 50$ pentru grupul general de pacienți cu artrita psoriazică au constat din HLA-A2, A3, A5, A8, B8, B11, B15, B17, B27, B32, B62, pentru pacienții din grupul artritei psoriazice asociat cu psoriazis cutanat HLA-B27/B62, B27/B32, B27/B11, A2/A8, B27/A3, B27/A2, A2/A3, A3/B17, B27, A3/A8, A3/B15, A2/A5, B62/B8, B27/B8, pentru pacienții cu artrită psoriazică fără psoriazis tegumentar – HLA-B27/B62, B27/B32, B27/B11, A2/A8, B27/A3, B27/A2, A2/A3, A3/B17, B27, A3/A8, iar pentru grupul pacienților cu psoriazis cutanat rata $F \geq 50$ au prezentat antigenii HLA-A11, A7, A17, B7, B12, care pentru altele grupe de pacienți au prezentat rata $F \geq 30$, dar ≤ 50.</p> <p>Datele demonstrează legătura strânsă între valorile imunocelulare specializate și anume CD4, CD8 și CD22 cu valorile imunoglobulinelor IgA, IgG, IgM și CIC, care sunt comune pentru ambele grupe de pacienți cu artrită psoriazică în asociere sau fără psoriazis</p>

cutanat. Rolul limfocitelor T CD 3 (așa numite totale) nu are valoare conjugată cu această patologie, fapt, ce decide că aceste celule măcar că redau modificări așteptate, ele nu sunt determinante. Pe de altă parte s-a prezentat legătură strânsă dintre IgA și IgM cu IgG. S-au confirmat valorile corelaționale dintre CD4, CD8, CD22 și CIC, dar s-a exprimat gradul lor de importanță în grupele pacienților cu artrită psoriazică în dependență de prezența sau absența psoriazisului cutanat. În grupul pacienților cu artrită psoriazică în asociere cu psoriazis cutanat (grupul I) s-a evidențiat realizarea conjugării directe al limfocitelor CD8 și CD22, și doar apoi cu valoarea CIC, ultima fiind dependentă direct de valorile conjugale ale imunoglobulinelor. Acest fapt confirmă ideea, că în cazul asocierii la artrita psoriazică a psoriazisului cutanat are lor influența a mai multor lanțuri patogenetice asupra activității sistemului imun, cu consumul excesiv al imunoglobulinelor în această formă de artrită. În pofida faptului că limfocitele CD4 și CD3 ultimii se conjugă în sistem, CD4 au o importanță majoră în comparație cu CD3. În cazul grupului II (artrita psoriazică fără psoriazis cutanat) s-a determinat aportul major al componentei imunocelulare și mai puțin a celei umorale. Cu toate că limfocitele B CD22 direct s-au conjugat cu valoarea CIC, prezentând o interdependență logică, ele nu se conjugă direct cu valorile imunoglobulinelor, ce denotă consumul excesiv al Ig. Aceasta la fel dă dovadă că însăși artrita psoriazică este o maladie mediată preponderent celular, chiar dacă și există un aport semnificativ din partea imunoglobulinelor (în special IgG).

Modificările verigelor celulare și umorale ale imunității au fost manifestate printr-o disbalanță a raportului între celulele imunocompetente manifestată prin deficitul de T-helperi CD4, cu reducerea coeficientului T-helperi CD4/T-supresori CD8, și creșterea concentrației IgA și IgG (în special în grupul pacienților cu artrită psoriazică atât cu, cât și fără psoriazis cutanat) și IgM (preponderent în grupul pacienților cu artrită psoriazică în asociere cu psoriazis cutanat) precum și a complexelor imune circulante. Modificările indicilor sistemului imun au fost observate și în alte studii. Astfel, a fost notată o creștere a nivelului CIC în formele active de artrită psoriazică. Analogic, ca și în studiul nostru, s-a atestat creșterea concentrației imunoglobulinelor preponderent în variantele poliarticulară și mutilantă de artrită psoriazică indiferent de prezența sau absența psoriazisului cutanat. Valori particulare a prezentat varianta axială a artritei psoriazice, care s-a manifestat în calitate de o formă intermediară între variantele poliarticulară-mutilantă și oligoarticulară-interfalangiană distală după severitatea manifestărilor clinice și gradului de perturbare a statusului imunocelular și imunoumoral.

Our research has confirmed the genetic susceptibility of psoriatic arthritis manifested by the frequent presence of a fixed group of HLA antigens of which with the rate $F \geq 50$ for the general group of patients with psoriatic arthritis consisted of HLA-A2, A3, A5, A8, B8, B11, B15, B17, B27, B32, B62, for patients in the psoriatic arthritis group associated with cutaneous psoriasis HLA-B27/B62, B27/B32, B27/B11, A2/A8, B27/A3, B27/A2, A2/A3, A3/B17, B27, A3/A8, A3/B15, A2/A5, B62/B8, B27/B8, for patients with psoriatic arthritis without skin psoriasis – HLA-B27/B62, B27/B32, B27/B11, A2/A8, B27/A3, B27/A2, A2/A3, A3/A3, A3/B17, B27, A3/A8, and for the group of patients with skin psoriasis the rate $F \geq 50$ showed HLA-A11 antigens, A7, A17, B7, B12, which for other groups of patients showed rate $F \geq 30$, but ≤ 50 .

The data demonstrate the close link between specialised immunocellular values, i.e. CD4, CD8 and CD22 with the immunoglobulin values of IgA, IgG, IgM and CIC, which are common to both groups of patients with psoriatic arthritis in combination or without cutaneous psoriasis. The role of CD 3 T lymphocytes (so-called total) has no value conjugated with this pathology, which decides that these cells, even if they play expected changes, they are not determinative. On the other hand, the close link between IgA and IgM with IgG was presented. Correlational values between CD4, CD8, CD22 and CIC have been confirmed, but their degree of importance has been expressed in the groups of patients with psoriatic arthritis

depending on the presence or absence of cutaneous psoriasis. In the group of patients with psoriatic arthritis in combination with cutaneous psoriasis (group I) it was highlighted the achievement of direct conjugation of CD8 and CD22 lymphocytes, and only then with the CIC value, the latter being directly dependent on the marital values of immunoglobulins. This fact confirms the idea, that in the case of association with psoriatic arthritis of cutaneous psoriasis has their influence of several pathogenetic chains on the work of the immune system, with the excessive consumption of immunoglobulins in this form of arthritis. Despite the fact that CD4 and CD3 lymphocytes last conjugate in the system, CD4 is of major importance compared to CD3. In the case of group II (psoriatic arthritis without skin psoriasis) the major contribution of the immunocellular component and less of the humoral one was determined. Although CD22's B lymphocytes have directly conjugated with the CIC value, showing a logical interdependence, they do not directly conjugate with the immunoglobulin values, which denote the excessive consumption of Ig. This also proves that psoriatic arthritis itself is a predominantly cellularly mediated disease, even if there is a significant intake from immunoglobulins (especially IgG).

The changes in the cellular and humoral links of immunity were manifested by a disbalance of the ratio between immunocompetent cells manifested by the deficiency of CD4 T-helpers, with the reduction of the CD4/T-suppressors CD8 T-helpers coefficient, and the increase in the concentration of IgA and IgG (especially in the group of patients with psoriatic arthritis both with and without cutaneous psoriasis) and IgM (mainly in the group of patients with psoriatic arthritis in combination with cutaneous psoriasis) as well as the circulating immune complexes. Changes in the indices of the immune system have been observed in other studies. Thus, an increase in the level of CIC in the active forms of psoriatic arthritis was noted. Analogically, as in our study, it was attested the increase in the concentration of immunoglobulins mainly in polyarticular and mutilating variants of psoriatic arthritis regardless of the presence or absence of skin psoriasis. Particular values presented the axial variant of psoriatic arthritis, which manifested itself as an intermediate form between polyarticular-mutilating and oligoarticular-interphalangeal distal variants after the severity of clinical manifestations and the degree of disruption of immunocellular and immunoumoral status.

Notă: Rezumatul va fi publicat în acces deschis pe pagina web oficială a ANCD și a AȘM, însoțite de avizul Biroului Secției de Științe a AȘM.

Rapoartele care nu vor conține rezumatele perfectate conform cerințelor nu vor fi audiate.

27. Recomandări, propuneri

La moment propuneri și obiecții nu sunt

Conducătorul de proiect _____ / **GROPPA Liliana**

Data: _____

LS

**Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare
(la data raportării)**

Cifrul proiectului: 20. 80009.8007.12

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod	Anul de gestiune		
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	167,3		167,3
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	40,1		40,1
Deplasări în interes de serviciu în interiorul țării	222710	1,2	+ 3,5	4,7
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720	8,1	- 5,7	2,4
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizitelor de birou	336110	00,0	+ 2,2	3,9
Total		216,7		216,7

Directorul organizației **UNCUȚA Andrei** _____

Economist/specialist principal **GODOROJA Viorica** _____

Conducătorul de proiect **GROPPIA Liliana** _____

Data: _____

L.Ș.

Componența echipei proiectului

Cifrul proiectului 20. 80009.8007.32

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Groppa Liliana	1956	Dr. hab. șt. med	0,50	01.01.2022	31.12.2022
2.	Rotaru Larisa	1974	Dr. șt. med.	0,25	01.01.2022	31.12.2022
3.	Sasu Dorian	1989		0,25	01.01.2022	31.12.2022
4.	Postovan Dina	1989		0,25	01.01.2022	31.12.2022
5.	Țigulea Ana	1994		0,50	01.01.2022	31.12.2022
6.	Stratulat Nina	1967		0,50	01.01.2022	31.12.2022

Pondere tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	30 %
---	------

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2022					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării

Pondere tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	30 %
--	------

Directorul organizației **UNCUȚA Andrei** _____

Economist/specialist principal **GODOROJA Viorica** _____

Conducătorul de proiect **GROPPA Liliana** _____

Data: _____

L.Ș.