

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.72-002:616.517-02(043.2)

DUTCA Lucia

COMORBIDITĂȚI ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ

321.04 – REUMATOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2025

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

Conducător

Groppa Liliana, dr. hab. șt. med., prof. univ., m. c. AȘM

Membrii comisiei de îndrumare:

Mazur-Nicorici Lucia, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Bețiu Mircea, dr. șt. med., conf. univ.

Popa Serghei, dr. șt. med., conf. univ.

Susținerea va avea loc la 03 decembrie 2025 orele 14:00 în incinta USMF ”Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 204 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 17 iunie 2025, proces-verbal nr. 14.

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Mușet Gheorghe, dr. hab. șt. med., prof. univ., **președinte**

Groppa Liliana, dr. hab. șt. med., prof. univ., m. c. AȘM,
conducător de doctorat

Bețiu Mircea, dr. șt. med., conf. univ., referent

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

Bujor Oxana, dr. șt. med., referent

Autor

Dutca Lucia

© Dutca Lucia, 2025

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR	5
LISTA TABELELOR	8
LISTA FIGURILOR.....	10
INTRODUCERE	11
1. ACTUALITĂȚI ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ ȘI COMORBIDITĂȚI.....	19
1.1. Etiologia artritei psoriazice și a comorbidităților	19
1.1.1. Factorii infecțioși	20
1.1.2. Factorii genetici.....	21
1.1.3. Traumatismul.....	21
1.1.4. Rolul afectărilor vasculare.....	21
1.1.5. Dereglările metabolice.....	22
1.1.6. Alți factori	22
1.2 Boli metabolice în artrita psoriazică	22
1.2.1. Epidemiologia bolilor metabolice în artrita psoriazică	22
1.2.2. Diabetul zaharat	23
1.2.3. Hipertensiunea arterială	24
1.2.4. Dislipidemia	24
1.2.5. Obezitatea	25
1.2.6. Sindromul metabolic	26
1.3. Mecanismele afectărilor tisular-specifice	26
1.4. Interrelația dintre mecanismele patogenetice ale artritei psoriazice	27
1.5. Teoria integrării verigilor patogenetice reparatorii în cadrul artritei psoriazice	28
1.6. Relația complexa dintre bolile metabolice și artrita psoriazică	34
1.6.1. Boala metabolică – factor de risc pentru artrita psoriazică.....	34
1.6.2 Impactul maladiilor metabolice asupra activității bolii și severității artritei psoriazice	35
1.6.3. Impactul bolii metabolice asupra răspunsului la tratament	35
1.6.4. Impactul terapiei artritei psoriazice asupra bolilor metabolice.....	36
1.7. Boli cardiace în artrita psoriazică	37
1.7.1. Boli coronariene aterosclerotice în artrita psoriazică	37
1.7.2. Alte tulburări cardiace în artrita psoriazică	38
1.7.3. Impactul terapiei artritei psoriazice asupra riscului cardiovascular	39
1.8. Gestionarea factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare	40
1.8.1. Importanța gestionării bolii cardiometabolice în artrita psoriazică	40
1.8.2. Screening pentru boli cardiometabolice în artrita psoriazică	41
1.8.3. Factorii de risc cardiovasculari subdiagnosticați și subtratați la pacienții cu artrita psoriazică	41
1.8.4. Intervenția asupra factorilor de risc cardiovasculari	42
1.9. Osteoporoza	43
1.10. Boala inflamatorie intestinală	43
1.11. Boala oftalmologică autoimună	43
1.12. Malignitatea	43
1.13. Boala hepatică	44
1.14. Depresie și anxietate	44
1.15. Fibromialgie	44
2. MATERIALUL ȘI METODE DE CERCETARE	46
2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu	46
2.2. Caracteristicile generale ale metodelor de cercetare	51
2.2.1. Programe și metode de examinare	53
2.2.2. Evaluarea capacității funcționale la pacienții cu artrită psoriazică	54

2.2.3. Examinarea radiologică articulară	55
2.2.4. Evaluarea imunologică	56
2.2.5. Aprecierea condițiilor comorbide	57
2.2.6. Variabile demografice și clinice	58
2.2.7. Determinarea spectrului lipidic	58
2.2.8. Examenul ECG și Holter-ECG	59
2.2.9. Evaluarea Riscului Cardiovascular Global	61
2.3. Metode de evaluare statistică a rezultatelor obținute	65
3. REZULTATELE CERCETĂRIILOR PROPRII	68
3.1. Caracteristicile clinice și ecografice ale artritei periferice la pacienții cu artrită psoriazică	68
3.2. Structura patologiei comorbide la pacienții cu artrită psoriazică	83
3.3. Analiza comparativă a incidenței și prevalenței comorbidităților la pacienții cu artrită psoriazică și psoriazis cutanat	93
3.3.1. Structura patologiei comorbide la pacienții cu psoriazis cutanat	93
3.4. Studiul calității vieții la pacienții cu artrită psoriazică	99
3.4.1. Rezultatele impactului asupra calității vieții prin chestionarului PsAQoL	99
3.4.2. Calitatea vieții pacienților cu artrită psoriazică.....	105
3.4.3. Calitatea vieții pacienților cu artrită psoriazică și psoriazis cutanat	110
3.5 Relația patologiei comorbide cu parametrii clinici, de laborator și ecografici ai activității artritei psoriazice și ai calității vieții	115
4. DISCUȚII ȘI SINTEZELE DATELOR OBȚINUTE	121
CONCLUZII	130
RECOMANDĂRI PRACTICE	131
BIBLIOGRAFIE	132
ANEXE	142
INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA. CERCETĂRII	158
DECLARAȚIE	164
ADNOTARE	165

LISTA ABREVIERILOR

AINS – Antiinflamatoare non-steroidiene
AHA – American Heart Association
ANA – Anticorpi antinucleari
APs – Artrita psoriazică
AR – Artrita reumatoidă
ASL-O – Antistreptolizina-O
Ax-SpA – Spondiloartrita axială
BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASRI – Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index
BCV – Boli cardiovasculare
BSA – Body Surface Area
BUSES - Belgrade Ultrasound Enthesitis Score
CASPAR – Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CC – Circumferința coapselor
CD-4 (CD-8)– Cluster of Differentiation – 4 (8)
CDC – Center for Disease Control and Prevention
CF – Clasă Funcțională
CLC – Clerc-Levy-Cristesco sindrom
CMH – Complexul Major de Histocompatibilitate
CORRONA – Consorțiul Cercetătorilor în Reumatologie din America de Nord
CT – Circumferința taliei
C-tot – Colesterol total
DAPSA – Disease Activity index for Psoriatic Arthritis
DHEA - Dihidroepiandrosteronul
DLQI – Dermatology Life Quality Index
DMARD – Disease Modifying Antirheumatic Drugs
DS – Debitul sistolic
DTD – Diametrul telediastolic
DTS – Diametrul telesistolic
EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology
FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue
FCI – Indicele de comorbiditate funcțională
FE - Frația de ejecție
FR – Factor reumatoid

FS - Frația de scurtare
GLP – Glucagon-Like-Peptide
GUESS - Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System
HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire – Disability Index
HFpEF – Insuficiența cardiacă cu funcția de ejeție păstrată
HFrEF - Insuficiența cardiacă cu funcția sistolică redusă
HIV – Virusul Imunodeficienței Umane
HLA – Antigen Leucocitar Uman
HR – Rata de risc
IC – Indexul cardiac
ICC – Insuficiența cardiacă cronică
IMC – Indice de Masă Corporală
LDLc – Lipoproteine cu densitate joasă
LEI – Leeds Enthesitis Index
MASEI - Madrid Sonographic Enthesitis Index
MASES - Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score
MDA – Activitate minimă a bolii
MetS – Sindrom metabolic
MTX - Metotrexat
NAD – Numar de articulații dureroase
NADPH – Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NAFLD - Boala ficatului gras nonalcoolic
NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index
NAT – Număr de articulații tumefiate
NED – Numarul Entezelor Dureroase
NHLBI – National Heart, Lung and Blood Institute
NEI – Numărul Entezelor Inflamate
OA - Osteoartrită
OMERACT – Outcome Measures in Rheumatology
PASI – Psoriasis Area and Severity Index
PC – Patologii comorbide
PCR (hs) – Proteina C reactivă de înaltă sensibilitate
PPVS - Peretele posterior al ventriculului stâng
PSAID – Psoriatic Arthritis Impact of Disease
PsAQoL – Psoriatic Arthritis Quality of Life

PSO – Psoriazis cutanat
RCT – studii randomizate controlate
RLDO – Reziduuri Lipido-Dependente Oxidate
RMN – Rezonanță magnetică nucleară
RR – Riscul Relativ
SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation
SEI - Sonographic Enteseal Index
SF-36 – Chestionar scurt pentru sanatate (36 itemi)
SIV - Septul interventricular
SMI – Superb Microvascular Imaging
SpA – Spondilita Anchilozantă
SPAO – Sistemul Proteozomal de Asigurare a Oxidării
SPARCC - SpondyloArthritis Research Consortium of Canada
Tc 99m – Technetiu 99m, utilizat în scintigrafia scheletică
TG – Trigliceride
TGF – Factorul de Transformare
THIN – Bază de date din Marea Britanie
TNF – Tumor Necrosis Factor
VB - Volumul bătaie
VEGF – Factorul de creștere vasculară endotelială
VTD – Volumul telediastolic
VTS - Volumul telesistolic

LISTA TABELELOR

Tabelul 1. Caracteristicile pacienților cu APs.....	48
Tabelul 2. Distribuția pacienților pe tipuri de medicație.....	49
Tabelul 3. Caracteristicile generale ale grupului PSO.....	52
Tabelul 4. Definirea semnelor ultrasonografice ale modificărilor inflamatorii și structurale ale entezelor (Consensul experților).....	62
Tabelul 5. Power-Doppler pentru evaluarea articulațiilor inflamate activ [132].....	63
Tabelul 6. Frecvența entezitei și a sinovitei detectate în modul „scală gri” conform datelor ultrasonografice.....	69
Tabelul 7. Relația indicelui DAPSA cu datele clinice și ecografice.....	71
Tabelul 8. Asocierea datelor de vârstă și ultrasonografice la pacienții cu Aps.....	72
Tabelul 9. Relația dintre clinică și expresia ultrasonografică a sinovitelor și entezitelor.....	73
Tabelul 10. Asocierea markerilor de laborator ai inflamației (VSH, hs-PCR) cu datele clinice și ecografice.....	74
Tabelul 11. Analiza corelației datelor clinice, de laborator și ecografice și a numărului de articulații cu sindesmofite.....	76
Tabelul 12. Caracteristicile clinice ale pacienților cu APs în funcție de numărul de articulații cu sindesmofite.....	77
Tabelul 13. Compararea vascularizării articulare cu SMI și Power-Doppler.....	79
Tabelul 14. Grade de vascularizare a articulațiilor cu sinovită și proliferare sinovială, evaluate prin Power-Doppler și SMI.....	80
Tabelul 15. Compararea vascularizării entezei, utilizând SMI și Power-Doppler.....	80
Tabelul 16. Frecvența afecțiunilor mediate imun la pacienții cu Aps.....	90
Tabelul 17. Interdependența numărului de PC cu date antropometrice și clinice.....	91
Tabelul 18. Repartiția valorilor indicilor metabolismului lipidic la pacienții cu Aps.....	92
Tabelul 19. Ponderea entităților nozologice comorbide la pacienții cu APs și PSO.....	94
Tabelul 20. Profilurile pacienților (n=50).....	100
Tabelul 21. Date privind starea sănătății la momentul primei completări a chestionarului.....	101
Tabelul 22. Relația dintre scalele chestionarelor SF-36 și PsAQoL.....	102
Tabelul 23. Valori medii ale PsAQoL în funcție de sex și vârstă.....	102
Tabelul 24. Compararea activității clinice și de laborator în grupuri în funcție de numărul de PC.....	116
Tabelul 25. Compararea parametrilor ultrasonografici în grupuri în funcție de numărul de PC.....	117
Tabelul 26. Compararea calității vieții în grupuri în funcție de numărul de PC.....	118

Tabelul 27. Analiza liniară de regresie simplă a numărului de PC cu parametrii clinici și de laborator ai pacienților cu Aps.....	119
Tabelul 28. Analiza liniară de regresie simplă a numărului PC cu date ecografice.....	119
Tabelul 29. Analiza liniară de regresie simplă a numărului PC și a calității vieții.....	120
Tabelul 30. Prevalența PC în Aps.....	121
Tabelul 31. Frecvența patologiei comorbide în Aps.....	122

LISTA FIGURILOR

Figura 1. Influența limfocitelor T CD4+CD8+ cu determinantele HLA-B17,B-37 și HLA-B27 asupra remodelării osoase în artrita psoriazică, formă mutilantă.....	33
Figura 2. Distribuția pacienților conform activității APs.....	50
Figura 3. Repartiția pacienților conform severității afectării tegumentare, exprimate prin indicele PASI.....	51
Figura 4. Distribuția pacienților conform variantelor clinice ale APs.....	51
Figura 5. Frecvența entezitei vascularizate a extremităților superioare și inferioare.....	70
Figura 6. Corelația indicelui DAPSA cu scorurile calității vieții și cele entezice.....	71
Figura 7. Corelarea indicelor entezitelor și a funcționalității cu datele activității clinice (NAD și NAT).....	75
Figura 8. Evaluarea severității sinovitei.....	79
Figura 9. Vascularizarea entezitelor, detectată de SMI și Power-Doppler.....	83
Figura 10. Structura patologiei comorbide la pacienții cu APs.....	84
Figura 11. Structura bolilor cardiovasculare la pacienții cu APs.....	85
Figura 12. Relația indicelui DAPSA cu datele ECG și EcoCG din patologia comorbidă, depistată la pacienții cu artrită psoriazică.....	86
Figura 13. Structura stărilor transnozologice ale pacienților cu APs.....	90
Figura 14. Frecvența condițiilor transnozologice la pacienții cu APs.....	90
Figura 15. Corelația dintre numărul comorbidităților cu datele antropometrice și indicii activității de afectare tegumentară prin psoriazis (PASI) și ai artritei psoriazice (DAPSA).....	91
Figura 16. Prevalența comorbidităților la pacienții cu APs și PSO.....	96
Figura 17. Distribuția comorbidităților în raport APs vs PSO.....	97
Figura 18. Scorul mediu PsAQoL în funcție de severitatea estimată a bolii ($p<0,05$).....	104
Figura 19. Scorul mediu PsAQoL pentru starea generală de sănătate percepută ($p<0,01$).....	104
Figura 20. Coeficienții de corelare C-Alpha pentru PsAQoL indică faptul că chestionarul este conjugat în mod adecvat.....	105
Figura 21. Efectul psoriazisului asupra calității vieții pacienților cu APs, conform chestionarului DLQI.....	106
Figura 22. Tulburări de vitalitate la pacienții cu APs, conform HAQ-DI.....	107
Figura 23. Frecvența fatigabilității la pacienții cu APs, conform chestionarului FACIT-F.....	108
Figura 24. Corelarea datelor conform chestionarului FACIT-F cu indicii clinici ai activității bolii.....	109

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei

Artrita psoriazică, denumită și artropatie psoriazică, este interpretată de diferiți autori fie ca o boală unitară, fie ca o asociere a două boli: psoriazisul cutanat și artrita [14, 37]. Psoriazisul afectează aproximativ 2% din populația Europei și a Americii de Nord, iar artrita se manifestă la 6%-39% dintre pacienții cu psoriazis. Cercetările europene recente (EuroPSO) au demonstrat că psoriazisul cutanat este asociat cu artrita în 30% din cazuri, în timp ce, în SUA, această asociere apare în 11% din cazuri [20, 54, 62].

APs provoacă leziuni articulare cronice și disfuncții articulare, având costuri medicale și sociale semnificative și o rată sporită de morbiditate și mortalitate. Leziunile erozive și distructive articulare sunt prezente la 40-60% din pacienți [47]. Particularitățile clinice, mai ales ale variantelor clinice, legate de statusul imunitar și de predispoziția genetică, nu sunt pe deplin elucidate. Etiologia și patogeneza artritei psoriazice rămân necunoscute, deși se consideră că predispoziția genetică și influențele sistemului imun și ale mediului ambiant constituie factori importanți în declanșarea bolii [57].

Descrierea situației în domeniul accesat și identificarea problemelor de cercetare

APs este o artrită inflamatorie heterogenă, asociată cu psoriazisul cutanat, și este considerată una dintre spondiloartritele seronegative. Implică atât scheletul axial, cât și articulațiile periferice, cu manifestări de entezită și dactilită [46]. Pe lângă manifestările articulare și cutanate, APs este asociată cu numeroase manifestări extraarticulare mediate imunopatologic, implicând diverse organe și sisteme. Studiile au arătat că pacienții cu APs suferă de comorbidități asociate, inclusiv boli cardiovasculare, obezitate și sindrom metabolic, diabet, osteoporoză, boli maligne, boală hepatică nonalcoolică, depresie și anxietate [4, 12, 17, 21]. Identificarea acestor comorbidități este crucială pentru a asigura un rezultat optim al tratamentului.

Atât psoriazisul, cât și infarctul miocardic au fost asociate cu sindromul metabolic, sugerând o posibilă legătură indirectă între ele. Psoriazisul a fost propus recent ca factor de risc cardiovascular. La pacienții diabetici, psoriazisul este asociat cu rate mai mari de complicații microvasculare și macrovasculare [42, 50]. Pacienții cu APs au un indice de masă corporală (IMC) mai mare comparativ cu pacienții cu artrită reumatoidă și cu populația generală. Sindromul metabolic și rezistența la insulină sunt foarte răspândite la pacienții cu APs și sunt asociate independent cu severitatea bolii [43, 53].

Psoriazisul și APs sunt legate de statusul sistemului imun. Progrese semnificative au fost făcute în definirea mecanismelor moleculare și celulare ale imunopatogeniei psoriazisului cutanat și, într-o măsură mai mică, ale artritei psoriazice. Se sugerează că APs este o patologie dependentă

de limfocitele T, acestea jucând un rol crucial în alterarea articulației [132, 103, 108, 112]. Limfocitele T CD8 și CD4 sunt implicate activ în procesele inflamatorii din sinovială.

Asocierea complexă dintre psoriazis, APs, bolile cardiovasculare și alte comorbidități nu este pe deplin înțeleasă din cauza datelor limitate. Studiile existente sugerează că pacienții cu APs au o prevalență mai mare a comorbidităților cardiovasculare, neurologice, hepatice și gastro-intestinale comparativ cu pacienții cu psoriazis fără artrită [87. 121]. Aceste descoperiri subliniază necesitatea unei gestionări atente a bolilor inflamatorii cronice ale pielii și ale articulațiilor, pentru a minimiza complicațiile comorbide și a îmbunătăți rezultatele pacienților.

În Republica Moldova, astfel de studii nu au fost realizate până în prezent, indicând o nevoie clară de cercetări locale, pentru a înțelege mai bine această patologie și pentru a îmbunătăți managementul clinic al pacienților afectați.

Scopul studiului: este de a evalua impactul comorbidităților asupra severității clinice și a calității vieții la pacienții cu artrită psoriazică, analizând relațiile dintre inflamația sistemică, parametrii clinici și gradul de afectare funcțională.

Obiectivele:

1. Analizarea caracteristicilor clinice ale artritei și ale entezitei și depistarea comorbidităților la pacienții cu artrită psoriazică: Investigarea distribuției și a severității sinovitelor, a entezitelor în funcție de localizare, utilizând examinarea clinică, pentru a înțelege mai bine relațiile dintre inflamația articulară și entezală cu depistarea comorbidităților.
2. Determinarea asocierilor dintre markerii clinici și imagistici ai inflamației cu severitatea bolii: Identificarea relațiilor dintre scorurile clinice (NAD/14, NAT/14, LEI, MASES, SPARCC) și indicatorii ecografici (numărul sinovitelor, al entezitelor și al entezelor vascularizate), precum și evaluarea rolului markerilor inflamatori de laborator (VSH, hs-PCR) în activitatea bolii.
3. Evaluarea relației dintre comorbidități și severitatea inflamației sistemice, măsurată prin parametrii clinici, de laborator (hs-PCR, VSH) și imagistici (ecografie Power-Doppler și SMI).
4. Analiza impactului comorbidităților asupra activității clinice și a calității vieții pacienților cu APs, utilizând scoruri standardizate precum DAPSA, PsAQoL și SF-36
5. Identificarea corelațiilor dintre numărul de comorbidități și deteriorarea funcționării fizice și mentale, folosind indicatori precum HAQ-DI, FACIT-F și componenta fizică/mintală din SF-36.
6. Examinarea diferențelor între pacienții cu artrită periferică izolată și cei cu artrită periferică, asociată leziunilor axiale. Compararea severității clinice, a scorurilor ecografice, a calității

vieții și a funcționării fizice între aceste subgrupuri, pentru a sublinia particularitățile asociate afectării axiale în APs.

Metodologia cercetării științifice. Metodologia cercetării a fost concepută pentru a investiga, în detaliu, caracteristicile clinico-imagistice și epidemiologice ale artritei psoriazice, utilizând un studiu de cohortă prospectiv cu unele componente retrospective. În cadrul acestui studiu, au fost analizați 184 de pacienți, dintre care 92 diagnosticați cu artrită psoriazică, ținând cont de criteriile CASPAR, și 92 cu psoriazis cutanat, fără afectare articulară, aceștia din urmă reprezentând grupul de control. Selecția pacienților s-a realizat pe baza unor criterii stricte de includere și excludere, asigurând omogenitatea lotului și validitatea rezultatelor. Diagnosticul a fost confirmat prin examinări clinice amănunțite, investigații imagistice avansate și analize de laborator, iar pacienții cu alte boli reumatice inflamatorii sau cu anumite comorbidități severe au fost excluși.

Evaluarea pacienților a inclus măsurători detaliate ale activității bolii, utilizând scorul DAPSA pentru artrita psoriazică și PASI pentru psoriazisul cutanat. În plus, au fost analizate afectările articulare prin identificarea prezenței dactilitei și a entezitei, precum și prin examinarea istoricului familial de psoriazis. Starea inflamatorie a fost evaluată prin parametri biologici precum viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și proteina C reactivă (PCR), alături de analiza spectrului lipidic și a markerilor imunologici specifici. Imagistica medicală a jucat un rol esențial, incluzând radiografia, tomografia computerizată și scintigrafia scheletică, pentru a detecta modificările structurale și afectarea axială, dar și cea periferică a articulațiilor.

Pentru a determina impactul artritei psoriazice asupra funcționalității și calității vieții pacienților, au fost aplicate chestionare validate internațional: HAQ-DI, SF-36, DLQI și FACIT-F. Aceste instrumente au oferit o perspectivă detaliată asupra limitărilor funcționale și asupra stării generale de sănătate a pacienților. În ceea ce privește analiza statistică, au fost utilizate metode avansate (regresia liniară și logistică) pentru identificarea factorilor de risc și a corelațiilor dintre severitatea bolii și prezența comorbidităților. Fiabilitatea și validitatea instrumentelor aplicate au fost verificate prin coeficientul Alpha Cronbach și coeficientul de corelație Spearman, asigurând, astfel, robustețea rezultatelor.

Metodele de investigație utilizate au inclus atât analize de laborator, cât și evaluări imagistice și funcționale complexe. Determinarea spectrului lipidic și analiza biomarkerilor inflamatori au fost realizate în laboratoare specializate, în timp ce ecografia și scintigrafia scheletică au permis detectarea leziunilor inflamatorii active și a modificărilor structurale ale articulațiilor. Evaluarea cardiovasculară a fost efectuată prin electrocardiografie (ECG), monitorizare Holter-ECG și teste de efort, având în vedere riscul crescut de afecțiuni cardiovasculare la pacienții cu artrită psoriazică.

În ceea ce privește analiza statistică a datelor, metodele utilizate au inclus statistici descriptive pentru compararea caracteristicilor pacienților, teste de corelație Spearman pentru evaluarea relațiilor dintre variabilele studiate și modele de regresie logistică și liniară pentru identificarea factorilor de risc. Analiza clusteriană și tehnici avansate de modelare statistică au fost aplicate pentru clasificarea pacienților în funcție de severitatea bolii și de prezența comorbidităților.

Această abordare metodologică riguroasă a permis nu doar caracterizarea detaliată a artritei psoriazice și a impactului său asupra pacienților, ci și identificarea unor posibile direcții de îmbunătățire a strategiilor de diagnostic și tratament. Rezultatele studiului oferă informații valoroase pentru dezvoltarea unor abordări terapeutice personalizate, contribuind la optimizarea managementului acestei afecțiuni complexe.

Noutatea și originalitatea științifică

Lucrarea aduce o contribuție semnificativă la înțelegerea comorbidităților în artrita psoriazică și la impactul acestora asupra caracteristicilor clinice, imagistice și asupra calității vieții pacienților. Unul dintre aspectele inovatoare ale studiului este analiza comparativă între pacienții cu artrită psoriazică și cei cu psoriazis cutanat fără artrită, evidențiind diferențele esențiale în evoluția bolii și influența comorbidităților asupra sănătății generale.

Prin utilizarea metodelor avansate de imagistică - ecografia Power-Doppler și Superb Microvascular Imaging (SMI) -, cercetarea a demonstrat corelația dintre modificările inflamatorii la nivelul sinovitelor și al entezitelor, dar și severitatea inflamației sistemice, subliniind importanța acestor tehnici pentru monitorizarea progresiei bolii. De asemenea, studiul a evidențiat o relație directă între numărul de comorbidități, precum hipertensiunea arterială, obezitatea și afecțiunile gastrointestinale, și severitatea bolii, ceea ce confirmă necesitatea unui management multidisciplinar al pacienților.

Un alt element de originalitate constă în analiza detaliată a impactului artritei psoriazice asupra calității vieții, prin aplicarea unui instrument specific pentru evaluarea acestui aspect. Rezultatele obținute demonstrează relevanța acestui tip de evaluare în experiența clinică și importanța sa în conturarea unor strategii terapeutice mai eficiente. De asemenea, studiul contribuie la consolidarea ipotezei privind interacțiunea dintre inflamația sinovială și cea entezială, confirmând existența unei corelații între entezita clinică și sinovită prin evaluare clinică și prin investigații imagistice.

Prin această abordare complexă, cercetarea aduce o perspectivă nouă asupra mecanismelor patogenetice ale artritei psoriazice, oferind informații valoroase pentru îmbunătățirea diagnosticului, a prognosticului și a managementului acestei afecțiuni. Mai mult, studiul are un caracter inovator și prin faptul că este primul de acest fel, realizat în Republica Moldova,

contribuind la adaptarea strategiilor terapeutice pentru populația locală și la dezvoltarea cunoștințelor medicale în acest domeniu.

Aspectele științifice soluționate în teză

Aspectele științifice, soluționate în teză, includ o analiză complexă a impactului comorbidităților asupra APs, utilizând metode clinico-imagistice și statistice avansate. Studiul a evidențiat diferențele clinice, funcționale și ecografice dintre pacienții cu APs și cei cu PSO, subliniind importanța unei abordări personalizate a bolii.

Prin utilizarea tehnicilor imagistice avansate, s-a demonstrat frecvența ridicată a inflamației subclinice, confirmând relevanța ultrasonografiei în monitorizarea progresiei bolii. S-a evidențiat corelația dintre sinovita, entezita ecografică și activitatea bolii, dar fără o legătură directă cu parametrii clinici. De asemenea, s-a identificat o relație semnificativă între numărul de comorbidități și parametrii antropometrici, subliniind influența acestora asupra evoluției bolii și a calității vieții pacienților.

Analiza calității vieții a arătat că pacienții cu APs prezintă un impact semnificativ asupra funcționării fizice și psihosociale, ceea ce impune necesitatea unor strategii terapeutice multidisciplinare adaptate fiecărui pacient. Studiul oferă, astfel, un suport solid pentru optimizarea managementului diferențiat al pacienților cu APs și PSO, contribuind la îmbunătățirea calității vieții acestora.

Semnificația teoretică a lucrării

Semnificația teoretică a lucrării constă în aprofundarea cunoștințelor privind relația dintre inflamația sistemică și comorbiditățile asociate artritei psoriazice (APs). Studiul demonstrează influența directă a inflamației asupra metabolismului lipidic și a statusului cardiovascular al pacienților, relevând corelații semnificative între nivelurile colesterolului și markerii inflamatori, precum hs-PCR. Prin utilizarea metodelor avansate de imagistică și analiza complexelor imune circulante, lucrarea contribuie la înțelegerea mecanismelor patogenetice, implicate în APs, oferind o bază solidă pentru optimizarea strategiilor de diagnostic și tratament.

Valoarea aplicativă a lucrării

Valoarea aplicativă a lucrării constă în relevarea unor aspecte esențiale privind impactul inflamației sistemice asupra metabolismului lipidic și cardiovascular la pacienții cu APs și psoriazis cutanat (PSO). Studiul oferă date relevante pentru optimizarea managementului acestor pacienți prin evidențierea diferențelor semnificative în profilul lipidic și riscul cardiovascular dintre cele două grupuri.

Analiza detaliată a comorbidităților și a factorilor de risc permite dezvoltarea unor strategii terapeutice personalizate, adaptate nevoilor fiecărui pacient. Datele obținute pot contribui la

ghidurile clinice privind tratamentul și monitorizarea pacienților cu APs, subliniind necesitatea unui management multidisciplinar, axat pe reducerea riscului cardiovascular și metabolic.

Rezultatele științifice principale

Studiul realizat a evidențiat o serie de rezultate științifice esențiale în domeniul artritei psoriazice, contribuind la o mai bună înțelegere a mecanismelor patogenetice, a impactului bolii asupra pacienților și a importanței tehnicilor imagistice în diagnostic și monitorizare. Prin utilizarea ecografiei Power-Doppler și a tehnologiei Superb Microvascular Imaging, s-a demonstrat o corelație strânsă între severitatea inflamației sinoviale, enteziale și markerii inflamației sistemice, subliniind valoarea acestor metode în detectarea timpurie a modificărilor patologice.

O altă constatare semnificativă a fost identificarea unei relații directe între numărul de comorbidități, cum ar fi hipertensiunea arterială, obezitatea, și severitatea artritei psoriazice, ceea ce evidențiază necesitatea unei abordări multidisciplinare a pacienților. Diferențele dintre pacienții cu artrită periferică izolată și cei cu afectare axială au fost analizate detaliat, demonstrând că prezența afectării axiale se asociază cu o severitate mai mare a bolii, afectare funcțională mai importantă și o calitate a vieții diminuată.

Cercetarea a consolidat ipoteza interacțiunii dintre inflamația sinovială și entezială, demonstrând corelații semnificative între prezența entezitei și severitatea sinovitei. De asemenea, impactul artritei psoriazice asupra calității vieții a fost analizat prin aplicarea unui instrument specific de evaluare, evidențiindu-se consecințe importante asupra stării fizice și psihosociale a pacienților, ceea ce justifică necesitatea unei abordări terapeutice personalizate.

Un alt rezultat relevant al studiului a fost demonstrarea utilității ultrasonografiei în identificarea inflamației subclinice, care poate fi prezentă chiar și în absența manifestărilor clinice evidente. Această descoperire are implicații importante în strategiile de monitorizare și tratament precoce. În ceea ce privește markerii inflamatori, s-a observat că pacienții cu sindesmofite generalizate au prezentat valori semnificativ mai mari ale VSH, sugerând un posibil efect cumulativ al inflamației cronice asupra afectării structurale.

Analiza detaliată a articulațiilor prin ecografie a inclus examinarea vascularizației sinoviale în peste 950 de articulații și 3600 de enteze, confirmând prezența vascularizației atât în articulațiile cu sinovită, cât și în cele cu proliferare sinovială. Aceste rezultate subliniază importanța tehnicilor Doppler în evaluarea bolii și în optimizarea strategiilor de tratament. Prin aceste descoperiri, studiul contribuie la îmbunătățirea diagnosticului, a prognosticului și a managementului terapeutic al pacienților cu artrită psoriazică, sprijinind implementarea unor abordări personalizate și multidisciplinare.

Cuvinte-cheie: artrita psoriazică, psoriazis cutanat, comorbidități metabolice, sindrom metabolic, boală cardiovasculară, obezitate, diabet zaharat, inflamație sistemică, markerii inflamatori, ecografie musculo-scheletală.

Rezumatul tezei. Lucrarea este expusă pe 136 de pagini cu text electronic, 136 de pagini cu text de bază și se compartimentează în: introducere, 4 capitole de cercetări proprii, concluzii și recomandări practice; bibliografia citează 140 de surse literare. Teza este ilustrată cu 31 de tabele, 24 de figuri și 8 anexe. Studiul a primit avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării (Nr.82 din 19. 06. 2018) al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Subiecții încadrați în cercetare au semnat acordul informat de participare în studiu.

Introducerea oferă o prezentare generală a problematicii artritei psoriazice și a comorbidităților asociate, subliniind impactul acestora asupra pacienților și importanța unei abordări multidisciplinare. Sunt evidențiate raționamentul științific al studiului, obiectivele principale și relevanța sa în contextul actual al cercetărilor medicale. De asemenea, introducerea pune accent pe necesitatea unor strategii terapeutice personalizate pentru pacienții cu această afecțiune.

Capitolul 1, Actualități în artrita psoriazică și comorbidități, prezintă o sinteză a literaturii de specialitate referitoare la artrita psoriazică, incluzând definiția, mecanismele patogenetice și evoluția bolii. Se analizează aspectele imunologice, genetice și inflamatorii, care contribuie la dezvoltarea afecțiunii, cu accent pe rolul citokinelor proinflamatorii și al stresului oxidativ. Totodată, este detaliată asocierea dintre artrita psoriazică și diverse comorbidități, precum bolile cardiovasculare, sindromul metabolic, afecțiunile gastrointestinale și bolile autoimune.

În capitolul 2, Material și metode, este descrisă metodologia utilizată în cercetare, incluzând criteriile de selecție a pacienților, parametrii clinici și paraclinici analizați, precum și instrumentele de evaluare a calității vieții. Se explică designul studiului, metodele statistice, folosite pentru interpretarea rezultatelor și criteriile de validitate ale datelor colectate. Această secțiune este esențială pentru înțelegerea rigurozității științifice a analizei efectuate.

Capitolul 3, Caracteristicile clinico-paraclinice ale pacienților cu artrită psoriazică, oferă o descriere detaliată a caracteristicilor demografice și clinice ale pacienților incluși în studiu. Sunt analizate frecvența și severitatea simptomelor articulare și cutanate, parametrii de laborator, relevanți pentru inflamație, precum și rezultatele investigațiilor imagistice. De asemenea, sunt prezentate date referitoare la prezența și distribuția comorbidităților asociate, evidențiind modul în care acestea influențează evoluția bolii.

Corelații între artrita psoriazică și comorbidități investigează interacțiunile dintre artrita psoriazică și diferitele comorbidități identificate. Se analizează relația dintre procesele inflamatorii

sistemice și riscul cardiovascular, tulburările metabolice (diabet, dislipidemie, obezitate) și afecțiunile autoimune asociate. De asemenea, se explorează posibilele mecanisme biologice, prin care artrita psoriazică poate agrava aceste condiții, evidențiind implicațiile terapeutice și prognostice.

Aspectele de calitate a vieții la pacienții cu artrită psoriazică sunt descrise în **capitolul 3**, care analizează impactul artritei psoriazice și al comorbidităților asupra calității vieții pacienților. Sunt utilizate instrumente validate pentru măsurarea funcționalității, a durerii, a impactului psihologic și social al bolii. Se discută diferențele în percepția pacienților asupra calității vieții în funcție de severitatea simptomelor, tipul de tratament și prezența comorbidităților. Această secțiune oferă o perspectivă holistică asupra modului în care artrita psoriazică afectează viața pacienților, dincolo de manifestările clinice.

Capitolul 4, Strategii terapeutice și implicații clinice (sinteza rezultatelor obținute), prezintă **abordările descriptive și de discuții** în managementul artritei psoriazice și al comorbidităților asociate. Se analizează eficiența terapiilor biologice, a medicamentelor antiinflamatoare și a strategiilor nonfarmacologice, precum modificarea stilului de viață și intervențiile nutriționale. De asemenea, sunt evidențiate provocările tratamentului în prezența comorbidităților și necesitatea unei abordări personalizate pentru fiecare pacient. Se discută, de asemenea, perspectivele viitoare în domeniul terapiilor țintite și al medicinei personalizate.

Concluzii și recomandări sintetizează principalele rezultate ale cercetării, evidențiind contribuția studiului la înțelegerea artritei psoriazice și a comorbidităților asociate. Sunt formulate concluzii bazate pe datele obținute și sunt propuse recomandări pentru îmbunătățirea diagnosticării și a tratamentului pacienților. Totodată, se sugerează direcții de cercetare viitoare, care ar putea contribui la optimizarea strategiilor de management al bolii.

1. ACTUALITĂȚI ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ ȘI COMORBIDITĂȚI

1.1. Etiologia artritei psoriazice și a comorbidităților

Artrita psoriazică (APs) este o boală inflamatorie cronică, musculo-scheletică și cutanată, afectând aproximativ 20-30% dintre pacienții cu psoriazis [67]. Pe lângă manifestările musculo-scheletice și cutanate, pacienții cu APs prezintă o prevalență mai mare a comorbidităților comparativ cu populația generală. Mai mult de jumătate dintre pacienții cu APs au cel puțin o comorbiditate, iar până la 40% dintre aceștia au mai mult de trei comorbidități [52, 63].

APs are o asociere deosebit de intensă cu bolile metabolice și, în consecință, cu cele cardiovasculare (CV) [84]. Există o prevalență mai mare a bolilor metabolice, cum ar fi hipertensiunea arterială, dislipidemia, diabetul zaharat și obezitatea, în comparație cu pacienții cu psoriazis fără APs și cu populația generală. APs este asociată cu un risc crescut de 55% de a dezvolta boli cardiovasculare, cum ar fi bolile cardiace ischemice, bolile cerebrovasculare și insuficiența cardiacă congestivă [51]. Atât povara inflamatorie crescută, cât și incidența și prevalența factorilor de risc tradiționali CV, cum ar fi hipertensiunea arterială, intoleranța la glucoză, dislipidemia și obezitatea în boala psoriazică, par să joace un rol important în riscul cardiovascular în APs [55, 61]. Bolile cardiovasculare reprezintă o sursă majoră de morbiditate și o cauză principală de mortalitate în APs. Prin urmare, abordarea acestor comorbidități poate îmbunătăți calitatea vieții și starea funcțională și poate reduce costurile asistenței medicale, precum și mortalitatea în APs [64, 71].

Etiopatogenia artritei psoriazice nu este pe deplin cunoscută. Leziunile psoriazisului cutanat sunt condiționate de keratinizarea anormală, acantoza și inflamația epidermului. În afara leziunilor epidermice, în psoriazis, sunt afectate unghiile și articulațiile [78, 115]. Interdependența dintre afectarea tegumentară psoriazică și inflamația articulară este una dintre verigile principale în evoluția artritei psoriazice.

Majoritatea specialiștilor sunt de acord că artrita psoriazică și psoriazisul cutanat au un determinism genetic [111, 114]. Aproximativ o treime dintre persoanele cu psoriazis tegumentar și/sau artrită psoriazică raportează că cel puțin un membru al familiei suferă de această boală. Totuși nu este clar dacă factorii genetici acționează independent în determinarea bolii sau dacă există și alți factori de mediu, care contribuie la declanșarea bolii. Conform datelor din literatura de specialitate, în etiologia artritei psoriazice, sunt implicați următorii factori [84, 117]:

Genetici: Există o predispoziție genetică semnificativă, evidențiată de frecvența crescută a bolii în rândul membrilor familiei.

Imunologici: Inflamația articulară și cutanată este mediată de un răspuns imun anormal, implicând limfocitele T și alte celule inflamatorii.

Factori de mediu: Factori externi, cum ar fi infecțiile, stresul și traumele, pot declanșa sau agrava boala.

Asocierea complexă dintre APs, comorbiditățile metabolice și cardiovasculare subliniază importanța unei abordări integrate în managementul pacienților cu APs [89]. Monitorizarea și tratarea comorbidităților este esențială pentru a îmbunătăți rezultatele pe termen lung și pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea asociate. Studiile viitoare ar trebui să se concentreze pe elucidarea mecanismelor etiopatogenetice și pe dezvoltarea de strategii terapeutice personalizate, pentru a aborda atât manifestările musculo-scheletice și cutanate, cât și comorbiditățile asociate.

Conform datelor din literatura de specialitate, în etiologia artritei psoriazice, sunt implicați:

1.1.1. Factorii infecțioși

Infecții intestinale – aceste infecții pot induce sau agrava psoriazisul cutanat și artrita psoriazică, sugerând un rol etiologic – virale: Enterovirusurile și bacteriene: *Yersinia*, *Salmonella* și altele [18, 51].

Faringoamigdalita streptococică, cauzată de streptococul de grup A, este direct legată de exacerbările artritei psoriazice și ale psoriazisului cutanat [51, 68]. Psoriazisul gutat este, cel mai frecvent, asociat cu faringoamigdalita streptococică. Sunt identificate trei proteine ale *Streptococcus pyogenes* (14, 60, 70 kDa) ca antigeni imunodominanți în etiologia psoriazisului gutat. Pacienții cu psoriazis gutat dezvoltă plăci psoriazice după 1 an sau mai mult. Artrita psoriazică apare frecvent, cu o rată de 25-30% [52]. Aceiași antigeni, care declanșează faringoamigdalita streptococică, sunt responsabili de aceste modificări. La peste 50% din pacienții cu artrită psoriazică, s-a observat un titru ASLO crescut, sugerând implicarea altor antigeni streptococici decât streptolizina O. Antigenii streptococici pot menține autoagresiunea chiar și în absența infecției acute. *Streptococcus pyogenes* este izolat în 50% din exsudatele faringiene ale pacienților cu artrită psoriazică și psoriazis cutanat [54]. Proteinele *Streptococcus pyogenes* pot fi antigeni imunodominanți în psoriazis, declanșând răspunsul inflamator.

Alți patogeni: *Candida albicans*, *Malaezia furfur*, *Stafilococul aurii*, *Borellia burgdorferi* – unii cercetători sugerează un rol etiologic al acestor patogeni, ipoteză neacceptată unanim [54].

Infecția HIV, asociată cu psoriazisul și artrita psoriazică, se atestă prin amplificarea prevalenței artritei psoriazice în zonele endemice pentru HIV. Prevalența psoriazisului la pacienții infectați cu HIV este similară cu cea din populația generală. Pacienții HIV-pozitivi prezintă frecvent psoriazis eritrodermic și pot experimenta agravarea leziunilor cutanate după infectarea cu HIV [74].

Factorii infecțioși joacă un rol important în declanșarea și exacerbarea psoriazisului cutanat și a artritei psoriazice. Infecțiile bacteriene și virale, în special faringoamigdalita streptococică, sunt direct implicate în aceste procese. Alte infecții, cum ar fi cele cauzate de *Candida albicans*,

Malaezia furfur, *Stafilococul auriu* și *Borellia burgdorferi*, sunt considerate potențiali factori etiologici, dar faptul rămâne controversat [54]. Asocierea psoriazisului cu infecția HIV necesită atenție specială, datorită posibilității de agravare a bolii. Aceste observații subliniază importanța monitorizării și gestionării factorilor infecțioși la pacienții cu psoriazis și artrită psoriazică.

1.1.2. Factorii genetici

Aproximativ 40 % din pacienții cu psoriazis sau artrită psoriazică au, în anamneza eredocolaterală, aceste afecțiuni la rudele de gradul I [88].

Studierea gemenilor indică o concordanță frecventă între gemenii monoziagoți (35-70%), comparativ cu cei dizigoți (12-20%) [112].

HLA – B17, - CW6, -DR4 și DR7 se întâlnesc mai frecvent la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, în comparație cu populația generală. Varianta HLA-Cw*0602 este asociată cu debutul precoce al psoriazisului [74,86], dar mecanismul exact de asociere între HLA și artrita psoriazică nu este bine definit [111, 114].

Artrita psoriazică este asociată cu frecvența mărită a depistării HLA-B7 și HLA-B27 și frecvența mică a evidențierii HLA-DR7 și HLA-Cw7 [111].

HLA-B27 în prezența HLA-DR7, HLA-DQ3 în absența HLA-B39 determină progresarea bolii, pe când HLA-B22 prezintă un factor protector [111].

Locusul accesoriu, ce demonstrează asocierea cu artrita psoriazică, include gena MICA (class I MHC chain-related) și polimorfismul microsatelitic al factorului necrozei tumorale α (TNF α) [105, 137]

În psoriazis, în cadrul screeningului genomului întreg, au fost evidențiate conjugări cu locusurile pe 17g, 4g, și 6p cu expresia înaltă de conjugare pe 6p [112, 135].

1.1.3. Traumatismul

Unele studii prezintă date despre apariția artritei psoriazice și a acroosteolizei după o traumă fizică la pacienții cu psoriazis tegumentar [109].

1.1.4. Rolul afectărilor vasculare

Patologia vasculară este similară atât la nivelul pielii cât și al sinoviei, fiind caracterizată prin angiogeneză cu vase sinuzale anormale. Activarea factorilor de angiogeneză parțial se datorează acțiunii TNF α , incluzând și factorul de creștere vasculară endotelială (VEGF), factorul de transformare- β (TGF β), factorul de creștere trombocitară și angiopoietinei, care contribuie la acest fenomen [46,127].

Neovascularizarea este o componentă importantă a caracterului inflamator și eroziv al bolii [107].

1.1.5. Dereglările metabolice

Bolnavii cu artrită psoriazică și psoriazis prezintă două modificări importante biochimice, implicate în patogeneza bolii: scăderea dihidroepiandrosteronului (DHEA) și creșterea activității 17-beta-dihidroxisteroiddehidrogenazei, care are ca urmare o exacerbare a ciclului pentozic cu formarea excesivă de NADPH [46,126]. Aceasta duce la o sinteză în exces de precursori ai acizilor nucleici, ce se exprimă, clinic, prin tendința de proliferări la nivelul tegumentului, al cartilajului articular și al membranei sinoviale. Se presupune că psoriazisul ar fi o boală generală a țesutului conjunctiv, cu manifestări predominant cutanate și articulare [132].

1.1.6. Alți factori

Leziunile cutanate psoriaziforme pot fi observate la pacienții cu artrite reactive și cu boli inflamatorii intestinale [130].

Clima rece și uscată este un factor care poate agrava simptomele specifice ale bolii, în special ale artritei psoriazice și viceversa; clima caldă, umedă și razele solare (razele ultraviolete) pot ameliora simptomele bolii [10].

Stresul și anxietatea pot cauza apariția psoriazisului și pot agrava leziunile articulare și cutanate deja existente [29].

Anumite medicamente, precum antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS), β -blocanții și sărurile de litiu, pot agrava simptomele psoriazisului [36,46].

Toți acești factori influențează statusul imun, prin intermediul căruia se amplifică mecanismele patogenetice ale artritei psoriazice. Astfel, influența genetică și a mediului ambiant se consideră importantă în declanșarea maladiei, iar ulterior, factorii imunologici influențează evoluția bolii.

Acumularea unor factori etiologici noi și complecși, pe lângă cei cunoscuți, considerați că ar sta la baza apariției și persistenței bolii, implică, de fapt, o multitudine de modificări biochimice și imunologice, tisulare și umorale, a căror sistematizare adecvată constituie o reală necesitate pentru cunoașterea mecanismelor patogenetice, implicate în dezvoltarea artritei psoriazice. În cele ce urmează, vom prezenta o încercare de sistematizare patogenetică a acestei boli.

1.2. Boli metabolice în APs

1.2.1. Epidemiologia bolilor metabolice în APs

Sindromul metabolic (MetS) și componentele sale au frecvență semnificativ crescută în APs în comparație cu populația generală [53]. În timp ce definiția MetS variază în diferite studii, definiția cea mai utilizată și validată este cea de la US National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) și American Heart Association (AHA) [60]. În conformitate cu NHLBI/AHA (criterii revizuite, 2005), MetS este definit ca ≥ 3 din următoarele cinci condiții: (1) glucoză a jeun ≥ 100

mg/dL sau administrarea de terapie medicamentoasă pentru hiperglicemie; (2) tensiunea arterială $\geq 130/85$ mmHg sau care beneficiază de terapie medicamentoasă pentru hipertensiune arterială (HTA); 3. trigliceride ≥ 150 mg/dL sau care primesc terapie medicamentoasă pentru hipertrigliceridemie; (4) colesterol lipoproteine cu densitate mare (HDL-C) < 40 mg/dL la bărbați sau < 50 mg/dL la femei sau care primesc terapie medicamentoasă pentru reducerea HDL-C ; și (5) pentru europeizi, circumferința taliei ≥ 40 inci (≥ 102 cm) la bărbați sau ≥ 35 inci (≥ 88 cm) la femei [34, 128]. Interesant că incidența raportată a MetS și a componentelor sale este mai mare în APs în comparație cu incidența lor în psoriazis și, în special, mai mică în artrita reumatoidă (AR) decât în psoriazis [65, 98].

1.2.2. Diabetul zaharat

Pacienții cu APs au o prevalență ridicată a rezistenței la insulină (~16%) și diabet zaharat de tip II (6-20%). La pacienții cu APs, prevalența globală a DZ de tip 2 este mai mare decât cea la populația generală: 10,5% în SUA [50, 82, 123], 10% în Canada [49], 8,3% în India [75], și 10,9% în China [123]. Aproape toate studiile demonstrează că prevalența DZ de tip 2 la pacienții cu APs este mai mare în comparație cu populația generală sau cu persoanele sănătoase, cu excepția unui mic studiu în Marea Britanie, care a constatat că prevalența diabetului și a hiperlipidemiei nu au fost semnificativ crescute în psoriazis, APs și spondiloartrită axială (axSpA) [93]. Prevalența raportată variază în funcție de cohortă și de regiunea geografică. Prevalența mai mare în America de Nord (11-20%) în comparație cu alte regiuni geografice ar putea fi legate de un stil de viață nesănătos și de creșterea obezității la populația generală [82].

În timp ce majoritatea studiilor pentru studierea diabetului zaharat în APs au fost transversale, un număr mic de studii au examinat, de asemenea, riscul de diabet zaharat în rândul pacienților cu APs fără diabet zaharat la momentul inițial și a constatat un risc crescut cu rata de risc (HR) în jur de 1,4-1,5 [104, 140]. În plus, riscul de DZ de tip 2 pare să fie mai mare la femei și la cele cu APs mai activă (HR 1,53 cu număr mare de articulații implicate și HR 1,21 cu rată crescută a vitezei de sedimentare a eritrocitelor (VSH)) [6,21]. Prin urmare, un risc mai mare de DZ de tip 2 în APs ar putea fi parțial explicat prin obezitate crescută, stil de viață nesănătos și, eventual, prin rezistența la insulină, legate de inflamație cronică în APs [23, 65].

În mod similar, riscul ulterior de DZ de tip 2 a fost mai mare la pacienții cu APs [rata cotelor (RȘ) 2,18, interval de încredere de 95% (ÎÎ) 1,36-3,50] comparativ doar cu psoriazisul (RȘ 1,76, ÎÎ 95% 1,59-1,96) într-o metaanaliză din 2013 [24]. De fapt, riscul general de APs a fost mai mare decât cel pentru pacienții cu psoriazis sever (RȘ 2,10, 1,73-2,55) [74]. Într-un studiu al Consorțiului Cercetătorilor în Reumatologie din America de Nord (CORRONA), prevalența DZ de tip 2 a fost, de asemenea, mai mare în APs comparativ cu RA (15% față de 11%; sau 1,56, ÎÎ 95% 1,07-2,28) [85, 90]. Într-un studiu din baza de date THIN din Marea Britanie, incidența DZ

de tip 2 a fost, de asemenea, mai mare în APs comparativ cu controalele (RŞ 1,45, (Î 5% 1,35-1,56) decât în AR comparativ cu controalele (RŞ 1,16, Î 95% 1,12-1,21).

1.2.3. Hipertensiunea arterială

HTA este un alt factor de risc CV modificabil, care s-a dovedit a avea o prevalență mai mare la pacienții cu psoriazis și APs comparativ cu populația generală. Datele dintr-o mare cohortă PSO din Orientul Mijlociu au arătat, în mod similar, o prevalență crescută a hiperlipidemiei (RŞ 1,54; Î 95% 1,43-1,67), HTA (RŞ 1,51 Î 95%, 1,40-1,6), DZ de tip 2 (RŞ 1,48, Î 95% 1,36-1,61) și a obezității (RŞ 1,71, Î 95% 1,58-1,84). [86, 98] În plus, prevalența HTA a fost mai mare în APs în comparație cu psoriazisul (29% față de 18%, RŞ 1,7, Î 95% 1,25-2,50) într-un studiu cu un singur centru din Spania [95]. Un studiu de cohortă de la Universitatea din Toronto a arătat, de asemenea, o prevalență mai mare a HTA în APs, după ajustarea pentru mai mulți factori demografici, factori legați de psoriazis, medicamente și comorbidități, comparativ cu pacienții doar cu psoriazis (RŞ 2,17, Î 95% 1,22-3,83) [119]. Într-o metaanaliză realizată de Duan et al. [108], șansele de HTA au fost mai mari decât la populația generală doar în psoriazisul sever (RŞ 1,13, Î 95% 1,03-1,25), și nu în psoriazisul ușor (RŞ 1,09, Î 95% 0,98-1,22). Prin urmare, este probabilă o asociere cu inflamația sistemică sporită; și APs ar fi considerată o consecință severă a spectrului bolii psoriazice în general. În mod similar, atât prevalența (19,9% față de 18,6%), cât și incidența HTA (79,8 față de 74,0 la 1000 pacient- ani) au fost mai mari în APs comparativ cu AR într-un studiu din bazele de date ale MarketScan privind cererile de despăgubire [96, 128]. De asemenea, incidența HTA a fost mai mare în APs comparativ cu controalele (RŞ 1,37, Î 95% 1,30-1,44) decât în rândul pacienților cu AR comparativ cu controalele (RŞ 1,16, Î 95% 1,13-1,19) [99, 102].

1.2.4. Dislipidemia

Dislipidemiile sunt tulburări ale metabolismului lipoproteinelor, care cuprind o concentrație serică crescută a colesterolului total, lipoproteine cu densitate scăzută (LDL), trigliceride și lipoproteine cu densitate mare [86]. Există o prevalență și incidență mai mare a dislipidemiei în boala psoriazică în comparație cu populația generală [100, 131]. Un studiu transversal a arătat o prevalență mai mică a dislipidemiei în psoriazis și APs comparativ cu populația noninflamatorie de control (13,5 față de 28 față de 33% respectiv), deși alți factori de risc CV, cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și obezitatea au fost semnificativ mai mari [87]. Studiul nivelurilor lipidice ar putea fi o provocare, în special în studiile transversale, deoarece inflamația ar putea reduce nivelurile serice de LDL, așa este descris în AR [90]. Este raportată o asociere inversă a nivelului total de colesterol și LDL cu BCV (cunoscută sub numele de paradoxul lipidic), sugerând că interpretarea hipercolesterolemiei ca factor de risc pentru BCV nu se poate aplica în boli inflamatorii, cum ar fi AR [65]. Cu toate acestea, pacienții cu boală psoriazică au caracteristici suplimentare de tulburări metabolice, cum ar fi concentrații serice scăzute de HDL- C, trigliceride

mari, rezistență la insulină și obezitate [65]. În plus, la pacienții cu APs, dislipidemia a fost asociată cu markeri de inflamație [proteină C reactivă de înaltă sensibilitate (CRP), număr crescut de trombocite], sugerând o relație potențială cu un nivel mai ridicat de inflamație [59]. Această relație este importantă, deoarece există o asociere a nivelurilor crescute de colesterol total și nivelurile de trigliceride cu ateroscleroza subclinică în APs [60].

Studiile arată, de asemenea, că dislipidemia este semnificativ mai răspândită în APs, comparativ cu psoriazis [60]; și pacienții cu APs au profiluri lipidice aterogene mai grave decât pacienții cu psoriazis [61]. Într-un studiu cu un singur centru din Spania, dislipidemia a fost mai frecventă în APs decât în psoriazis (28% față de 13,5%, $Î\hat{I}$ 2,5 95% 1,7-3,3) [109]. Un alt studiu de la un centru de îngrijire terțiară din Taiwan a constatat cote mai mari de hiperlipidemie la pacienții cu APs comparativ cu psoriazisul ($R\hat{S}$ 15,94, $Î\hat{I}$ 95% 1,64-154,80) [60]. Prevalența hiperlipidemiei și hipertrigliceridemiei a fost, de asemenea, mai mare decât cea din AR în două studii separate (9,9% față de 11,6% și, respectiv, 38% față de 28%, $R\hat{S}$ 1,51) [60, 108]. Două studii separate au arătat că incidența hiperlipidemiei a fost mai mare în APs comparativ cu AR, deși nu s-a făcut o comparație directă [55, 60]. Un studiu din baza de date a marketScan a arătat o incidență mai mare a hiperlipidemiei în APs comparativ cu controalele ($R\hat{S}$ 1,10, $Î\hat{I}$ 95% 1,04-1,17), dar nu și în AR comparativ cu controalele ($R\hat{S}$ 0,86, $Î\hat{I}$ 95% 0,82-0,89) [59]. În mod similar, Jafri et al. [60], într-un studiu din baza de date THIN din Marea Britanie, a arătat că incidența comparativă a hiperlipidemiei în APs a fost mai mare decât cea în AR ($R\hat{S}$ 1,36, $Î\hat{I}$ 95% 1,28–1,46 față de 1,09, $Î\hat{I}$ 95% 1,05-1,12).

1.2.5. Obezitate

Prevalența globală a obezității [indicele de masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m²] la adulții din SUA a fost de 40% în 2015-2016 [92]. Cele mai multe studii au raportat o prevalență mai mare a obezității la pacienții cu boală psoriazică în comparație cu populația generală [85]. Într-o cohortă de APs, bazată pe populația din Olmsted County, Minnesota, IMC-ul mediu a fost de 30,5 kg/m², iar 44% dintre pacienți au fost obezi [13]. În timp ce un studiu de cohortă din Marea Britanie (General Practice Research Database) a arătat un risc mai mare de obezitate la pacienții cu PSO cu debut recent în timpul primului examen clinic ($R\hat{S}$ 1.18, 95% $Î\hat{I}$ 1.14-1.23), nu am găsit niciun studiu cu privire la incidența obezității în APs [13, 20].

Cele mai multe studii arată o prevalență mai mare a obezității în APs, comparativ cu psoriazisul sau cu alte boli inflamatorii. O revizuire sistematică a 201831 pacienți cu psoriazis au arătat o prevalență mai mare a obezității la pacienții cu psoriazis, comparativ cu controalele ($R\hat{S}$ = 1,66, 95% $Î\hat{I}$ 1.46-1.89); în același timp, se atestă că prevalența a fost mai mare odată cu intensificarea severității psoriazisului ($R\hat{S}$ de 1,46 pentru psoriazis ușor față de 2,23 pentru psoriazis sever) [19]. Prevalența obezității a fost mai mare la pacienții cu APs comparativ cu

pacienții doar cu psoriazis (22,68 față de 16,75%) într-un studiu de cohortă mare din baza de date THIN din Marea Britanie [9]. Cu toate acestea, un studiu de cohortă din Toronto, a arătat cote similare de obezitate în psoriazis și APs [13]. Un alt studiu transversal a arătat că obezitatea a fost mai răspândită în psoriazis comparativ cu APs (36,5 față de 27,6%, RȘ 1,5, Î 95% 1,1–2,1) [13]. În comparație cu alte boli inflamatorii cronice comune, prevalența obezității în APs este mai mare [13, 39]. Comparativ cu AR și axSpA, prevalența HTA și obezitatea au fost mai mari în APs; prevalența hiperlipidemiei a fost similară în rândul grupurilor. În plus, cum era de așteptat, prezența hiperlipidemiei și a hipertensiunii arteriale a crescut odată cu mărirea vârstei. În schimb, prezența obezității nu diferă semnificativ în funcție de vârstă [52]. Prevalența obezității la momentul inițial a fost mai mare în APs comparativ cu AR (22,68 față de 17,60%) într-un studiu de cohortă din Marea Britanie [60]. În mod similar, într-un studiu realizat de Radner et al. [97], prevalența obezității în APs a fost mai mare comparativ cu AR sau psoriazis (6,0% față de 4,4% față de 3,8%) și incidența obezității a avut o tendință similară (32,9 față de 24,4 față de 26,4 la 1000 pacient-ani). Un alt studiu transversal din registrul CORRONA a demonstrat o prevalență mai mare a obezității în APs comparativ cu AR (45% față de 39%), deși diferența nu a fost semnificativă statistic (RȘ 1,19, Î 95% 0, 90-1, 57). [101, 32]

1.2.6. Sindromul metabolic

MetS este definit de prezența obezității centrale, HTA, a rezistenței la insulină și a dislipidemiei [7]. Aproximativ 24-58% dintre pacienții cu APs au MetS, frecvența căruia este mai mare decât cea raportată în populația generală [15]. În unele cohorte, care utilizează definiția validată NHLBI/AHA a MetS, prevalența MetS în APs este de până la 59% [34]. Șansele de a avea MetS în APs, în comparație cu populația generală, au fost de 2,68 (Î 95% 1,60-4,50) într-un studiu ambulatoriu, bazat pe clinică din China [14]. Prevalența MetS și a componentelor sale este, de asemenea, de obicei, mai mare în APs comparativ cu psoriazisul: HTA (37% față de 20%), hiperlipidemie (21% față de 15%), diabet (12% față de 7%) și obezitate (30 față de 27%) [10, 35]. În plus, există o proporție mai mare de pacienți cu APs cu MetS comparativ cu AR și alte spondiloartrite (SpA) [43]. Prevalența MetS a fost mai mare în APs comparativ cu AR sau spondilita anchilozantă (SA) (RȘ 2,44, Î 95% 1,48-4,01) într-un studiu ambulatoriu al clinicii de artrită. Șansele au fost mai mari pentru toate componentele MetS, inclusiv obezitatea centrală, scăderea glicemiei a jeun, hipertrigliceridemie și scăderea nivelului HDL- C [52].

1.3. Mecanismele afectărilor tisular-specifice

Mecanismele afectărilor tisular-specifice ale artritei psoriazice cuprind procesele inflamatorii complexe. Acestea intervin în eliminarea moleculelor proteice uzate din celulele lezate de factorii externi, a anumitor antigeni tisulari, ajunși în circulația sangvină, procese ce au

loc în condiții de agresiune virală, microbiană, fizico-chimică sau traumatică și poartă caracter de maladie autoimună. În opinia unor autori [132], în artrita psoriazică, acest nivel este reprezentat de remanierele patologice ale țesutului conjunctiv și osos, cu formare de fibrinoid, hialină și amiloid la nivelul cartilajilor, al sinovialei și al țesutului osos. Clinic, se constată dureri, tumefacții și redoare articulară cu proliferarea sinovialei și, în final, cu distrugerii articulare. În artrita psoriazică, ca boală cu statut autoimun, se remarcă următoarele etape:

- formarea complexelor imune (antigen/anticorp) prin exces de antigen;
- fixarea complementului pe complexe imune;
- lezarea trombocitelor cu eliberare de amine biogene vasoactive (calicreină, bradikinină, bradikininogen etc.);
- creșterea permeabilității vasculare prin alți factori eliberați de leucocite;
- localizarea complexelor imune pe pereții vasculari; eliberarea de factori chemotactici (opsonine, care aduc în focar mai multe imunoglobuline);
- infiltrarea țesuturilor cu polimorfonucleare și cu macrofage;
- ingestia complexelor imune de către neutrofile cu eliberarea enzimelor lizozomale;
- creșterea ratei de distrugerii tisulare (proteoliză, osteoliză) și a cantității de antigen.

Toate aceste modificări patologice se pot urmări prin dozarea autoanticorpilor care, în artrita psoriazică, sunt diverși, dar nespecfici, a proteinei C-reactive, a imunoglobulinelor plasmatiche etc.

1.4. Interrelația dintre mecanismele patogenetice ale artritei psoriazice

Repartizarea pe niveluri de patogenitate a proceselor ce au loc în evoluția reacțiilor autoimune în artrita psoriazică permite a trage concluzii utile, pentru a cunoaște cauzele dezvoltării diverselor forme clinice ale acestei boli. Aceste niveluri patogenetice sunt într-o continuă interacțiune și uneori este greu a fi separate. Înțelegerea lor ar fi posibilă în urma unui studiu analitic, ce ar pătrunde în fenomenele biologice și chimice ce au loc în articulația afectată în psoriazis. Din acest punct de vedere, vom încerca să urmărim legăturile existente între aceste mecanisme patogenetice.

Ce înseamnă determinismul probabilistic al nivelului genetic? Un organism cu un anumit antigen de histocompatibilitate poate face un anumit grup de boli și numai pe acestea. Pe de altă parte, acest determinism nu este obligatoriu. Nu toți oamenii purtători de HLA B-27 fac spondiloartrita anchilozantă sau psoriazică. Numai o parte din ei fac aceste boli și numai în anumite condiții interne (un sistem imunitar prea puțin sau prea puternic exprimat) sau externe (infecții microbiene, virale, traumatism, influența factorilor chimici sau fizici) [54, 132]. Sistemul genetic îl influențează pe cel histobiochimic pe calea unui determinism structural. Spre exemplu, enzimele sistemului antioxidant sunt codificate diferit în diverse organe, sau acțiunea lor antioxidantă poate

fi mai complet sau mai incomplet exprimată. În același timp, una și aceeași reacție chimică are diverse feluri de a se realiza (timpul reacției, cantitatea și calitatea reactanților etc.). Privite separat, dereglările ce se produc la nivelul histobiochimic, care induc procesele inflamatorii locale, pot preceda instalarea bolii cu ani de zile [8]. Posibil, din această cauză, faza de debut a artritei psoriazice este, uneori, greu de încadrat nosologic, având o evoluție ce poate regresa în remisiuni rapide spontan. O posibilă prevenire eficientă a artritei psoriazice ar trebui să aibă în vedere acest aspect, care poate permite evitarea formelor avansate de boală. Când modificările organice sunt importante (distrugerii articulare și remanieri osoase cu anchiloze consecutive), diagnosticul este ușor de stabilit, dar terapia devine greu de aplicat, periculoasă și costisitoare.

Sistemul genetic este și el influențat de ceilalți factori. În artrita psoriazică, SPAO este depășit, ceea ce duce la acumularea intracelulară de peroxizi și RLDO, fapt ce favorizează agresiunea ADN-ului și a ARN-ului. În consecință, apare dereglarea sintezei proteice cu exces de antigen prin distrugerii celulare [112].

1.5. Teoria integrării verigilor patogenetice reparatorii în cadrul artritei psoriazice

Acumularea de analogi ai acidului arahidonic (eicosanoizi) rezultante din metabolizarea acidului arahidonic prin acțiunea fosfolipazei A2 asupra fosfolipidelor reprezintă primul cerc patogenetic cu feed-back pozitiv și are un rol important în menținerea inflamației în artrita psoriazică, posedând proprietatea de autoamplificare [114]. Cel de al doilea cerc patogenetic în artrita psoriazică cu feed-back pozitiv (histobiochimic) este reprezentat de acumularea intracelulară de RLDO [132]. Ca răspuns la aceste efecte patogenetice cu feed-back pozitiv, există două cercuri cu feed back negativ, care, în condiții fiziologice, au un rol benefic, echilibrând dereglările oxidative, dar care, în momentul declanșării artritei psoriazice, sunt inhibitate [112].

Primul efect reparator, la nivel celular, este realizat de acțiunea macrocortinului (lipomodulina), un polipeptid cu greutatea moleculară de 44000 daltoni. Macrocortinul este un hormon tisular, produs și depozitat în macrofage, fiind considerat un mesager secund. Funcția lui este de a inhiba fosfolipaza A2, ceea ce va conduce la reducerea producției de prostaglandine, leucotriene, tromboxani și lipoxine, precum și la reducerea altor peroxizi biologic activi ai inflamației [132].

Al doilea efect reparator e legat de primul și este constituit dintr-un sistem protectiv antioxidant format, la rândul lui, din enzimele antioxidante, dar și din glicoproteine (transferina, ceruloplasmina, lactoferina), din histone, haptoglobine, albumine, ascorbat, tocoferol, aminoacizi (metionină, cisteină), din ioni metalici (zinc, seleniu) etc. Toate aceste substanțe reduc agresiunea RLDO. În cazul artritei psoriazice, apare o autoagresiune prin exces de antigen. S-a demonstrat că,

în cadrul artritei psoriazice, acest exces de antigen se realizează prin creșterea cantității de eicosanoizi și RLDO intracelular [30].

Agresiunea imunologică, la rândul ei, are ca efect distrugerile tisulare și osoase (osteoliză cu proteoliză preponderent asupra țesutului conjunctiv), care se realizează tot prin acest mecanism biochimic [114]. Astfel, cercurile reparatorii, în condiții fiziologice active și eficiente, sunt depășite în artrita psoriazică și în psoriazis tegumentar, ceea ce produce și întreține simptomatologia inflamatorie prin autoamplificare [132].

În urma analizei mecanismelor patogenetice, implicate în dezvoltarea și menținerea artritei psoriazice, putem concluziona că modelul propus scoate în evidență dereglările produse în sistemele genetic, tisular-specific (imunologic) și histobiochimic. Evoluția lor se face de la stadiile incipiente nediferențiate, care sunt reversibile, până la stadiile avansate net diferențiate, dar greu reversibile, de boală deja bine organizată. Aceste mecanisme sunt strâns legate între ele și este imposibilă studierea unei singure verigi și a influenței ei asupra evoluției bolii, fără a le cerceta pe celelalte.

De menționat că, în decursul timpului, s-au confruntat două concepții polare despre artrita psoriazică și psoriazis: una esențială și alta nominală.

Concepția esențială prevedea că artrita psoriazică și psoriazisul tegumentar constituie entități specifice, care apar la o persoană anterior sănătoasă, au o cauză care, la moment, nu se cunoaște și se exprimă clinic într-o formă relativ constantă, asemănătoare la diferiți bolnavi. În cadrul acestui concept, medicul are două misiuni principale – diagnosticul și tratamentul bolii – ce derivă din întrebările: „ce are bolnavul?” și „cum trebuie tratat?” [74, 92].

Concepția nominală descrie artrita psoriazică nu ca o entitate, ci ca o consecință a interrelațiilor individuale biologice ale pacientului (o anumită structură genetică și particularitățile individuale de viață) cu agenții cauzali de mediu. Originea artritei psoriazice și deci caracteristica tabloului ei clinic au rădăcini în natura umanității, în istoria genetică și ecologică a fiecărui individ [109]. Conform acestui concept, medicul trebuie să stabilească un diagnostic și să trateze patologia. Dar, în contextul individualității bolnavului, el trebuie să răspundă la întrebările, fundamentale în esența lor, „de ce acest pacient (și nu altul) a făcut artrita psoriazică (și nu alta)?” și „ce tratament este corespunzător acestui bolnav, individualității sale specifice?”

Afectarea psoriazică tegumentară, de obicei, apare înaintea artritei la 80% din cazuri, iar în timp – cu 5-10 ani. La 10-15% din cazuri, semnele articulare și cele tegumentare apar concomitent și numai la 5-10% cazuri, simptomele articulare preced cele tegumentare [108]. Nu rareori, înaintea leziunilor tegumentare sau articulare specifice unei artrite psoriazice clasice, apar semnele unei spondiloartropatii nediferențiate [109]. Până în prezent, nu a fost identificat niciun marker specific clinic, imunohistochimic sau genetic, ce ar determina cu precizie la care pacient

psoriazisul cutanat va evolua cu artrită [5, 132]. Totuși unele semne clinice, asociate cu HLA specifice, reflectă corelația dintre severitatea psoriazisului și afecțiunea articulară, notată la mai mult de 80% dintre pacienți cu artrită psoriazică [111].

Complexul major de histocompatibilitate (CMH) este un sistem multigenic și polimorf, situat pe brațul scurt al cromozomului 6, cu rol fundamental în activarea și reglarea răspunsului imun [114]. Pe baza diferențelor structurale și funcționale, genele ce alcătuiesc CMH sunt împărțite în trei categorii. Două dintre acestea, clasa I și II, sunt gene (alele) ce codifică antigenii leucocitari umani (HLA), molecule situate pe suprafața celulară, care joacă un rol important în inițierea răspunsului imun prin prezentarea antigenilor limfocitelor T helper CD4 și ai limfocitelor T citotoxice CD8, care nu pot recunoaște antigenul, dacă acesta nu este asociat cu o moleculă HLA pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen [111].

Genele de clasa I sunt reprezentate de genele HLA clasice: HLA-A, HLA-B și HLA-C, care codifică molecule (antigeni) de clasa I, exprimate pe membrana tuturor celulelor nucleare. Prin interacțiunea directă cu receptorul antigen al celulei T și moleculele coreceptor (CD4 și CD8), moleculele HLA sunt o componentă importantă în activitatea limfocitelor T și, astfel, în reglarea și desfășurarea răspunsului imun [112].

Diverse studii au reușit să demonstreze că anumite afecțiuni autoimune, virale, bacteriene sau alergice sunt asociate cu anumite alele CMH. Această asociere a condus la noțiunea de „risc relativ”, sintagmă care semnifică probabilitatea ca persoana care prezintă o anumită alelă (sau constelație de alele) HLA să dezvolte o anumită afecțiune. Un risc relativ de gradul 1 semnifică faptul că alela HLA vizată este prezentă la individul afectat cu aceeași frecvență ca și la populația generală. Un risc relativ (substanțial) mai mare de 1 indică potențialul individului de a dezvolta o anumită afecțiune. De exemplu, o persoană care posedă alela HLA-B27 are o probabilitate de 90 de ori mai mare de a face o spondiloartrită anchilozantă, decât individul care nu posedă această alelă. Drept urmare, spondiloartrita anchilozantă este frecvent asociată cu HLA-B27 (90%), comparativ cu populația sănătoasă (8%), fapt confirmat prin mai multe studii [111]. Pentru artrita reumatoidă, determinantele HLA-DR4 și HLA-DR1 prezintă un indice apt să confirme diagnosticul, pe când, pentru psoriazisul vulgar, această determinantă este HLA-Cw6 [114].

Ideea asocierii artritei psoriazice cu antigenii HLA a survenit din constatările că, aproximativ în 40% cazuri, psoriazisul sau artrita psoriazică se întâlnește la rudele de gradul I. Însă interrelațiile dintre HLA nu sunt stabilite. Aceasta din cauză că alelele HLA de risc pentru o anumită boală se asociază cu dezechilibrul de linkaj prin adevărata mutație ce determină boala. Moleculele HLA, corespunzătoare unor anumite alele, acționează ca receptori pentru diferiți agenți patogeni cu rol trigger și posedă afinitate crescută pentru peptidele artritogene [112]. Anumite alele HLA influențează răspunsul imun față de diverși antigeni, inclusiv autoantigeni și au asemănări structurale cu moleculele

agenților patogeni, ceea ce conduce la reacții încrucișate. Haplotipurile HLA conservate în diferite populații prin conferirea unor avantaje de selecție, se asociază mai frecvent cu apariția artritei psoriazice sau a psoriazisului. Este posibil ca aceste haplotipuri să conserve anumite mutații, favorizând apariția artritei psoriazice sau a altor spondiloartrite seronegative, cum ar fi spondiloartrita anchilozantă [117].

Câteva locusuri genetice sunt implicate în predispoziția omului către psoriazis și artrită psoriazică, printr-o conjugare strânsă cu un complex major de histocompatibilitate. Studiile efectuate acordă importanță alelei HLA-Cw6 și, îndeosebi, alelelor HLA-B13 și B17 (B57) și celor ale clasei II HLA-DR7. Acest locus nu este bine determinat și a fost numit „PSORS1” [114]. În artrita psoriazică, s-a constatat o asociere mai mică în raport cu alela HLA-Cw6, dar o legătură strânsă a afectărilor coloanei vertebrale cu alelele HLA-B27 și HLA-B38, iar la pacienții cu artrite periferice – cu HLA-B39. Aceste date demonstrează că psoriazisul cutanat este dependent de regiunea C a CMH, iar varianta articulară cu regiunea B a CMH [19, 117].

Clasa II a genelor CMH nu are o specificitate majoră pentru artrita psoriazică în comparație cu artrita reumatoidă, care, direct, este conjugată cu genele HLA ale clasei II. Acest fapt atrage atenția savanților asupra altor triggeri ai artritei psoriazice, îndeosebi asupra antigenilor HLA a clasei I, deoarece moleculele codate în genele HLA-B și -C au proprietatea de a prezenta și de a activa celulele T CD8+, depistate în lichidul sinovial predominant în artrita psoriazică, și care sunt primele celule, ce infiltrează leziunile psoriazice tegumentare [10, 111].

Un rol important în apariția bolii îl au genele non-HLA de pe cromozomul 6, fiind situate în apropierea regiunii CMH de pe cromozomul 6p (PSORS1), și care pot fi clasate ca gene suspecte pentru artrită psoriazică. Se consideră că genele MICA a CMH sunt gene legate instabil cu alelele HLA-B, ele fiind depistate cu o incidență crescută la pacienții cu psoriazis și artrită psoriazică. Alte gene posibil susceptibile sub acest aspect, în afara CMH, sunt locusurile factorului de necroză tumorală- α (TNF- α) și genele-S [14, 114]. S-au depistat asociații ale haplotipurilor markerilor microsateliți plasați alături de genele TNF- α cu artrita psoriazică, independente de asociațiile psoriazisului cu clasa I a HLA. Genele S, ce codifică codeodesmosina, aflându-se aproape de locusul HLA-C, se asociază cu psoriazisul cutanat [111]. Studiile privind artrita psoriazică, psoriazisul și genele susceptibile afecțiunii sunt insuficiente; unele, cu o importanță semnificativă, sunt plasate pe diferiți cromozomi, cum ar fi 1q (PSORS4), 3q (PSORS5), 4q (PSORS3), 17q (PSORS2) și 19p (PSORS6) [114].

Există unele studii cu rezultate contradictorii în privința asocierilor riscului portajului HLA și al manifestărilor clinice ale artritei psoriazice. Alenius G.M. și colab. [117] au demonstrat conjugarea dintre artrita psoriazică și antigenii HLA-A2, HLA-B27, HLA-B37, HLA-B62 la populația scandinavă, pe când alte surse [14, 111] demonstrează prevalența antigenilor HLA-A3, HLA-B17, HLA-B27 și HLA-Cw*0602 la pacienții țărilor sud-europene. Actualmente, există

puține studii care ar demonstra corelările dintre portajul antigenilor HLA și variantele clinice ale artritei psoriazice. Studiile populaționale scandinave au constatat că asocierea antigenului HLA-B37 crește riscul debutului artritei psoriazice după afectarea primară cutanată, iar asocierea la antigenul HLA-B37 a antigenului HLA-A2 determină riscul debutului primar al artritei psoriazice [117]. Asocierile HLA-Cw*0602 cu HLA-B27 și HLA-B37 prezintă un risc crescut pentru debutul concomitent al artritei psoriazice cu psoriazisul cutanat [111]. Alte studii demonstrează rolul important al antigenului HLA-B27 în debutul primar al artritei psoriazice [132]. La rândul lor, Alenius G.M. și colab. [11, 111] raportează despre rolul primordial al HLA-B27 și HLA-A2 în debutul primar oligoartricular și sacroileită, formele poliarticulare simetrice se asociază, în opinia lor, cu HLA-B27, HLA-DR B1*04, HLA-B37, iar afectarea articulațiilor mari și medii se asociază cu HLA-B62, HLA-B17 și HLA-A3.

Alte studii europene [6] sunt îndreptate spre cercetarea doar a antigenului HLA-B27 și a rolului acestui antigen în tabloul clinic și în evoluția artritei psoriazice. Prin aceasta, se încearcă de a compara diferențele dintre artrita psoriazică și alte forme ale spondiloartritelor seronegative, mai cu seamă ale spondiloartritei anchilozante. Însă nu se cunoaște dacă această legătură se referă la populația din întreaga zonă europeană sau de pe alte continente, inclusiv din Republica Moldova.

Sursele informaționale americane prezintă date controversate în acest domeniu. Conform datelor literaturii de specialitate s-a demonstrat că tipurile antigenilor HLA variază, în limite mari, de la stat la stat, unde tipurile HLA-A6, -A7, -B13, -B17, -B27, -B32 la persoanele cu artrită psoriazică predomină în statele sudice cu populație negroidă și HLA-A2, -A5, -B17, -B27, -B32 în statele nordice [41, 111]. Geneticienii americani notează asocierea tipurilor HLA-B17, -B27, -B32, care nu variază în funcție de rasă și sex [69, 111].

Studiile genetice în dermatologie au constatat că persoanele purtătoare de antigeni HLA-B17 și HLA-B44 prezintă un risc înalt de afectare a unghiilor în psoriazis, iar antigenii HLA-B27, -B37 cresc semnificativ riscul dezvoltării unei artrite psoriazice agresive, mutilante [117]. Aceasta se datorează faptului că limfocitele T CD4/CD8 purtătoare de antigeni HLA-B17, -B37 au capacitatea de a sintetiza în concentrații excesive ligandul RANK (RANK-L), cu rol important în activarea osteoclastelor, iar limfocitele T CD4/CD8, purtătoare de antigen HLA-B27, au proprietatea de a sintetiza inhibitorii osteoprotegerinei, cu rol inhibitor asupra osteoclastelor [132] (figura 1).

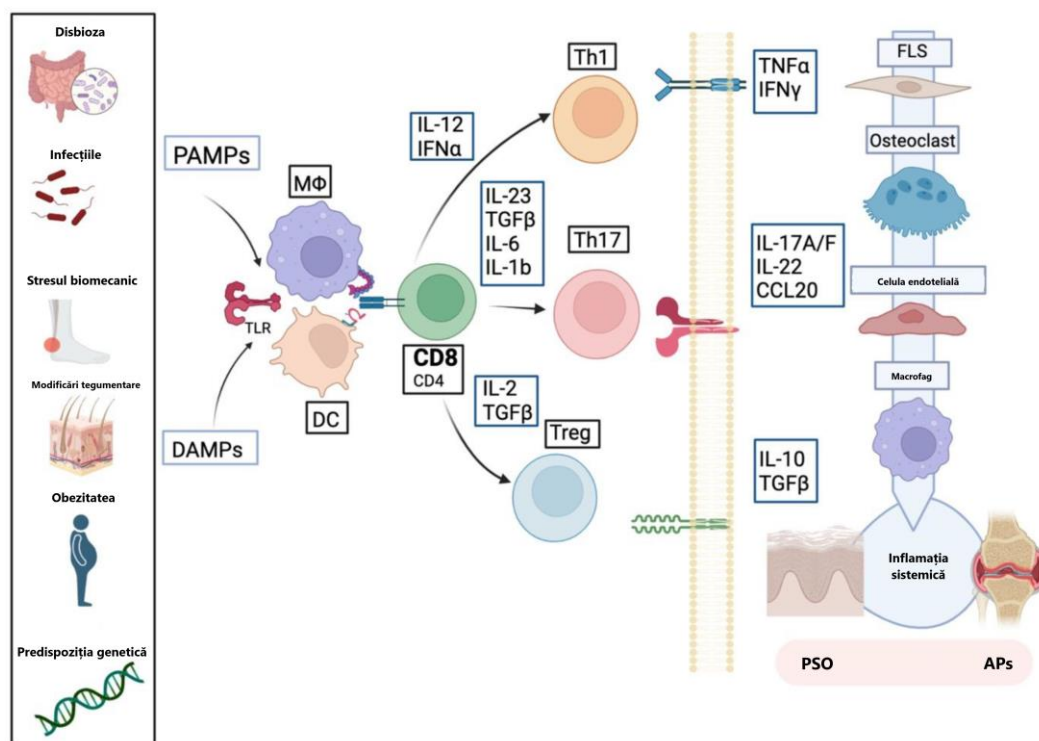


Figura 1. Influența limfocitelor T CD4+CD8+ cu determinantele HLA-B17,B-37 și HLA-B27 asupra remodelării osoase în artrita psoriazică, formă mutilantă

Notă: DAMPS (Model molecular asociat deteriorării), PAMPs (Modele moleculare asociate agenților patogeni), DC (celule dendritice), CD8 (Limfocitele T CD8), CD4 (Limfocitele T CD4), Th1 (Celulele T helper 1), Th17 (T helper 17 celule), Treg (T regulatori), FLS (fibroblast sinovial) (după Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. A. Belén Azuaga, J. Ramírez, J. D. Cañete. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24(5), 4901; <https://doi.org/10.3390/ijms24054901>).

Datele studiilor efectuate în grupele pacienților cu artrită psoriazică și ale pacienților cu artrită reumatoidă la tipizarea antigenilor HLA au demonstrat diferențe semnificative în cadrul acestor antigeni. Un rol important în cazul artritei psoriazice îl joacă moleculele CMH HLA clasa I, cu o influență minoră în cadrul antigenilor HLA clasa II [117]. Aceste date la fel s-au precizat prin studiul pacienților cu artrită psoriazică, în special cu formele poliarticulare și agresive mutilante. Ultimii fac parte din domeniile înlănțuite HLA - DQ-B1*03/DQ-B1*04/DQ-B1*05, totuși apropiate domeniului HLA-B. Iar moleculele HLA ale clasei II, care s-au depistat în unele loturi studiate (cum ar fi artrita psoriazică mutilantă), au fost absolut diferite de cele ce joacă rolul extrem de semnificativ în artrita reumatoidă [111].

Cercetarea genetică în spondiloartrita anchilozantă a demonstrat importanța doar a unui singur antigen HLA-B27 și lipsa unei incidențe asociate cu alte molecule ale CMH [112].

Sumând datele literaturii de domeniu, putem concluziona că există două puncte de vedere vizând particularitățile expresiei moleculelor HLA în artrita psoriazică. Conform unuia dintre ele,

din cauza expresiei crescute a moleculelor HLA-B27, artrita psoriazică obține caracteristici specifice spondiloartritelor seronegative [110, 117].

Conform altor opinii, în baza prezenței unui grup eterogen al moleculelor HLA ale clasei I, susceptibile pentru tabloul clinic al bolii, precum și responsabile pentru dezvoltarea manifestărilor sistemice, a procesului inflamator, a frecvenței înalte a manifestărilor extraarticulare și a gradului sever de dizabilitate motorie, artrita psoriazică trebuie să ocupe un loc aparte în structura nosologică a spondiloartritelor seronegative [74].

Astfel, aspectele vizând particularitățile clinico-monogenetice ale artritei psoriazice rămân, până în ziua de azi, neelucidate definitiv. Aceasta, în măsură egală, se referă și la aprecierea manifestărilor sistemice și la gradul progresării lor, fenomen care, într-o măsură oarecare, poate fi legat de o preselectie neriguroasă a pacienților pentru studiu. Nu s-au efectuat lucrări cu descrierea interrelațiilor dintre portajul determinantelor CMH și cele cinci forme clinice ale artritei psoriazice, dintre corelările clinico-imunologice și monogenetice ale artritei psoriazice cu aprecierea concomitentă a indicatorilor ce caracterizează starea funcțională a sistemului osteoarticular.

Pornind de la cele expuse, studiul diverselor aspecte clinice, inclusiv al celor sistemice și al particularităților imunomonogenetice, al funcției sistemului osteoarticular la pacienții cu artrită psoriazică prezintă o problemă de o importantă valoare științifică și practică, drept element de apreciere a locului artritei psoriazice între celelalte spondiloartrite seronegative, ce ar permite stabilirea indicilor de precizare diagnostică și a strategiilor terapeutice eficiente pentru reducerea morbidității, a invalidității, a mortalității și de ameliorare a calității vieții pacienților afectați de artrită psoriazică.

1.6. Relația complexă dintre bolile metabolice și APs

1.6.1. Boala metabolică - factor de risc pentru APs

În timp ce ne gândim la comorbiditățile APs, care se dezvoltă în timpul cursului bolii, multe dintre aceste comorbidități precedă diagnosticul de APs cu până la 5 ani [34]. Printre comorbiditățile cardiometabolice, obezitatea și hiperlipidemia au fost descrise ca factori de risc pentru dezvoltarea APs. Obezitatea este unul dintre cei mai puternici factori de risc pentru APs atât în psoriazis, cât și la populația generală și precedă dezvoltarea acesteia cu câțiva ani [13]. În plus, există un efect al dozei, astfel încât IMC mai mare este asociat cu un risc crescut incriminat de APs [43]. De exemplu, într-un studiu bazat pe populație din Marea Britanie, riscul relativ (RR) pentru APs a fost de 1,09 (0,93-1,28), 1,22 (1,02-1,47) și 1,48 (1,20-1,81) pentru pacienții cu psoriazis cu IMC 25-29,9, 30,0-34,9 și, respectiv, 35,0 kg/m² [38]. Relația dintre obezitate și APs este întărită, în continuare, de studii de modulare chirurgicală în reducerea masei corporale cu privire la riscul de APs [43]. Deși nu există studii randomizate controlate (RCTs) privind chirurgia

bariatrică, rezultatele a două studii mari de cohortă, bazate pe populație, au arătat un efect protector al chirurgiei bariatrice asupra dezvoltării bolii psoriazice la pacienții obezi (RȘ 0,52, ÎÎ 95% 0,33-0,81) [13]. Literatura de specialitate menționează că operația de bypass gastric a fost asociată cu un risc scăzut de a dezvolta atât psoriazis, cât și APs [45]. Autorii au arătat un efect protector similar al chirurgiei bariatrice asupra psoriazisului, dar nu s-a observat nicio reducere a riscului de APs [42]. În schimb, conform datelor literaturii de specialitate [49], s-a constatat că pacienții cu psoriazis, care au pierdut în greutate (prin orice mijloace), au fost mai puțin susceptibili de a dezvolta APs.

1.6.2. Impactul maladiilor metabolice asupra activității bolii și severității APs

Pacienții cu APs, care sunt, de asemenea, obezi și/sau au MetS, în general, au dovedit a avea o activitate mai mare a APs și rezultate mai slabe la tratament. Pot exista mai multe motive pentru această situație. În primul rând, un studiu a constatat că pacienții obezi tind să aibă necesitate de mai mult timp pentru diagnostic, comparativ cu pacienții cu IMC normal (5,7 față de 2,8 ani) [13]. Acest lucru se poate datora dificultății de examinare a articulațiilor la acești pacienți. Apoi, pacienții obezi pot avea o activitate mai înaltă a bolii, raportată de pacienți, din cauza deficitelor funcționale, legate de obezitate, iar obezitatea este, de asemenea, asociată cu CRP crescut [50]. Datele de la 1943 pacienți cu APs din registrele biologice daneze și islandeze au arătat, de asemenea, o activitate inițială mai mare a bolii (DAS 28-comune, CRP, și scară vizuale analoagă a durerii) la obezi, comparativ cu pacienții nonobezi [49]. Pacienții obezi cu APs au, de asemenea, rezultate mai rele în ceea ce privește impactul APs (scorul PSAID) și evaluarea de rutină a pacienților prin scorurile Index Data (RAPID3; SF-36 și HAQ) [73]. Această diferență în activitatea bolii raportate de pacient și CRP se poate extinde, de asemenea, în special la măsuri de rezultat statistic. Literatura de specialitate a remarcat, de asemenea, că MetS a fost asociat cu o probabilitate mai mică de a obține o activitate minimă a bolii (MDA) la pacienții cu APs, tratați cu anti-TNF- α (RȘ 0,56, $p < 0,001$) [72]. Un consum mai mare de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene a fost raportat la pacienții obezi cu APs comparativ cu cei cu IMC normal într-un studiu realizat recent [116], deși nu s-a observat nici o diferență între numărul articulațiilor tumefiate sau dureroase și alterările radiografice. MetS este asociat în mod similar cu severitatea APs (RȘ 4,47, $p < 0,001$), independent de severitatea psoriazisului și de alți factori demografici [7]. În cadrul studiului, APs severă a fost definită ca pacienți cu APs care au necesitat tratament cu preparate anti-TNF α și/ sau cei cu leziuni articulare radiografice avansate [9, 26].

1.6.3. Impactul bolii metabolice asupra răspunsului la tratament

Obezitatea și MetS sunt, de asemenea, asociate cu un răspuns slab la terapie la pacienții cu APs. Cercetările au raportat o probabilitate mai mică de remisiune susținută la pacienții obezi, indiferent de terapiile utilizate [13]. În mod similar, într-un studiu realizat de Di Minno et al.,

obezitatea [115] a fost un factor de risc independent pentru nerealizarea MDA (HR = 4,90, ÎI 95% 3,04-7,87) și pentru recidivă timp de 24 luni. Printre diversele terapii, anti-TNF- α a arătat un răspuns slab la pacienții obezi. O metaanaliză a 22 de studii (11.873 pacienți) efectuate în ultimii 10 ani [9] a arătat că obezitatea a fost asociată cu un răspuns scăzut la anti-TNF α la pacienții cu psoriazis și APs (RȘ 1,57, ÎI 95% 1,30-1,89); și s-a observat o relație doză-răspuns (creșterea IMC de 1 kg/m² asociată cu șanse de eșec cu 6,5% mai mari). Un studiu mai recent din registrul CORRONA pe APs /SpA din SUA a constatat, de asemenea, că obezitatea a fost un predictor puternic pentru nerealizarea remisiunii cu anti-TNF- α (RȘ = 0,51, ÎI 95% 0,32–0,81) [19]. În plus, într-o cohortă italiană de APs, MetS a fost asociat cu o probabilitate mai mică de a obține MDA la prima examinare după 24 luni de tratament cu anti-TNF- α (RȘ 0,56, 0,43– 0,72, ajustarea pentru durata bolii APs). Toate elementele MDA au fost afectate, cu excepția faptului că scorul durerii nu a fost diferit între cei cu MetS și fără MetS [37]. În plus, datele din registrele biologice daneze și islandeze au arătat, de asemenea, că obezitatea este un factor de risc pentru retragerea anti-TNF (HR 1,6, ÎI 95% 1,3-2,0) din cauza răspunsului slab. Un număr semnificativ mai mic de pacienți obezi au obținut un răspuns bun sau moderat după scorurile Ligii Europene împotriva Reumatismului (EULAR) (55 față de 65%, p=0,02), iar aderența la medicamente a fost mai mică la pacienții obezi (2,5 față de 5,9 ani) comparativ cu pacienții nonobezi după 6 luni [56, 129]. Nu este clar dacă administrarea dozei pe bază de greutate (disponibilă pentru IV infliximab, golimumab și ustekinumab) este asociată cu rezultate mai bune.

Există date relativ limitate privind alte valori biologice la pacienții obezi cu APs. În special, datele provenite de la inhibitorii IL-17 au fost dispersate. În timp ce pacienții obezi cu psoriazis au fost notați ca având un răspuns terapeutic slab la secukinumab, într-un studiu retrospectiv din Spania [63, 82], datele prospective recente de la 100 de pacienți cu APs, tratați cu secukinumab, au arătat în mod interesant că pacienții supraponderali/obezi au avut un scor mai bun privind activitatea bolii în artrita psoriazică (DAPSA), în comparație cu pacienții cu IMC normal [55]. În ultimul studiu, IMC și DAPSA au fost înrudite invers (p=0,05), iar concentrațiile serice de IL-17 au fost semnificativ mai mari la pacienții obezi comparativ cu nonobezii, sugerând o relație între obezitate și IL-17. S-a demonstrat că obezitatea duce la extinderea celulelor T, producătoare de IL-17 în țesuturile adipoase și periferice. În plus, rezistența la insulină este asociată cu o expresie crescută a receptorului IL-17 în ficat și mușchi în boala metabolică [132].

1.6.4. Impactul terapiilor APs asupra bolilor metabolice

Asocierea APs și a bolilor metabolice este importantă în selectarea terapiei pentru APs. În timp ce unele medicamente, cum ar fi corticosteroizii, ar putea agrava homeostazia glicemică și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sunt asociate cu un risc crescut de BCV, alte medicamente, cum ar fi anti-TNF- α sau alte terapii biologice, care vizează scăderea

inflamației, ar putea reduce riscul cardiometabolic [81, 119]. Există dovezi limitate cu privire la riscul de CV asociate cu AINS și corticosteroizi în APs, comparativ cu AR sau cu populația generală. Pe baza studiilor efectuate în AR și în cadrul populației generale, ghidurile EULAR recomandă minimizarea utilizării pe termen lung a acestor medicamente [122, 125]. În timp ce un studiu observațional a arătat un risc majorat de diabet zaharat cu 30% la pacienții tratați cu corticosteroizi orali și topici, utilizarea anti-TNF- α a fost asociată cu un risc mai mic de diabet zaharat (RȘ = 0, 62) comparativ cu utilizarea altor terapii sistemice nonbiologice (cu excepția metotrexatului) [127]. Unele studii arată o creștere a greutatei corporale după începerea TNF- α pentru boala psoriazică [130]; în pofida acestui fapt, creșterea în greutate a fost minimă în general [127]. În schimb, un alt studiu a găsit efecte benefice ale anti-TNF- α asupra componentelor MetS, cum ar fi circumferința taliei, trigliceridele serice, HDL și nivelurile de glucoză din sânge [9]. Terapiile biologice, cum ar fi anti-TNF- α , par să aibă un efect neutru asupra homeostaziei glucozei. Datele limitate sugerează că anti-TNF- α și apremilast ar putea îmbunătăți diabetul zaharat [19]. Un studiu retrospectiv de cohortă la pacienții cu psoriazis a arătat că tratamentul anti-TNF- α a fost asociat cu un risc redus de diabet zaharat primar depistat, comparativ cu cei cărora li s-au administrat terapii nonbiologice (RȘ 0,62, ÎI 95% 0,42-0,91) [27]. Un alt studiu din baza de date Optum a constatat că pot exista unele beneficii ale terapiei anti-TNF- α sau cu metotrexat (MTX) în reducerea HbA1c în rândul pacienților cu diabet zaharat și artrită inflamatorie. În cadrul studiului, HbA1c a scăzut după inițierea terapiei anti-TNF α [mediană -0,35, interval interquartile (IQR) 1,10-0,30] și MTX (mediană 0,40, IQR 1,20-0,30), iar această reducere a nivelului de HbA1c a fost amplificată după inițierea metforminei [3, 50].

În examinarea remediilor medicamentoase administrate și asocierea acestora cu rezultatele cardiometabolice din studiile observaționale, este important să se ia în considerare amplificările prin asociere. De exemplu, în multe cazuri, pacienții cărora li se administrează MTX au o prevalență mai mică a diabetului, a obezității, a dislipidemiei și a evenimentelor CV de referință, sugerând un efect benefic [26]. Datele provenite din tratamentul cu anti-TNF- α în boala psoriazică nu au arătat nicio diferență în ceea ce privește riscul de evenimente CV; cu toate acestea, durata monitorizării este, de obicei, scurtă [56].

1.7. Boli cardiace în APs

1.7.1. Boli coronariene aterosclerotice în artrita psoriazică

APs este asociată cu un risc crescut de a dezvolta BCV. O metaanaliză a 11 studii a constatat un risc crescut de BCV cu 43% la pacienții cu APs comparativ cu populația generală [52]. Riscurile morbidității pentru infarct miocardic și boli cerebrovasculare au fost crescute cu 68% și, respectiv, 22%. Acest risc crescut este parțial independent de factorii CV de risc tradiționali, cum ar fi

diabetul, dislipidemia și fumatul, susținând ideea că APs este un factor de risc independent pentru evenimentele CV [54]. Într-un studiu din baza de date THIN din Marea Britanie, riscul de evenimente CV aparente în APs (RȘ 1,24, Î 95% 1,03-1,49) și psoriazis (RȘ 1.08, Î 95% 1,02-1,15) fără tratament DMARD a fost similar cu AR (HR 1,39, Î 95% 1,28-1,50) după ajustarea pentru vârstă, sex, durata bolii și factori de risc CV tradiționali [57, 61]. Inflamația cronică joacă un rol important în ateroscleroză, fiind mecanismul de bază al BCV [30]. Datele din studiile epidemiologice arată o asociere independentă între severitatea inflamației legate de APs și riscul CV. Markerii activității bolii APs, inclusiv poliartrita, dactilita, psoriazisul cutanat extins și markerii inflamatori crescuți, au fost asociați cu evenimente clinice CV [54]. În plus, pacienții cu APs tind să prezinte caracteristici cu risc crescut pentru ruperea plăcii, iar amploarea plăcilor aterosclerotice a fost asociată cu scoruri de activitate înaltă a bolii și markeri inflamatori accelerați [62, 113]. Aceste constatări sugerează că gestionarea adecvată a BCV în APs ar trebui să abordeze atât factorii de risc tradiționali, cât și să vizeze un control mai bun al inflamației.

1.7.2. Alte tulburări cardiace în artrita psoriazică

Datele emergente sugerează că structurile cardiace suplimentare dincolo de arterele coronare, inclusiv miocardul și sistemul de conducere cardiacă, sunt, de asemenea, afectate la pacienții cu APs. Un studiu bazat pe populație din Suedia a arătat că pacienții cu APs au un risc mai mare de a dezvolta blocuri atrio-ventriculare de gradul al doilea și al treilea și fibrilație atrială în comparație cu populația generală (RAM de 1, 46 pentru ambele tulburări) [51]. În plus, o prevalență mai mare a anomaliilor de conducere a fost găsită în studiile electrocardiografice la pacienții asimptomatici cu psoriazis și APs. Aceste anomalii au fost asociate cu niveluri crescute de markeri inflamatori și psoriazis sever [61]. În timp ce prezența antigenului HLA-B27 predispune la fibroză în sistemul de conducere [111], acest marker genetic este prezent doar la o minoritate de pacienți cu APs (~20% în majoritatea cohortelor), astfel încât reprezintă doar parțial acest risc majorat. Un alt mecanism potențial include dezvoltarea miopatiei atriale stângi (AS), care se caracterizează prin rigiditate crescută a camerei și stază de sânge, în cele din urmă, predispunând la tahiaritmii și accident vascular cerebral cardioembolic [51]. Această afecțiune este puternic asociată cu obezitatea, anomaliile metabolice și starea proinflamatorie, care afectează frecvent pacienții cu APs [57]. Într-adevăr, la pacienții psoriazici, au fost raportate anomalii ale activării electrice a AS și anomalii ecocardiografice în geometria atrială și în caracteristicile de umplere, sugestive pentru miopatia AS [84].

În plus, funcția miocardică anormală, care se prezintă clinic drept insuficiență cardiacă, este, de asemenea, crescută la pacienții cu APs. Riscul de a dezvolta insuficiență cardiacă este mai mare cu ~30% la pacienții cu APs, comparativ cu populația generală [95]. Riscul de insuficiență cardiacă a fost asociat cu o povară cumulativă ridicată a inflamației musculo-scheletice de-a lungul

timpului, precum și cu boli cardiace ischemice anterioare și factori de risc tradiționali CV, în timp ce a fi în stare MDA a avut efect protector [42, 58]. În timp ce ateroscleroza accelerată și bolile cardiace ischemice premature ulterioare explică unele dintre aceste evenimente de insuficiență cardiacă, studiile recente sugerează că inflamația este un mecanism important, care stă la baza insuficienței cardiace cu funcție de ejeție păstrată (HFpEF) [95]. Studiile ecocardiografice în psoriazis și APs arată, predominant, afectarea funcției diastolice, asociate cu obezitatea și stările inflamatorii generale, care caracterizează APs, spre deosebire de insuficiența cardiacă având funcție sistolică redusă (HFrEF), mai tipică etiologiei ischemice [84]. În general, în plus față de riscul crescut de a dezvolta boli cardiace ischemice, datele emergente sugerează că riscul de tahiaritmii, blocuri cardiace și insuficiență cardiacă este, de asemenea, crescut în APs. Și aceste tulburări sunt frecvent independente de boli cardiace ischemice preexistente și pot rezulta din factori metabolici și proinflamatori [42].

1.7.3. Impactul terapiilor APs asupra riscului CV

Efectele medicamentelor utilizate pentru tratamentul psoriazisului și APs asupra riscului de boli CV sunt complexe. În timp ce unele medicamente pot avea un efect benefic asupra riscului CV prin suprimarea inflamației, altele, cum ar fi AINS și corticosteroizii, au fost asociate cu risc cardiac majorat în rândul populației generale și al pacienților reumatici [36, 60]. Conceptul de suprimare a inflamației ca mijloc de reducere a riscului de boli CV a fost testat la pacienți nonreumatici cu rezultate contradictorii. Două studii recente la pacienții cu risc CV crescut au prezentat o reducere a riscului la tratament cu inhibitori ai IL-1 (canakinumab) și colchicină comparativ cu placebo [56, 60]. Cu toate acestea, un alt studiu cu MTX a arătat rezultate negative [3]. La pacienții cu boli reumatice, cum ar fi APs, suprimarea inflamației este scopul principal al tratamentului; prin urmare, nu este etic să se efectueze studii similare, pentru a evalua, pur și simplu, efectul tratamentelor antireumatice împotriva placebo. Prin urmare, datele despre efectul medicamentelor antireumatice asupra riscului CV sunt limitate la studii observaționale sau la studii randomizate pe termen scurt, controlate cu placebo, care au evaluat rezultatele intermediare de către biomarkerii imagistici sau de laborator.

Există tot mai multe dovezi că tratamentul cu anti-TNFα este asociat cu un risc redus de a dezvolta BCV la pacienții cu psoriazis și APs, cu o reducere de aproximativ 30% a evenimentelor CV în rândul pacienților care utilizează anti-TNFα, comparativ cu cei tratați cu DMARD nonbiologice sau fototerapie [9]. Acest efect protector poate fi mediat prin reducerea inflamației vasculare, care poate duce, în cele din urmă, la inhibarea progresiei plăcii aterosclerotice în rândul pacienților cu APs, tratați cu inhibitori TNF [19]. Sunt disponibile numai informații limitate cu privire la efectul altor DMARD biologice, care vizează căile IL-23 și IL-17 asupra riscului de boli CV la pacienții cu psoriazis. În ciuda îngrijorărilor inițiale cu privire la creșterea riscului CV, care

a dus la întreruperea precoce a studiilor clinice cu briakinumab inhibitor IL-12/23 [22, 61], datele recente sprijină siguranța CV a acestei clase de preparate biologice. Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, ustekinumab inhibitor IL-12/23 a fost mai eficace decât placebo în reducerea inflamației vasculare aortice la pacienții cu psoriazis sever [59]. Un alt studiu a arătat că inhibarea IL-12/23 a dus la o îmbunătățire mai mare a funcției coronariene, arteriale și miocardice decât inhibarea TNF α sau tratamentul cu ciclosporina la pacienții cu psoriazis [56]. Datele dintr-o metaanaliză a 38 de studii clinice randomizate cu tratament biologic la pacienții cu psoriazis au arătat un risc general similar de apariție a evenimentelor CV între anti-TNF α și ustekinumab [60]. În conformitate cu aceste constatări, datele observaționale din registrele pacienților și din bazele de date privind revendicările medicamentelor sugerează că riscul de a dezvolta evenimente CV este similar la pacienții care utilizează TNF α și ustekinumab [69, 82]. Există informații limitate despre riscul CV de la clase mai noi de medicamente. Secukinumab, un inhibitor IL-17, a îmbunătățit rezerva de flux coronarian și jetul sanguin transmitral în comparație cu MTX și ciclosporină, indicând un efect benefic general asupra funcției CV [104, 129]. Datele de siguranță pe termen scurt din studiile clinice ale inhibitorilor IL-17 și IL-23 la pacienții cu psoriazis și APs nu prezintă nicio dovadă a riscului CV crescut, dar lipsesc încă datele pe termen lung [122, 127]. În cele din urmă, au existat îngrijorări recente cu privire la riscul veno-tromboembolic, asociat cu inhibitorii Janus Kinase (JAK) la pacienții cu AR [125, 130]; datele de siguranță pe termen scurt din studiile clinice la pacienții cu APs nu sugerează un risc crescut de evenimente CV majore sau evenimente tromboembolice cu această clasă [60, 131]. Cu toate acestea, datele observaționale pe termen lung sunt necesare pentru a cuantifica cu exactitate riscul CV în APs. În general, aceste date susțin siguranța și efectul cardioprotector potențial al inhibitorilor TNF și IL-12/23 la pacienții cu psoriazis. Informațiile despre clasele mai noi de biologici așteaptă cercetări suplimentare.

1.8. Gestionarea factorilor de risc pentru boli cardiovasculare

1.8.1. Importanța gestionării bolii cardiometabolice în artrita psoriazică

Comorbiditățile metabolice în APs au implicații importante atât pentru pacienți, cât și pentru furnizori. În timp ce aceste comorbidități pot duce la creșterea vizitelor la medic și a numărului de medicamente utilizate de către pacienți, reumatologii, dermatologii și furnizorii de asistență medicală primară, implicați în îngrijirea lor, se confruntă cu provocări în selectarea și întreținerea terapiilor. Prin urmare, gestionarea optimă a bolii psoriazice ar trebui să includă nu numai tratarea pielii și a bolilor articulare, ci și identificarea prealabilă a comorbidităților, gestionarea acestora, pentru a îmbunătăți rezultatele pe termen lung [52,61]. În rândul pacienților cu APs, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și trigliceridele ridicate sunt asociate cu dezvoltarea de evenimente adverse majore CV. Într-un studiu, evenimentele adverse majore pentru aceste condiții au fost 1,85

(1,18-2,90), 3,00 (1,79-5,02) și, respectiv, 1,76 (1,10-2,81) (ajustate în funcție de durata sexului și a bolii APs) [54]. Numai acest lucru poate fi un motiv suficient pentru a aborda factorii de risc pentru BCV. Din păcate, există lacune majore în diagnosticarea și gestionarea riscului de boli CV la pacienții cu boală psoriazică [51].

1.8.2. Screening pentru boli cardiometabolice în APs

Stratificarea riscului CV și gestionarea factorilor de risc CV ar trebui să facă parte integrantă din îngrijirea pacienților. Sistemele acceptate de notare a riscului de boli CV, cum ar fi scorul de risc Framingham, ajută la estimarea riscului viitor de boli CV al unui pacient individual și, astfel, ghidează deciziile cu privire la necesitatea tratamentului preventiv. Cu toate acestea, standardul actual de practică subestimează riscul de boli CV la pacienții cu psoriazis. S-a demonstrat că riscul observat de a dezvolta evenimente CV este mai mare decât riscul estimat de scorul Framingham [61]. Alte studii au arătat discrepanțe semnificative între riscul CV, estimat prin scorul de risc tradițional, în comparație cu gradul de ateroscleroză prin imagistică vasculară, care este un indicator precis pentru riscul CV [42]. Aceste constatări pot fi explicate printr-un risc adițional CV, care nu este explicat de factorii de risc tradiționali, incluși în scoruri. Cauzele potențiale subiacente pentru acest risc adițional pot include gradul de inflamație, reflectat de activitatea cutanată și articulară, de efectul medicamentelor utilizate pentru APs, precum și de interacțiunile complexe dintre factorii de risc tradiționali și netradiționali. Câteva abordări sugerate pentru a caracteriza acest decalaj au inclus utilizarea unui multiplicator amplificat al oricărui scor de risc determinat pentru a se adapta statutului sau utilizarea imagisticii vasculare, cum ar fi ecografia carotidă sau depistarea calcifierii coronariene, în special la cei cu risc intermediar [31,73]. EULAR a propus un risc amplificat (1, 5×) la pacienții cu AR [51] ; cu toate acestea, astfel de instrumente au demonstrat performanțe suboptimale în estimarea riscului CV [60]. În prezent, nu există un scor de risc CV specific bolii pentru pacienții cu APs.

1.8.3. Factorii de risc CV subdiagnosticați și subtratați la pacienții cu APs

Analiza pacienților cu psoriazis, înrolați în studiile clinice, a constatat că 19%, 22% și 39% dintre pacienții cu diabet zaharat, hipertensiune arterială și dislipidemie, respectiv, nu au fost tratați pentru aceste afecțiuni [52]. Un alt studiu efectuat pe pacienți cu psoriazis și APs, înrolat într-un registru internațional mare, a constatat că 59,2% dintre pacienții cu hipertensiune arterială și 65,6% dintre pacienții cu dislipidemie au fost subtratați [34]. Subtratamentul a fost asociat cu vârsta mai tânără, cu psoriazis și sex masculin. Aceste lacune în îngrijire pot fi explicate prin lipsa de conștientizare în rândul specialiștilor și al medicilor de familie, prin constrângerile de timp și concentrarea pe gestionarea pielii și a bolilor articulare, prin cunoștințe limitate despre strategiile de prevenire a bolilor CV în rândul specialiștilor și prin lipsa recomandărilor specifice pentru APs. Creșterea gradului de conștientizare cu privire la asocierea APs cu bolile cardiometabolice atât la

pacienți, cât și la medici este crucială. Strategii educaționale similare cu cele utilizate pentru diagnosticarea APs ar putea fi de ajutor [61]. Lacunele în ceea ce privește cunoștințele, punerea în aplicare și cele mai bune modalități de a furniza informații pacienților și medicilor sunt, cu toate acestea, neclare și ar necesita studii suplimentare. În mod similar, cercetarea calitativă cu privire la modul cel mai bun de a împuternici pacienții să-și coordoneze propria îngrijire poate fi utilă [54].

1.8.4. Intervenția asupra factorilor de risc CV

După evaluarea riscului CV, intervențiile potențiale includ modificări ale stilului de viață sănătos și gestionarea farmacologică a factorilor de risc specifici și a sarcinii inflamatorii. Orientările EULAR recomandă adoptarea unei diete sănătoase, exerciții fizice regulate și renunțarea la fumat pentru pacienții cu artrită inflamatorie cu scopul de a reduce riscul de boli CV [51]. În mod similar, pierderea în greutate este foarte importantă pentru realizarea unei activități mai scăzute a bolii. Date limitate sugerează că pierderea în greutate poate îmbunătăți psoriazisul și APs preexistente la pacienții obezi. Într-un studiu prospectiv [13], s-a arătat că o scădere în greutate de $\geq 5\%$ a fost asociată cu o rată mai mare de MDA la pacienții cu APs supraponderali/obezi, care au început tratamentul cu anti-TNF α , indiferent de tipul de dietă. S-a observat o relație doză-răspuns cu o rată mai mare de MDA la pacienții care au obținut o scădere în greutate mai mare (RȘ 6, 67 pentru pierderea în greutate $>10\%$ și RȘ 3,75 pentru pierderea în greutate de 5-10% comparativ cu cei cu $<5\%$ scădere în greutate). Activitatea fizică ar fi putut aduce beneficii adăugate; cu toate acestea, activitatea fizică în monoterapie tinde să aibă o eficacitate mai scăzută pentru pierderea în greutate în comparație cu intervenția dietetică. [59] În plus, aderarea pacientului la aceste intervenții ar putea fi suboptimală [54]. Opțiunile eficiente de terapie farmacologică pentru obezitate în APs sunt limitate, iar studiile au arătat beneficii contradictorii și cel mult minime asupra activității bolii cu agonști GLP- 1 [82].

Tratamentul farmacologic și țintele pentru hipertensiune arterială și hiperlipidemie pentru APs sunt similare cu cele recomandate pentru populația generală [34]. Singura excepție este că psoriazisul este acum considerat un factor de "ameliorare a riscurilor", care poate contribui și mai mult la probabilitatea inițierii unei statine [132]. Există dovezi limitate în ceea ce privește beneficiul suplimentar al terapiilor, cum ar fi statinele, dincolo de ceea ce este recomandat pentru populația generală [51]. Având în vedere asocierea bolii psoriazice, a inflamației sistemice, a bolilor metabolice și a evenimentelor CV, este plauzibil ca un control al inflamației să aibă efecte sistemice dincolo de piele și articulații pentru prevenirea și îmbunătățirea bolii cardiometabolice. Ca parte a managementului BCV, EULAR recomandă, de asemenea, controlul precoce și strict al activității bolii și reducerea erupțiilor bolii cutanate [35, 54]. Sunt necesare studii suplimentare, pentru a examina efectul terapiilor asupra bolilor cardiometabolice în APs.

1.9. Osteoporoza

Osteoporoza a fost raportată, în studiile efectuate pe pacienți, cu diverse boli reumatice inflamatorii, precum și cu un risc crescut de densitate osoasă scăzută și fracturi de fragilitate [25, 44, 77]. Manifestările scheletice ale APs sunt complexe și cuprind atât formarea osoasă nouă, care se manifestă cu anchiloza osoasă, periostita și sindesmofite, cât și cu resorbția osoasă sub formă de eroziuni. Prevalența osteoporozei în APs nu a fost studiată în aceeași măsură. Revizuirea literaturii de specialitate cu privire la densitatea minerală osoasă în APs arată rezultate inconsecvente și contradictorii [40, 77, 91]. Pacienții cu APs în Israel, cu toate acestea, s-au dovedit a fi, de asemenea, la risc crescut de osteoporoza [48, 134].

1.10. Boala inflamatorie intestinală

Boala inflamatorie intestinală (BII), precum și inflamația intestinului subclinic au fost observate, cu incidență crescută, la pacienții cu psoriazis și s-a constatat un risc pronunțat la pacienții cu APs concomitentă (RR 6,43, ÎI 95% 2,04-20,32) pentru boala Crohn, dar nu și pentru colita ulcerativă [67, 120, 133]. Ocazional, pacienții pot dezvolta o BII paradoxală, atunci când sunt tratați cu un agent anti-TNF α [92, 120]. O problemă discutabilă este dacă medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pot exacerba simptomele BII [36]. Nu au fost publicate date care să evalueze terapia adecvată pentru APs și BII concomitente, deși se utilizează medicamente comune pentru tratarea ambelor afecțiuni. Dintre medicamentele anti-TNF α , etanerceptul receptorului monoclonal TNF α , nu s-a dovedit a fi eficace în tratamentul BII.

1.11. Boala oftalmologică autoimună

Au fost observate boli oftalmologice autoimune, inclusiv uveită, keratită, blefarită, conjunctivită, episclerită și sclerită [2], uveita fiind cea mai frecventă [138]. Boala oftalmologică autoimună precedă, adesea, APs sau progresează în ciuda terapiei adecvate pentru APs. Ca și în tratamentul bolii inflamatorii intestinale, etanercept nu poate controla în mod adecvat uveita [66]. În plus, deoarece numărul cazurilor este scăzut, nu se poate discerne un rol cauzal al utilizării agenților anti-TNF α la pacienții cu APs, care dezvoltă uveită [70].

1.12. Malignitate

Afecțiunile maligne au crescut frecvența printre pacienții cu boli reumatice autoimune sistemice, în special artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, scleroză sistemică [1,80] și miopatii inflamatorii idiopatice [106]. Studiile pe pacienți cu APs, cu toate acestea, nu au arătat un risc crescut de tumori maligne solide [57,106]. Într-o metaanaliză a studiilor randomizate controlate (RCT) la toate indicațiile, utilizarea pe termen scurt a inhibitorilor TNF α nu a fost

asociată cu un risc semnificativ crescut de cancer [12,56]. Nu s-a observat nicio creștere semnificativă statistic a cancerelor de piele nonmelanom la pacienții care utilizează blocante TNF α [56].

1.13. Boala hepatică

Boala hepatică, în special boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD), are o prevalență crescută la pacienții cu psoriazis [75]. Puține studii au examinat această relație la pacienții cu APs [57]. În rândul pacienților cu psoriazis, cu toate acestea, o prevalență crescută a NAFLD este asociată cu sindromul metabolic, hipercolesterolemia, cu hipertrigliceridemie, obezitate, cu severitatea psoriazisului și, concomitent, APs [83]. Utilizarea de medicamente, cum ar fi AINS, DMARD, și blocante TNF α pot fi, de asemenea, asociate cu anomalii ale funcției hepatice și hepatotoxicitate. Rate mai mari de steatohepatită nonalcoolică NAFLD pot apărea la pacienții cu APs, care utilizează metotrexat comparativ cu artrita reumatoidă [75] și anomaliile funcției hepatice pot fi similare sau ușor mai mari la pacienții cu APs [83]. Studiile privind psoriazisul au arătat că dezvoltarea NAFLD la utilizatorii pe termen lung de metotrexat a fost asociată cu doze cumulative de metotrexat, precum și cu prezența obezității sau diabetului zaharat [3, 57]. Deci pacienții trebuie monitorizați, în mod regulat, pentru anomalii ale testelor funcției hepatice; trebuie luată în considerare o biopsie hepatică, pe baza prezenței sau absenței factorilor de risc pentru hepatotoxicitate și doza cumulativă de metotrexat [3, 83].

1.14. Depresie și anxietate

Depresia și anxietatea ar putea fi legate de impactul psoriazisului, al artritei sau al inflamației [79]. Se estimează că afectează mai mult de 30% dintre pacienții cu psoriazis [136]. Rata depresiei și a anxietății a fost raportată a fi semnificativ mai mare la pacienții cu APs decât la cei cu psoriazis și a fost asociată cu factori legați de boală, cum ar fi numărul de articulații inflamate în mod activ, precum și dizabilitatea, durerea și oboseala [139]. Tratamentul cu blocante TNF α a fost asociat cu rate reduse de depresie și insomnie, precum și cu o rată redusă de utilizare regulată a antidepressivelor [9, 136].

1.15. Fibromialgie

Fibromialgia coexistentă trebuie identificată și diferențiată de entezită. Fibromialgia a fost raportată la 53% dintre pacienții dintr-un studiu [16, 76]. Este legată de rezultate mai slabe raportate de pacient și de măsuri de activitate a bolii. Influența fibromialgiei coexistente trebuie luată în considerare în decizia de tratament, pentru a evita escaladarea inutilă a tratamentului [33].

Astfel, APs este o artrită inflamatorie, asociată cu un risc crescut pentru BCV cu sau fără manifestări clinice. Factorii de risc convenționali, probabil, apar semnificativ mai frecvent la

pacienții cu APs; cu toate acestea, ele doar parțial reprezintă cauza excesului de risc cardiovascular. Inflamația caracteristică acestei boli, probabil, apare ca o valoare importantă în explicarea riscului cardiovascular, crescut la pacienții cu APs, prin care participă direct la dezvoltarea aterosclerozei și/sau la accentuarea factorilor convenționali de risc cardiovascular.

APs este asociată cu o prevalență și o incidență mai mare a tulburărilor metabolice, cum ar fi hipertensiunea arterială, dislipidemie, diabet zaharat, obezitate și MetS, comparativ cu populația generală. În plus, riscul pare să fie mai mare decât cel din psoriazis și alte artrite inflamatorii, cum ar fi AR și alte SpA. Obezitatea și hiperlipidemia, de multe ori, precedă boala psoriazică și au fost descrise ca factori de risc pentru dezvoltarea APs. Examinarea și gestionarea acestor comorbidități sunt extrem de importante, deoarece cresc riscul de BCV. Cu toate acestea, există mai multe provocări și întrebări fără răspuns cu privire la gestionarea bolilor cardiometabolice în APs. Pacienții cu APs au, adesea, comorbidități multiple simultan, și abordarea lor ar putea fi o provocare pentru clinicieni. În plus, aderența pacientului la mai multe intervenții ar putea fi suboptimală. Dezvoltarea intervențiilor specifice pentru pacienții cu boală psoriazică poate îmbunătăți rezultatele. Înțelegerea mecanismului complex, a interacțiunilor și a traiectoriilor comorbidităților cardiometabolice în boala psoriazică va ajuta la elaborarea strategiilor, pentru a aborda mai bine aceste comorbidități în scenariul din lumea reală. Recomandăm ca, pentru a oferi îngrijire medicală cuprinzătoare pacienților cu APs, medicii trebuie să fie conștienți de aceste asociații de boli comorbide.

Astfel, în această analiză de literatură de specialitate, am evidențiat câteva boli comorbide importante și manifestări extraarticulare, care pot avea un impact asupra îngrijirii pacienților, a managementului, a deciziilor de tratament și a calității vieții, precum și asupra mortalității.

2. MATERIALUL ȘI METODE DE CERCETARE.

2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu

Pentru realizarea scopului și a obiectivelor studiului, a fost selectat un lot general de 184 de pacienți, dintre care 92 pacienți, cu artrită psoriazică, stabilită în conformitate cu criteriile de diagnostic CASPAR (2006) și 92 de pacienți (grup de control) cu PSO fără artrită psoriazică. Pacienții s-au aflat la tratament în secțiile de reumatologie și artrologie ale IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” și ale IMSP Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” din Chișinău și în Dispensarul Republican de Dermatovenerologie pe parcursul anilor 2017-2019. Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării, a fost planificat studiul de cohortă de tip 1 (studiu prospectiv cu componente retrospective).

Numărul necesar de pacienți cu artrita psoriazică s-a calculat în baza formulei respective:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 xP(1-P)}{(P_o - P_1)^2}$$

Criterii de includere/excludere (lotul de bază):

Criterii de includere:

1. Vârsta cuprinsă între 18-65 ani.
2. Diagnostic cert de artrită psoriazică (în 2 trepte AMOR/CASPAR).
3. Diagnostic de psoriasis cutanat, confirmat de către dermatolog.
4. Acordul pacientului de a participa în cercetare.

Criterii de excludere:

2. Prezența altor ~~maladiilor~~ reumatice (inflamatorii, autoimune) în antecedente decât SASN/APs.
3. Prezența bolilor decompensate (cardiovasculare, hepatice, renale), precedente debutului SASN/APs.
4. Vârsta < 18 și > 65 de ani (din cauza incidenței crescute a dereglărilor metabolice și degenerative).

Diagnosticul de artrită psoriazică a fost stabilit în baza criteriilor de diagnostic, elaborate de grupul de lucru sub conducerea lui Taylor W și Gladman D (2009) [6], care au definit și au propus noile criterii denumite CASPAR (ClASification of Psoriatic ARthritis, International Multicentre Validation of Diagnostic Criteria for Psoriatic Arthritis), care includ ambele puncte din cele care urmează:

(1) patologia inflamatorie articulară, a coloanei vertebrale și a tendoanelor cu tumefiere, durere și/sau redoare;

(2) 3 criterii sau mai multe din cele care urmează:

(2a) psoriazis al pielii

(2b) psoriazis în antecedente

(2c) antecedente eredocolaterale familiale de psoriazis la rudele de gradul întâi și doi

(2d) afectarea psoriazică a unghiilor

(2e) factorul reumatoid negativ

(2f) dactilita cu tumefierea falangelor (degete sub formă de “cârnaț”)

(2g) istoric de dactilită stabilită de reumatolog

(2h) manifestările radiologice caracteristice în articulațiile mâinilor și ale plantelor

Forma activă de APs este definită prin prezența următoarelor criterii [46]:

1. Prezența a cel puțin 5 sau mai multe articulații dureroase și tumefiate:

Evaluarea articulară include 28 de articulații dureroase și 26 de articulații tumefiate.

Prezența dactilitei sau a entezitei este cuantificată ca o articulație.

Afectarea coloanei vertebrale este echivalată cu 3 articulații.

2. Prezența a cel puțin 2 din următoarele 4 criterii:

VSH > 30 mm/oră: Viteza de sedimentare a hematiilor trebuie să fie peste 30 mm/oră.

Proteina C reactivă > 20 mg/L: Determinarea trebuie să fie cantitativă, evaluările calitative nu sunt admise.

Evaluarea globală a pacientului privind evoluția bolii: Pacientul își autoevaluează boala cu un scor între 6 și 10 pe o scară de la 0 la 10 puncte (0 puncte = boală inactivă și 10 puncte = boală activă).

Evaluarea globală a medicului privind evoluția bolii: Medicul evaluează boala pacientului cu un scor între 6 și 10 pe o scară de la 0 la 10 puncte (0 puncte = boală inactivă și 10 puncte = boală activă).

Aceste criterii sunt esențiale pentru a stabili dacă un pacient se află într-o fază activă a artritei psoriazice, permițând, astfel, o gestionare adecvată a tratamentului și monitorizarea evoluției bolii.

Evaluarea preclinică. Măsurarea valorilor tensiunii arteriale a fost efectuată conform metodei standard, folosind un sfingomanometru. Procedura de măsurare a inclus:

Pregătirea pacientului:

Pacientul a fost pus în repaus pentru 5-10 minute, în poziție orizontală sau șezândă.

Măsurarea tensiunii arteriale:

Tensiunea arterială sistolică (TAS) a fost apreciată corespunzător primei faze a tonurilor Korotkoff.

Tensiunea arterială diastolică (TAD) a fost apreciată corespunzător celei de-a cincea faze a tonurilor Korotkoff.

Măsurările au fost efectuate de cel puțin două ori la ambele brațe pentru acuratețe.

Aceste date au fost colectate pentru a evalua starea generală a pacienților și pentru a identifica posibilele comorbidități și factori de risc, asociați cu artrita psoriazică. Aceste informații sunt esențiale pentru a oferi un tratament personalizat și pentru a monitoriza evoluția bolii.

Vârsta medie a pacienților cu APs a fost de 42,9±9,6 ani, durata medie a psoriazisului a fost de 11 (7; 25,8) ani, durata medie a APs a fost de 7 (2; 11,8) ani. Printre pacienții incluși în studiu, s-au numărat 42 (45,7%) de bărbați și 50 (54,3%) de femei. Caracteristicile pacienților sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Caracteristicile pacienților cu APs

Index	Valorile	Interval de încredere 95%	Coeficient de corespundere / variație (%)
Bărbați, n (%)	42 (45,7%)	35,9 – 55,7%	-
Femei, n (%)	50 (54,3%)	44,3 – 64,1%	-
Vârstă, ani, M±SD	42,9 ± 9,6	40,9 – 44,9	22,4%
Durata APs, ani, Me (25;75)	7 (2; 11,8)	5,0 – 9,0	-
DAPSA, Me (25;75)	15,2 (10,2; 21,4)	13,0 – 17,4	-
Psoriazisul pielii, n (%)	91 (98,9%)	94,0 – 100%	-
Durata Ps, ani, Me (25;75)	11 (7; 25,8)	9,0 – 13,0	-
PASI, Me (25;75)	3,8 (1,2; 9,6)	2,5 – 5,1	-
Onicodistrofie psoriazică, n (%)	26 (28,3%)	19,6 – 38,6%	-
NAPSI, Me (25;75)	24 (0; 69,8)	15 – 33	-
IMC, kg/m ² , M±SD	27 ± 4,7	26,0 – 28,0	17,4%
CT, cm, Me (25;75)	95 (82,8; 104)	91 – 99	-
CC, cm, Me (25;75)	102,5 (95,3; 109,8)	100 – 105	-
CT/CC, Me (25;75)	0,9 (0,8; 1)	0,87 – 0,93	-
NAD/14, Me (25;75)	1 (0; 3)	0 – 2	-
NAT/14, Me (25;75)	0 (0; 2)	0 – 1	-
hs-PCR, g/l, Me (25;75)	5,1 (2,2; 16,1)	3,0 – 7,2	-
VSH, mm/h, Me (25;75)	20 (11; 30)	16 – 24	-

Nota: Intervalele de încredere pentru proporții (%) sunt calculate folosind metoda Wilson. Pentru variabile continue cu medie și SD, IC95% calculat numeric, iar coeficientul de variație exprimă dispersia relativă. Pentru mediane și IQR, IC95% este aproximativ estimativ, deoarece distribuția nu e neapărat normală.

Un istoric familial pozitiv de psoriazis a fost depistat la 31 (33,7%) de pacienți. La momentul includerii în studiu, 19 (20,6%) pacienți aveau dizabilități, dintre care 15 (16,3%) aveau dizabilități din cauza APs, iar 4 (4,3%) dintre pacienți aveau o boală generală.

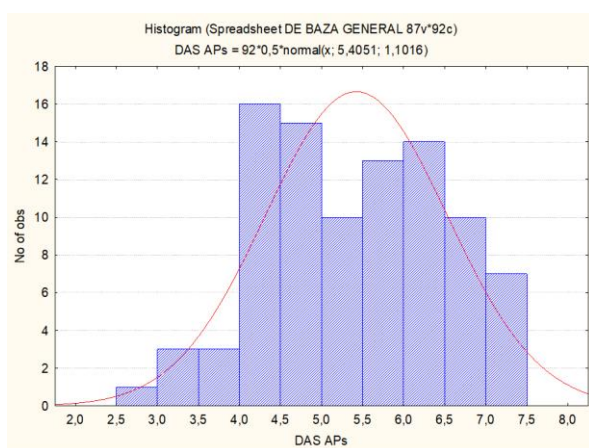
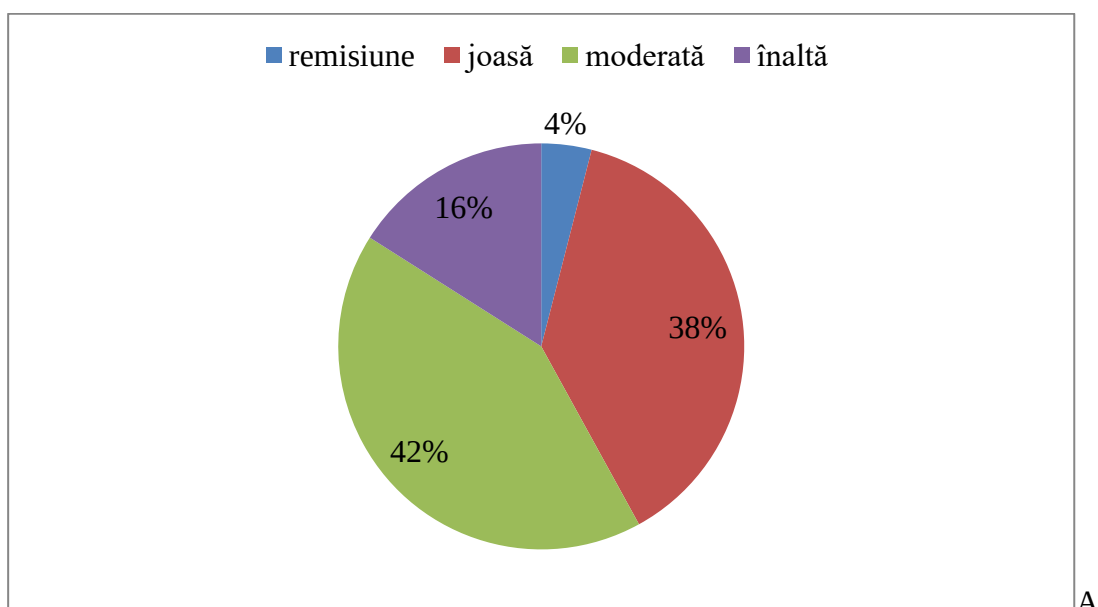
Tratamentul pacienților cu APs a fost efectuat în conformitate cu recomandările Protocolului Clinic Național „Artrita psoriazică la adult” la momentul studiului [46]. Distribuția pacienților conform medicației este prezentată în tabelul 2.

Tabelul 2. Distribuția pacienților pe tipuri de medicație

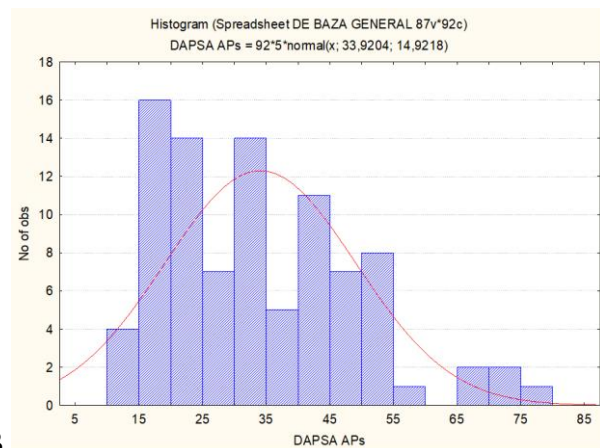
Medicația pacienților cu APs	
DMARD:	
Metotrexat, n (%)	52 (65,2%)
Sulfasalazină, n (%)	4 (4,3%)
Metotrexat + Inhibitor al IL-6, n (%)	4 (4,3%)
Metotrexat + Sulfasalazină, n (%)	1 (1,1%)
Leflunomidă, n (%)	2 (2,2%)
Inhibitori ai TNF- α	1 (1,1%)
Fără DMARD	27 (29,3%)
Metotrexat + Inhibitori ai TNF- α	1 (1,1%)
Glucocorticoizi, n (%)	16 (17,4%)
AINS, n (%)	43 (46,7%)

Notă: Datele reflectă schemele terapeutice utilizate de pacienții incluși în studiu, cu prezentarea numărului absolut (n) și a ponderii relative (%).

Distribuția pacienților după activitatea APs la calcularea indicelui DAPSA (Disease Activity in PSoriatic Arthritis): cei mai mulți au avut activitate moderată (14-28) la 33 (42%), ridicată (>28) la 13 (16%) pacienți, scăzută (4-14) – la 30 de pacienți (38%), remisiune (<4) a fost observată la 3 (4%) pacienți (Figura 2).



B



C

Figura 2. Distribuția pacienților conform activității APs (A. Nivelurile de activitate a bolii (remisiune, joasă, moderată, înaltă); B. Histogramă a scorurilor DAS28; C. Histogramă a scorurilor DAPSA)

Severitatea și extinderea psoriazisului cutanat s-a determinat cu ajutorul scorului PASI (Psoriasis Area Severity Index), adaptat după Fredriksson T., Patterson U. (2001) [32] (Anexa 6), aprobat pentru evaluarea pacienților cu psoriazis tegumentar. Conform chestionarului PASI, corpul este împărțit în 4 arii (cap - C, trunchi - T, membre superioare - MS, membre inferioare - MI). Pentru fiecare, se iau în considerare: extinderea (Ex) erupției pe o scară de variație cu 7 trepte (de la 0 = lipsă la 6 = afectare 90-100%); severitatea erupției, evaluată pentru eritem (E), infiltrare (I) și descuamare (D), pe o scară de variație cu 5 trepte (de la 0 = nicio manifestare la 5 = manifestări deosebit de intense). Calculul scorului PASI = 0,1 (EC+IC+DC) ExC + 0,3 (ET+IT+DT) ExT + 0,2 (EMS+IMS+DMS) ExMS + 0,4 (EMI+IMI+DMI) ExMI. În așa mod, scorul PASI variază de la 0 la 70.

Distribuția pacienților în funcție de activitatea psoriazisului cutanat după indicele PASI a fost după cum urmează: remisiune – 7 (8%), activitate ușoară – 57 (68%), medie – 9 (11%) severă – la 11 (13%) pacienți (figura 3).

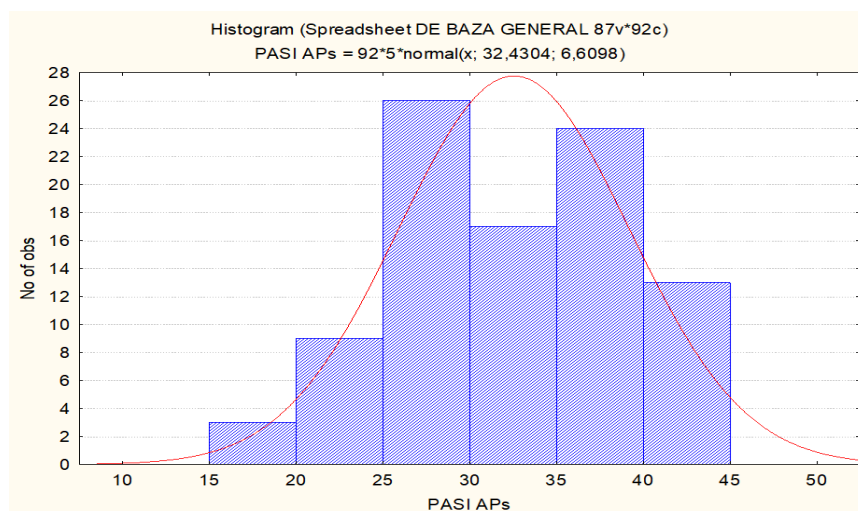


Figura 3. Repartiția pacienților conform severității afectării tegumentare, exprimate prin indicele PASI

Conform metodelor clinice și instrumentale ale studiului, distribuția pacienților prin implicarea articulațiilor periferice și a coloanei vertebrale a fost următoarea: poliartrita a fost la 63 (68,5%) de pacienți, oligoartrita – la 19 (20,7%), monoartrita – la 10 (10,9%), manifestări axiale inclusiv: sacroiliită – la 30 (32,6%) de pacienți și spondilită – la 23 de pacienți (25%), o combinație de sacroiliită și spondilită – la 13 pacienți (14,1%) (figura 4). Pacienții cu leziuni axiale izolate au fost absenți.

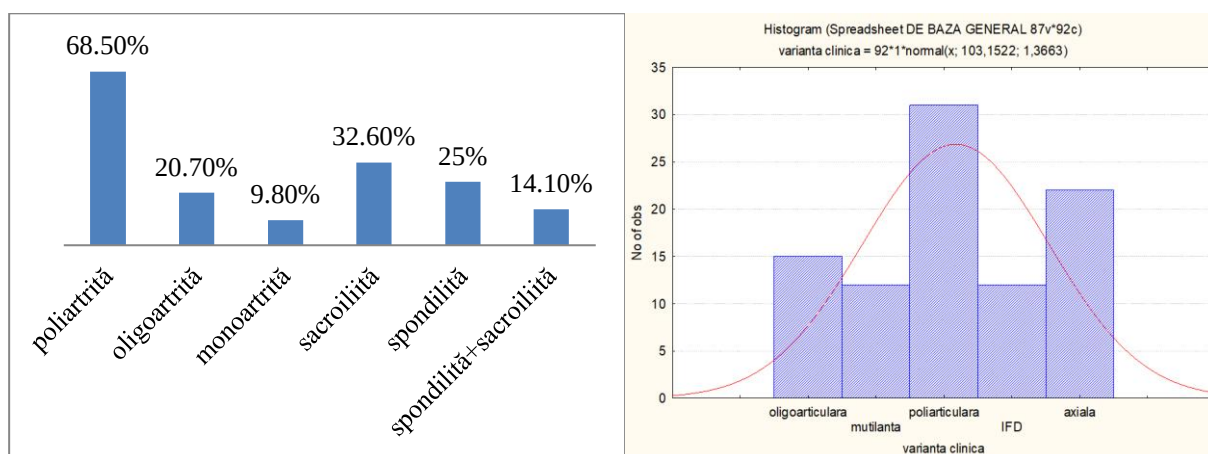


Figura 4. Distribuția pacienților conform variantelor clinice ale APs

2.2. Caracteristicile generale ale metodelor de cercetare

Examinarea pacienților cu APs s-a bazat pe recomandările clinice pentru managementul pacienților cu această patologie [35, 46].

În cursul lucrării, a fost efectuată o colectare detaliată de acuze și anamneză, o examinare fizică a pacienților (examinare generală, palpare, percuție și auscultare), pentru a evalua starea principalelor organe și sisteme.

Au fost înregistrați parametri demografici și conjugați de boală, inclusiv vârsta, sexul, IMC, circumferința taliei (CT) și a coapselor (CC), raportul CT/CC, durata APs, durata psoriazisului, istoricul familial. Un istoric familial pozitiv de psoriazis și APs a fost considerat în prezența bolilor la rudele de gradul întâi.

Dactilita a fost definită ca tumefierea difuză dureroasă sau nedureroasă a întregului deget în momentul examinării sau în funcție de datele anamnezei.

CT a fost considerat ridicat la $CT > 80$ cm pentru femei și > 94 cm pentru bărbați [13]. Raportul dintre CT și CC a fost considerat ridicat la valori mai mari de 0,8 pentru femei și 0,9 pentru bărbați (Tabelul 3) [57].

Toți pacienții au fost supuși unui studiu reumatologic și ecografic extins.

Pentru a asigura veridicitatea datelor obținute în studiu a fost inclus grup de control, care a constituit din 92 de pacienți cu PSO fără artrită psoriazică, iar distribuția pacienților în funcție de vârstă, sex și alți parametri demografici a fost similară cu cea a grupului cu APs. Caracteristicile pacienților cu PSO sunt prezentate mai jos, împreună cu un rezumat al metodelor utilizate pentru evaluarea lor.

Caracteristici demografice și clinice

Vârsta medie: $43,2 \pm 9,3$ ani (interval: 21–60 ani), similară cu grupul APs.

Durata medie a psoriazisului: 11 (7; 24,5) ani, comparabilă cu grupul APs.

Distribuția sexelor: bărbați: 44 (47,8%) și femei: 48 (52,2%).

Tabelul 3. Caracteristicile generale ale grupului PSO

Index	Valorile pentru PSO
Bărbați, n (%)	44 (47,8%)
Femei, n (%)	48 (52,2%)
Vârstă, ani, M $\pm$ SD, min-max	$43,2 \pm 9,3$, 21-60
Durata psoriazisului, ani, Me (25; 75)	11 (7; 24,5)
PASI, Me (25; 75)	3,7 (1,1; 9,2)
IMC, kg/m ² , M $\pm$ SD	$26,8 \pm 4,5$
CT, cm, Me (25; 75)	93 (81,5; 102)
CC, cm, Me (25; 75)	101 (94; 108)
CT/CC, Me (25; 75)	0,9 (0,8; 1,0)

Notă: Tabelul prezintă caracteristicile demografice și clinice ale pacienților cu psoriazis (PSO), incluzând distribuția pe sexe, vârsta, durata bolii, scorul PASI, indicele de masă corporală și

parametrii antropometrici (CT, CC, raport CT/CC), exprimate ca valori absolute, procente, medii $\pm$ SD sau mediane (25; 75).

Evaluarea severității psoriazisului cutanat la pacienții din lotul PSO

- Indicele PASI (Psoriasis Area Severity Index):

- Remisiune: 10 pacienți (10,9%).
- Afectare ușoară: 62 pacienți (67,4%).
- Afectare moderată: 12 pacienți (13%).
- Afectare severă: 8 pacienți (8,7%).

Spre deosebire de grupul APs, pacienții cu PSO nu au prezentat afectare articulară sau axială confirmată. Ambele grupuri au fost echilibrate statistic în funcție de vârstă, sex și durata psoriazisului, asigurând o comparație validă a rezultatelor. Grupul PSO s-a diferențiat prin lipsa implicării articulare și sistemice, evidențiind natura predominant dermatologică a afecțiunii. Această structurare comparabilă a grupurilor permite o analiză detaliată a diferențelor dintre pacienții cu artrită psoriazică și cei cu psoriazis cutanat în ceea ce privește severitatea bolii, calitatea vieții și comorbiditățile asociate.

2.2.1. Programe și metode de examinare

Pentru a delimita formele clinice ale artritei psoriazice, pacienții au fost supuși unui program amplu de examinare clinică și paraclinică în conformitate cu un design de studiu prealabil stabilit (Anexa 1).

Caracteristicile clinice generale ale subiecților din lotul de studiu au fost determinate conform indicilor de studiu, care au inclus:

- Particularitățile clinico-anatomice (accentul se pune pe caracteristicile sindromului articular și pe stabilirea variantei clinice a artritei psoriazice, precum și pe aprecierea gradelor de dereglare a funcției articulare; examinarea detaliată a acestora va fi descrisă mai jos).

- Pentru evaluarea completă a pacienților cu artrită psoriazică (APs), au fost realizate o serie de explorări paraclinice, incluzând analize de sânge și urină, determinarea transaminazelor, a fosfatazei alcaline, a ureei, a creatininei și, la nevoie, probe funcționale renale. Detaliile procedurilor sunt următoarele:

- **Hemoleucograma și Aprecierea VSH:** Efectuată cu ajutorul analizatorului hematologic PCE 210.
- **Analiza Generală a Urinei:** Realizată conform metodei standard.
- **Determinarea Glicemiei:** Efectuată prin metoda enzimatică-calorimetrică, folosind reactivul de diagnostic in vitro ELITech (Franța).
- **Hemoglobina Glicozilată (HbA1c):** Determinată conform metodei cromatografice-spectrofotometrice cu schimb de ioni. După prepararea hemolizatului și eliminarea fracțiilor

instabile, hemurile sunt reținute cu smoala de schimb cationic. Hemoglobina A1c se evaluează după spălarea fracției Hemoglobin A1a+b și se măsoară fotometric la lungimea de undă de 405 nm.

- **Transaminazele (ALT, AST):** Nivelele ALT și AST au fost determinate prin metoda IFCC, modificată fără fosfat de piridoxal, utilizând reactivul de diagnostic in vitro ELITech.
- **Concentrația Acidului Uric:** Determinată prin metoda enzimatică-calorimetrică, folosind reactivul de diagnostic in vitro ELITech.
- **Ureea și Creatinina Serice:** Determinate prin metoda enzimatică-UV, utilizând reactivul de diagnostic in vitro ELITech.
- **Protrombina:** Evaluată prin timpul de coagulare a plasmei sărace în trombocite, în prezența unei cantități optime de calciu și a surplusului de tromboplastină tisulară.
- **Concentrația fibrinogenului:** Determinată prin măsurarea cantității de fibrină formată la coagularea plasmei prin adăugarea surplusului de calciu.

Toate aceste analize de laborator au fost efectuate în laboratoarele IMSP SCM „Sfânta Treime” și IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”. Aceste investigații sunt esențiale pentru a monitoriza starea generală a pacienților, a identifica eventualele comorbidități și pentru a ajusta tratamentele în consecință.

- Explorări imunologice: proteina C-reactivă, latex testul, ASLO, anti-ANA;
- Investigații instrumentale: radiografia cutiei toracice, radiografia și tomografia computerizată a articulațiilor afectate, scintigrafia scheletică.

2.2.2. Evaluarea capacității funcționale la pacienții cu artrită psoriazică

Alterarea capacității funcționale a pacienților cu artrită psoriazică a fost stabilită conform unui clasament elaborat de Steinbrocker O., (1949) și readaptat pentru artrita psoriazică de Gladman D., în 2009. Clasamentul include următoarele clase funcționale (CF):

- CF I: Funcție articulară adecvată, care nu afectează abilitățile profesionale.
- CF II: Funcție articulară normală, cu excepția durerii și a redorii matinale tranzitorii la nivelul uneia sau mai multor articulații.
- CF III: Mobilitate articulară compromisă, afectând doar o mică parte dintre ocupațiile casnice și autoservirea.
- CF IV: Infirmitate importantă, bolnavul fiind imobilizat la pat sau în fotoliu, neputând să se ocupe de propria îngrijire sau făcând acest lucru cu mare dificultate.

Evaluarea Incapacității Funcționale a Coloanei Vertebrale

Pentru aprecierea incapacității funcționale a coloanei vertebrale, a fost aplicat chestionarul *BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)*, care constă în 10 întrebări ce

caracterizează abilitățile de mișcare ale coloanei. Aceste întrebări sunt evaluate pe o scară vizuală analogică de la 0 la 10, unde:

- 0: Fără dificultăți.
- 10: Imposibil de efectuat.

Pacienții au completat acest chestionar individual, iar rezultatul final a fost obținut prin calcularea mediei sumei totale de puncte.

Procedura de Evaluare

1. Colectarea Datelor Funcționale:

- Fiecare pacient a fost evaluat conform clasamentului de mai sus, pentru a stabili clasa funcțională (CF) corespunzătoare.
- Chestionarul BASFI a fost utilizat pentru a evalua funcționalitatea coloanei vertebrale.

2. Completarea Chestionarului BASFI:

- Pacienții au răspuns la cele 10 întrebări din chestionar.
- Evaluarea fiecărei întrebări a fost realizată pe scara vizuală analogică de la 0 la 10.
- Media sumei totale de puncte a determinat scorul final BASFI pentru fiecare pacient.

Importanța Evaluării

Evaluarea funcționalității articulare și a coloanei vertebrale este esențială pentru a monitoriza progresia bolii și impactul acesteia asupra vieții zilnice a pacienților cu artrită psoriazică. Clasificarea capacității funcționale ajută la personalizarea tratamentului și la adoptarea unor măsuri adecvate de reabilitare, pentru a îmbunătăți calitatea vieții pacienților.

2.2.3. Examinarea radiologică articulară

Au fost examinate radiologic articulațiile palmare și plantare, sacroiliace și coloana vertebrală la 92 de pacienți pentru determinarea semnelor radiologice de afectare articulară și pentru clasificarea ulterioară conform stadiilor radiologice Steinbrocker. La nevoie, au fost studiate radiologic și alte articulații.

Clasificarea afectării structurale a articulațiilor periferice, detectate radiologic, a fost realizată conform criteriilor propuse de Steinbrocker O. (1949) cu modificări specifice pentru artrita psoriazică. Aceste criterii includ aprecierea a 4 stadii radiologice:

1. Stadiul I: Modificări minime sau absența modificărilor vizibile.
2. Stadiul II: Îngustarea spațiului articular și osteoporoză epifizară.
3. Stadiul III: Prezența eroziunilor, a deformărilor articulare și ale osteolizei.
4. Stadiul IV: Anchiloză și distrugere articulară semnificativă.

Pentru evaluarea modificărilor radiologice ale coloanei vertebrale, s-a aplicat scorul BASRI [73], care evaluează afectarea structurală în:

1. Sacroiliace
2. Coloana lombară
3. Coloana cervicală
4. Coloana toracală

Pentru determinarea regiunilor articulare afectate prioritar prin proces inflamator activ și pentru clarificarea diagnosticului, au fost utilizate metode avansate de imagistică, precum tomografia computerizată și scintigrafia scheletică.

Tomografia Computerizată

- A fost utilizată pentru a evalua, în detaliu, afectarea articulară și structurile adiacente, oferind imagini de înaltă rezoluție ale articulațiilor și ale coloanei vertebrale.

Scintigrafia Scheletică

- Realizată cu preparatul radiofarmaceutic Technetiu (Tc) 99m, scintigrafia scheletică a fost efectuată pentru evaluarea corpului întreg.
- Doza uzuală de Technetiu (Tc) 99m a fost de 600,0 MBq, cu o doză de iradiere de 60,0 mSv, utilizând gamma-camera „Diacam-Siemens”.

Aceste metode avansate au permis o evaluare detaliată a afectării articulare și a ajutat la identificarea regiunilor afectate de procesul inflamator atât axial, cât și periferic, favorizând la un diagnostic mai precis și monitorizarea evoluției bolii.

Examinările radiologice și metodele avansate de imagistică au fost esențiale pentru identificarea și clasificarea afectărilor articulare la pacienții cu artrită psoriazică. Aceste evaluări au furnizat informații detaliate despre stadiul bolii și au ghidat tratamentul adecvat, contribuind la îmbunătățirea managementului pacienților și la monitorizarea progresiei bolii.

2.2.4. Evaluarea imunologică

Aprecierea Factorului Reumatoid (FR)

- Metoda utilizată: Detectarea FR în serul pacienților a fost realizată prin metoda latex-test, autorizată de Refa-Dac (Dac-SpectroMed SRL, Moldova, PT MD 13-15796482-028-98). Metoda Latex-test utilizează particule de latex, acoperite cu antigeni specifici, pentru a detecta prezența factorului reumatoid în serul pacienților. Particulele de latex aglutinează în prezența FR, permițând vizualizarea reacției.

Determinarea Cantitativă a Imunoglobulinelor

- Metoda Mancini: Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor s-a efectuat conform metodei Mancini, care implică difuziunea radială imună pentru cuantificarea concentrațiilor de imunoglobuline în ser. Imunoglobulinele sunt cuantificate printr-o tehnică de difuziune radială imună. Serul pacientului este introdus într-un gel care conține anticorpi specifici pentru

imunoglobuline. Difuzia radială a antigenului (imunoglobulina) în gel formează un precipitat vizibil, a cărui dimensiune este proporțională concentrației antigenului.

Determinarea Complexelor Imune Circulante (CIC)

- Principiul metodei: Cantitatea CIC a fost determinată prin precipitare selectivă a complexelor antigen-anticorp, folosind polietilenglicol de 3,75%. Procedura este urmată de aprecierea fotometrică a densității precipitatului, pentru a măsura concentrația complexelor imune circulante. Aceasta metodă permite o apreciere cantitativă precisă a complexelor imune circulante.

Aceste proceduri de laborator sunt esențiale pentru evaluarea statusului imunologic al pacienților cu artrită psoriazică. Determinarea FR, a imunoglobulinelor și a complexelor imune circulante oferă informații valoroase despre răspunsul imun al organismului, ajută la diagnosticul diferențial și la monitorizarea progresiei bolii. Aceste investigații contribuie la o înțelegere mai profundă a mecanismelor patogenetice, implicate și la optimizarea tratamentului pacienților.

2.2.5. Aprecierea condițiilor comorbide

Patologia comorbidă (PC) a fost stabilită în conformitate cu datele diagnosticelor definite anterior în extrase din fișele medicale, cardurile de ambulatoriu. A fost calculat numărul total de boli comorbide per pacient, dintre care s-a distins numărul de boli transnosologice, inclusiv boli patogenetice, legate între ele, și boli cronologice (boli al căror curs a coincis cu evoluția APs).

Indicele de comorbiditate funcțională (FCI) [32], o listă de diagnostice cu 18 elemente, a fost modificat ca bază pentru selectarea comorbidităților medicale pentru analiză. Principalele modificări au inclus excluderea artritei și din cauza informațiilor insuficiente, a bolilor vasculare periferice, a deficiențelor de auz și a deficiențelor de vedere. Pentru a reflecta literatura de specialitate actuală privind comorbiditățile în psoriazis fără artrită, APs și alte boli reumatice inflamatorii cronice [57], am determinat, de asemenea, apariția hiperlipidemiei și a hipertensiunii arteriale, a cancerului, a tulburărilor autoimune, a bolilor hepatice și a infecțiilor. Baza de date clinică a fost utilizată pentru a recunoaște condițiile comorbide atât la pacienții cu psoriazis fără artrită, cât și la pacienții cu APs.

Condițiile comorbide au fost înregistrate în baza de date, raportate de pacienți la vizita la clinică, la examinarea fizică protocolară și la utilizarea agenților pentru tratarea afecțiunii comorbide (de exemplu, antidepresive, anxiolitice și medicamente pentru scăderea lipidelor). De asemenea, au fost solicitate informații suplimentare din fișele pacienților, din fișele spitalului, din rapoartele de patologie, de laborator sau radiografie și de la medicii de asistență medicală primară.

Indicele funcțional modificat de comorbiditate:

- Osteoporoza
- Astm bronșic
- Tulburări pulmonare obstructive cronice, sindrom de detresă respiratorie acută

- Angină pectorală
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Infarct miocardic
- Accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu
- Tipurile 1 și 2 de diabet zaharat
- Boala gastro-intestinală superioară
- Depresie
- Anxietate
- Boala degenerativă a discului
- Obezitate

2.2.6. Variabile demografice și clinice

Factorii de risc convenționali pentru comorbiditate au inclus vârsta, sexul, consumul zilnic de alcool și fumatul. Alți factori de risc, legați de severitatea bolii, au fost vârsta la debut (psoriazis fără artrită și APs), durata bolii (psoriazis fără artrită și APs), medicamentele trecute și actuale, numărul articulațiilor afectate clinic, scorul indicelui de zonă și de severitate a psoriazisului (PASI) și suprafața corporală (BSA), afectată de psoriazis.

2.2.7. Determinarea spectrului lipidic

Determinarea spectrului lipidic s-a efectuat dimineața pe analiza de sânge din venă după 12 ore de post alimentar și au fost determinați următorii parametri: colesterolul total, lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL), lipoproteinele de densitate joasă (LDL), trigliceride. Modificările spectrului lipidic au fost apreciate conform recomandărilor Programului Național American referitor la dislipidemii (Expert Panel III) și recomandările ghidului Societății Europene de Cardiologie (2003).

Proteina C-reactivă, marker al inflamației, se determină prin metoda calitativă și semicalitativă, folosind testul de aglutinare PCR-latex. Proteina C-reactivă înalt sensibilă este indicatorul de factori de risc pentru apariția patologiei cardiace. Acest test poate furniza informații cu valoare predictivă referitoare la riscul de apariție a evenimentelor cardiace. Principiul testului este acela că procesele inflamatorii acute lezează endoteliul vascular și creează condiții favorabile apariției unui atac ischemic. Deoarece nivelul PCR poate fi crescut datorită unui număr mare de factori, unii cercetători consideră că nu se poate afirma cu exactitate că există o cardiospecificitate, chiar dacă o concentrație de peste 2,4 mg/dL a fost asociată cu un risc dublu de apariție a unor evenimente coronariene, comparativ cu o concentrație de sub 1 mg/dl. Totuși specialiștii sunt încă rezervați în a corela valorile PCR cu probabilitatea pacienților de a suferi un infarct miocardic. Astfel, în ciuda faptului că nu există o corelație exactă între valorile PCR și risc, se consideră că pacienții cu un PCR sub 1mg/dL au cel mai scăzut risc coronarian, cei cu PCR între 1-3mg/dL au

un risc mediu, iar cei cu PCR bazal (în absența unei inflamații/infecții demonstrate și evidente din punct de vedere clinic) de peste 3mg/dL au cel mai mare risc de apariție a problemelor cardiace coronariene (inclusiv infarct miocardic acut). Există o serie de boli sau medicamente care modifică nivelul PCR, de aceea rezultatele testului trebuie interpretate în context clinic și analizate din punct de vedere al istoricului pacientului sau al stării medicale actuale.

Pentru estimarea riscului cardiac, AHA (American Heart Association) și CDC (Centers for Disease Control and Prevention) au formulat următoarele recomandări de testare hs-PCR:

- testarea nu trebuie efectuată la pacienții cu semne de infecție, cu semne de inflamație sistemică sau cu traumatisme;
- în mod optim, pentru estimarea riscului cardiovascular, se va folosi o valoare hsPCR medie, rezultată din 2 valori măsurate la un interval de 2 săptămâni; dacă la una dintre determinări se depistează o valoare >10 mg/dL, trebuie cercetată o cauză inflamatorie, iar testarea va fi repetată peste alte 2 săptămâni;
- vor beneficia cel mai mult de testare persoanele la care determinarea markerilor standard a furnizat un risc moderat (de exemplu, un risc de 10-20% de a dezvolta afecțiuni cardiovasculare în următorii 10 ani), iar medicul clinician solicită informații suplimentare, pentru a conduce tratamentul preventiv;
- rolul hs-PCR în prevenția secundară (la pacienții deja diagnosticați cu afecțiuni cardiovasculare) este limitat, deoarece nu influențează deciziile terapeutice (acestea trebuie să fie agresive, indiferent de valorile PCR);
- nu se recomandă screening-ul întregii populații adulte, iar hs-PCR nu trebuie să substituie markerii standard ai riscului cardiovascular (reprezintă un element adjuvant).

2.2.8. Examenul ECG și Holter-ECG.

La prezentare, pacienții au fost examinați clinic și instrumental inclusiv - ECG în 12 derivații standard cu ajutorul aparatului Fukuda Denshi Cardimax FX-326 U.

Evaluarea capacității funcționale și a riscului cardiovascular la pacienții cu artrită psoriazică

Testul de efort ECG

Scopul: evaluarea capacității de adaptare a cordului în timpul efortului fizic. Este indicat la pacienții cu angină pectorală stabilă, valvulopatii, după infarct miocardic sau angioplastie coronariană.

Metodologie:

- Pacientul efectuează un efort fizic standard (mers pe bicicletă sau covor rulant) până la atingerea unei frecvențe cardiace egale cu 220 minus vârsta pacientului (test maximal).
- Testul este submaximal dacă se atinge doar 80% din frecvența maximă și neconcludent dacă nu se atinge nici măcar 80% din frecvența cardiacă țintă.

- Nivelul de stres mecanic crește progresiv prin ajustarea dificultății și a vitezei.
- Pregătire și reacții adverse:
- Pacientul va purta o ținută lejeră și se va monta o branulă pentru acces venos.
- Evitarea consumului de apă sau alimente cu 3 ore înainte testului și evitarea cofeinei, a fumatului cu 24 de ore înainte.

- Posibile reacții adverse includ palpitații, durere toracică, dispnee, cefalee, greață sau oboseală.

- Interpretarea testului:
- Monitorizare ECG pentru detectarea semnelor de ischemie, a aritmiilor și a reacțiilor tensiunii arteriale.

- Test pozitiv: durere anginoasă, modificări ST, unde T negative, aritmii ventriculare maligne.

- Test intens pozitiv: supradenivelare ST peste 2-3 mm, scădere mare a tensiunii arteriale, angină prelungită, indică leziuni critice și necesită coronarografie de urgență.

- Contraindicații:

- Bloc major de ramură stângă, infarct miocardic recent, aritmii semnificative, hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență ventriculară stângă, angină instabilă, boală multicoronariană cu risc major, disecție de aortă, embolie pulmonară, pericardită, boli pulmonare obstructive, arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare, stenoză aortică severă.

Valoare diagnostică:

- Sensibilitatea testului pe bicicletă: 67%, specificitate: 70%.
- Sensibilitatea testului pe covor rulant: 81%, specificitate: 85-95%.
- Alte teste mai precise: scorul de calciu, ecografie intracoronariană, profilul lipoproteinelor, PCRhs, homocisteina.

Excluderi pe baza testului de efort:

- Din grupul de studiu general, au fost excluși 18 pacienți (8 din grupul I și 10 din grupul II) din cauza datelor sugestive de cardiopatie ischemică.

Examenul ecocardiografic (EcoCG)

Metodologie:

- Realizat în regim bidimensional la aparatul Toshiba PowerVision 6000 și Siemens Sonoline Versa Plus.
- Evaluare a parametrilor funcției cardiace și a statusului valvular:
 - Aorta: Dimensiuni și pereți.
 - Atriul stâng: Dimensiuni.

- Ventriculul stâng: Diametrul telediastolic (DTD), diametrul telesistolic (DTS), volumul telediastolic (VTD), volumul telesistolic (VTS), fracția de scurtare (FS), septul interventricular (SIV), fracția de ejeție (FE), peretele posterior al ventriculului stâng (PPVS), volumul bătaie (VB), debitul sistolic (DS), indexul cardiac (IC), contractilitatea regională a miocardului.
- Ventriculul drept și atriul drept: Dimensiuni.
- Valve: Aortică, mitrală, tricuspidă, pulmonară.
- Pericard: Foițele pericardului, prezența lichidului, hipertensiune pulmonară.

2.2.9. Evaluarea Riscului Cardiovascular Global

Algoritmul SCORE:

- Utilizat pentru evaluarea riscului de deces în următorii 10 ani prin boala cardiovasculară aterosclerotică.
- Factori de risc integrați: sexul, vârsta, fumatul, tensiunea arterială sistolică, colesterolul total sau raportul dintre colesterolul total și HDL-colesterol.
- Un risc $\geq 5\%$ pe diagrama SCORE indică riscul cardiovascular crescut.
- Diagramele SCORE utilizate pentru țările europene cu riscul cardiovascular înalt, datorită modelului de morbiditate din Republica Moldova.

Aceste metode au fost esențiale pentru evaluarea capacității funcționale, a statusului cardiovascular și a riscului global la pacienții cu artrită psoriazică, contribuind la un management optim al pacienților și la prevenirea complicațiilor cardiovasculare.

Toți pacienții au suspendat AINS cu 24 de ore înainte de examinare și nu au avut activitate fizică pronunțată.

Domeniile evaluate în cadrul examenului clinic (evaluarea vizuală și determinarea durerii la palpare) și ultrasonografic au inclus zone similare:

- articulații (14 la fiecare pacient) – acromio-clavicular, umăr, cot, radiocarpiană, șold, genunchi, talocrurală;
- entezele (54 la fiecare pacient) – polul inferior al calcaneului: enteza aponvozei plantare (grosimea aponevrozei plantare $\geq 4,4$ mm; eroziunea polului inferior al calcaneului; entezofit al polului inferior al calcaneului); Polul superior al calcaneului: enteza tendonului lui Ahile (grosimea tendonului lui Ahile $\geq 5,29$ mm; bursită retrocalcanală; eroziunea polului posterior al calcaneului; entezofit al polului posterior al calcaneului); Tuberozitatea tibială: enteza ligamentului patelar distal (grosimea ligamentului patelar ≥ 4 mm; bursita infrapatelară; eroziunea tuberozității tibiale; entesofit al tuberozității tibiale); Polul inferior al pateleii: enteza ligamentului patelar proximal; grosimea ligamentului patelar ≥ 4 mm; eroziunea polului inferior al pateleii; entezofit al polului inferior al pateleii); Polul superior al pateleii: enteza tendonului cvadriceps

(grosimea tendonului cvadriceps $\geq 6,1$ mm; bursita suprapatelară; eroziunea polului superior al patelei; entezofit al polului superior al patelei); Tuberozitatea olecranonului: enteza tendonului triceps (grosimea tendonului triceps ≥ 4 mm; bursita olecranonului; eroziunea olecranonului; entezofit al olecranonului)

Numărul de articulații dureroase (NAD/14 pentru comparație cu datele ultrasonografice), precum și NAD/66/68 pentru indicele DAPSA, au fost evaluate clinic numărul de articulații tumefiate (NAT/14) și NAT/66/68 pentru indicele DAPSA), numărul de enteze dureroase (54), evaluarea entezitei utilizând indicii LEI (Leeds Enthesitis Index), MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score) și SPARCC (SpondyloArthritis Research Consortium of Canada) [73] au fost evaluate clinic. Activitatea APs a fost determinată prin indicele DAPSA (Disease Activity Score in Psoriazică) conform formulei: DAPSA = NAT (din 66) + NAD (din 68) + evaluarea generală a activității bolii pacientului (0-10 cm, scala analogică vizuală) + evaluarea durerii articulare de către pacient (0-10 cm, scala analogică vizuală) + PCR (mg/dL). Prevalența și severitatea psoriazisului au fost evaluate prin PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [72]. Severitatea onihodistrofiei psoriazice a fost determinată prin calcularea indicelui de severitate psoriazis al unghiilor (NAPSI). Markerii de laborator ai inflamației au inclus determinarea nivelului de VSH și PCR înalt sensibile (hs-PCR). Ecografia a fost efectuată pe dispozitivul Samsung Accuvix A30, senzor liniar 5-13 MHz, în modul B (la scara gri); vascularizarea a fost evaluată în modul Power-Doppler. Datele ecografice au fost înregistrate în protocolul ultrasonografic. Modificările ultrasonografice ale articulațiilor au fost evaluate prin prezența efuziunii în ele în modul „scară gri” (1 - există o efuziune, 0 - fără efuziune) și vascularizație (1 - este, 0 - nu), folosind Power-Doppler. Modificările ecografice ale entezelor au fost evaluate în conformitate cu definiția ecografică a entezitei propusă de OMERACT, folosind o „scară gri” și Power-Doppler, pentru a evalua vascularizarea (Tabelul 4) [110, 113].

Tabelul 4. Definirea semnelor ultrasonografice ale modificărilor inflamatorii și structurale ale entezelor (Consensul experților)

Semne inflamatorii (acord 100%)	Caracteristici structurale (acord 100%)
Localizarea semnalului Doppler în enteză	Calcifiere/enthesofite în enteză
Enteza hipoechoică	Eroziunea la locul de atașare
Îngroșarea entezei	
Definiția finală a entezitei	
Tendon hipoechoic și/sau îngroșat la locul de inserție pe os (pe os la 2 mm), cu semnal Doppler pentru entezita activă și pentru prezența eroziunilor și a entezofitelor/calcificatelor ca semn de deteriorare structurală.	

Osteoproliferarea articulară - osteofitul - la ecografie a fost definită ca o formațiune de proeminență osoasă la sfârșitul conturului normal al osului sau la marginea articulației cu sau fără umbră acustică.

Ecografia a inclus numărarea următoarelor semne:

- în modul „scară gri”: numărul de articulații cu semne ultrasonografice de sinovită (numărul de sinovite), numărul de articulații cu sindesmofite;
- în modul Power-Doppler: numărul de articulații cu semne ecografice de sinovită activă (numărul de sinovită vascularizată);
- numărul de enteze afectate: scăderea ecogenității și îngroșarea entezei, numărul de enteze cu prezența vascularizării, numărul de enteze cu modificări structurale: prezența eroziunilor, a entezofitelor, calcificările.

Luând în considerare modificările identificate, au fost calculați următorii indici ecografici: GUESS (Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System), BUSES (Belgrad Ultrasound Enthesitis Score), MASEI (Madrid Sonography Enthesitis Index) și SEI (Sonographic Enthesitis Index).

În acest studiu, articulațiile mari și entezele în proiecția lor au fost evaluate prin senzor liniar de înaltă frecvență cu o frecvență de 6-13 MHz în setul standard de aparate de scanare cu ultrasunete.

Au fost examinați suplimentar 50 de pacienți pe Toshiba Applio 500 (Japonia), un senzor liniar de 14 MHz, în modul B; vascularizarea a fost evaluată în modul Power-Doppler și SMI.

Prezența efuziunii articulare a fost examinată în modul „scară gri”. Gradul de vascularizare (folosind Power-Doppler) la nivelul articulațiilor a fost evaluat în conformitate cu gradația prezentată în tabelul 5.

Tabelul 5. Power-Doppler pentru evaluarea articulațiilor inflamate activ [132]

Grad	Caracteristica
Gradul 0	Nu sau flux minim
Gradul 1	Ușor: până la 3 semnale vasculare într-un singur punct sau până la 2 pete de scurgere sau 1 loc de scurgere plus până la 2 pete unice
Gradul 2	Moderată: Semnale vasculare în mai puțin de jumătate din zona membranei sinoviale <50%
Gradul 3	Manifest: Semnale vasculare în mai mult de jumătate din zona membranei sinoviale >50%

Nu au fost elaborate criterii specifice de evaluare a gradelor de vascularizare prin intermediul SMI, studiul utilizând sistemul de evaluare a vascularizării, dezvoltat pentru Power-Doppler (Tabelul 2.5).

Tuturor pacienților (n=92), li s-au dat, pentru completare, chestionare: HAQ – DI, Short-Form 36 (SF-36), scorul calității vieții dermatologice (DLQI), evaluarea funcțională a bolilor cronice-fatigabilitatea (FACIT-F).

HAQ-DI include 20 de întrebări, pentru a evalua activitatea în viața de zi cu zi și este grupat în 8 scale: 1 – plasament și autoîngrijire, 2 – ridicare, 3 – mâncare, 4 – mers pe jos, 5 – igienă, 6 – activitate realizabilă, 7 – forța mâinii, 8 – alte activități. Răspunsul la fiecare întrebare este codificat de la 0 la 3 puncte: „0” - fără dificultate, „1” - cu o ușoară dificultate, „2” - cu mare dificultate, „3” - imposibilitatea efectuării acțiunii. Apoi, scorurile maxime pe fiecare scală au fost sumate. Interpretarea datelor obținute: 0 - 1,0 - „minim”, 1,1-2,0 - „moderat”, 2,1 - 3,0 - afectarea „pronunțată” a activității vitale. Următoarele au fost luate ca echivalente HAQ: 0-0.49 - efectuarea acțiunii „fără dificultate”; 0,5-2,49 - „cu mică dificultate”; 2.5-3.0 - „incapabil de a efectua”.

Chestionarul SF-36 este un instrument nespecific pentru evaluarea calității vieții. Chestionarul include 36 de articole grupate în 8 scale: funcționare fizică, activitate motorie, dureri corporale, sănătate generală, vitalitate, funcționare socială, stare emoțională și sănătate mintală. Scorurile pe fiecare scală au variat de la 0 la 100, unde 100 au însemnat „sănătate completă”. Rezultatele au fost prezentate sub numele de scoruri pe 8 scale, concepute astfel încât un scor mai mare să indice un nivel mai ridicat de calitate a vieții.

Indicele dermatologic al calității vieții (DLQI) este utilizat de dermatologi, pentru a evalua gradul de impact negativ al bolii de piele asupra diferitelor aspecte ale vieții unui pacient. Fiecare întrebare a inclus patru răspunsuri propuse, care au reflectat gradul de influență (foarte puternic - 3 puncte, puternic - 2 puncte, nu mult - 1 punct, nici un impact - 0 punct). La întrebarea 7, răspunsul este „da” - 3 puncte. DLQI a fost calculat prin însumarea punctelor cu un maxim de 30 și un minim de 0 puncte. Cu cât scorul era mai mare, cu atât calitatea vieții era mai alterată. Fiecare răspuns a avut propriul indice, iar suma celor 10 indici a fost DLQI-ul unui anumit pacient la un moment dat, variind de la 0 la 30. Interpretarea datelor obținute a fost următoarea: 0-1 - fără influență, 2-5 - influență nesemnificativă, 6-10 - influență moderată, 11-20 - influență foarte puternică, 21-30 - influență extrem de puternică.

Chestionarul FACIT-F, validat la pacienții cu APs, include 13 întrebări legate de fatigabilitate. Fiecare răspuns la 13 întrebări ale chestionarului de fatigabilitate a fost evaluat pe o scală Likert în 4 puncte (punctele de chestionar sunt simple afirmații, pe care pacientul trebuie să le evalueze pe baza reprezentării sale personale, folosind 5 gradații - „deloc”, „puțin”, „moderat”, „puternic”, „foarte puternic”). Astfel, scorul general a variat de la 0 la 52. Un scor mai mare a însemnat mai puțină fatigabilitate.

Chestionarul FACIT-F conține 13 întrebări, fiecare răspuns fiind marcat în scoruri (0-4). Punctele au fost rezumate, răspunsurile la întrebările 5 și 7 au fost rezumate în ordine inversă,

urmate de împărțirea sumei primite la 13. Suma maximă a fost egală cu 52 și a indicat absența fatigabilității și a unei bune calități a vieții. Dacă suma a fost < 34 de puncte, pacientul a înregistrat fatigabilitate, < 20 de puncte – fatigabilitate severă.

Chestionarul de evaluare PsAQoL a calității vieții pacientului, special dezvoltat pentru pacienții cu APs PsAQoL, nu a fost validat anterior în Republica Moldova, ci a fost validat în România.

2.3. Metode de evaluare statistică a rezultatelor obținute

1. Compararea caracteristicilor sociodemografice și patologice:
 - S-au utilizat statistici descriptive, pentru a compara caracteristicile între pacienții cu artrită psoriazică (APs) și cei cu psoriazis fără artrită.
2. Evaluarea morbidității:
 - Scorul FCI (mFCI) modificat a fost calculat pentru a rezuma cele 14 comorbidități identificate.
 - Modele de regresie liniară au fost utilizate pentru a compara scorurile mFCI între APs și psoriazis fără artrită, ajustându-se în funcție de vârstă, sex și durata psoriazisului.
3. Modele de regresie logistică:
 - Univariată și multivariată, pentru a estima ratele șanselor (RUP) de a avea o anumită afecțiune comorbidă.
 - Ajustări pentru variabilele: vârstă, sex, durata psoriazisului, starea actuală a fumatului, PASI, starea medicamentelor și alte afecțiuni comorbide.

Prelucrare Statistică Corelativă

- Ambele variabile nominale: calculul tabelului de frecvență a distribuțiilor comune și controlul cu ajutorul criteriului χ^2 .
- Variabilă nominală și scalară: separarea grupului în subgrupe conform variabilei nominale și analiza valorilor scalare prin metoda Student și prin analiza dispersiei.
- Ambele variabile scalare: determinarea valorilor medii și analiza modului în care modificarea unei valori medii influențează pe cealaltă, descrisă prin coeficientul de corelare (r).

Analize Statistice Adiționale

- Analiza Box-Plot: reprezentarea grafică a repartiției valorilor maxime, minime, a mediei aritmetice și a deviației standard.
- Analiza clusteriană: clasificarea obiectelor (persoane, parametri) în grupuri relativ uniforme, bazate pe distanțe euclidiene, pe metoda Ward și pe construirea dendrogramelor.

- Analiza scanării multiple: repartiția obiectelor în spațiul n-metric tridimensional pe baza matriței distanțelor euclidiene.
- Analiza factorială corelațională ANOVA: Stabilește gradul de interacțiune între factori și ponderea procentuală a factorilor independenți în sursa de variație a unui factor dependent.
- Compararea valorilor mai multor loturi simultan, folosind criteriul t-Student pentru diferențele dintre valorile medii ale parametrilor studiați.
- Evaluarea naturii distribuirii datelor: Criteriul Kolmogorov-Smirnov a fost utilizat pentru a evalua distribuția datelor obținute.

Prelucrarea și Analiza Datelor

1. Statistici descriptive:
 - Caracteristicile cu distribuție normală, prezentate ca $M \pm \delta$ (media aritmetică $\pm$ deviația pătratică standard).
 - Caracteristicile cu distribuție nonnormală prezentate ca Me (25; 75), unde Me este mediana și 25 și 75 reprezintă percentila 25, respectiv 75.
2. Criterii nonparametrice:
 - Utilizarea criteriului Mann-Whitney, pentru a compara două grupuri neafiliate.
 - Criteriul H-Craskel-Wallis pentru mai multe grupuri neînrudite.
3. Coeficientul de corelație Spearman:
 - Calcularea direcției și a puterii conjugării dintre caracteristicile cantitative studiate.
4. Analiza fiabilității și a validității chestionarelor:
 - Coeficientul Alpha Kronbach pentru coerența internă.
 - Fiabilitatea retestării prin coeficientul de corelație de rang Spearman.
 - Validitatea convergentă prin corelarea scorurilor PsAQoL cu scorurile SF-36.
 - Valabilitatea cunoscută a grupului, evaluată prin testarea capacității chestionarului de a distinge grupurile de pacienți pe baza unor factori cunoscuți.
5. Analiza statistică a examinărilor ultrasonografice:
 - Metode descriptive, analiză unidimensională, folosind criteriul χ^2 pentru date certe.
 - Coeficientul de coerență internă între Power-Doppler și SMI calculat, folosind Kappa.
6. Analiza regresiei liniare:
 - Evaluarea relației dintre numărul de PC, aspectele activității APs și calitatea vieții prin coeficientul de regresie R, β și R^2 .

Pentru evaluarea concordanței intermetode între detecția vascularizației prin Power-Doppler și prin SMI, s-a utilizat coeficientul kappa (κ) al lui Cohen. Acest indice statistic cuantifică gradul

de acord dintre două metode sau observatori, ținând cont de acordul care ar putea apărea întâmplător. Valoarea coeficientului kappa variază între -1 și +1, unde:

- $\kappa < 0$ indică o concordanță mai mică decât cea datorată hazardului,
- $\kappa = 0$ sugerează concordanță similară cu cea așteptată întâmplător,
- κ între 0,01–0,20 reprezintă o concordanță slabă,
- κ între 0,21–0,40 o concordanță scăzută,
- κ între 0,41–0,60 o concordanță moderată,
- κ între 0,61–0,80 o concordanță substanțială,
- κ între 0,81–1,00 o concordanță aproape perfectă.

Interpretarea rezultatelor a fost realizată conform clasificării propuse de Landis și Koch (1977), utilizată pe scară largă în studiile clinice.

Aceste metode statistice au fost utilizate pentru a compara caracteristicile pacienților cu artrită psoriazică și psoriazis fără artrită, pentru a evalua morbiditatea și comorbiditățile asociate și pentru a identifica relațiile dintre diferiții factori implicați în boală. Utilizarea acestor analize a permis o înțelegere detaliată și riguroasă a datelor, contribuind la formularea concluziilor pertinente și la îmbunătățirea managementului clinic al pacienților.

3. REZULTATELE CERCETĂRILOR PROPRII

3.1. Caracteristicile clinice și ecografice ale artritei periferice la pacienții cu APs

Pacienții incluși în studiu au fost supuși unui examen clinic și ecografic al articulațiilor mari și al entezelor (numărul total de articulații examinate a fost de 1288, entezelor - 4968).

Expresia la momentul examinării/datelor de anamneză a fost observată la 54 (58,7%), entezita clinică a fost observată la 47 (51,1%) de pacienți. În timpul examinării clinice a pacienților, s-a constatat că frecvența NAD/14 a fost de 11,3% (145/1288), NAT/14 - 4,5% (58/1288), care a fost de 40% (58/145) în rândul tuturor articulațiilor dureroase.

În timpul examenului clinic, s-a constatat că NAD al membrelor superioare (74/736, 10,1%) și inferioare (71/552, 12,9%) nu diferă semnificativ ($\chi^2 = 2,489$, $p = 0,115$). În același timp, NAT al membrelor inferioare (43/552, 7,8%) a fost semnificativ mai mare decât cel al membrelor superioare (15/736, 2,04%) ($\chi^2 = 24,267$, $p < 0,001$).

Trebuie remarcat faptul că durerea și tumefierea articulațiilor șoldului nu pot fi determinate prin examen fizic, de aceea acestea nu au fost luate în considerare în această analiză. NAD/14 și NAT/14 în ceea ce privește localizarea au fost următoarele: articulații acromio-claviculare - 5 și 0, umăr - 29 și 2, cot - 13 și 1, articulațiile mâinii - 29 și 15, genunchi - 38 și 25, talocrurală - 33 și, respectiv 18.

La evaluarea implicării entezelor în proiecția articulațiilor mari, s-a constatat că numărul entezelor dureroase (NED) ale extremităților superioare (71/1472, 4,8%) a fost semnificativ mai mic decât al celor inferioare (310/3496, 8,9%) ($\chi^2 = 23,923$, $p < 0,001$). Localizarea entezelor dureroase la palpare a fost după cum urmează: la locul de atașare a mușchiului supraspinos - 7, a mușchiului subosteal - 1, a mușchiului subscapular - 1, a mușchiului triceps - 2, la epicondilul lateral - 35, a epicondilul medial - 25, la spinele anterioare ale oaselor iliace (superioare și inferioare) - 37, la spinele posterioare ale oaselor iliace - 11, la tuberculul sciatic - 1, la trohanterul mare - 5, ligamentul colateral medial: secțiune proximală - 16, distal - 25, ligamentul colateral lateral: secțiune proximală - 26, secțiune distală - 23, ligamentul patelar propriu: proximal - 16, distal - 16, mușchi cvadriiceps - 7, mușchi semimembranos - 8, mușchi anterior - 5, muschi posterior - 6, tendonul lui Ahile - 38, fascia plantara - 9.

Conform datelor ecografice, numărul articulațiilor examinate a fost 228/1288 (17,7%), numărul entezelor inflamate (NEI)- 90/1288 (6,9%), care a fost de 39,5% în rândul sinovitei detectate (90/228). Numărul entezelor a fost 661/4968 (13,3%), dintre care 19,4% (128/661) din enteze au fost vascularizate. Numărul entezelor confirmate a fost 876/4968 (17,6%). Frecvența entezitei și a sinovitei detectate în modul „scală gri”, în conformitate cu datele ultrasonografice, este prezentată în tabelul 6.

Tabelul 6. Frecvența entezitei și a sinovitei detectate în modul „scală gri” conform datelor ultrasonografice

Membrele superioare	Frecvență	Membrele inferioare	Frecvență
Articulații:			
Acromio-clavicular	46/736 (6,3%)	Coxofemural	28/552 (5,1%)
Humeral	7/736 (0,95%)	Genunchi	42/552 (7,6%)
Ulnar	18/736 (2,4%)	Talocrural	32/552 (5,8%)
Radiocarpian	47/736 (6,4%)		
Total	118/736 (16%)	Total	112/552 (20,3%)*
Entezele:			
Capul scurt al mușchiului biceps al umărului	10/1472 (0,7%)	Trohanter mare: - gluteus minor - gluteus mediu	28/3496 (0,8%) 45/3496 (1,3%)
Mușchiul subscapular	20/1472 (1,4%)	Tubercul sciatic	28/3496 (0,8%)
Mușchiul nastular	13/1472 (0,9%)	Ligament colateral medial: - proximal - distal	53/3496 (1,5%) 20/3496 (0,6%)
Mușchi subosteal	2/1472 (0,1%)	Ligament colateral lateral: - proximal - distal	33/3496 (0,9%) 19/3496 (0,5%)
Mușchiul triceps al umărului	11/1472 (0,7%)	Ligament patelinar propriu - proximal - distal	6/3496 (0,2%) 21/3496 (0,6%)
Epicondil medial	30/1472 (2%)	„Picioarul de rață”	70/3496 (2%)
Epicondil lateral	54/1472 (3,7%)	Biceps femural	9/3496 (0,3%)
		Mușchi semimembranos	36/3496 (1%)
		Cvadriceps femural	23/3496 (0,7%)
		Mușchiul tibial anterior	19/3496 (0,5%)
		Mușchiul tibial posterior	18/3496 (0,5%)
		Ahile	27/3496 (0,8%)
		Fascia plantară	43/3496 (1,2%)
Total	144/1472 (9,8%)	Total	517/3496 (14,8%)**

Notă. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

La evaluarea diferențelor în frecvența sinovitei membrelor inferioare (112/552, 20,3%) și superioare (118/736, 16%), s-a constatat că sinovita extremităților inferioare a fost semnificativ mai frecventă ($\chi^2 = 3,897$, $p < 0,05$).

La evaluarea diferențelor în frecvența entezitei, s-a constatat că entezita extremităților inferioare (517/3496, 14,8%) a apărut semnificativ mai des decât cea superioară (144/1472, 9,8%, $\chi^2 = 22,502$, $p < 0,001$).

Modificările detectate în modul de „scară gri” pot fi un semn nu numai al unui proces activ, ci și un semn de inflamație cronică, prin urmare, prezența vascularizării sinovitei și a entezitei, detectată cu ajutorul Power-Doppler, mai probabil e să indice activitatea procesului. Compararea frecvenței vascularizării articulațiilor mari ale extremităților superioare și inferioare nu este posibilă, deoarece pilotarea semnalului Doppler în timpul inflamației articulațiilor șoldului și talocrurale este dificilă datorită caracteristicilor anatomice ale acestor articulații.

Ulterior, a fost efectuată o evaluare aprofundată a frecvenței entezitei vascularizate a extremităților superioare și inferioare pe zone (figura 5).

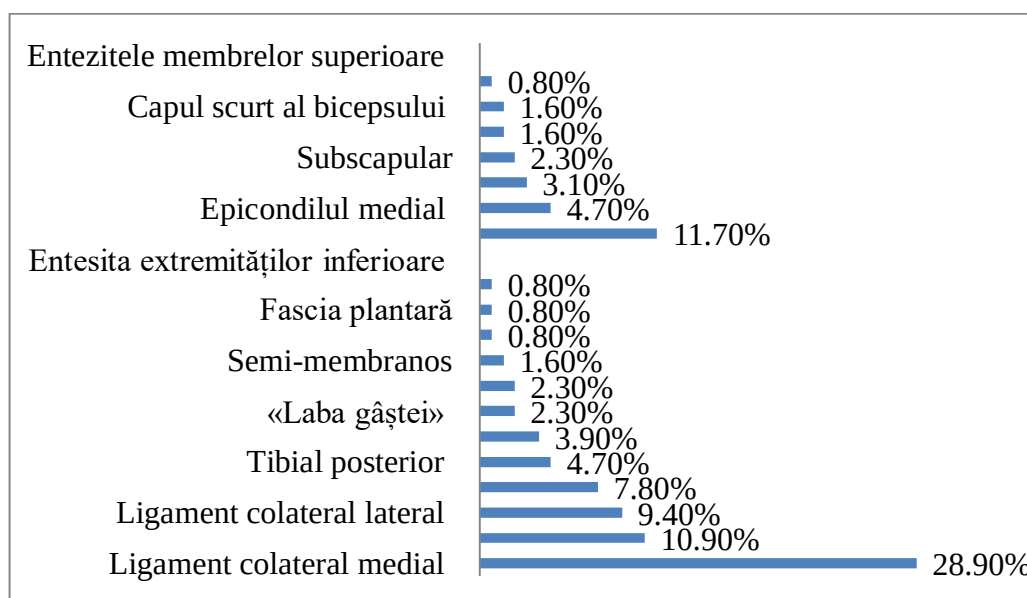


Figura 5. Frecvența entezitei vascularizate a extremităților superioare și inferioare

În funcție de frecvența vascularizării entezelor membrelor superioare (92/517, 17,8%) și a extremităților inferioare (36/144, 25%), nu s-au constatat diferențe semnificative ($\chi^2 = 3,744$, $p > 0,05$).

Atunci când se compară ultrasonografic și datele clinice ale leziunilor articulare, s-a constatat că frecvența manifestărilor clinice ale sindromului articular sub formă de NAT / 14 (58 / 1288) și NAD / 14 (145 / 1288) a fost de 4,5% și, respectiv, 11,3%, care a fost semnificativ mai mică decât numărul sinovitelor conform datelor ecografice (17,7%, 228 / 1288) ($p < 0,001$ pentru NAT / 14 și $p < 0,001$ pentru NAD / 14).

În cadrul studiului, s-a constatat că frecvența entezitei depistate în timpul examenului clinic a fost de 7,7% (numărul entezelor dureroase, 381/4968) față de 13,3% conform datelor ecografice (numărul entezitelor, 661/4968), care a fost semnificativ mai mic ($p < 0,001$).

La compararea datelor ecografice în grupurile de pacienți cu artrită periferică izolată ($n = 52$) și în combinație cu leziuni axiale ($n = 40$), nu s-au constatat diferențe în grupuri: numărul sinovitelor (conform USG), numărul entezitelor, numărul entezelor cu dereglări structurale, numărul entezelor vascularizate, GUESS, BUSES, SEI, MASEI, $p > 0,05$). Scorurile DAPSA au fost semnificativ mai mari în grupul de pacienți cu o combinație de artrită periferică având leziuni ale coloanei vertebrale ($p < 0,01$). Grupurile au fost diferite în ceea ce privește durata APs ($p = 0,013$), severitatea onihodistrofiei psoriazice (NAPSI, $p < 0,01$), NAD/14 ($p = 0,037$) și CRP-hs ($p = 0,031$) și au fost mai mari în grupul de pacienți cu artrită periferică și implicare axială.

În continuare, a fost analizată relația indicelui DAPSA cu datele clinice (numărul entezelor dureroase, LEI, MASES, SPARCC) și ultrasonografice (numărul entezitelor, numărul entezelor vascularizate, numărul entezelor cu dereglări structurale, indici ecografici - GUESS, BUSES, MASEI, SEI) (Tabelul 7, Figura 6). S-a constatat că DAPSA este asociată cu entezita exprimată clinic ($p < 0,01$), dar nu a fost găsită nicio asociere cu datele ecografice, inclusiv enteze vascularizate și sinovită ($p > 0,05$).

Tabelul 7. Relația indicelui DAPSA cu datele clinice și ecografice

Index	Coeficientul de corelație (r)	P
Clinice		
LEI	0,268	$< 0,05$
MASES	0,303	$< 0,01$
SPARCC	0,33	$< 0,01$
Numărul entezelor dureroase	0,280	$< 0,01$
Ultrasonografice		
Numărul sinovitelor (confrom USG)	0,129	$> 0,05$
Numărul entezelor vascularizate	0,103	$> 0,05$
Numărul sinovitelor	0,191	$> 0,05$
Numărul entezelor cu dereglări structurale	0,14	$> 0,05$
Numărul entezitelor	-0,055	$> 0,05$
GUESS	0,167	$> 0,05$
BUSES	0,568	$> 0,05$
MASEI	0,059	$> 0,05$
SEI	0,068	$> 0,05$

Notă: DAPSA – Disease Activity index for Psoriatic Arthritis; LEI – Leeds Enthesitis Index; MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada enthesitis index; USG – ultrasonografie; GUESS – Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System; BUSES – Belgrade Ultrasound Enthesitis Score; MASEI – Madrid Sonographic Enthesitis Index; SEI – Sonographic Enthesial Index.

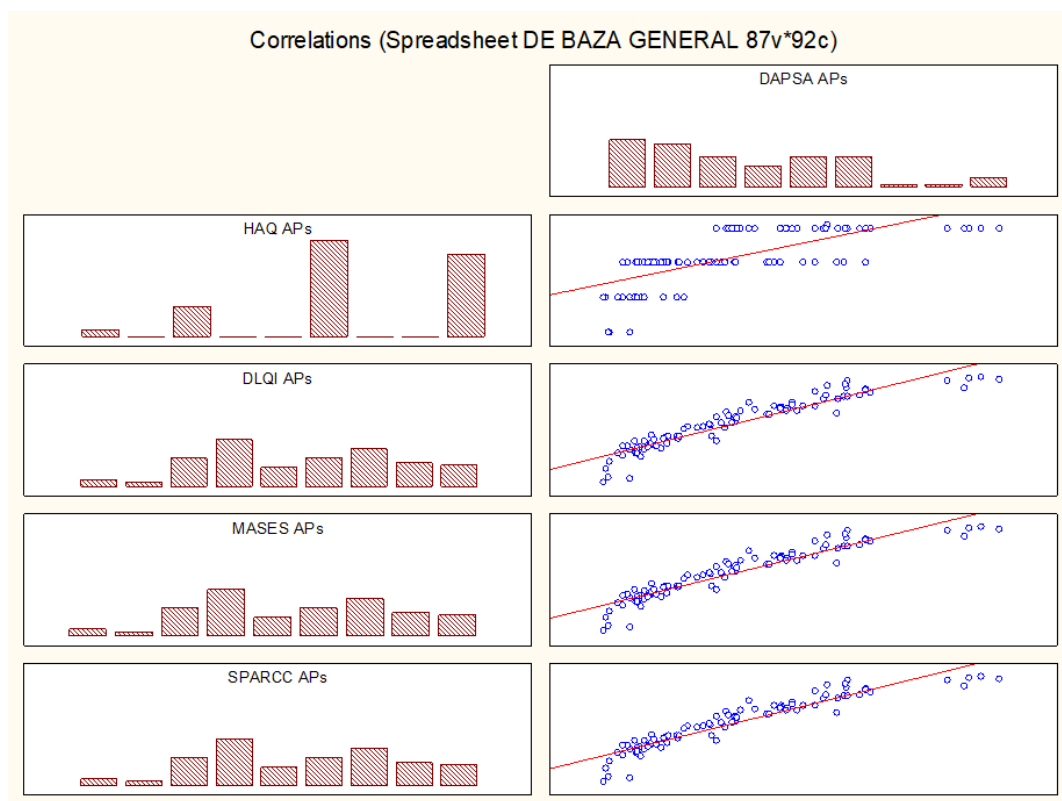


Figura 6. Corelația indicelui DAPSA cu scorurile calității vieții și cele entezice

La evaluarea asocierii vârstei cu datele clinice și ecografice (Tabelul 3.3), nu a existat nicio asociere a vârstei cu datele clinice (DAPSA, NAD/14, NAT/14, numărul entezelor dureroase, LEI, MASES, SPARCC) ($p > 0,05$), dar vârsta pacienților corela cu numărul sinovitelor ($p < 0,01$), numărul sinovitelor (confrom USG) ($p < 0,05$), numărul entezitelor ($p < 0,01$) și numărul entezelor cu dereglări structurale ($p < 0,05$), detectate prin ultrasonografie (Tabelul 8).

Tabelul 8. Asocierea datelor de vârstă și ultrasonografice la pacienții cu APs

Index	Coefficientul de corelație (r)	P
Numărul sinovitelor	0,387	<0,01
Numărul entezitelor	0,425	<0,01
Numărul entezelor cu dereglări structurale	0,353	<0,01
Numărul sinovitelor (confrom USG)	0,242	<0,05
Numărul entezelor vascularizate	0,204	>0,05

Notă: *USG – ultrasonografie. S-au observat corelații pozitive și semnificative statistic între vârsta pacienților și numărul sinovitelor, entezitelor și entezelor cu dereglări structurale ($p < 0,01$), precum și cu numărul sinovitelor evaluate prin USG ($p < 0,05$). Nu s-a constatat asociere semnificativă cu entezitele vascularizate ($p > 0,05$).*

În patogeneza APs, există o teorie care explorează conexiunea dintre inflamația membranei sinoviale a articulației și cea din enteză. Studiul a analizat asocierea dintre modificările clinice și ecografice ale articulațiilor și ale entezelor. Relația dintre caracteristicile articulare și enteziale, atât clinice (A), cât și ultrasonografice (B), este prezentată în Tabelul 9.

Rezultatele au evidențiat o corelație statistic semnificativă între parametrii clinici, cum ar fi NAD/14 și NAT/14, și numărul entezelor dureroase, respectiv indicii LEI, MASES și SPARCC ($p < 0,01$). În ceea ce privește datele ecografice, s-a identificat o relație semnificativă între numărul sinovitelor și numărul entezitelor ($p < 0,01$). Cu toate acestea, alți parametri ecografici articulari și enteziali nu au demonstrat o asociere statistic semnificativă ($p > 0,05$). Aceste constatări subliniază importanța evaluării clinice și imagistice pentru înțelegerea mecanismelor patogenetice ale APs.

Tabelul 9. Relația dintre clinică și expresia ultrasonografică a sinovitelor și entezitelor

Clinice		
Index	NAD/14	NAT/14
Numărul entezelor dureroase	$r=0,567^{**}$	$r=0,411^{**}$
LEI	$r=0,429^{**}$	$r=0,312^{**}$
MASES	$r=0,558^{**}$	$r=0,247^{*}$
SPARCC	$r=0,517^{**}$	$r=0,389^{**}$
Ultrasonografice		
Index	Numărul sinovitelor	Numărul sinovitelor (confrom USG)
Numărul entezitelor	$r=0,303^{**}$	$r=0,163$
Numărul entezelor cu dereglări structurale	$r=0,245$	$r=0,169$
Numărul entezelor vascularizate	$r=0,216$	$r=0,150$

Notă. ** $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. NAD – numărul articulațiilor dureroase; NAT – numărul articulațiilor tumefiate; LEI – Leeds Enthesitis Index; MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada enthesitis index; USG – ultrasonografie.*

De asemenea, a fost efectuată o analiză a relației dintre datele ultrasonografice și indicii clinici ai entezitei, care a constatat o asociere între indicii SPARCC și SEI ($r = 0,215$, $p < 0,05$), SPARCC și GUESS ($r = 0,249$, $p < 0,05$).

Indicatorii clinici ai sindromului articular (NAD/14, NAT/14) au corelat cu markerii de laborator ai inflamației (VSH, hs-PCR); această asociere nu a fost depistată la manifestarea clinică a entezitei (numărul entezelor dureroase, LEI, MASES, SPARCC) (Tabelul 10, Figura 7).

Tabelul 10. Asocierea markerilor de laborator ai inflamației (VSH, hs-PCR) cu datele clinice și ecografice

Index	hs-PCR	VSH
Clinice		
NAD/14	$r=0,221^*$	$r=0,262^*$
NAT/14	$r=0,355^{**}$	$r=0,274^*$
Numărul entezelor dureroase LEI MASES SPARCC	$r=0,084$	$r=0,131$
Ultrasonografice		
Numărul sinovitelor (confrom USG)	$r=0,035$	$r=0,043$
Numărul entezelor vascularizate	$r=0,225^*$	$r=0,3^{**}$
MASEI	$r=0,160$	$r=0,204$
SEI	$r=0,218^*$	$r=0,25^*$
GUESS	$r=0,191^*$	$r=0,335^{**}$
BUSES	$r=0,11$	$r=0,3^{**}$

Notă. $*r < 0,05$, $**p < 0,01$. VSH – viteza de sedimentare a hematiilor; hs-PCR – proteina C reactivă ultrasensibilă; NAD – numărul articulațiilor dureroase; NAT – numărul articulațiilor tumefiate; LEI – Leeds Enthesitis Index; MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada enthesitis index; USG – ultrasonografie; MASEI – Madrid Sonographic Enthesitis Index; SEI – Sonographic Enthesitis Index; GUESS – Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System; BUSES – Belgrade Ultrasound Enthesitis Score.

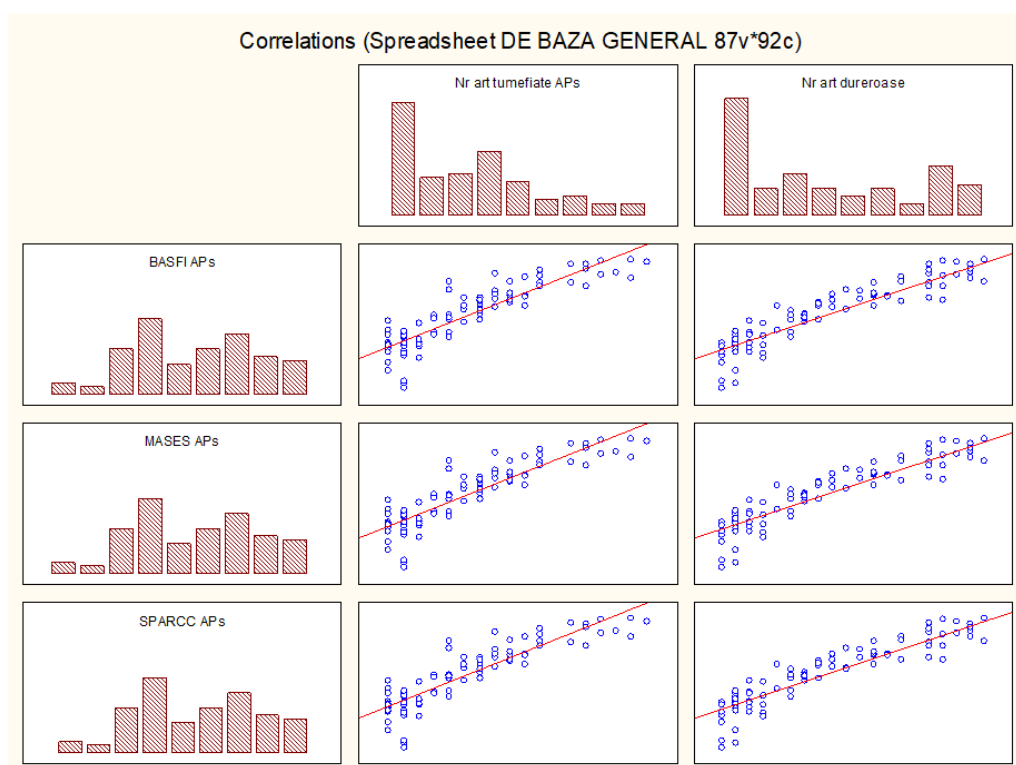


Figura 7. Corelarea indicilor entezitelor și a funcționalității cu datele activității clinice (NAD și NAT)

Vascularizarea detectată de Power-Doppler, atât în articulație, cât și în enteză, este un semn al unui proces inflamator activ. La evaluarea asocierii vascularizației articulare și a entezei, s-a constatat că numărul entezelor vascularizate și numărul sinovitelor (confrom USG) nu au corelat cu PASI și DAPSA ($p > 0,05$).

La evaluarea asocierii parametrilor vascularizației (entezită și sinovită) cu markerii de laborator ai inflamației (VSH, hs-PCR), asocierea cu numărul sinovitelor (confrom USG) nu a fost detectată ($p > 0,05$); cu toate acestea, s-a constatat o corelație pozitivă între numărul entezelor vascularizate și markerii inflamatori (hs-PCR ($r = 0,225$, $p = 0,032$), VSH ($r = 0,3$, $p < 0,01$) (Tabelul 10).

Astfel, vascularizarea (Power-Doppler+) în enteză a fost independentă de vârstă, iar DAPSA și PASI ($p > 0,05$) exprimă date de inflamație activă în corelație cu markerii de laborator ai inflamației (hs-CRP, $p < 0,05$, VSH, $p < 0,01$) în APs.

Sindesmofite conform datelor ecografice au fost depistate la 79 (85,9%) pacienți cu APs. Studiul a constatat că numărul de articulații cu sindesmofite a crescut odată cu vârsta: numărul de PC, IMC, CC și CT ($p < 0,01$) (Tabelul 11). Cu toate acestea, numărul de articulații cu sindesmofite nu s-a corelat cu durata APs și psoriazis, DAPSA și PASI, cu manifestările clinice ale sindromului articular și ale entezitei clinice ($p > 0,05$). S-a constatat o corelație pozitivă între numărul de articulații cu sindesmofite și numărul entezitelor ($p < 0,01$), numărul entezelor vascularizate ($p > 0,05$). S-a constatat o corelație pozitivă între numărul de articulații cu sindesmofite și numărul

entezitelor ($p < 0,01$), numărul entezelor vascularizate ($p < 0,05$), numărul sinovitelor ($p < 0,01$), numărul sinovitelor (confrom usg) ($p < 0,05$), numărul entezelor cu dereglări structurale ($p < 0,01$) și indicii ecografice ai entezitei ($p < 0,01$).

Tabelul 11. Analiza corelației datelor clinice, de laborator și ecografice și a numărului de articulații cu sindesmofite

A. Clinice și de laborator		B. Ultrasonografice	
Vârstă, ani	$r=0,661^{**}$	Numărul entezitelor	$r=0,496^{**}$
IMC	$r=0,411^{**}$	Numărul entezelor cu dereglări structurale	$r=0,398^{**}$
CT	$r=0,342^{**}$	Numărul entezelor vascularizate	$r=0,225^{*}$
CC	$r=0,33^{**}$	Numărul sinovitelor	$r=0,353^{**}$
Numarul PC	$r=0,453^{**}$	Numărul sinovitelor (confrom USG)	$r=0,219^{*}$
NAD/14	$r=0,155$	MASEI	$r=0,271^{**}$
NAT/14	$r=0,158$	SEI	$r=0,274^{**}$
Numărul entezelor dureroase	$r=0,197$	GUESS	$r=0,272^{**}$
LEI	$r=0,074$	BUSES	$r=0,404^{**}$
SPARCC	$r=0,05$		
VSH	$r=0,335^{**}$		
hs-PCR	$r=0,141$		

Notă. r este coeficientul de corelație Spearman, $^{*}p < 0,05$, $^{**}p < 0,01$. IMC – indice de masă corporală; CT – circumferința taliei; CC – circumferința coapsei; PC – proteina C; NAD – număr articulații dureroase; NAT – număr articulații tumefiate; LEI – Leeds Enthesitis Index; SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada enthesitis index; VSH – viteza de sedimentare a hematiilor; hs-PCR – proteina C reactivă ultrasensibilă; MASEI – Madrid Sonographic Enthesitis Index; SEI – Sonographic Entheseal Index; GUESS – Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System; BUSES – Belgrade Ultrasound Enthesitis Score.

Astfel, cu cât pacientul avea mai multe articulații mari cu sindesmofite conform datelor ecografice, cu atât este mai mare numărul de entezite și sinovite depistate atât prin „scara gri”, cât și cu vascularizație. Asocierea numărului de articulații cu sindesmofite și indicatori ai inflamației VSH ($p < 0,01$), precum și lipsa de conectare cu datele clinice ale artritei și entezitei ($p > 0,01$),

vorbește mai mult despre legătura osteoproliferării articulare cu inflamația subclinică în enteză și articulații.

În cadrul studiului, numărul detectat de sindesmofite conform datelor ecografice a fost clasificat prin analogie cu OA: sindesmofite găsite în articulațiile 1 sau 2 - sindesmofite locale (prin analogie cu OA locală); sindesmofitele depistate în 3 sau mai multe articulații sau grupuri de articulații sunt sindesmofite generalizate (prin analogie cu OA generalizată). O comparație a fost făcută în grupuri în funcție de numărul de articulații cu sindesmofite: 1 - fără sindesmofite, 2 - sindesmofite locale, 3 - sindesmofite generalizate.

Caracteristicile clinice ale pacienților în funcție de numărul de articulații cu sindesmofite în 3 grupe sunt prezentate în tabelul 12. Acestea au fost comparabile cu durata APs ($p > 0,05$).

Tabelul 12. Caracteristicile clinice ale pacienților cu APs în funcție de numărul de articulații cu sindesmofite

Parametru	Fără sindesmofite (n=19)	Sindesmofite locale (n=10)	Sindesmofite generalizate (n=63)
Vârstă, ani*	32 (28; 41)	40,5 (34,5; 45,5)	45 (39; 52)***
Vârsta de debut a bolii, ani*	315 (26; 39)	36 (26,3; 45)	37 (29;47)
Durata APs, ani *	2 (1; 9)	9 (5,3; 12,3)	7 (3; 11)
IMC, kg/m ² *	24,3 (21,8; 29,3)	27 (23,1; 28,2)	27 (24,2; 32,1)
Durata psoriazisului, ani *	9 (5; 18)	14 (6,3; 21,5)	11 (8; 26)
Femei (%)	5 (26,3)	4 (40)	41 (65,1)*

Notă: * Me (percentila 25 și 75) ** $p < 0,05$, *** $p < 0,01$

Pentru a compara caracteristicile clinice și de laborator cu datele ultrasonografice din cele trei grupe, a fost calculat criteriul Kraskel-Wallis, care a arătat că grupurile diferă semnificativ în ceea ce privește VSH ($p = 0,011$). Diferențe semnificative în grupurile de APs activă și psoriazis, clinice (NAD/14, NAT/14) și datele ultrasonografice nu au fost depistate ($p > 0,05$). Numărul PC a fost mai mare în grupul cu sindesmofite generalizate ($p < 0,05$).

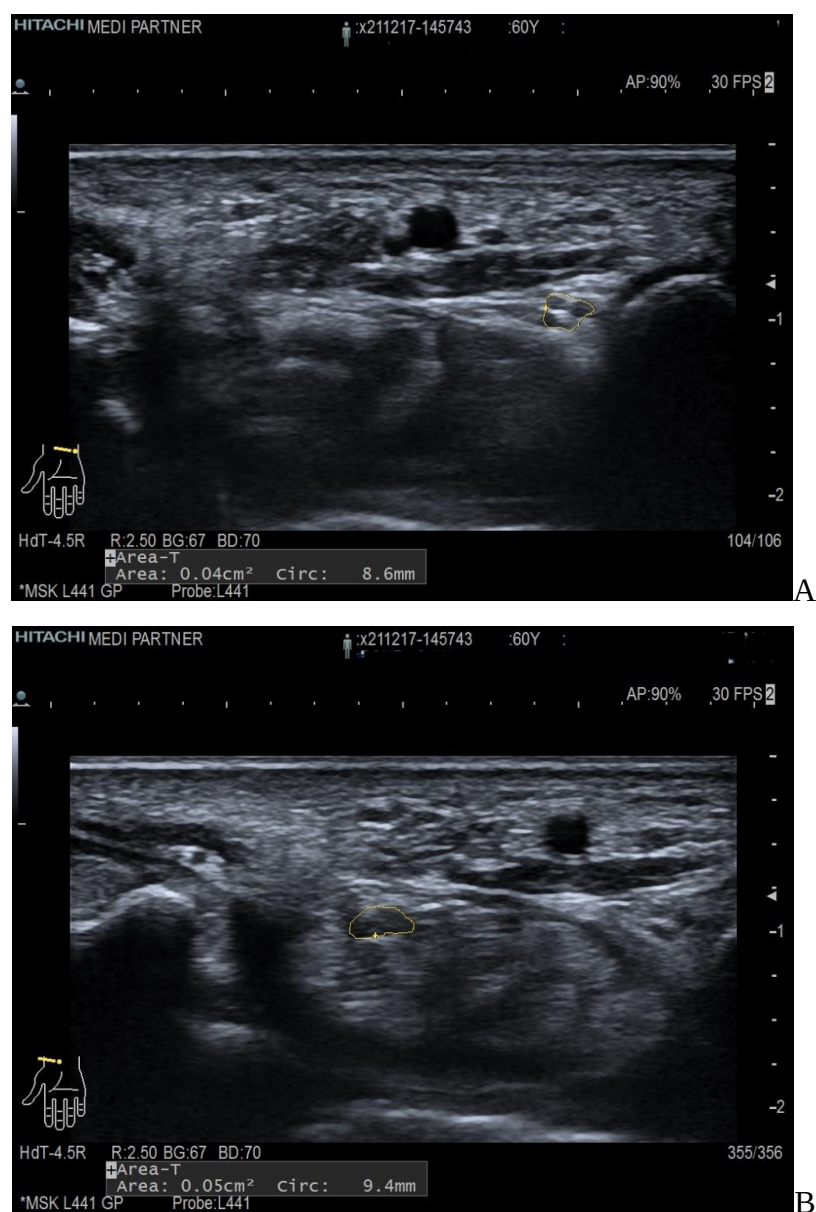
La evaluarea diferențelor în pereche (criteriul U Mann-Witney) la pacienții cu sindesmofite generalizate, comparativ cu absența lor, VSH-ul ($p < 0,01$) a fost semnificativ mai mare.

Astfel, este probabil efectul IMC, al vârstei, al duratei APs și al inflamației (VSH), inclusiv al inflamației articulare și entezice subclinice detectate prin ultrasonografie, asupra numărului de articulații cu sindesmofite ($p < 0,01$).

La 50 de pacienți cu APs, s-a efectuat ecografia articulară aprofundată (952 articulații, 3672 enteze) cu o evaluare a vascularizării articulațiilor mari ale extremităților superioare și inferioare și a entezelor în proiecția acestor articulații, folosind Power-Doppler și tehnica Doppler SMI.

La analiza parametrilor articulari, 129 de sinovite au fost depistate în modul „scară gri”. Cu toate acestea, vascularizația a fost observată nu numai în articulațiile cu sinovită (69 articulații), ci și în articulațiile cu proliferare sinovială (4 articulații). Pentru numărul total de articulații evaluate, au fost luate 129 de articulații cu sinovită și 4 articulații cu proliferare sinovială, unde a fost detectată vascularizația (numărul total de articulații - 133).

Dintre acestea, 52,6% (70 din 133) au fost SMI+ față de 44,4% (59 din 133) din sinovitele Power-Doppler+, însă diferențele nu au atins semnificația statistică ($\chi^2=1,821$, $p>0,05$) (Figura 8). Factorul k dintre SMI și Power-Doppler a fost de 0,806, $p<0,01$ (Tabelul 13).



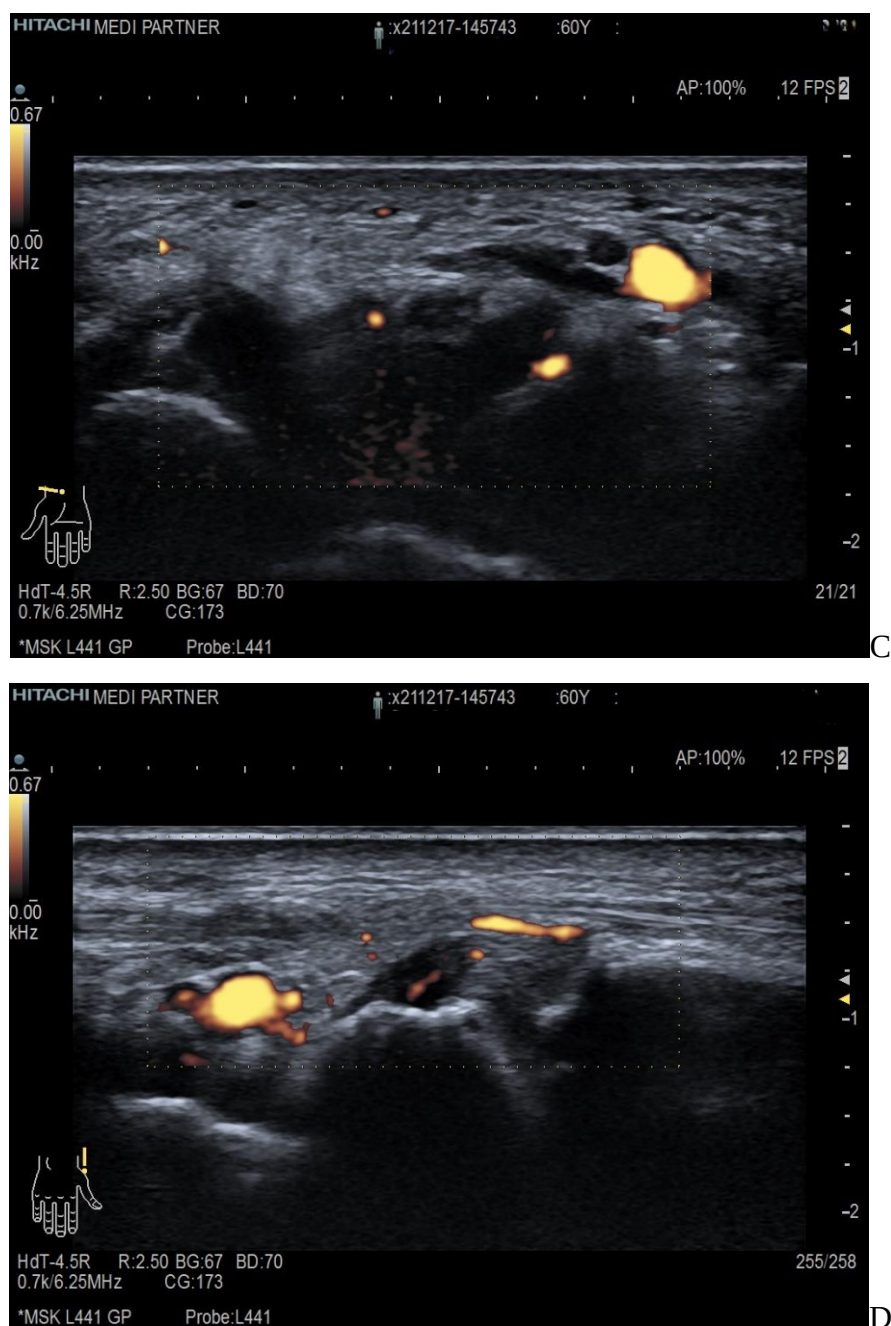


Figura 8. Evaluarea severității sinovitei

A – scanarea longitudinală a articulației radiocarpene drepte. B – scanarea longitudinală a articulației radiocarpene stângi și a articulației metacarpofalangiene I. C – gradul 2 de vascularizare în conformitate cu SMI. D – gradul 2 de vascularizare conform Power-Doppler.

Tabelul 13. Compararea vascularizării articulare cu SMI și Power-Doppler

		SMI		Total	k	P
		-	+			
Power-Doppler	-	62	12	74	0,806	<0,01
	+	1	58	59		
Total		63	70	133		

La evaluarea gradelor de vascularizare, s-au constatat următoarele: în 3 articulații, gradul de vascularizare în funcție de IMC a fost mai mare, în 3 articulații - vascularizația conform Power-Doppler a fost mai mare (Tabelul 14).

Tabelul 14. Grade de vascularizare a articulațiilor cu sinovită și proliferare sinovială, evaluate prin Power-Doppler și SMI

	Sinovită (scară gri)		Total
	0	1	
SMI			
0	1	2	3
1	3	42	45
2	0	21	21
3	0	4	4
POWER-DOPPLER			
0	0	14	14
1	3	31	34
2	1	20	21
3	0	4	4

În analiza vascularizării entezice a semnalelor SMI și Power-Doppler în entezite cu ecogenitate și grosime normală, estimate în modul „scală gri”, nu au fost detectate.

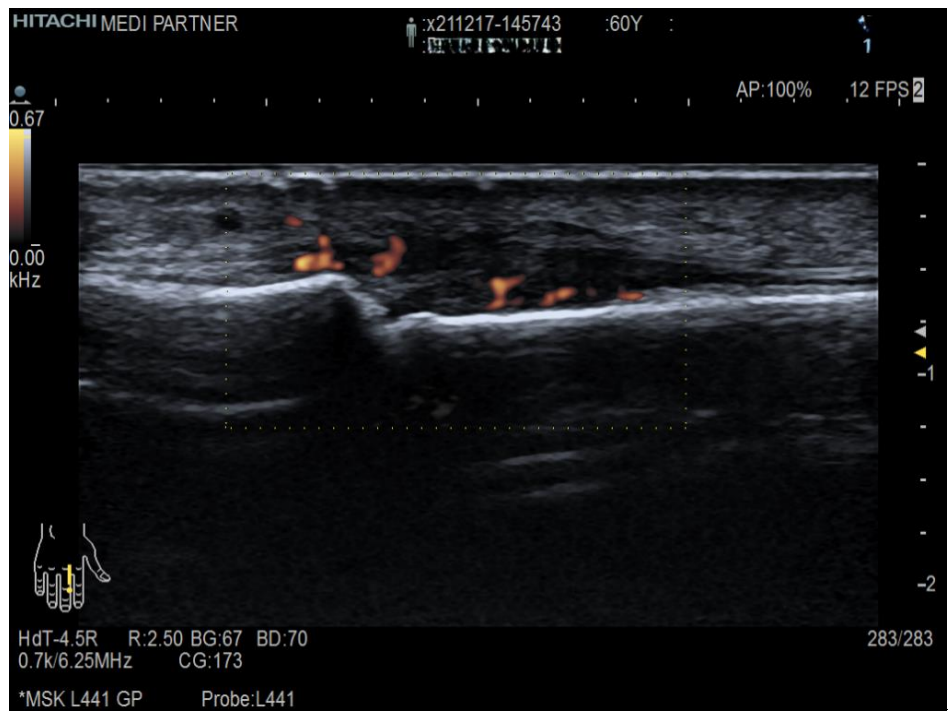
În analiza datelor ultrasonografice, modificări ale „scalei gri” (scăderea ecogenității și îngroșarea entezei) au fost detectate în 444 din enteze și chestionată la 3672 articulații (12,1%).

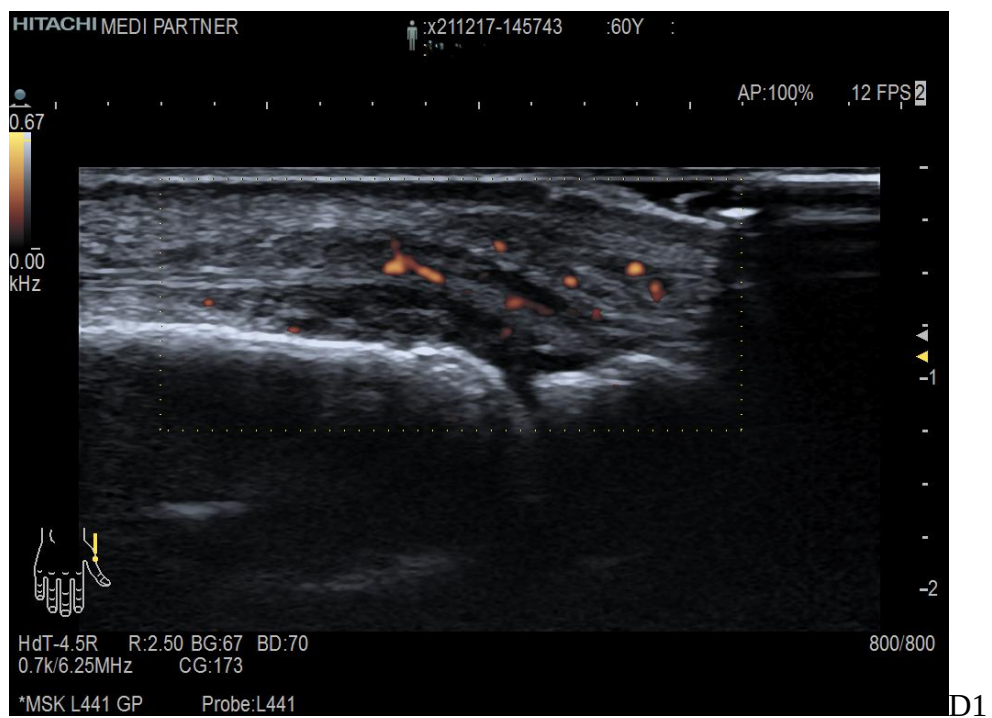
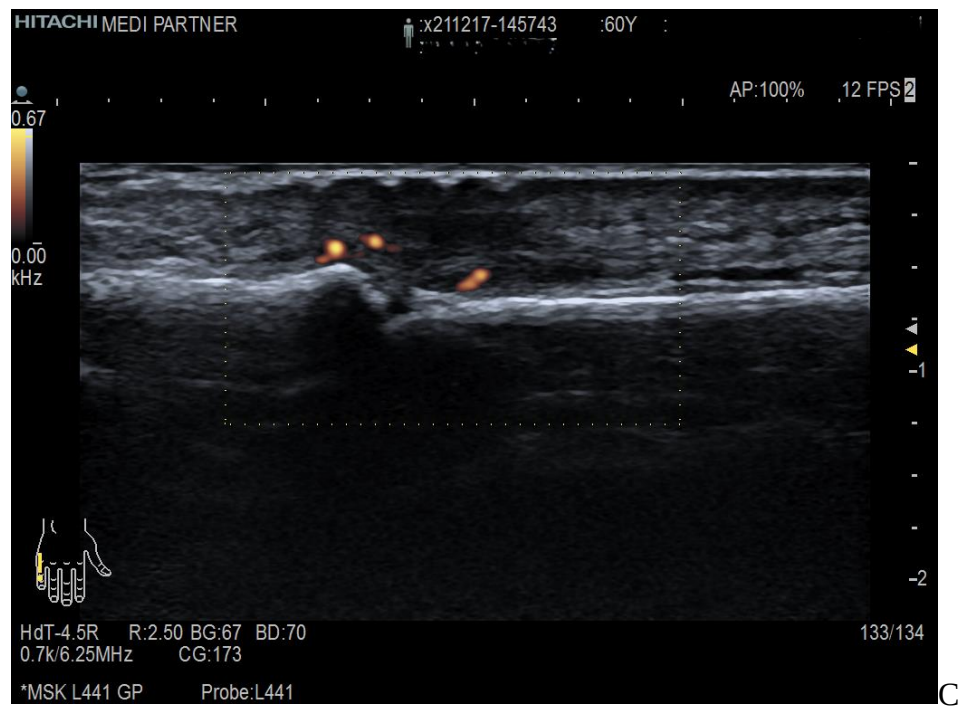
Entesitele SMI+ au reprezentat 33,3% din totalul entezitelor identificate (148/444), ceea ce a fost semnificativ mai mare decât entezitele Power-Doppler+ (17,1%, 76/444, $p < 0.001$).

O comparație a vascularizării entezei, utilizând SMI și Power-Doppler, este prezentată în tabelul 15, figura 9. Factorul de coerență (k) dintre entezele Power-Doppler+ și SMI+ a fost de 0,504 ($p < 0,01$).

Tabelul 15. Compararea vascularizării entezei, utilizând SMI și Power-Doppler

		Power-Doppler		Total	k	P
		-	+			
SMI	-	289	7	296	0,504	<0,001
	+	79	69	148		





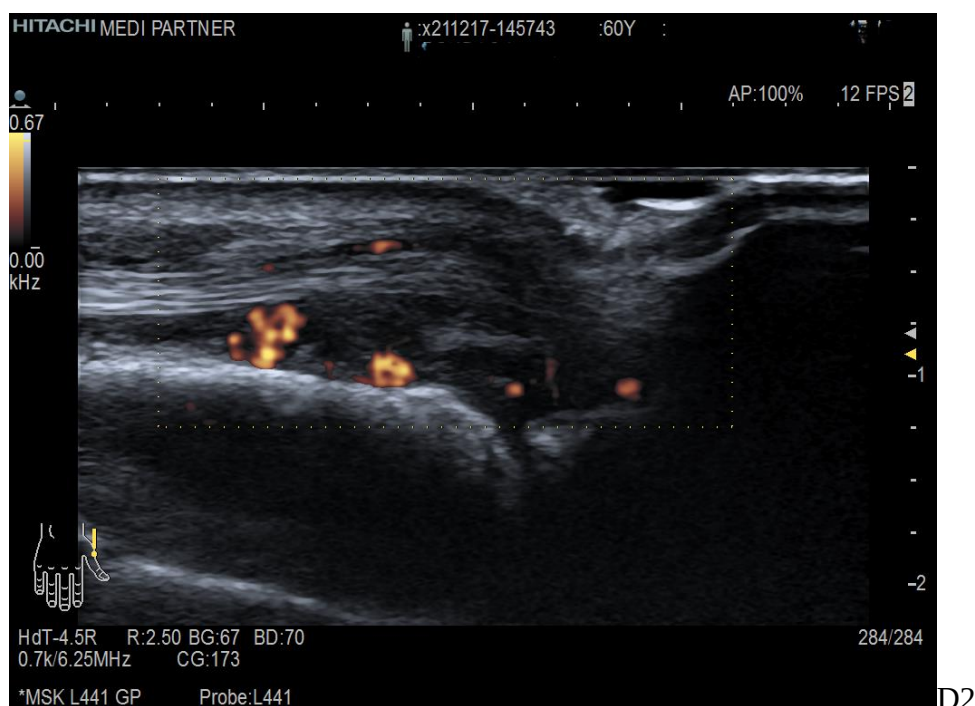


Figura 9. Vascularizarea entezitelor, detectată de SMI și Power-Doppler. A - scanarea longitudinală a articulației IFP 3 (enteza). B – scanarea longitudinală a articulației IFP 4 (enteza). C – scanarea longitudinală a articulației IFP 5 (enteza). D1 și D2 – scanarea longitudinală a articulației IF 1 (enteza).

Astfel, s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în evaluarea vascularizării entezice, folosind tehnicile SMI și Power-Doppler ($p < 0,01$), dar nu și vascularizare articulare ($p > 0,05$), ceea ce se datorează, probabil, capacității mai mari a SMI de a vizualiza fluxul de viteză mică în microaspirațiile care apar cu entezită activă. Probabil, vasele mai mari sunt implicate în dezvoltarea sinovitei active a articulațiilor mari, bine vizualizate, folosind atât Power-Doppler, cât și SMI.

A existat o coerență între Power-Doppler și SMI atât în evaluarea articulației ($k = 0,806$, $p < 0,01$), cât și în vascularizarea entezei ($k = 0,504$, $p < 0,01$).

3.2. Structura patologiei comorbide la pacienții cu artrită psoriazică

În rândul pacienților cu APs, patologia comorbidă (PC) a fost observată la 71 (77,2%) de pacienți. Mai mult de o PC a fost observată la 60,9% (56 din 92) dintre pacienți. Frecvența pacienților fumători a fost de 31,5% (29 din 92) dintre bolnavi. Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește numărul de PC între bărbați și femei ($p > 0,05$). Atunci când se compară numărul de PC din grupurile de pacienți cu artrită periferică izolată ($n = 52$) și combinația de artrită periferică, având leziuni axiale (sacroiliită și spondilită) ($n = 40$), nu s-au constatat diferențe statistice semnificative ($p > 0,05$) (în funcție de sexul și vârsta grupului au fost comparabile, $p > 0,05$). Structura PC a fost analizată la pacienții cu APs (figura 10).

S-a constatat că alte boli ale sistemului musculo-scheletic și ale țesutului conjunctiv, care nu sunt asociate cu psoriazisul, au fost observate la 42,4% (39 din 92) dintre pacienți, printre care guta a fost observată la 3,3% (3 din 92) dintre pacienți, OA - la 39,1% (36 din 92) dintre pacienți.

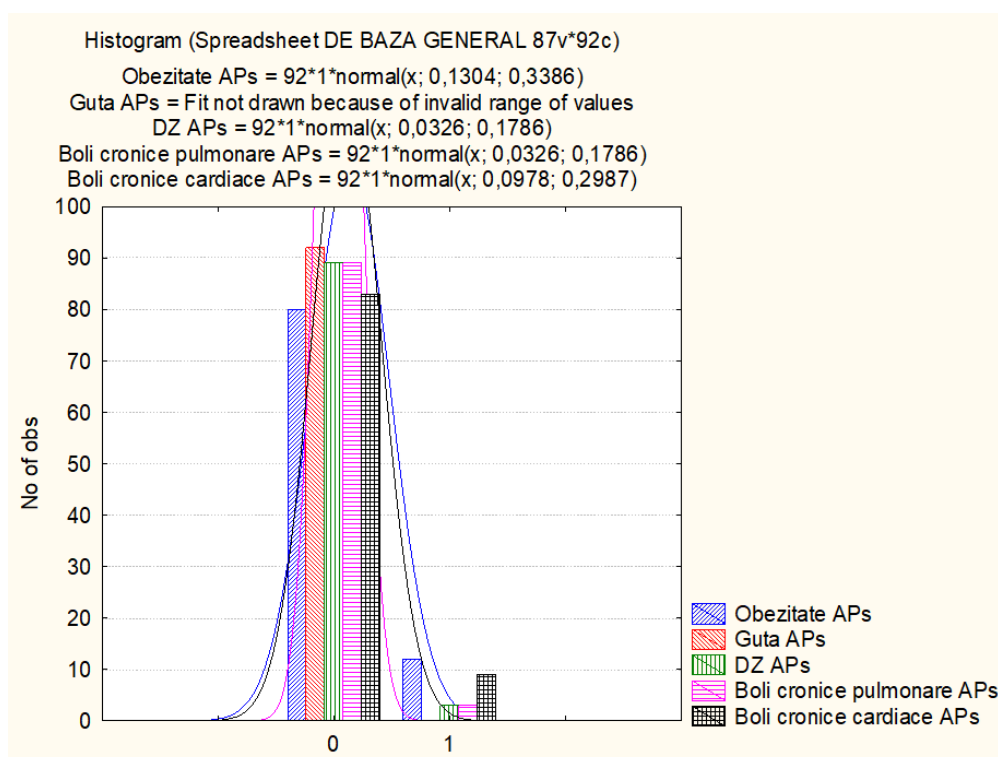
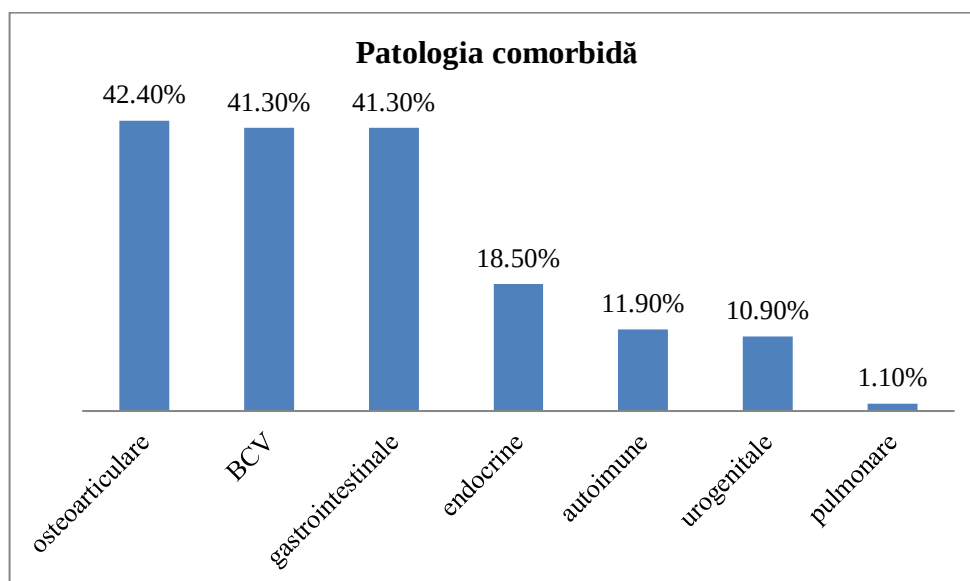


Figura 10. Structura patologiei comorbide la pacienții cu APs

Pe locul al doilea, cu cea mai mare frecvență, s-a plasat patologia cardiovasculară, depistată la 38 (41,3%) dintre pacienți (figura 11).

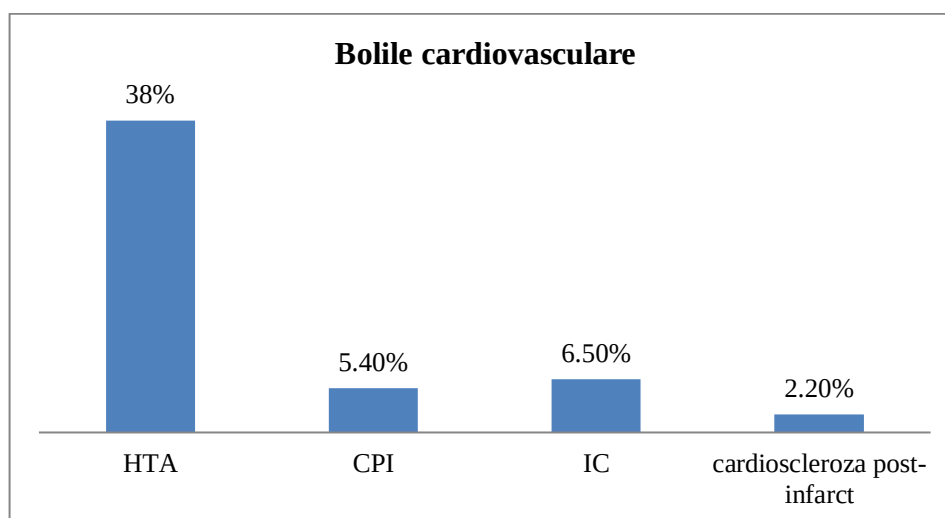


Figura 11. Structura bolilor cardiovasculare la pacienții cu APs

În studiul efectuat de către noi la cei 92 de pacienți cu APs, au fost determinate diferite simptome subiective și obiective ale afectării cordului. Acest număr nu include persoanele în vârstă până la 18 și după 60 de ani, cu obezitate ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$), diabet zaharat tip I sau II, hipertensiune arterială și cardiopatie ischemică, dezvoltate până la debutul maladiei de bază, dislipidemii congenitale, valvulopatii congenitale și reumatismale, ciroză hepatică decompensată, tratament de durată cu glucocorticosteroizi (> 1 lună) sau $> 1 \text{ mg/kg/corp}$ (timp de 2 săptămâni).

În grupul general de studiu, privind artrita psoriazică, acuzele bolnavilor se limitau doar la dureri sau senzații de disconfort în regiunea precordială (12 de pacienți), senzații de prăbușire (11 de pacienți), accese de palpitații cardiace (7 de bolnavi), dispnee manifestată la efort fizic moderat și minim (la 11 de cazuri) și edeme periferice de geneză cardiacă la 4 bolnavi.

Cea mai frecventă patologie a fost hipertensiunea arterială cu o frecvență de 38% (35 din 92). Cu un diagnostic stabilit de boală coronariană: angină pectorală de efort - la 5,4% (5 din 92) și cardioscleroză postinfarct (CSPI) la 2,2% (2 din 92) dintre pacienți, insuficiență cardiacă cronică (ICC) la 6,5% (6 din 92) dintre pacienți. Patologia cardiovasculară combinată a fost observată la 16,3% (15 din 92) dintre pacienți. Tulburări cerebrovasculare au fost depistate în 3,3% (3 din 92).

Modificările electrocardiografice, depistate la pacienții cu APs, semnalează prezența unor afecțiuni de natură cardiovasculară în stadiu incipient sau avansat, fapt ce poate influența decisiv prognosticul bolii. Depistarea prin acest examen paraclinic de rutină a modificărilor apărute pe electrocardiogramă poate determina o atitudine terapeutică promptă și corectă pentru atenuarea tulburărilor de natură cardiovasculară, a complicațiilor care pot deveni factori de risc agravanți în evoluția APs. Pornind de la aceste date, am urmărit depistarea precoce a complicațiilor cardiovasculare la pacienții cu APs prin efectuarea unui examen paraclinic simplu, de rutină (electrocardiograma), cu stabilirea unor corelații între modificările electrocardiografice și tipul clinic-evolutiv, cât și de laborator, precum și între modificările electrocardiografice și mecanismele prin care APs determină afectarea cardiacă.

Pentru elucidarea cauzelor afecțiunilor cardiace, ne-am concentrat atenția pe prezența unei relații cronologice la apariția acestora cu dezvoltarea sindromului articular sau tegumentar sau acutizarea lor, diminuarea simptomelor cardiace și regresia acutizărilor sub tratamentul antiinflamator, excluzând alte boli asociate ale cordului.

În rezultatul studiului nostru la ECG au fost înregistrate semne de tulburări de ritm și conducere, care au fost exprimate prin extrasistolii supraventriculare (26% pacienți) și ventriculare (8% cazuri), tahicardie paroxistică (la 6% persoane), fibrilație atrială (8% bolnavi), tahicardia sinusală (10% pacienți), bradicardia sinusală (la 16% pacienți), bloc atrioventricular de gradul I și II (22% cazuri), bloc de ram drept a fasciculului Hiss (16% pacienți), bloc de ram stâng anterior (la 10% bolnavi), bloc complet de ram stâng a fasciculului Hiss (în 8 cazuri), CLC sindrom (la 4% persoane). Semne de hipertrofie ventriculară stângă s-au determinat la 50% din pacienți cu APs, ventriculului drept – la 34%, atriului stâng – la 26%, atriului drept – la 10%. S-au detectat, de asemenea, schimbări difuze miocardice prin dereglări de repolarizare (64%), prelungirea intervalului QT (18% bolnavi). Destul de frecvent (14% pacienți) s-a diagnosticat sindromul de repolarizare ventriculară precocă. Aceste date sunt relativ comparabile cu cele ale literaturii de specialitate.

Ecocardiografia este cea mai utilizată tehnică imagistică în practica clinică cardiologică și este crucială în stabilirea diagnosticului și managementului pacientului, fapt confirmat de studiul nostru – există dependență corelativă ($r=0,781$, $p<0,01$) dintre indicii activității DAPSA și gradele de afectare determinate la ECG și EcoCG (figura 12).

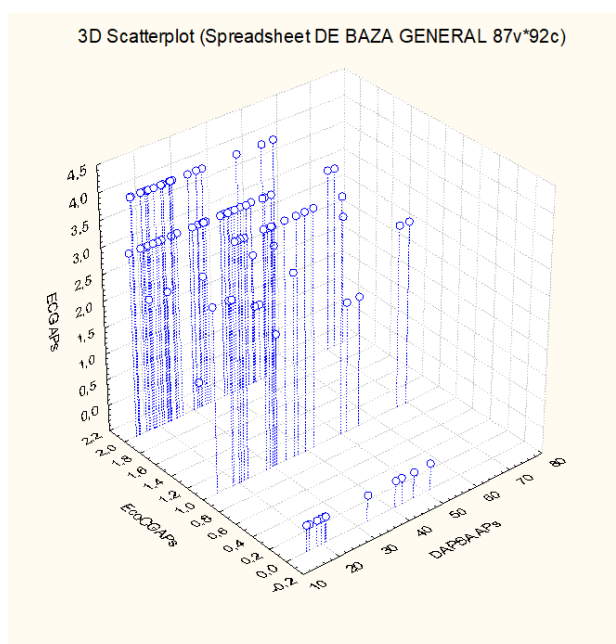


Figura 12. Relația indicelui DAPSA cu datele ECG și EcoCG din patologia comorbidă, depistată la pacienții cu artrită psoriazică

Așadar, conform datelor literaturii, în APs, are loc afectarea aparatului valvular cu posibilă formare a valvulopatiilor. Necesită de să menționăm că, în rezultatul studiului nostru, endocardita tranzitorie s-a confirmat la un pacient cu APs prin detectarea reducerii temporare a amplitudei suflului diastolic la apex și în proiecția valvei mitrale, iar existența valvulitei la un alt bolnav cu astfel de nozologie s-a confirmat ecocardiografic prin disfuncție simultană a cuspelor valvei mitrale și prin dilatarea moderată a ventriculului stâng. La 21 de pacienți, s-au identificat modificări ecografice sugestibile pentru valvulopatii; printre aceste persoane, au fost 12 bărbați și 9 femei. În 2 cazuri, s-a constatat insuficiență mitrală izolată, la 6 pacienți - insuficiența aortică izolată. Valvulopatie mitrală asociată s-a observat la 4 pacienți, valvulopatie combinată mitrală-aortică – în 9 cazuri. Valvulopatie mitrală asociată s-a detectat doar la femei, aortică – s-a întâlnit cu frecvență egală la bărbați și femei. Manifestările tegumentare la bolnavi cu valvulopatii au fost prezentate cu psoriazis vulgar limitat la 3 persoane, psoriazis vulgar diseminat – la 10, psoriazis exsudativ - la 4 și psoriazis atipic, respectiv, la 2 cazuri.

Astfel, sindromul cardiac la bolnavi cu APs se caracterizează cu diversitatea manifestărilor sale și prezintă modificările în diferite structuri ale cordului și aortei. Afectarea miocardului decurge ca un tip de miocardită și cardiomiopatie, similară cu cea dilatativă. În cazurile rare, pot fi depuneri în țesuturile cardiace ale proteinei eozinofile ca una dintre localizările de amiloidoza reactivă generalizată. Miocardita este caracterizată prin simptomele minore și, de obicei, nu duce la insuficiența cardiacă. Pericardita adezivă este mai frecventă la pacienții cu modificări marcate în scheletul axial. Acesta se corelează cu activitatea de laborator, prezența de manifestări sistemice, precum și alte simptome cardiace, și, mai ales, cu aortita. Deteriorarea aparatului valvular se exprimă în dezvoltarea afecțiunilor organice ale cordului. În APs, există regurgitare aortică, valvulopatie combinată mitrală-aortică și stenoza mitrală. Insuficiența aortică la bolnavii cu psoriazis este mai frecventă în spondiloartrita anchilozantă și, ca regulă, este o consecință a maladiei de bază. Geneza valvulopatiilor mitrale-aortice sau valvulopatiilor mitrale asociate sunt, probabil, asociate cu cardita reumatismala, deși este dificil de a exclude posibilitatea că acestea pot fi rezultatul carditei psoriazice. Cel mai important stigmat al sindromului cardiac este aortita și deosebit de bine corelează cu sacroiliită și spondiloartrita psoriazică.

Pacienții cu artrita psoriazică, în conformitate cu ultimele opinii, dețin un risc crescut de morbiditate și mortalitate cardiovasculară, în particular prin boală coronariană [17, 56, 71, 95]. Conform părerii lui D. Gladman, subiecții cei mai vulnerabili sunt cei cu forme severe și active de artrită psoriazică [33, 47, 89]. În Republica Moldova, în structura mortalității generale a populației, maladiile cardiovasculare se situează pe primul loc, constituind 55,8% din numărul total de decese. În anul 2019, în Republica Moldova, au fost înregistrați 444.977 bolnavi cu maladii ale aparatului circulator (anul 2006 – 353.751). Incidența prin bolile aparatului circulator în anul 2019 a constituit

154,09 la 10.000 populație. Controlul factorilor tradiționali de risc cardiac ajută, alături de controlul inflamației, la prevenirea evenimentelor cardiovasculare. Însă măsurile de prevenție cardiovasculară, deși clar stabilite de ghidurile de practică medicală [51], sunt aplicate insuficient atât la nivelul populației generale [57], cât și în rândul pacienților afectați de APs [54].

De aceea, noi ne-am propus să determinăm, în întregul lot de pacienți cu APs, prevalența factorilor tradiționali de risc cardiovascular, nivelul riscului de deces cardiovascular la 10 ani, rata de tratament, de control terapeutic al hipertensiunii arteriale (HTA) și al dislipidemie. Astfel, pacienții cu risc înalt cardiovascular au fost considerați cei care îndeplinesc cel puțin una dintre condițiile următoare: prezența bolii cardiovasculare organice, prezența diabetului zaharat (DZ) sau un risc cardiovascular de deces în următorii 10 ani de peste 5%. Estimarea acestui risc s-a făcut și pentru pacienții cu APs, dar fără diabet zaharat, pe baza tabelului SCORE, care ia în calcul vârsta și sexul, statutul de fumător, nivelul tensiunii arteriale și al colesterolului [51]. S-a utilizat varianta, înalt recomandată, pentru populațiile cu risc cardiovascular. În acord cu recomandările EULAR pentru artrite inflamatorii [4, 42] și ale Societății Internaționale de Psoriazis și Artrită Psoriazică [61], s-a folosit raportul dintre colesterolul total și HDL-colesterol și s-a multiplicat riscul cu 1,5 pentru pacienții cu APs, care îndeplineau cel puțin două dintre următoarele condiții: durată lungă de evoluție a bolii, pozitivitate după HLA-B27 și manifestări extraarticulare. Factorii de risc cardiovascular cel mai frecvent obiectivați la nivelul lotului studiat au fost dislipidemiile, HTA dezvoltată după 5 ani de la debutul bolii și obezitatea abdominală, la fel ca și HTA, apărută la 5 ani de boală articulară de bază.

Din numărul total de persoane evaluate în cadrul screeningului CV, pentru identificarea pacienților cu factori de risc cardiovascular, după criteriul valorii tensiunii arteriale sistolice (TAS), persoanele examinate au fost distribuite în modul următor: cu TAS <130 mmHg – 10% și cu TAS 130-139 mmHg sunt 14%, persoane cu TAS 140-159 mmHg constituie 34%. Totodată, au fost înregistrate următoarele valori sporite ale TAS: pacienți cu TAS 160-179 mmHg au constituit 24% și respectiv cu TAS ≥ 180 mmHg constituie 18% din totalul bolnavilor evaluați. Conform analizei datelor valorilor tensiunii arteriale diastolice (TAD), persoanele examinate au fost distribuite în modul următor: bolnavi cu TAD < 85 mmHg constituie 10%, cu TAD 85-89 mmHg – 28%, cu TAD 90-99 mmHg – 44%, cu TAD 100-109 mmHg – 12% și, respectiv, cu TAD ≥ 110 mmHg constituie 6% din totalul pacienților evaluați.

Conform rezultatelor analizei datelor colesterolului, prezentate pentru fiecare pacient din grupul general de studiu cu APs, rezultă că: 20% din bolnavi au prezentat valoarea colesterolului total < 5,0 mmol/l, 18% - valoarea colesterolului total 5,0-5,9 mmol/l, 54% de persoane - 6,0-6,9 mmol/l, 4% - 7,0-7,9 mmol/l și 4% - $\geq 8,0$ mmol/l. Fiind solicitați să răspundă la întrebarea dacă urmează un tratament antihipertensiv, în cadrul screeningului CV, 62% de persoane evaluate au

menționat că nu au urmat niciodată tratament antihipertensiv, iar 38%, în momentul evaluării, urmau un tratament antihipertensiv.

Valorile riscului SCORE au fost calculate conform Diagramei riscului crescut SCOREEUROPA (riscul de BCV fatală la 10 ani în regiunile Europei cu risc înalt în funcție de sex, vârstă, tensiune arterială sistolică, colesterol total și fumat). În urma calculelor efectuate, s-a constatat că: pacienți cu riscul SCORE $<5,0\%$ - constituie 20%, persoane cu riscul SCORE 5,0-9,9% - constituie 44%, bolnavi cu riscul SCORE 10,0-14,9% - constituie 28%, iar persoane cu riscul SCORE $\geq 15\%$ - constituie 8%.

Verificările medicale frecvente, necesare pacienților cu APs (mai ales celor cu forme înalte active de boală), constituie o oportunitate ce nu ar trebui ratată pentru detectarea și corectarea factorilor de risc cardiovascular la această subpopulație cu morbiditate și mortalitate cardiovasculară crescută.

Bolile sistemului digestiv au fost la fel de frecvente ca patologia CV - 41,3% (38 din 92). Printre acestea, au fost observate: boli ale tractului gastrointestinal superior (gastrită, gastroduodenită, ulcer peptic al stomacului și al duodenului, boala de reflux gastroesofagian – 14,1% (13 din 92); patologia vezicii biliare, a tractului biliar și a pancreasului – 23,9% (22 din 92); boala hepatică alcoolică, afectarea hepatică toxică, boala ficatului gras nealcoolic – 15,2% (14 din 92); hepatita virală – 2,2% (2 din 92). 9,8% (9 din 92) dintre pacienți au avut o patologie combinată a tractului gastrointestinal.

Maladii ale sistemului endocrin au fost observate la 18,5% (17 din 92) de pacienți cu APs. Dintre aceștia, 8,7% dintre pacienți au suferit de diabet zaharat de tip 2 (8 din 92), diabet zaharat de tip 1 - 2,2% (2 din 92), patologia tiroidiană a fost observată la 13% (12 din 92) dintre pacienți.

Obezitatea ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) a fost observată la 25% dintre pacienți (23 din 92), supraponderali ($IMC 25-29,9 \text{ kg/m}^2$) - la 32,6% dintre pacienți (30 din 92). La 65,2% (60 din 92) dintre pacienți, circumferința taliei (CT) a fost peste valorile normale, iar raportul CT/circumferința coapselor (CC) a fost peste normal la 54,3% (50 din 92) dintre pacienți.

Osteoporoza (7 din 92) și osteopenia (3 din 92) au fost observate la 10,9% dintre pacienți.

Bolile sistemului genito-urinar au fost raportate la 10,9% (10 din 92) dintre pacienți. Cel mai adesea, pacienții au suferit de urolitiază - 5,4% (5 din 92), pielonefrită cronică - 3,3% (3 din 92) din cazuri; chisturi renale au fost găsite la 2,2% (2 din 92) dintre pacienți, nefrită tubulointerstițială la 1,1% (1 din 92), glomerulonefrită la 1,1% (1 din 92) dintre pacienți.

Dintre bolile respiratorii, bronșita cronică a fost observată la 1 pacient (1,1%).

Variatatea bolilor mediate imun (11 din 92, 11,9%) este prezentată în tabelul 16, printre care uveita și boala Crohn au fost manifestări extraarticulare ale APs.

Tabelul 16. Frecvența afecțiunilor mediate imun la pacienții cu APs

Patologie	n (%)
Tiroidita autoimună	5 (5,4)
Diabetul zaharat de tip 1	2 (2,2)
Boala Crohn	1 (1,1)
Uveita	2 (2,2)
Glomerulonefrita	1 (1,1)

A fost analizată structura stărilor transnozologice la pacienții cu APs (figura 13).

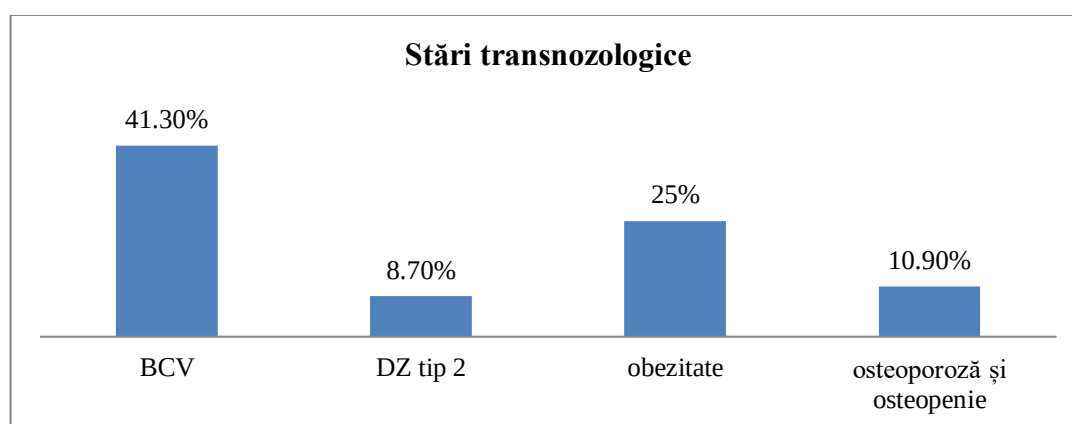


Figura 13. Structura stărilor transnozologice ale pacienților cu APs

Trebuie remarcat faptul că, la 31,6% dintre pacienți, a existat o combinație de mai multe condiții transnozologice: 2 condiții transnozologice - în 16,3%, 3 - la 6,5% dintre pacienți, 4 și 6 - la 3,3%, 5 și 7 - la 1,1% dintre pacienți (figura 14).

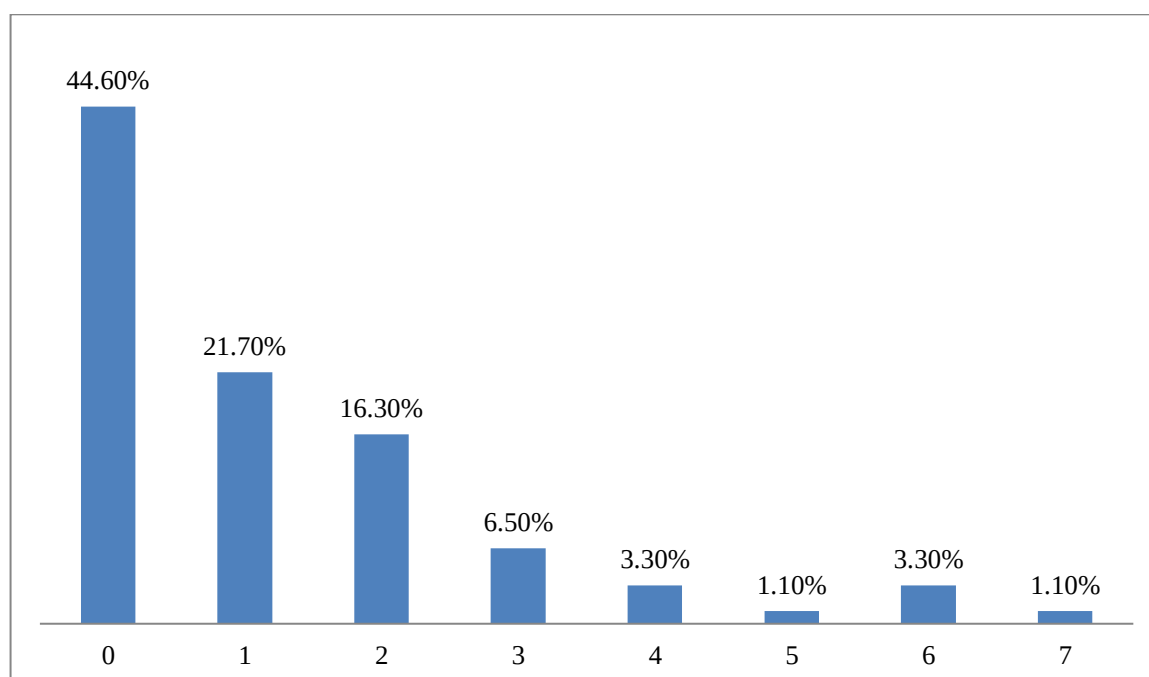


Figura 14. Frecvența condițiilor transnozologice la pacienții cu APs

La evaluarea asocierii numărului PC cu datele clinice (tabelul 17), s-a constatat că numărul de PC a corelat cu IMC, CT, CC, CT/CC ($p < 0,01$). În același timp, asocierea cu indicii de activitate ai APs și ai psoriazisului tegumentar nu a fost detectată ($p > 0,05$) (figura 15).

Tabelul 17. Interdependența numărului de PC cu date antropometrice și clinice

Index	Coeeficientul de corelație (r)	P
IMC	0,416	<0,01
CT	0,345	<0,01
CC	0,312	<0,05
CT/CC	0,219	<0,05
DAPSA	0,141	>0,05
PASI	0,024	>0,05

Notă: PC – proteina C; IMC – indice de masă corporală; CT – circumferința taliei; CC – circumferința coapsei; CT/CC – raport talie/coapsă; DAPSA – Disease Activity index for Psoriatic Arthritis; PASI – Psoriasis Area and Severity Index. Numărul de PC s-a corelat pozitiv și semnificativ cu parametrii antropometrici (IMC, CT, CC, raport CT/CC), însă nu s-a evidențiat asociere semnificativă cu scorurile de activitate clinică și cutanată (DAPSA, PASI).

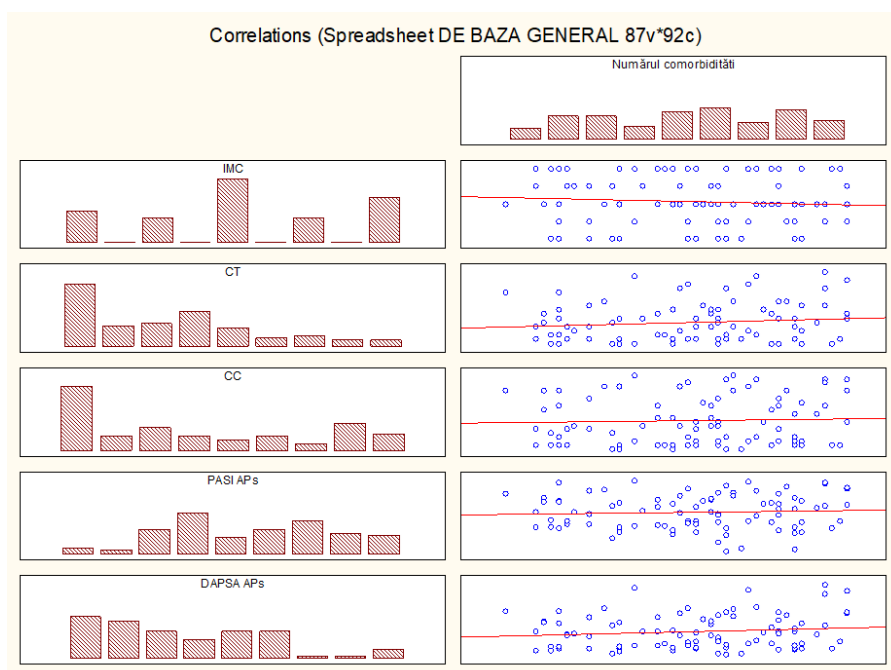


Figura 15. Corelația dintre numărul comorbidităților cu datele antropometrice și indicii activității de afectare tegumentară prin psoriazis (PASI) și ai artritei psoriazice (DAPSA).

Astfel, o frecvență ridicată a PC a fost detectată la pacienții cu APs (77,2%). Frecvența pacienților cu 2 patologii comorbide sau mai mult a fost de 60,9%. Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește numărul de PC între bărbați și femei ($p > 0,05$). Numărul de PC nu diferă la pacienții cu artrită periferică izolată și cu leziuni combinate ale coloanei vertebrale și ale

articulațiilor periferice ($p>0,05$). Cu o frecvență ridicată, bolile sistemului musculo-scheletic au fost asociate cu psoriazisul (42,4%), BCV și bolile gastrointestinale - 41,3% respectiv. În rândul BCV, incidența hipertensiunii arteriale a prevalat (38%). OA a fost observată la 39,1% dintre pacienți.

Frecvența bolilor autoimune concomitente a fost de 11,9%, dintre care uveita (2,2%) și boala Crohn (1,1%) au fost manifestări extraarticulare ale APs.

În ciuda incidenței scăzute a obezității ($\text{IMC}>30 \text{ kg/m}^2$) conform studiului (25%), trebuie de remarcat frecvența ridicată a pacienților supraponderali ($\text{IMC } 25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$) (32,6%), creșterea CT (65,2%), precum și o creștere a raportului dintre CT și CC (54,3%). Cu o creștere a CT, CC și IMC, numărul patologiilor comorbide a crescut statistic semnificativ ($p<0,01$).

Obezitatea și dislipidemia la pacienții cu APs

Dislipidemia reprezintă o tulburare a metabolismului lipoproteinelor și deține un rol major în aterogeneză.

În procesul de examinare, pacienții cu artrita psoriazică (lotul I) au fost repartizați în 2 grupuri: grupul I – îl constituiau pacienții cu APs fără comorbidități CV, iar din grupul II, făceau parte pacienții cu APs și comorbidități cardiovasculare. La toți pacienții cu artrita psoriazică cu acuze cardiovasculare, care au fost incluși în studiu, s-au înregistrat valori ale colesterolului, ce treceau peste cele normale. La pacienții grupului I, valoarea medie a colesterolului (tabelul 18) a fost de $4,08\pm0,02 \text{ mmol/l}$, semnificativ mai mică în comparație cu grupul II ($6,32\pm0,02$, $p<0,05$).

Tabelul 18. Repartiția valorilor indicilor metabolismului lipidic la pacienții cu APs

	Grupul 1 (n=36 pacienți fără acuze CV)	Grupul 2 (n=56 pacienți cu acuze CV)	
	(M±m)	(M±m)	p
Colesterol total, mmol/l	4,08±0,02	6,32±0,02	<0,05
LDL, mmol/l	3,38±0,01	4,4±0,03	<0,05
HDL, mmol/l	1,31±0,002	1,15±0,03	<0,05
TG, mmol/l	1,22±0,001	1,97±0,001	>0,05

Notă: CV – cardiovasculare; LDL – lipoproteine cu densitate joasă; HDL – lipoproteine cu densitate înaltă; TG – trigliceride. Pacienții cu acuze cardiovasculare au prezentat valori semnificativ mai mari ale colesterolului total și LDL, precum și niveluri mai scăzute ale HDL ($p<0,05$). Diferența între grupuri privind trigliceridele nu a fost semnificativă statistic ($p>0,05$).

Conform analizei corelative după metoda Pearson, s-a demonstrat că, la pacienții cu artrita psoriazică, colesterolul a corelat statistic semnificativ cu valorile hs-PCR ($r=0,97$; $p<0,001$), fapt care confirmă interdependența dintre acest marker inflamator și concentrația colesterolului și, ca

rezultat, influența directă a procesului inflamator sistemic asupra dereglărilor metabolismului lipidic la acești pacienți.

Studierea LDL și HDL a demonstrat că valorile LDL-colesterolului au fost mărite în grupul II ($4,4 \pm 0,03$) ($p < 0,05$); pe de altă parte, am depistat reducerea valorilor HDL-colesterolului, el fiind, practic, la limita de jos a normei. La bolnavii grupului I și II de studiu, valorile medii ale trigliceridelor au fost în normă: respectiv $1,22 \pm 0,001$ și $1,97 \pm 0,001$, fără diferențe statistic semnificative. Așadar, expresia sindromului inflamator la pacienții cu artrită psoriazică cu comorbidități cardiovasculare a determinat o dereglare profundă a metabolismului lipidic. Toți indicii, cu excepția trigliceridelor, au corelat semnificativ cu hs-PCR, fapt care a confirmat influența directă a inflamației sistemice asupra dislipidemiei aparente la acești pacienți.

3.3. Analiza comparativă a incidenței și a prevalenței comorbidităților la pacienții cu artrită psoriazică și cu psoriazis cutanat

Patologia comorbidă este frecvent întâlnită atât la pacienții cu APs, cât și la cei cu PSO. Totuși prevalența și tipul comorbidităților variază semnificativ între aceste două grupuri. Acest studiu comparativ analizează structura patologiei comorbide la două grupuri a câte 92 de pacienți fiecare, evaluând diferențele și stabilind incidența și prevalența cu aproximație de 1,5-2 ori mai mică la grupul cu psoriazis cutanat.

3.3.1. Structura patologiei comorbide la pacienții cu psoriazis cutanat

În grupul de 92 de pacienți cu PSO, prevalența comorbidităților a fost semnificativ mai scăzută, doar 48,9% (45 de pacienți) prezentând cel puțin o comorbiditate, iar 32,6% (30 de pacienți) având multiple comorbidități. Dintre patologiiile musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv, osteoartrita (OA) a fost diagnosticată la 19,6% (18 pacienți), iar guta a fost raportată la doar 1,1% (1 pacient). Patologiile cardiovasculare au constituit: hipertensiunea arterială a fost prezentă la 19,6% (18 pacienți), iar insuficiența cardiacă cronică (ICC) la 3,3% (3 pacienți) și angina pectorală de efort și cardioscleroza postinfarct au fost întâlnite la 2,2% (2 pacienți) și, respectiv, 1,1% (1 pacient). Bolile sistemului digestiv s-au întâlnit mai rar comparativ cu APs. Afecțiunile tractului digestiv superior au fost raportate la 7,6% (7 pacienți), iar patologia hepatică la același procent de 7,6%. Diabetul zaharat tip 2 a fost diagnosticat la 4,3% (4 pacienți), iar patologia tiroidiană la 6,5% (6 pacienți) și doar 13% (12 pacienți) au fost diagnosticați cu obezitate ($IMC > 30$). Tiroidita autoimună a fost raportată la 3,3% (3 pacienți), iar uveita la 1,1% (1 pacient). Boala Crohn nu a fost prezentă la niciun pacient.

Prin urmare, pacienții cu artrită psoriazică prezintă o prevalență semnificativ mai mare ($p < 0,01$) a comorbidităților față de cei cu psoriazis cutanat, cu o diferență evidentă în patologiiile cardiovasculare, musculo-scheletice și endocrine. Inflamația sistemică specifică APs amplifică

riscul de comorbidități, subliniind necesitatea unei monitorizări și a unei intervenții medicale mai intense în acest grup. Diferențele dintre cele două grupuri reflectă gradul variabil de severitate al bolii de bază și impactul asupra sănătății generale.

Datele obținute evidențiază distribuția prevalenței comorbidităților între două grupuri distincte de pacienți: cei cu artrită psoriazică (APs, n=92) și cei cu psoriazis cutanat (PSO, n=92) (tabelul 19), subliniind severitatea mai ridicată a comorbidităților în APs. Raportul de 1,58 indică faptul că pacienții cu APs au o incidență cu 58% mai mare a comorbidităților totale comparativ cu PSO. Diferența semnificativă evidențiază impactul mai profund al inflamației sistemice și al implicării musculo-scheletale în APs, în contrast cu psoriazisul cutanat, care afectează, în principal, pielea. OA a fost diagnosticată la 39,1% dintre pacienții cu APs, în timp ce doar 19,6% dintre cei cu PSO au prezentat această patologie, cu un raport de 1,99; pacienții cu APs sunt de aproape două ori mai predispuși să dezvolte osteoartrită comparativ cu cei cu PSO. Aceasta reflectă accentuarea afectării articulare în APs, unde inflamația cronică joacă un rol determinant în degenerarea articulațiilor. Guta a fost raportată la 3,3% dintre pacienții cu APs și la 1,1% dintre cei cu PSO. Raportul de 3,00 indică o prevalență de trei ori mai mare în APs. Diferența poate fi explicată printr-o predispoziție metabolică și inflamatorie mai accentuată în APs, inclusiv prin efectele dereglării metabolismului acidului uric. HTA a fost prezentă la 38% dintre pacienții cu APs, comparativ cu 19,6% la cei cu PSO. Cu un raport de 1,94, pacienții cu APs sunt aproape de două ori mai predispuși să dezvolte hipertensiune. Inflamația sistemică din APs contribuie la afectarea vasculară și la dezvoltarea hipertensiunii arteriale, aceasta fiind o comorbiditate frecvent întâlnită în bolile inflamatorii cronice. ICC a fost raportată la 6,5% dintre pacienții cu APs, comparativ cu 3,3% la cei cu PSO. Raportul de 1,97 indică aproape o dublare a prevalenței ICC în APs.

Tabelul 19. Ponderea entităților nozologice comorbide la pacienții cu APs și PSO

Patologie	APs (n=92)	PSO(n=92)	Raport APs/PSO	p
Total comorbidități	77,2%	48,9%	1,58	<0,05
Osteoartrită (OA)	39,1%	19,6%	1,99	<0,05
Gută	3,3%	1,1%	3,00	<0,01
HTA	38%	19,6%	1,94	<0,05
ICC	6,5%	3,3%	1,97	<0,05
Diabet zaharat tip 2	8,7%	4,3%	2,02	<0,01
Tiroidită autoimună	5,4%	3,3%	1,64	<0,05
Obezitate	25%	13%	1,92	<0,05

Notă: APs – artrită psoriazică; PSO – psoriazis cutanat fără artrită; OA – osteoartrită; HTA – hipertensiune arterială; ICC – insuficiență cardiacă cronică. Comorbiditățile au fost semnificativ

mai frecvente la pacienții cu APs comparativ cu PSO (77,2% vs. 48,9%, $p<0,05$). Cele mai prevalente au fost OA și HTA (aproape dublu față de PSO), iar raporturile cele mai înalte au fost pentru gută și diabet zaharat de tip 2 ($p<0,01$).

Combinarea inflamației cronice cu riscurile cardiovasculare asociate contribuie la dezvoltarea insuficienței cardiace cronice la pacienții cu APs. Diabetul zaharat tip 2 a fost diagnosticat la 8,7% dintre pacienții cu APs și la 4,3% dintre cei cu PSO. Cu un raport de 2,02, riscul de diabet tip 2 este dublu în APs comparativ cu PSO. Inflamația cronică și rezistența la insulină pot explica această diferență, APs fiind recunoscută ca având un impact metabolic crescut. Tiroidita autoimună a fost identificată la 5,4% dintre pacienții cu APs și la 3,3% dintre cei cu PSO. Raportul de 1,64 reflectă o prevalență mai mare în APs. Predispoziția autoimună generalizată în APs crește riscul de tiroidită autoimună, fiind o patologie comună în bolile inflamatorii sistemice. 25% dintre pacienții cu APs au fost diagnosticați cu obezitate, comparativ cu 13% dintre cei cu PSO. Cu un raport de 1,92, prevalența obezității este aproape dublă în APs. Inflamația cronică asociată cu APs favorizează acumularea de țesut adipos, iar obezitatea poate amplifica inflamația și riscurile asociate.

Așadar, comorbiditățile sunt mai frecvente în APs decât în PSO, cu raporturi care variază de la 1,58 (total comorbidități) la 3,00 (gută). Inflamația sistemică, metabolismul alterat și predispoziția autoimună contribuie la această diferență semnificativă. Managementul pacienților cu APs ar trebui să includă o abordare multidisciplinară pentru prevenirea și tratamentul comorbidităților, având în vedere riscul crescut față de PSO.

Astfel, analiza comparativă a comorbidităților între două grupuri (pacienți cu APs și pacienți cu PSO, fiecare grup conținând câte 92 de persoane) a demonstrat că grupul APs prezintă o prevalență ridicată a comorbidităților, de 77,2%, comparativ cu grupul PSO, unde prevalența este de 48,9% (figura 16). Aceasta indică un risc semnificativ crescut de comorbidități în rândul pacienților cu APs. În rândul pacienților cu APs, osteoartrita este observată la 39,1%, în timp ce în grupul PSO, prevalența scade la 19,6%. Diferența subliniază implicarea sistemului musculo-scheletic mai frecventă în APs. Guta este raportată la 3,3% dintre pacienții cu APs, comparativ cu 1% în grupul PSO. Aceasta reflectă o asociere moderată cu APs, posibil din cauza inflamației cronice. HTA afectează 38% dintre pacienții cu APs și doar 19,6% dintre cei cu PSO. HTA este frecvent asociată cu inflamația sistemică și riscurile cardiovasculare crescute. Prevalența ICC este de 6,5% în APs, aproape dublu față de 3% în PSO. Această diferență poate fi legată de impactul sistemic al inflamației și de afecțiunile cardiovasculare coexistente. Diabetul zaharat de tip 2 este prezent în 8,7% dintre pacienții cu APs și în 4,3% dintre cei cu PSO. Această diferență poate fi explicată de legătura dintre inflamația cronică și rezistența la insulină. Tiroidita autoimună este raportată la 5,4% dintre pacienții cu APs și la 3% dintre cei cu PSO, subliniind o predispoziție

imunologică comună, dar mai accentuată în APs. Obezitatea afectează 25% dintre pacienții cu APs, comparativ cu 13% în PSO. Acest lucru reflectă un impact metabolic semnificativ mai mare în APs, care poate exacerba inflamația și comorbiditățile asociate. Astfel, s-a demonstrat că pacienții cu artrită psoriazică prezintă un risc crescut de comorbidități față de cei cu psoriazis cutanat. Diferențele sunt consistente în majoritatea categoriilor analizate. Inflamația cronică și severitatea bolii în APs pot explica prevalența mai mare a comorbidităților, în special a celor cardiovasculare, metabolice și autoimune.

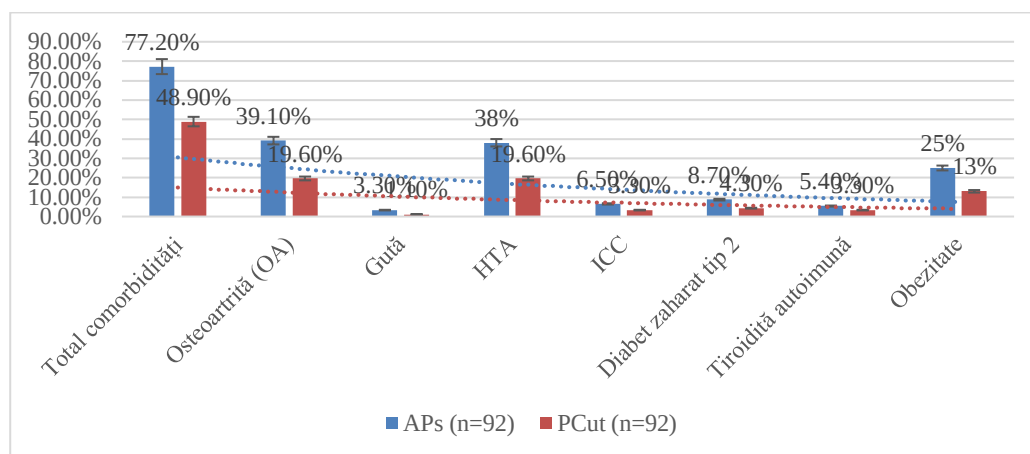


Figura 16. Prevalența comorbidităților la pacienții cu APs și PSO

A fost interesantă prelucrarea datelor comparative prin raportul dintre prevalența comorbidităților la pacienții cu APs și cei cu PSO – această analiză a vizualizat proporționalitatea dintre grupuri pentru fiecare categorie de comorbidități analizate, având în vedere că prevalența în APs este comparată direct cu cea din PSO (figura 16).

Analiză detaliată a graficului (figura 17), în care fiecare axă radială reprezintă o categorie de comorbiditate analizată: total comorbidități, osteoartrită (OA), gută, hipertensiune arterială (HTA), insuficiență cardiacă cronică (ICC), diabet zaharat tip 2, tiroidită autoimună și obezitate, iar raportul dintre prevalența din cele două grupuri (APs/PSO) este plasat pe un interval scalat de la 0 la 3, a demonstrat:

- valoare a raportului de 1 indică o prevalență egală între grupuri.
- Valori peste 1 arată că prevalența comorbidității este mai mare în grupul APs decât în PSO.
- Valori sub 1 (nu sunt vizibile în acest grafic) ar fi indicat o prevalență mai mică în APs comparativ cu PSO.

Așadar, raportul este cel mai ridicat, de aproape 2,5, ceea ce sugerează că pacienții cu APs au, în medie, de aproximativ 2,5 ori mai multe comorbidități comparativ cu cei cu PSO. Acest rezultat indică severitatea crescută a implicării sistemice în APs. La OA, raportul este aproape de

2, ceea ce arată că osteoartrita este de două ori mai frecventă în APs decât în PSO. Această observație se poate datora implicării musculo-scheletice accentuate în APs, unde inflamația articulară este mai pronunțată. La gută, raportul este de aproximativ 1,5, ceea ce sugerează o prevalență semnificativ mai mare a gutei în APs decât în PSO. Aceasta poate fi explicată prin metabolismul dereglat al acidului uric în contextul inflamației cronice. La hipertensiunea arterială, raportul este de aproximativ 2, indicând o prevalență de două ori mai mare a HTA în APs comparativ cu PSO. Inflamația sistemică din APs este asociată frecvent cu afectarea vasculară și cu riscul crescut de hipertensiune. La insuficiența cardiacă cronică (ICC), raportul este mai mic, situându-se sub 2, dar încă semnificativ. Aceasta reflectă o prevalență crescută a afectării cardiace în APs, datorată inflamației și comorbidităților cardiovasculare asociate. La diabet zaharat tip 2, raportul este de aproximativ 1,5, ceea ce indică o prevalență moderat crescută a diabetului zaharat tip 2 în APs față de PSO. Inflamația cronică din APs poate contribui la rezistența la insulină, accentuând riscul metabolic. La tiroidita autoimună, raportul este de aproximativ 1,8, ceea ce arată o prevalență semnificativ mai mare a acestei boli autoimune în APs comparativ cu PSO. Aceasta subliniază predispoziția imunologică comună, dar mai intensă în APs. La obezitate, raportul este de aproximativ 2, reflectând o prevalență dublă a obezității în APs comparativ cu PSO. Relația dintre inflamația cronică și creșterea masei adipoase poate explica această diferență.

Datele obținute subliniază că pacienții cu artrită psoriazică prezintă o încărcătură mai mare de comorbidități comparativ cu suferinzii de psoriazis cutanat, cu raporturi mai mari pentru afecțiunile cardiovasculare, metabolice și autoimune. Prevalența crescută a comorbidităților în APs indică severitatea acestei afecțiuni și necesitatea unui management medical multidisciplinar. De asemenea, rezultatele susțin rolul inflamației sistemice în patogeniza comorbidităților și importanța controlului acestora pentru reducerea riscului de complicații asociate.

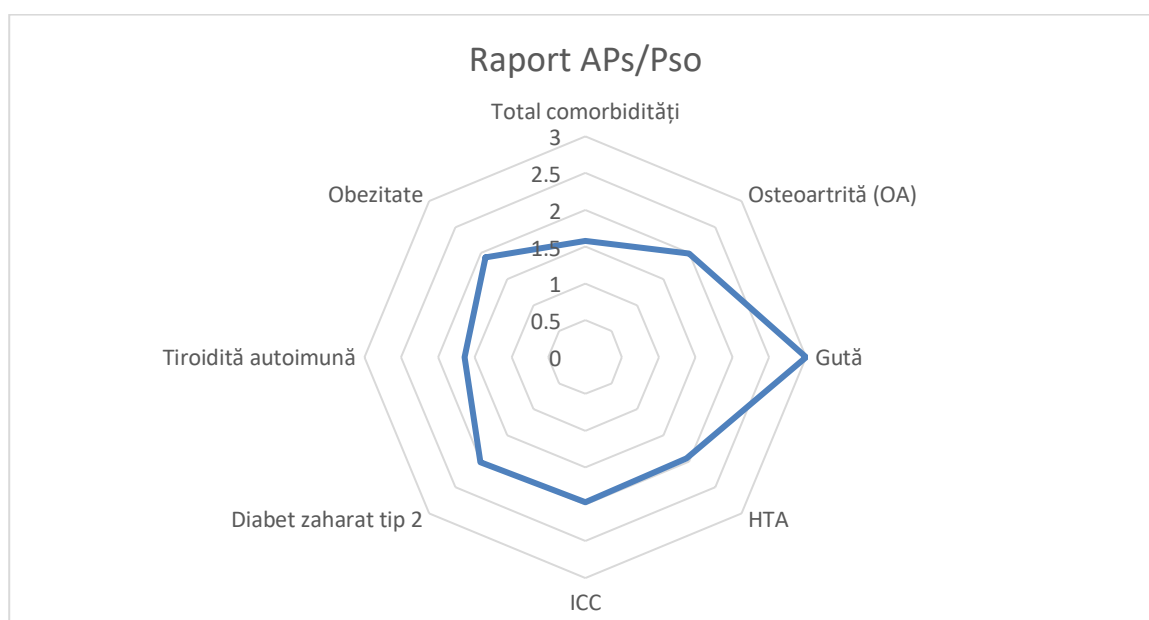


Figura 17. Distribuția comorbidităților în raport APs vs PSO

Astfel, incidența și prevalența comorbidităților este semnificativ mai mare la pacienții cu APs comparativ cu cei cu PSO. Cele mai frecvente patologii comorbide la pacienții cu APs sunt HTA (38%), OA (39,1%) și patologia hepatică (15,2%). La pacienții cu PSO, incidența comorbidităților este aproximativ la jumătate, cele mai frecvente fiind HTA (19,6%) și OA (19,6%). Diferențele semnificative dintre cele două grupuri subliniază necesitatea unui management diferențiat al pacienților.

Dislipidemia reprezintă o tulburare frecventă a metabolismului lipoproteinelor, fiind un factor de risc major în dezvoltarea aterogenezei și a complicațiilor cardiovasculare. Analiza dislipidemiei și a obezității la pacienții din cele două grupuri – cu APs și cu PSO – evidențiază diferențe semnificative între aceste două entități patologice.

În grupul pacienților cu artrită psoriazică, tulburările lipidice au fost mai pronunțate comparativ cu grupul pacienților afectați de psoriazis cutanat. Acest fapt subliniază rolul inflamației sistemice în dereglările metabolice. La pacienții cu APs, valoarea medie a colesterolului total a fost de $4,08 \pm 0,02$ mmol/l în grupul fără comorbidități cardiovasculare și de $6,32 \pm 0,02$ mmol/l în grupul cu anumite comorbidități cardiovasculare, diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,05$). La pacienții cu PSO, valoarea medie a colesterolului total a fost semnificativ mai mică decât în grupul cu APs, sugerând o influență mai redusă a inflamației asupra metabolismului lipidic.

LDL-colesterolul a fost semnificativ crescut în grupul pacienților cu APs care prezentau comorbidități cardiovasculare ($4,4 \pm 0,03$ mmol/l), comparativ cu cei fără comorbidități cardiovasculare ($3,38 \pm 0,01$ mmol/l, $p < 0,05$). În cazul PSO, valorile LDL au fost mai mici, reflectând o severitate redusă a procesului inflamator sistemic.

HDL-colesterolul a fost redus la limita inferioară a normalului la pacienții cu APs și la cei având comorbidități cardiovasculare ($1,15 \pm 0,03$ mmol/l), comparativ cu pacienții fără comorbidități cardiovasculare ($1,31 \pm 0,002$ mmol/l, $p < 0,05$). Valorile HDL au fost mai puțin afectate la pacienții cu PSO.

Valorile trigliceridelor (TG) s-au menținut în limite normale în ambele grupuri ale pacienților cu APs: $1,22 \pm 0,001$ mmol/l pentru pacienții fără comorbidități cardiovasculare și $1,97 \pm 0,001$ mmol/l pentru cei cu comorbidități cardiovasculare. Diferența între aceste subgrupuri nu a fost statistic semnificativă ($p > 0,05$). În cazul PSO, valorile trigliceridelor au fost mai apropiate de normal.

Obezitatea a fost evaluată prin indicele de masă corporală (IMC) și prin circumferința taliei, indicând o prevalență mai mare în rândul pacienților cu APs decât în cel al pacienților cu PSO:

- în grupul cu APs, 25% dintre pacienți au fost diagnosticați cu obezitate ($IMC > 30$), comparativ cu 13% în grupul cu PSO.

- prevalența supraponderalității (IMC între 25-29,9) a fost, de asemenea, mai mare la pacienții cu APs, indicând o asociere între inflamația cronică și tulburările metabolice.

Conform analizei corelative, utilizând metoda Pearson, la pacienții cu APs, colesterolul total, LDL și HDL au corelat semnificativ cu nivelurile hs-PCR ($r=0,97$; $p<0,001$). Aceasta demonstrează interdependența dintre procesul inflamator sistemic și dereglările metabolismului lipidic. Inflamația cronică activă determină:

- creșterea nivelurilor LDL și a colesterolului total, promovând riscul cardiovascular.
- reducerea nivelurilor HDL, limitând protecția oferită de lipoproteinele de înaltă densitate.

Trigliceridele nu au arătat o corelație semnificativă cu hs-PCR, indicând o influență redusă a inflamației asupra acestui parametru.

Pacienții cu APs prezintă tulburări lipidice mai severe decât cei cu PSO, ceea ce reflectă impactul direct al inflamației sistemice asupra metabolismului lipidic. Creșterea colesterolului total și LDL, precum și reducerea HDL la pacienții cu APs și la cei afectați de comorbidități cardiovasculare, subliniază riscul crescut de aterogeneză și de complicații cardiovasculare. Monitorizarea atentă și managementul proactiv al dislipidemiei sunt esențiale pentru reducerea riscurilor asociate la pacienții cu APs, comparativ cu cei cu PSO.

3.4. Studiul calității vieții la pacienții cu artrită psoriazică

3.4.1. Rezultatele impactului asupra calității vieții prin chestionarul PsAQoL

Chestionarul PsAQoL (Psoriatic Arthritis Quality of Life) reprezintă un instrument standardizat, specific, destinat evaluării calității vieții pacienților cu APs. Creat pentru a reflecta impactul direct al bolii asupra dimensiunilor fizice, emoționale și sociale ale vieții pacientului, PsAQoL este recunoscut la nivel internațional pentru validitatea și sensibilitatea sa în detectarea modificărilor subiective ale calității vieții. Versiunea în limba română a chestionarului a fost utilizată anterior în rândul populației vorbitoare de limbă română, însă fără a se aborda până acum interacțiunile acestui instrument cu factorii clinici, inclusiv prezența comorbidităților asociate.

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie cronică, accentuată printr-o variabilitate clinică marcată, care poate implica articulațiile periferice, coloana vertebrală, pielea și alte structuri sistemice. Întrucât această afecțiune este frecvent asociată cu un spectru larg de comorbidități, inclusiv obezitate, hipertensiune arterială, dislipidemie, diabet zaharat, afecțiuni cardiovasculare și depresie, impactul acestor factori asupra calității vieții pacienților devine o temă centrală în cercetarea contemporană. În acest context, evaluarea prin intermediul PsAQoL poate oferi date valoroase nu doar asupra efectelor directe ale artritei psoriazice, ci și asupra influenței comorbidităților asupra stării generale de sănătate și asupra calității vieții.

Studiul nostru își propune să extindă aplicabilitatea chestionarului PsAQoL prin explorarea relației sale cu diverse comorbidități specifice, asociate artritei psoriazice. De asemenea, analiza corelațiilor dintre scorurile PsAQoL și factorii clinici relevanți, cum ar fi activitatea bolii, severitatea afectării cutanate și numărul de comorbidități, poate contribui la o mai bună înțelegere a complexității acestei afecțiuni și la optimizarea intervențiilor terapeutice. Această abordare integrativă este esențială, având în vedere necesitatea unei gestionări personalizate a pacienților cu APs, care să țină cont de multidimensionalitatea impactului bolii și a complicațiilor sale.

În total, studiul de validare a inclus 50 de pacienți cu APs cu vârste cuprinse între 23,1 și 66,5 ani, dintre care 26 (52%) femei. 78% dintre pacienți erau căsătoriți/de drept comun, iar 44% erau angajați cu normă întreagă (tabelul 20).

Tabelul 20. Profilurile pacienților (n=50)

Parametru	Index
Vârstă, $M \pm \sigma$, min-max	44,4 $\pm$ 10.8 23,1 – 66,5
Sex, n (%)	Bărbați 26 (52) Femei 24 (48)
Starea de căsătorie	
Căsătorit / Căsătoria civilă, n(%)	39 (78)
Divorțat	2 (4)
Văduv	2 (4)
Celibatar	7 (14)
Statutul activității	
Angajare cu normă întreagă	22 (44)
Subocuparea	8 (16)
Pensionar	6 (12)
Casnică	6 (12)
Șomer	8 (16)

Tabelul 21 prezintă date detaliate, privind starea de sănătate a pacienților în momentul completării chestionarului PsAQoL. Durata medie a bolii în rândul participanților a fost de 8,3 ani, cu valori cuprinse între 0,2 și 36 de ani, reflectând o variabilitate semnificativă în evoluția APs.

Majoritatea pacienților (54%) au evaluat severitatea bolii ca fiind medie, în timp ce 18% au considerat-o gravă, iar 4% foarte gravă. Doar 24% dintre pacienți au raportat o severitate ușoară, ceea ce subliniază impactul considerabil al bolii asupra vieții cotidiene. În ceea ce privește starea generală de sănătate percepută, jumătate dintre participanți (50%) au considerat-o satisfăcătoare, iar 26% au descris-o ca fiind rea. Doar 24% dintre pacienți au raportat o stare bună sau foarte bună,

ceea ce indică o povară substanțială a bolii asupra bunăstării generale. De asemenea, 54% dintre pacienți au raportat o exacerbare a simptomelor în timpul completării chestionarului, sugerând un impact direct al activității bolii asupra percepției sănătății.

Analiza chestionarului PsAQoL a indicat o consistență internă ridicată, cu un coeficient alfa Cronbach de 0,87, obținut atât în prima, cât și în a doua completare, ceea ce confirmă că instrumentul măsoară în mod fiabil calitatea vieții.

Tabelul 21. Date privind starea sănătății la momentul primei completări a chestionarului

Durata bolii (ani), M±σ, min-max	8,3 (7,6), 0,2 – 36
<i>Severitatea bolii percepute de pacient</i>	n (%)
Ușoară	12 (24)
Medie	27 (54)
Gravă	9 (18)
Foarte gravă	2 (4)
<i>Starea generală de sănătate percepută</i>	
Foarte bună	2 (4)
Bună	10 (20)
Satisfăcătoare	25 (50)
Rea	13 (26)
<i>Exacerbare</i>	
Da	27 (54)
Nu	23 (46)

Reproductibilitatea PsAQoL a fost excelentă, cu un coeficient de corelație de 0,95, indicând o eroare de măsurare aleatorie scăzută și o fiabilitate ridicată pentru utilizarea repetată a acestui chestionar.

Tabelul 22 prezintă corelațiile dintre PsAQoL și scalele chestionarului SF-36. Cea mai puternică corelație a fost identificată între PsAQoL și scala stării generale de sănătate din SF-36 (-0,68, $p < 0,01$), ceea ce arată că PsAQoL reflectă, îndeaproape, percepția generală a sănătății pacienților.

De asemenea, au fost identificate corelații semnificative cu vitalitatea (-0,61), funcționalitatea socială (-0,58) și sănătatea mintală (-0,56), evidențiind faptul că PsAQoL surprinde dimensiuni psihosociale esențiale ale calității vieții. Corelațiile moderate cu funcționalitatea fizică (-0,53) și intensitatea durerii (-0,47) sugerează că PsAQoL și SF-36 măsoară aspecte complementare, dar distincte ale calității vieții.

Aceste rezultate confirmă faptul că PsAQoL este un instrument specific și fiabil pentru evaluarea calității vieții la pacienții cu APs. Corelațiile dintre PsAQoL și SF-36 arată că aceste

chestionare pot fi utilizate împreună pentru o evaluare complexă a impactului bolii. Exacerbările simptomelor, durata bolii și percepția severității acesteia reprezintă factori decisivi, care influențează calitatea vieții, ceea ce indică necesitatea integrării acestor variabile în strategiile de management personalizat al pacienților cu APs.

Tabelul 22. Relația dintre scalele chestionarelor SF-36 și PsAQoL

SF-36	PsAQoL
Funcționalitatea fizică	-0,53*
Rol de funcționare datorită condiției fizice	-0,42*
Intensitatea durerii	-0,47*
Stare generală de sănătate	-0,68*
Vitalitate	-0,61*
Funcționalitatea socială	-0,58*
Rolul de funcționare datorită stării emoționale	-0,42*
Sănătatea mintală	-0,56*

Notă. * $p < 0,01$

Studiul a analizat distribuția scorurilor PsAQoL în funcție de sex și vârstă, utilizând mediana și domeniul interquartile, pentru a descrie variabilitatea. Rezultatele au arătat că nu există diferențe semnificative statistic între grupurile analizate ($p > 0,05$), ceea ce indică o distribuție relativ uniformă a impactului bolii asupra calității vieții în aceste categorii. La nivelul scorurilor PsAQoL, bărbații au obținut o mediană de 8, cu un interval interquartile de 4,8–11,5, în timp ce femeile au înregistrat o mediană de 10, cu un interval de 5–13,8. Diferența dintre cele două grupuri nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,55$), sugerând că percepția impactului bolii asupra calității vieții nu este influențată de sex în acest eșantion. ($p > 0,05$) (tabelul 23).

Tabelul 23. Valori medii ale PsAQoL în funcție de sex și vârstă

Index	n	Mediană (domeniu de aplicare interquartile)
Sex		
Bărbați	26	8 (4,8 – 11,5)
Femei	24	10 (5 – 13,8)
p		0,55
Vârstă		
Sub mediană	25	8 (4,5 – 11,5)
Peste mediană	25	9 (5 – 13,5)

În funcție de vârstă, pacienții au fost împărțiți în două grupuri, având ca referință mediana vârstei. Cei sub mediană au obținut o mediană a scorului PsAQoL de 8, cu un interval interquartile

de 4,5-11,5, iar cei peste mediană au înregistrat o mediană de 9, cu un interval de 5-13,5. Diferențele dintre aceste grupuri nu au fost semnificative statistic, ceea ce sugerează că vârsta nu influențează semnificativ percepția calității vieții în contextul acestui studiu.

Pentru a investiga mai profund relația dintre scorurile PsAQoL și percepția severității bolii sau starea generală de sănătate, pacienții au fost împărțiți în categorii distincte. În funcție de severitatea percepută a bolii, pacienții au fost grupați în „ușoară/moderată” și „severă/foarte severă,” iar pe baza stării generale de sănătate percepute, în „excelent/bun” și „satisfăcător/rău.” Această stratificare, realizată din cauza numărului relativ redus de participanți în unele categorii, a permis o analiză mai robustă a variațiilor în percepția calității vieții.

Rezultatele indică faptul că percepția individuală a severității bolii și a sănătății generale joacă un rol central în determinarea impactului artritei psoriazice asupra calității vieții. Acest aspect subliniază necesitatea integrării acestor variabile în evaluările clinice și în dezvoltarea strategiilor de management personalizat al pacienților. Această abordare complexă contribuie la o mai bună înțelegere a modului în care pacienții experimentează și gestionează impactul bolii asupra vieții lor.

În cadrul studiului, analiza scorurilor PsAQoL a relevat diferențe semnificative între grupurile de pacienți, în funcție de severitatea percepută a bolii și de starea generală de sănătate. Figura 18 ilustrează scorurile medii PsAQoL în funcție de nivelurile de severitate a bolii, evidențiind că pacienții, care au evaluat boala lor ca fiind „severă” sau „foarte severă”, au obținut scoruri semnificativ mai mari decât cei cu o severitate „ușoară” sau „moderată” ($p < 0,05$). Aceste rezultate indică faptul că percepția gravității bolii este un factor determinant al impactului resimțit asupra calității vieții, reflectat prin scorurile PsAQoL.

Figura 18 prezintă scorurile medii PsAQoL în funcție de starea generală de sănătate, percepută de pacienți. Cei care și-au descris starea generală ca fiind „satisfăcătoare” sau „rea” au înregistrat scoruri PsAQoL semnificativ mai mari decât pacienții care au evaluat sănătatea lor ca „bună” sau „excelentă” ($p < 0,01$). Această observație evidențiază corelația puternică dintre percepția sănătății generale și calitatea vieții, așa cum este capturată de PsAQoL.

Graficele din figurile 18 și 19 confirmă sensibilitatea versiunii în limba română a PsAQoL pentru detectarea diferențelor în percepția pacienților privind severitatea bolii și starea generală de sănătate. Variabilitatea scorurilor în funcție de aceste două criterii subliniază relevanța acestui instrument în evaluarea impactului subiectiv al artritei psoriazice asupra vieții de zi cu zi. Aceste descoperiri indică utilitatea PsAQoL în ghidarea intervențiilor terapeutice și în monitorizarea răspunsului la tratament, prin identificarea pacienților care percep un impact mai mare al bolii asupra calității vieții lor.

Astfel, utilizarea PsAQoL oferă o perspectivă detaliată asupra modului în care pacienții cu artrită psoriazică resimt efectele bolii, asigurând un suport valoros în gestionarea clinică personalizată și în optimizarea tratamentului.

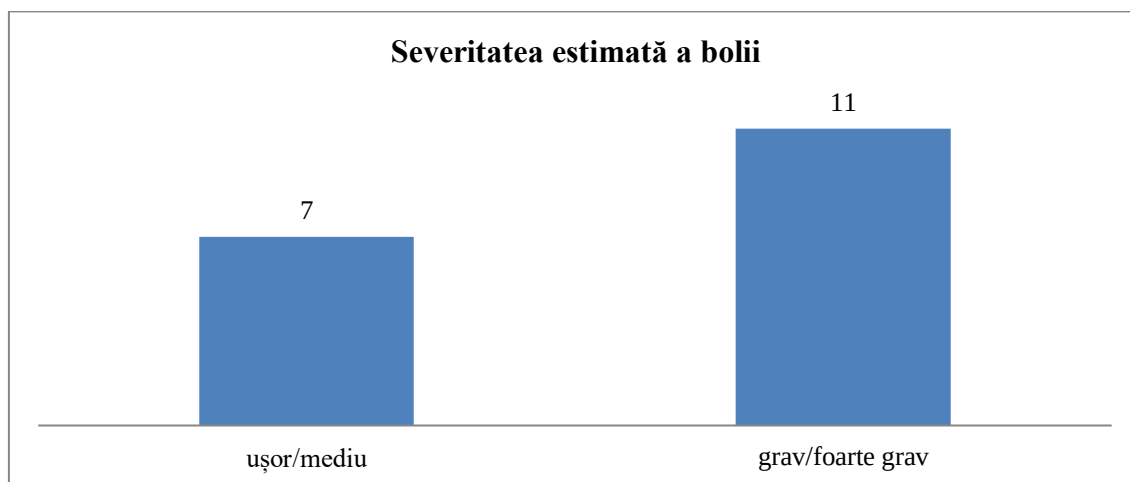


Figura 18. Scorul mediu PsAQoL în funcție de severitatea estimată a bolii ($p < 0,05$)

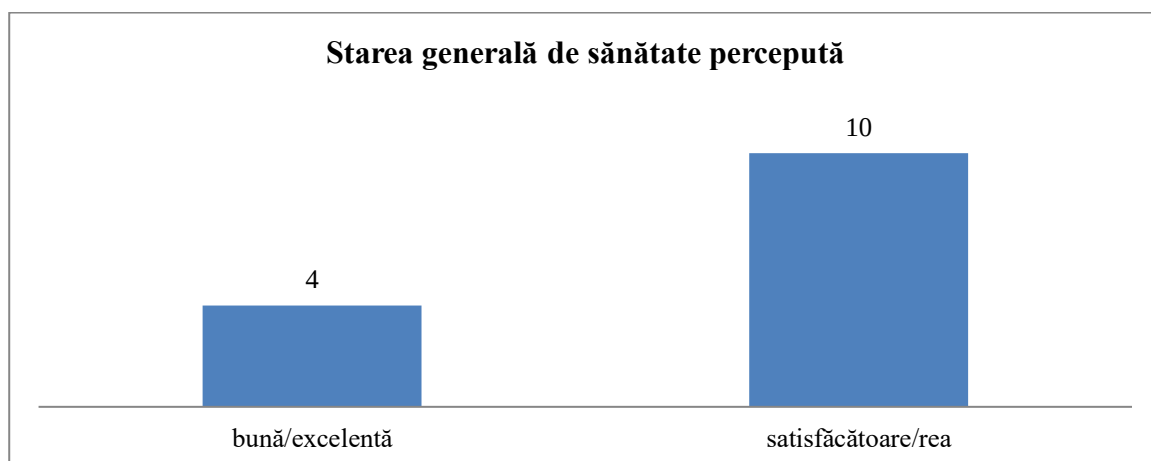


Figura 19. Scorul mediu PsAQoL pentru starea generală de sănătate percepută ($p < 0,01$)

Figura 20 prezintă coeficienții Cronbach Alpha, obținuți pentru chestionarul PsAQoL, subliniind consistența internă ridicată a instrumentului. Valorile coeficienților, depășind pragul de 0,8 în ambele momente de aplicare, indică faptul că itemii individuali ai chestionarului sunt strâns corelați între ei, contribuind la măsurarea unitară a calității vieții pacienților cu APs. Această consistență internă ridicată sugerează că PsAQoL măsoară în mod fiabil dimensiuni esențiale ale impactului bolii asupra vieții pacienților.

Fiabilitatea în timp, demonstrată prin retestare, a arătat o reproductibilitate excelentă, cu o rată minimă de eroare de măsurare aleatorie. Aceasta reflectă stabilitatea răspunsurilor pacienților în condiții similare, subliniind utilizarea adecvată a PsAQoL pentru evaluări longitudinale.

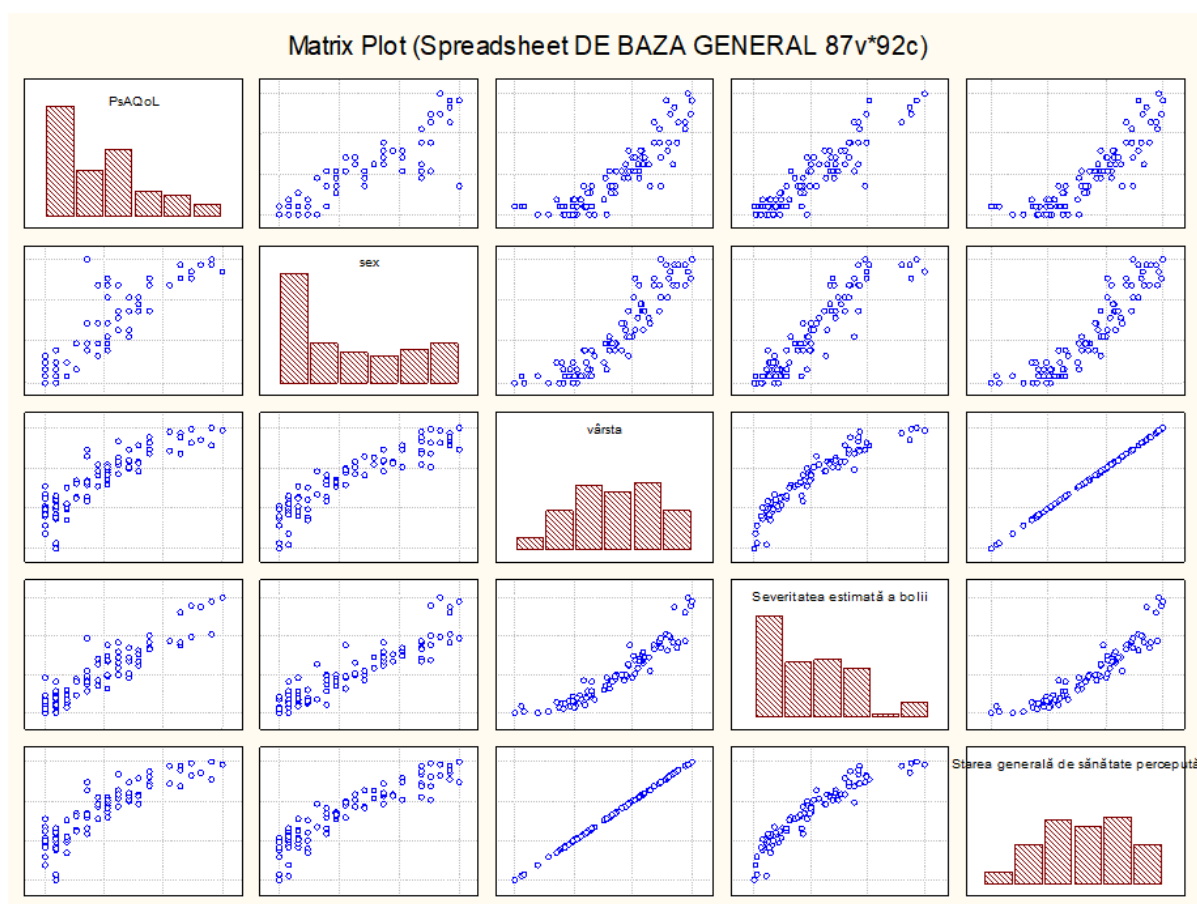


Figura 20. Coeficienții de corelare C-Alpha pentru PsAQoL indică faptul că chestionarul este conjugat în mod adecvat

Corelațiile moderate între PsAQoL și scalele SF-36 sugerează că cele două instrumente măsoară dimensiuni complementare, dar distincte, ale calității vieții. De exemplu, PsAQoL reflectă mai mult impactul specific al APs asupra vieții cotidiene, în timp ce SF-36 captează o perspectivă mai generală asupra stării de sănătate și a bunăstării. Această relație este esențială pentru înțelegerea diferențelor subtile dintre instrumentele utilizate în practica clinică și în cercetare.

Figura 20 arată clar că versiunea în limba română a PsAQoL este adecvată pentru utilizare, oferind o structură coerentă și fiabilă. Acest lucru este susținut și de capacitatea chestionarului de a diferenția între grupurile de pacienți pe baza severității percepute a bolii și a stării generale de sănătate, ceea ce evidențiază sensibilitatea sa în captarea variațiilor subiective în rândul pacienților.

Proprietățile excelente ale PsAQoL în versiunea sa, adaptată lingvistic, oferă suport pentru utilizarea continuă a acestui instrument în cercetările viitoare și în practica clinică, facilitând o mai bună înțelegere a modului în care APs influențează calitatea vieții pacienților.

3.4.2. Calitatea vieții pacienților cu artrită psoriazică

Au fost utilizate instrumente recomandate pentru evaluarea calității vieții, legate de sănătate, fatigabilitate și funcționare fizică în APs: HAQ-DI, DLQI, SF-36, FACIT-F și PsAQoL, dezvoltate special pentru APs.

Evaluarea scorurilor DLQI a evidențiat că prezența psoriazisului a influențat calitatea vieții pacienților în mod diferit, în funcție de gravitatea percepută a bolii (figura 21). Astfel, 22 (23,9%) dintre pacienți au raportat că psoriazisul nu le-a afectat calitatea vieții, în timp ce 25 (27,2%) au indicat un impact mic asupra acesteia. O influență moderată a fost observată la 22 (23,9%) de pacienți, iar 17 (18,5%) au raportat un efect foarte mare. La 6 (6,5%) pacienți, psoriazisul a avut un impact extrem de mare asupra calității vieții.

Aceste rezultate subliniază variabilitatea impactului psoriazisului asupra vieții pacienților, evidențiind importanța intervențiilor personalizate care să abordeze atât aspectele fizice, cât și cele psihosociale ale bolii, pentru a îmbunătăți calitatea vieții acestora.

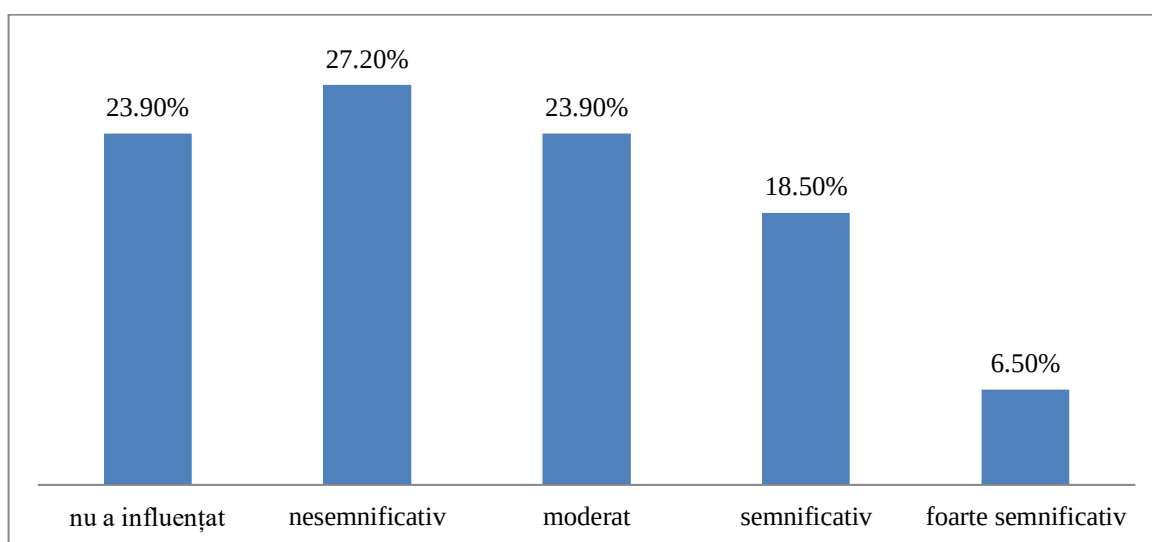


Figura 21. Efectul psoriazisului asupra calității vieții pacienților cu APs, conform chestionarului DLQI

A fost efectuată o analiză a asocierii DLQI cu parametrii clinici și s-a constatat că, evident, calitatea vieții asociate leziunilor cutanate era de așteptat să se deterioreze cu o creștere a activității psoriazisului cutanat și a indicelui de severitate al onihodistrofiei psoriazice (PASI, $r = 0,457$, $p < 0,01$; NAPSİ ($r = 0,543$, $p < 0,01$), vezi figura 21. Valorile DLQI au fost corelate cu entezita clinică (MASES ($r = 0,22$, $p = 0,04$), SPARCC ($r = 0,306$, $p < 0,01$), numărul entezelor dureroase ($r = 0,34$, $p < 0,01$)). Nu s-au observat asocieri cu DAPSA a datelor de laborator (VSH, hs-PCR) și cu alți parametri clinici și ecografici ($p > 0,05$).

Componenta fizică a sănătății și componenta mintală a sănătății din chestionarul SF-36 a corelat cu DAPSA, la fel cu numărul entezelor dureroase și cu indicii clinici ai enthesitei (LEI, MASES, SPARCC, $p < 0,05$) și VSH. Nu s-a constatat nicio asociere cu datele ecografice, cu vârsta, durata APs și cu psoriazisul ($p > 0,05$).

Analiza funcționării fizice prin utilizarea chestionarului HAQ-DI a relevat că majoritatea pacienților cu APs au avut un grad redus de afectare a activităților zilnice. Astfel, 62 (67,4%) dintre pacienți au raportat o insuficiență minimă a activității vitale, în timp ce 27 (29,3%) au avut o

insuficiență moderată. Doar 3 (3,3%) pacienți au prezentat insuficiență severă a activității vitale. Nu au fost înregistrate cazuri de pacienți din categoria „incapabili de a efectua”.

În ceea ce privește dificultățile întâmpinate în realizarea activităților zilnice, 29 (31,5%) dintre pacienți au raportat că le-au desfășurat „fără dificultate”, în timp ce majoritatea, 63 (68,5%), au efectuat acțiunile „cu dificultate mică” (figura 22).

Aceste rezultate subliniază că, deși funcționalitatea fizică este afectată la un anumit nivel în cazul pacienților cu APs, majoritatea pot desfășura activitățile cotidiene cu dificultăți minime sau moderate, ceea ce indică necesitatea unor intervenții adaptate, pentru a optimiza independența funcțională și calitatea vieții.

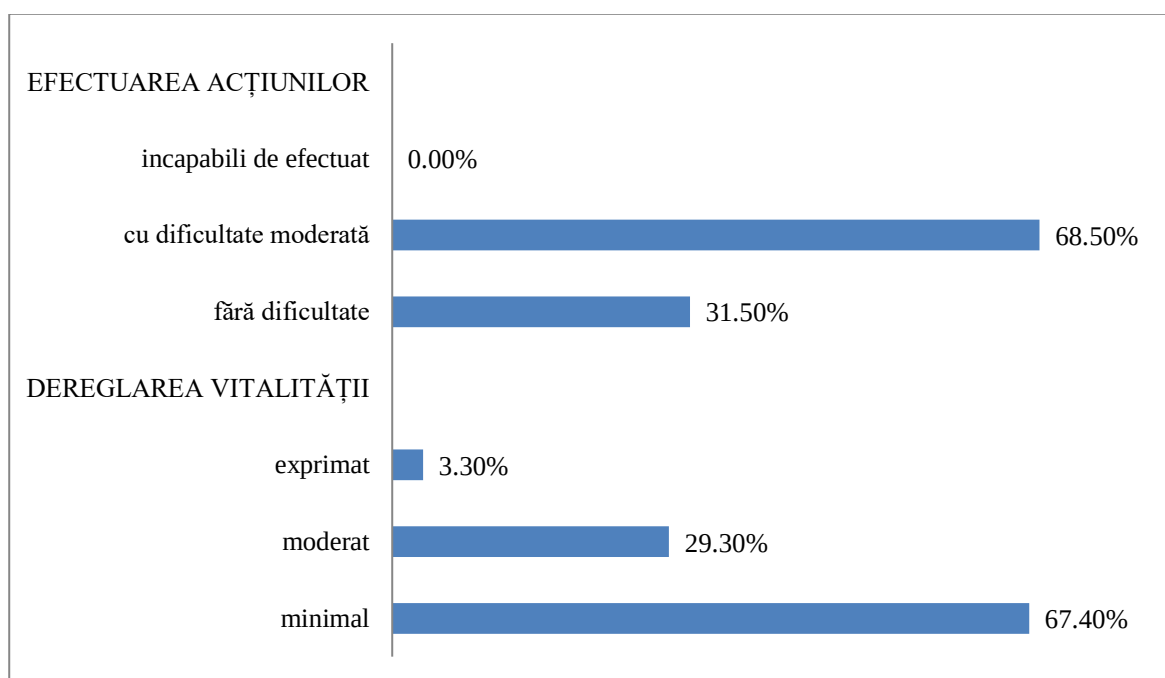


Figura 22. Tulburări de vitalitate la pacienții cu APs, conform HAQ-DI

La analiza relației HAQ-DI cu parametrii clinici și de laborator, s-a depistat o relație cu DAPSA ($r = 0,524$, $p < 0,01$), cu durata APs ($r = 0,295$, $p < 0,01$), cu vârsta ($r = 0,247$, $p < 0,05$), VSH ($r = 0,396$, $p < 0,01$) și entezita clinică (LEI ($r = 0,319$, $p < 0,01$), MASES ($r = 0,470$, $p < 0,01$), SCCPAR ($r = 0,299$, $p < 0,01$), cu numărul entezelor dureroase ($r = 0,38$, $p < 0,01$)).

Fatigabilitatea (valorile FACIT-F < 34 puncte) a fost detectată la 46 (50%) de pacienți, fatigabilitatea severă (< 20 puncte) a fost observată la 3 (3,3%) pacienți (Figura 23).

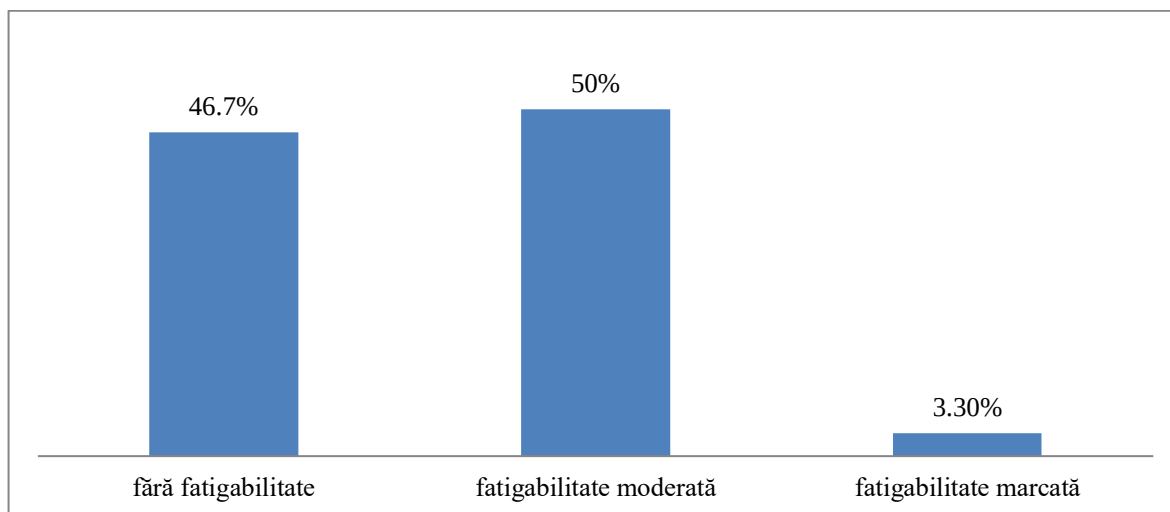


Figura 23. Frecvența fatigabilității la pacienții cu APs, conform chestionarului FACIT-F

Analiza fatigabilității la pacienții cu APs a evidențiat asocieri semnificative cu multiple variabile clinice și de laborator, subliniind impactul acestora ca un marker sensibil al inflamației și al afectării sistemice. Fatigabilitatea a fost corelată negativ cu durata psoriazisului ($r = -0,228$, $p = 0,029$) și cu durata APs ($r = -0,273$, $p = 0,009$), sugerând o agravare progresivă a oboselii, pe măsură ce boala evoluează.

De asemenea, fatigabilitatea a avut o asociere intensă cu indicatorii de inflamație articulară și entezică, incluzând NAD/14 ($r = -0,426$, $p < 0,01$) și NAT/14 ($r = -0,274$, $p = 0,008$), ceea ce indică prezența sinovitei și a entezitei subclinice în rândul pacienților cu oboseală crescută. În plus, activitatea bolii, evaluată prin scorul DAPSA, a demonstrat o corelație semnificativă ($r = -0,394$, $p < 0,01$), subliniind faptul că inflamația sistemică activă contribuie la fatigabilitate.

Entezita clinică, reprezentată prin scorurile LEI ($r = -0,256$, $p = 0,014$), MASES ($r = -0,345$, $p = 0,001$) și SPARCC ($r = -0,332$, $p = 0,001$), a fost, de asemenea, asociată cu fatigabilitatea, confirmând impactul entezitei asupra nivelului de energie. Numărul total al entezelor dureroase a corelat negativ cu oboseala ($r = -0,37$, $p < 0,01$), indicând că simptomele localizate contribuie, semnificativ, la fatigabilitatea generală a pacienților (figura 24).

Aceste corelații evidențiază că fatigabilitatea în APs este determinată de un complex de factori legați de inflamație sistemică, de severitatea manifestărilor clinice și de durata bolii. Acest lucru subliniază importanța gestionării agresive a inflamației și a simptomelor asociate, pentru a reduce oboseala și a îmbunătăți calitatea vieții pacienților.

La evaluarea calității vieții, asociate în mod specific cu APs, în conformitate cu scorurile PsAQoL, s-a constatat că această calitate a vieții, legată de APs, s-a înrăutățit odată cu creșterea activității APs (DAPSA ($r = 0,402$, $p < 0,01$)), cu durata APs ($r = 0,231$, $p < 0,01$), cu prezența entezitei clinice (LEI ($r = 0,359$, $p < 0,01$), MASES ($r = 0,478$, $p < 0,01$), SPARCC ($r = 0,394$, $p < 0,01$), cu numărul entezelor dureroase ($r = 0,423$, $p < 0,01$)), cu accelerația VSH ($r = 0,244$, $p < 0,05$), cu indicele

de severitate crescut al onihodistrofiei psoriazice (NAPSI ($r=0,258$, $p<0,05$), cu prezența fatigabilității ($r=0,605$, $p<0,001$) și cu funcționalitatea fizică ($r=0,679$, $p<0,001$).

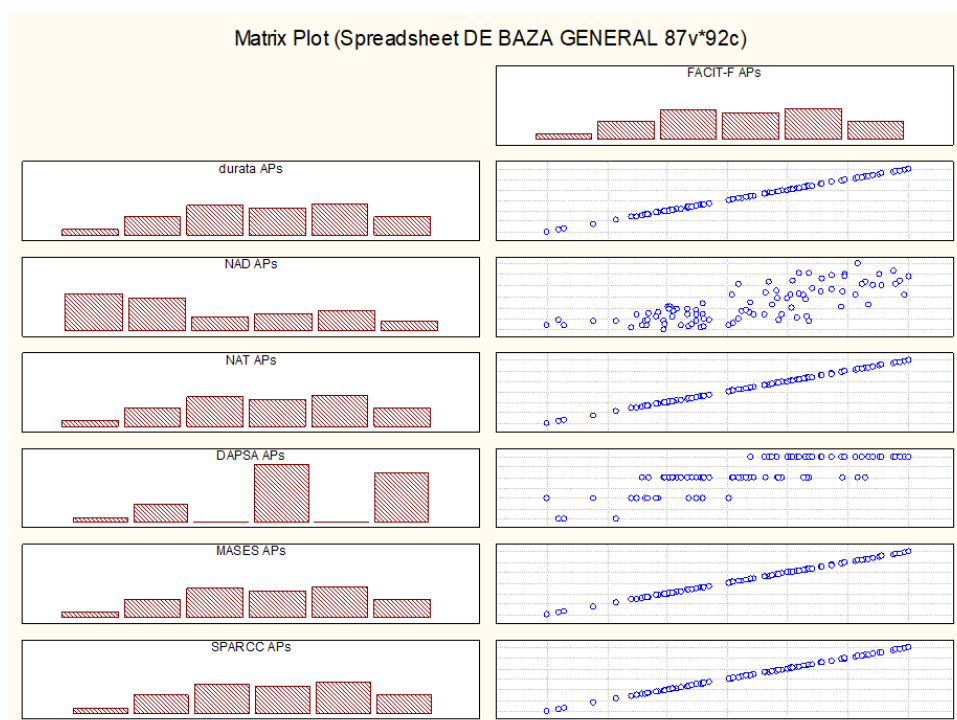


Figura 24. Corelarea datelor conform chestionarului FACIT-F cu indicii clinici ai activității bolii

La pacienții din grupul cu artrită periferică și leziuni spinale combinate, HAQ-DI ($p = 0,017$) și PsAQoL ($p<0,05$) au fost semnificativ mai mari decât la pacienții cu artrită periferică izolată.

La evaluarea relației dintre numărul de PC și calitatea vieții din sondajele studiate, s-a constatat că, odată cu mărirea numărului de PC, starea generală de sănătate (scala chestionarului SF-36, $r = -0,25$, $p<0,05$), funcționalitatea fizică (HAQ-DI, $r = 0,242$, $p<0,05$) și calitatea vieții asociate cu APs (PsAQoL, $r = 0,214$, $p<0,05$) s-au deteriorat.

De remarcat ca indicatorii de calitate a vieții, conform chestionarelor analizate, nu au demonstrat o legătură cu parametrii ecografici ai inflamației articulare și entezale (numărul sinovitelor (confrom USG), numărul entezitelor, numărul entezelor cu dereglări structurale, numărul entezelor vascularizate) și cu indicii ecografici (GUESS, MASEI, SEI, BUSES) ($p>0,05$).

Astfel, a fost dezvăluit efectul psoriazisului asupra calității vieții pacienților cu APs. Scorurile DLQI, au corelat cu activitatea psoriazisului cutanat și a leziunilor unghiilor, precum și cu entezopatia clinică. Insuficiență minimă și moderată a predominat la pacienți, corelând cu activitatea și durata APs, cu vârsta, cu entezopatia clinică și cu VSH. Componenta fizică a sănătății și componenta mintală a sănătății din chestionarul SF-36 a corelat cu DAPSA, cu VSH și cu entezopatia clinică. Fatigabilitatea a fost depistată la 50% dintre pacienți și a crescut odată intensificarea activității, și a duratei APs și-a numărului de enteze implicate clinic. Calitatea vieții

legate de APs (PsAQoL) s-a deteriorat odată cu amplificarea activității (DAPSA) și cu durata APs, cu prezența entezitelor clinice, cu nivelurile VSH și cu severitatea onihodistrofiei psoriazice.

Pe măsură ce numărul de PC a crescut, scorurile PsAQoL, starea generală de sănătate (scala SF-36) și funcționalitatea fizică (HAQ-DI) s-au deteriorat.

Datele ultrasonografice n-au demonstrat nicio asociere cu instrumente de evaluare a calității vieții în APs.

3.4.3. Calitatea vieții pacienților cu artrită psoriazică și psoriazis cutanat

Evaluarea calității vieții pacienților cu APs și cu PSO a fost realizată utilizând instrumente validate, cum ar fi DLQI, SF-36, HAQ-DI, FACIT-F și PsAQoL, pentru a cuantifica impactul bolii asupra sănătății fizice, mentale și sociale.

Chestionarul DLQI (Dermatology Life Quality Index) a fost utilizat pentru a analiza impactul psoriazisului asupra calității vieții pacienților, evidențiind diferențele între pacienții cu APs și cei cu PSO. Astfel, distribuția impactului asupra calității vieții în grupul APs a demonstrat că psoriazisul n-a afectat calitatea vieții pentru 22 de pacienți (23,9%), un efect mic asupra calității vieții a fost raportat de 25 de pacienți (27,2%). Influență moderată asupra calității vieții: 22 de pacienți (23,9%), un efect foarte mare: 17 pacienți (18,5%) și efect extrem de mare: 6 pacienți (6,5%). În grupul PSO, psoriazisul n-a afectat calitatea vieții pentru 41 de pacienți (44,6%), efect mic asupra calității vieții: 30 de pacienți (32,6%), o influență moderată: 15 pacienți (16,3%), efect foarte mare: 5 pacienți (5,4%) și niciun pacient n-a raportat un efect extrem de mare.

În grupul APs, s-a observat o corelație semnificativă între scorurile DLQI și următorii parametri: activitatea psoriazisului cutanat (PASI, $r=0,457$; $p<0,01$), severitatea onihodistrofiei psoriazice (NAPSI, $r=0,543$; $p<0,01$), entezita clinică (SPARCC, $r=0,306$; $p<0,01$). În grupul PSO, aceste corelații au fost mai puțin marcate, reflectând un impact mai mic al inflamației sistemice asupra calității vieții, comparativ cu pacienții din grupul APs.

Pacienții cu APs au raportat un impact mai mare asupra calității vieții decât cei cu PSO, acest fapt fiind în strânsă legătură cu severitatea bolii atât la nivel cutanat, cât și la nivel sistemic. Activitatea psoriazisului cutanat și afectarea unghiilor, împreună cu manifestările musculo-scheletice (entezita), au influențat negativ calitatea vieții în rândul pacienților cu APs, subliniind necesitatea unui management integrat, care să vizeze nu doar leziunile cutanate, ci și simptomele sistemice.

Funcționalitatea fizică a pacienților a fost evaluată folosind chestionarul **HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index)**, un instrument standardizat pentru măsurarea dizabilității și a impactului bolii asupra activităților zilnice. Distribuția dizabilității fizice a demonstrat pentru grupul APs ($n=92$): insuficiență minimă, raportată de 62 de pacienți (67,4%); insuficiență moderată, prezentă la 27 de pacienți (29,3%); insuficiență severă, observată la 3

pacienți (3,3%); incapacitate completă nu a fost raportată de niciun pacient. Iar pentru grupul PSO (n=92): insuficiență minimă, raportată de 78 de pacienți (84,8%); insuficiență moderată, observată la 13 pacienți (14,1%); insuficiență severă, prezentă la 1 pacient (1,1%).

În grupul APs, scorurile HAQ-DI au corelat semnificativ cu următorii factori: activitatea bolii (DAPSA, $r=0,524$; $p<0,01$) - o activitate mai mare a bolii a fost asociată cu o dizabilitate crescută; vârsta ($r=0,247$; $p<0,05$) - pacienții mai în vârstă au avut scoruri HAQ-DI mai mari, indicând o funcționare fizică redusă; durata bolii ($r=0,295$; $p<0,01$) - o durată mai lungă a artritei psoriazice a fost asociată cu o creștere a dizabilității.

În grupul PSO, scorurile HAQ-DI au arătat corelații mai puțin evidente cu acești factori, reflectând un impact mai mic al bolii asupra funcționării fizice, în comparație cu grupul APs.

Pacienții cu APs au raportat o dizabilitate funcțională mai severă comparativ cu cei din grupul PSO, sugerând o influență mai mare a manifestărilor sistemice și inflamatorii asupra capacității lor de a desfășura activitățile zilnice. Corelația puternică dintre HAQ-DI și activitatea bolii (DAPSA) indică necesitatea unui tratament mai intens, pentru a controla inflamația și a îmbunătăți funcționalitatea fizică. În schimb, pacienții cu psoriazis cutanat au avut, în majoritatea cazurilor, o dizabilitate minimă, ceea ce reflectă un impact mai puțin semnificativ al bolii asupra funcționării lor fizice.

Fatigabilitatea, un simptom comun în bolile inflamatorii cronice, a fost evaluată utilizând **chestionarul FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue)**. Acest instrument permite măsurarea nivelului de oboseală, asociat cu boala, și impactul său asupra activităților zilnice. Distribuția fatigabilității a demonstrat, în grupul APs (n=92), fatigabilitate moderată (FACIT-F <34 puncte): 46 de pacienți (50%) au raportat oboseală semnificativă, afectând funcționalitatea zilnică; fatigabilitate severă (FACIT-F <20 puncte), prezentă la 3 pacienți (3,3%), indicând o oboseală extremă, cu impact major asupra calității vieții. În grupul PSO (n=92): fatigabilitate moderată, raportată de 28 de pacienți (30,4%); fatigabilitate severă, observată la 1 pacient (1,1%), semnificativ mai puțin frecventă decât în grupul APs.

În grupul APs, fatigabilitatea a corelat negativ cu: durata bolii ($r=-0,273$; $p<0,01$) - pacienții cu o durată mai lungă a bolii au raportat nivele mai mari de oboseală; activitatea bolii (DAPSA, $r=-0,394$; $p<0,01$) - o activitate mai intensă a bolii a fost asociată cu o fatigabilitate mai severă; și cu entezita clinică (SPARCC, $r=-0,332$; $p<0,01$) - oboseala a crescut în funcție de severitatea entezitei clinice. În grupul PSO, fatigabilitatea a arătat o asocieră mai puțin semnificativă cu acești factori, indicând un impact mai redus al inflamației sistemice asupra oboselii în acest grup.

Pacienții cu APs au raportat un nivel mai ridicat de fatigabilitate, comparativ cu cei din grupul PSO, subliniind influența bolii inflamatorii sistemice asupra acestui simptom. Corelațiile semnificative cu activitatea bolii (DAPSA), cu durata bolii și cu severitatea entezitei indică faptul

că oboseala este un marker sensibil al inflamației active în artrita psoriazică. În schimb, pacienții cu psoriazis cutanat au prezentat o fatigabilitate moderată și mai puțin frecventă, reflectând o inflamație mai limitată și un impact redus asupra nivelului de energie.

Aceste date subliniază necesitatea unor intervenții specifice pentru gestionarea fatigabilității în rândul pacienților cu APs, cum ar fi optimizarea tratamentului inflamator și implementarea strategiilor de susținere psihosocială.

Chestionarul SF-36 este un instrument de evaluare a calității vieții, legate de sănătate, ce măsoară componenta fizică și mintală a sănătății pacienților. În acest studiu, ambele grupuri au prezentat afectări ale sănătății fizice și mintale, dar cu un impact mai sever în grupul pacienților cu APs.

Rezultatele evaluării au demonstrat că, în grupul APs, componenta fizică și cea mintală au fost semnificativ afectate. Corelații semnificative au fost determinate în activitatea bolii (DAPSA, $p < 0,05$): severitatea simptomelor bolii inflamatorii a influențat direct calitatea vieții fizice și mintale; în entezita clinică (SPARCC, $p < 0,05$), simptomele de entezită (inflamația la locurile de inserție a ligamentelor și tendoanelor) au contribuit la deteriorarea ambelor componente; la markerii inflamatori (VSH, $p < 0,05$), inflamația sistemică activă, indicată de rata de sedimentare a hematiilor (VSH), a fost asociată cu o scădere a sănătății fizice și mintale. În grupul PSO, componenta fizică și mintală au fost mai puțin afectate comparativ cu grupul APs. Nu s-au identificat corelații semnificative între aceste componente și markerii inflamatori (VSH) sau activitatea psoriazisului cutanat. Acest lucru sugerează că, în lipsa unei componente inflamatorii sistemice evidente, sănătatea fizică și mintală este mai puțin afectată.

Pacienții cu APs prezintă un grad mai ridicat de afectare a sănătății fizice și mintale, reflectând impactul global al bolii inflamatorii sistemice. Corelațiile cu activitatea bolii (DAPSA), entezita clinică (SPARCC) și markerii inflamatori (VSH) subliniază influența proceselor inflamatorii cronice asupra calității vieții acestor pacienți.

Pe de altă parte, pacienții cu PSO au înregistrat o afectare mai redusă a acestor componente, fără o legătură semnificativă cu inflamația sistemică. Această diferență reflectă severitatea mai mică a impactului psoriazisului cutanat asupra sănătății generale, comparativ cu artrita psoriazică.

Aceste observații evidențiază necesitatea unor strategii personalizate de management pentru pacienții cu APs, incluzând controlul inflamației sistemice și suportul psihologic pentru optimizarea sănătății mintale. În cazul pacienților cu PSO, intervențiile trebuie direcționate mai degrabă spre îmbunătățirea aspectelor dermatologice și spre prevenirea progresiei către o boală sistemică.

Chestionarul PsAQoL (Psoriatic Arthritis Quality of Life) este un instrument specializat pentru evaluarea impactului APs asupra calității vieții pacienților. Acesta măsoară efectele bolii asupra activităților zilnice și a bunăstării generale.

În grupul APs, s-a observat o deteriorare semnificativă a calității vieții, asociate cu APs. Corelații semnificative s-au depistat între activitatea bolii (DAPSA, $r=0,402$; $p<0,01$): pacienții cu activitate mai mare a bolii au raportat scoruri PsAQoL mai ridicate, indicând o afectare mai severă și prezența entezitelor clinice: LEI (Leeds Enthesitis Index) ($r=0,359$; $p<0,01$); MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) ($r=0,478$; $p<0,01$); SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) ($r=0,394$; $p<0,01$); numărul total al entezelor dureroase ($r=0,423$; $p<0,01$); fatigabilitatea severă (FACIT-F <20 puncte): pacienții cu oboseală severă au raportat o calitate a vieții mult mai slabă ($r=0,605$; $p<0,001$). Markerii inflamatori: rata de sedimentare a hematiilor (VSH, $r=0,244$; $p<0,05$) și severitatea onihodistrofiei psoriazice (NAPSI, $r=0,258$; $p<0,05$): afectarea unghiilor a contribuit la scăderea calității vieții.

În grupul PSO, calitatea vieții, măsurată prin PsAQoL, a fost mai puțin influențată de acești factori. Scorurile PsAQoL au rămas relativ constante, sugerând un impact mai redus al psoriazisului cutanat asupra activităților zilnice și a stării generale de bine.

La pacienții cu artrită psoriazică, scorurile PsAQoL evidențiază un impact sever al bolii asupra calității vieții, reflectând influența directă a inflamației sistemice și a simptomelor asociate (entezită, fatigabilitate). Activitatea bolii, markerii inflamatori și afectările unghiale contribuie semnificativ la această deteriorare.

Pe de altă parte, la pacienții cu psoriazis cutanat, calitatea vieții a fost mai puțin afectată, demonstrând că, în absența unei componente inflamatorii sistemice, boala are un impact redus asupra vieții de zi cu zi.

Aceste rezultate subliniază nevoia de strategii terapeutice multidisciplinare pentru pacienții cu APs, care să vizeze atât controlul inflamației, cât și sprijinirea pacienților în gestionarea fatigabilității și a altor factori asociați cu o calitate redusă a vieții.

Astfel, comorbiditățile joacă un rol crucial în influențarea calității vieții pacienților, având un impact semnificativ mai mare asupra celor cu APs comparativ cu cei cu PSO.

În grupul APs, corelații între comorbidități și scorurile calității vieții:

- HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*) – creșterea numărului de comorbidități a fost asociată cu o deteriorare semnificativă a funcționării fizice ($r=0,242$, $p<0,05$).

- SF-36 (*Short Form Health Survey*) – componenta fizică și mintală a sănătății a fost negativ influențată de prezența comorbidităților multiple, indicând o afectare severă a stării generale de sănătate ($r=-0,25$, $p<0,05$).

- PsAQoL (*Psoriatic Arthritis Quality of Life*) – scorurile au crescut proporțional cu numărul de comorbidități, reflectând o calitate a vieții scăzută pe măsură ce bolile asociate s-au acumulat ($r=0,214$, $p<0,05$).

Prezența mai multor comorbidități în APs accentuează impactul sistemic al inflamației cronice, contribuind la deteriorarea calității vieții, a funcționării fizice și a stării generale de sănătate.

În grupul PSO, corelații mai puțin semnificative:

- HAQ-DI și SF-36 - deși comorbiditățile au influențat ușor scorurile de funcționare fizică și sănătate generală, efectele au fost considerabil mai reduse decât în grupul APs.

- PsAQoL - scorurile au fost mai puțin sensibile la prezența comorbidităților, indicând un impact mai mic al psoriazisului cutanat asupra calității vieții.

La pacienții cu PSO, comorbiditățile contribuie marginal la scăderea calității vieții, reflectând absența unei componente inflamatorii sistemice.

Relația dintre comorbidități și calitatea vieții este mult mai evidentă în APs, unde inflamația sistemică și afectările articulațiilor contribuie, semnificativ, la deteriorarea funcționării fizice și a sănătății generale. În contrast, PSO prezintă un impact mai redus al comorbidităților asupra vieții cotidiene, evidențiind o afectare predominant localizată a bolii. Aceste rezultate subliniază necesitatea unei abordări multidisciplinare în gestionarea comorbidităților pentru pacienții cu APs.

Așadar, calitatea vieții pacienților cu APs și PSO este profund influențată de complexitatea manifestărilor bolii, severitatea acesteia și prezența comorbidităților. Rezultatele studiului evidențiază diferențe semnificative între cele două grupuri, reflectând impactul sistemic și local al acestor patologii.

Calitatea vieții generale (DLQI, SF-36)

- Pacienții cu APs au raportat un impact sever al bolii asupra calității vieții, cu un efect negativ mai pronunțat asupra sănătății fizice și mintale. Aceasta a fost asociată cu: activitatea bolii (DAPSA); severitatea psoriazisului cutanat (PASI) și a onihodistrofiei (NAPSI); entezita clinică și markerii inflamatori (VSH).

- În grupul PSO, impactul psoriazisului a fost mai redus, fără corelații semnificative cu inflamația sistemică, indicând o afectare localizată a bolii.

Funcționarea fizică (HAQ-DI)

- Pacienții cu APs au prezentat o dizabilitate fizică semnificativă, corelată cu: activitatea și durata bolii; vârsta și severitatea entezitei.

- În contrast, pacienții cu PSO au avut în majoritate o dizabilitate minimă, reflectând o implicare mai redusă a bolii în funcționalitatea fizică.

Fatigabilitatea (FACIT-F)

- Fatigabilitatea severă a fost mai frecventă în grupul APs, fiind strâns legată de activitatea bolii și inflamația sistemică.

- În PSO, fatigabilitatea a fost mai rară și mai puțin severă, evidențiind un impact mai limitat al bolii asupra energiei și activităților zilnice.

Calitatea vieții specifică APs (PsAQoL)

- Pacienții cu APs au raportat o deteriorare semnificativă a calității vieții, influențată de: activitatea bolii (DAPSA); prezența entezitelor clinice; oboseala severă și afectarea unghiilor.

- În grupul PSO, scorurile PsAQoL au fost mai puțin influențate de acești factori, sugerând un impact mai mic asupra activităților zilnice și a stării generale de bine.

Impactul comorbidităților

- În APs, prezența comorbidităților multiple a amplificat, semnificativ, deteriorarea calității vieții, a funcționării fizice și a stării generale de sănătate (HAQ-DI, SF-36, PsAQoL).

- În PSO, comorbiditățile au avut un impact marginal, fără a influența semnificativ starea generală.

Aceste rezultate subliniază:

1. Necesitatea unor strategii personalizate:

- În APs, tratamentele trebuie să vizeze controlul inflamației sistemice, gestionarea fatigabilității și prevenirea complicațiilor comorbidităților.

- În PSO, intervențiile se concentrează pe îmbunătățirea aspectelor dermatologice și prevenirea progresiei bolii.

2. Abordarea multidisciplinară:

- Integrarea dermatologilor, a reumatologilor și a altor specialiști, pentru a aborda complexitatea manifestărilor bolii și a comorbidităților.

3. Sprijin psihosocial:

- Programele de suport psihologic și educația pacienților sunt esențiale pentru a îmbunătăți calitatea vieții și gestionarea pe termen lung a bolii.

Așadar, pacienții cu artrită psoriazică prezintă o afectare mult mai profundă a calității vieții comparativ cu pacienții afectați de psoriazis cutanat, datorită componentelor inflamatorii sistemice și comorbidităților multiple. Studiul evidențiază nevoia de tratamente intensive și abordări multidisciplinare, pentru a optimiza sănătatea fizică și mintală a acestor pacienți.

3.5. Relația patologiei comorbide cu parametrii clinici, de laborator și ecografici ai activității artritei psoriazice și ai calității vieții

Comorbiditățile joacă un rol esențial în evoluția APs, influențând atât activitatea bolii, cât și calitatea vieții pacienților. Studiile anterioare au arătat că prezența unui număr mai mare de

patologii asociate poate agrava inflamația sistemică și poate impacta negativ prognosticul funcțional al pacienților.

În acest subcapitol, a fost efectuată o analiză comparativă a pacienților cu APs în funcție de numărul de comorbidități, împărțiți în două grupuri: pacienți cu una sau cu nicio comorbiditate (grupul 1a) și pacienți cu două sau mai multe comorbidități (grupul 1b). Studiul a evidențiat diferențele demografice, antropometrice, clinice și de laborator și de activitate a bolii între aceste grupuri și a determinat în ce măsură patologia comorbidă influențează severitatea inflamației și parametrii clinici ai APs: grupul 1a - pacienți cu 1 PC și absența acesteia (n = 37); Grupul 1b – pacienți cu 2 PC sau mai multe (n = 55) (Tabelul 24).

Tabelul 24. Compararea activității clinice și de laborator în grupuri în funcție de numărul de PC

Parametru	Grupul 1a (n=37)	Grupul 1b (n=55)	Criteriul U Mann Witney	P
Vârstă, ani	38 (31; 46,5)	45 (39; 52)	557	<0,01
Femei (%)	16 (44,4)	33 (60)	836	>0,05
Durata APs, ani	7 (2; 9,8)	7 (2; 13)	866,5	>0,05
Durata Ps, ani	9 (3; 14,8)	14 (8; 28)	678,5	<0,05
IMC, kg/m ²	22,4 (22,4; 28,1)	28,5 (24,4; 32,2)	631	<0,01
CT, cm	90,5 (78,3; 98,8)	98 (87; 106)	699,5	<0,05
CC, cm	100,5 (94,3; 105)	105 (97; 112)	725	<0,05
CT/CC	0,9 (0,84;0,94)	0,9 (0,8;1)	841	>0,05
DAPSA	11,8 (8,3; 20)	16,3 (11,3; 24,2)	740	>0,05
PASI	4,4 (0,7;9,1)	3,7 (1,2; 11,3)	934	>0,05
NAD/14	0 (0; 2)	2 (0; 4)	718,5	<0,05
NAT/14	0 (0; 1)	0 (0; 2)	810,5	>0,05
Numărul entezelor dureroase	2 (1;6)	4 (0; 8)	875	>0,05
MASES	0 (0; 1)	0 (0; 2)	815,5	>0,05
LEI	0 (0; 2)	1 (0; 2)	901,5	>0,05
SPARCC	1 (0;2,8)	1 (0; 3)	947	>0,05
VSH, mm/h	18 (11; 25)	20 (11; 32)	839	>0,05
hs-PCR	6,8 (2,6; 15,4)	5,1 (1,9; 17,2)	944,5	>0,05

Notă: Datele sunt prezentate ca ME (percentile 25, 75), *p<0,05, **p<0,01. PC – proteina C; APs – artrită psoriazică; Ps – psoriazis; IMC – indice de masă corporală; CT – circumferința

taliei; CC – circumferința coapsei; DAPSA – Disease Activity index for Psoriatic Arthritis; PASI – Psoriasis Area and Severity Index; NAD – numărul articulațiilor dureroase; NAT – numărul articulațiilor tumefiate; MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; LEI – Leeds Enthesitis Index; SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada index; VSH – viteza de sedimentare a hematiilor; hs-PCR – proteina C reactivă ultrasensibilă.

Grupurile APs au fost comparabile ca sex, DAPSA durată APs și PASI ($p>0,05$).

La compararea grupurilor de date demografice, antropometrice s-a constatat că grupul 1b a fost dominat de pacienți mai în vârstă, cu o durată mai lungă de psoriazis, IMC, CC și CT mai mari ($p<0,05$).

În analiza datelor clinice, NAD/14 a fost semnificativ mai mare în grupul 1b ($p<0,05$), în timp ce implicarea clinică a entezei în grupuri nu a fost diferită ($p>0,05$).

Markerii de laborator ai inflamației (VSH, hs-PCR) ($p>0,05$) nu diferă în grupuri.

La compararea datelor ecografice din grupuri, s-a constatat că numărul sinovitelor ($p<0,01$), inclusiv vascularizate ($p<0,05$), a fost mai mare în grupul 1b. La evaluarea caracteristicilor enteziale, s-a observat un număr mai mare a entezitelor în grupul 1b de pacienți ($p<0,01$). Nu s-au constatat diferențe ai indicatorilor ecografici pentru evaluarea entezitei în grupuri ($p>0,05$) (Tabelul 25).

Tabelul 25. Compararea parametrilor ultrasonografici în grupuri în funcție de numărul de PC

Parametru	Grupul 1a (n=37)	Grupul 1b (n=55)	Criteriul U Mann Witney	P
Numărul entezitelor	5 (3; 7,5)	7 (4; 11)	653,5	<0,01
Numărul entezelor vascularizate	1 (0;2)	1 (0; 3)	780,5	>0,05
Numărul entezelor cu deregări structurale	7,5 (3; 11)	11 (3; 15)	826,5	>0,05
Numărul sinovitelor	1 (0;3)	3 (2;4)	617	<0,01
Numărul sinovitelor (confrom USG)	0 (0; 1)	1 (0;2)	708	<0,05
MASEI	4 (2; 9)	5 (0; 11)	982	>0,05
GUESS	3,5(2;6)	4 (2;8)	957	>0,05
BUSES	8,5 (2,5;11,8)	10 (3;17)	879,5	>0,05
SEI	2 (1;5,8)	3 (0;6)	950,5	>0,05

Notă: Datele sunt prezentate ca ME (a 25-a; a 75-a percentilă). PC – proteina C; USG – ultrasonografie; MASEI – Madrid Sonographic Enthesitis Index; GUESS – Glasgow Ultrasound

Enthesitis Scoring System; BUSES – Belgrade Ultrasound Enthesitis Score; SEI – Sonographic Entheseal Index.

La evaluarea calității vieții în grupuri, s-au evidențiat următoarele: fatigabilitatea (FACIT-F), scorurile DLQI, funcționalitatea fizică (HAQ-DI), componenta fizică a sănătății și componenta mintală a sănătății din chestionarul SF-36 nu diferă în grupuri ($p > 0.05$). S-au constatat diferențe semnificative din punct de vedere statistic pe scara de sănătate generală SF-36 și PsAQoL ($p < 0.01$) și au fost mai grave în grupul 1b (tabelul 26).

Tabelul 26. Compararea calității vieții în grupuri în funcție de numărul de PC

Parametru	Grupul 1a (n=37)	Grupul 1b (n=55)	Criteriul U Mann Witney	P
DLQI	6 (1;12)	4,5 (2;8,3)	869	>0,05
SF-36: Componenta psihologică a sănătății	38,2 (31,7;47,2)	35,3 (28,5;43,3)	837,5	>0,05
Vitalitate	50 (40;60)	45 (40;50)	789	>0,05
Funcționalitatea socială	62,5 (50;75)	62,5 (37,5;75)	906,5	>0,05
Rolul de functionare datorita stării emoționale	33,3 (0;100)	33,3 (0;100)	887,5	>0,05
Sănătatea mintală	56 (52;68)	56 (48;68)	833,5	>0,05
SF-36: Componenta fizică a sănătății	40,2 (35,1;48,3)	40,7 (35;48,3)	959,5	>0,05
Funcționalitatea fizică	55 (40;80)	45 (30; 65)	769,5	>0,05
Funcționalitatea fizică bazală	25 (0;100)	25 (0;100)	914	>0,05
Intensitatea durerii	41 (22,2;61)	41 (22;51)	891	>0,05
Stare generală de sănătate	47 (37;57)	40 (35;50)	612,5	<0,01
HAQ-DI	0,6 (0;1,1)	0,9 (0,4;1,4)	789	>0,05
FACIT-F	15 (11;24)	17 (13;24)	888,5	>0,05
PsAQoL	5 (3; 9)	10 (5; 13)	647,5	<0,01

Notă: Datele sunt prezentate ca ME (percentile 25-75). PC – proteina C; DLQI – Dermatology Life Quality Index; SF-36 – Short Form Health Survey-36; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire-Disability Index; FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; PsAQoL – Psoriatic Arthritis Quality of Life questionnaire.

Astfel, prezența a 2 PC sau mai mult la pacienții cu APs a fost caracterizată de vârstă înaintată, IMC, CT și CC mai mari ($p < 0,05$). Printre datele clinice, NAD/14 a fost mai mare la pacienții cu 2 sau mai multe PC ($p < 0,05$). În grupul 1b, numărul de entezite fără vascularizație

($p < 0.05$), numărul de sinovite ($p < 0.01$), inclusiv vascularizate ($p < 0.01$), a fost semnificativ mai mare.

Atunci când se utilizează chestionare nespecifice, s-a constatat că pacienții cu 2 PC sau mai mult aveau o stare generală de sănătate mai gravă (scala chestionarului SF-36) ($p < 0.01$). Atunci când se utilizează chestionare specifice pentru APs, în ciuda absenței diferențelor de activitate (DAPSA) și a duratei APs, calitatea vieții asociate cu APs (PsAQoL) s-a deteriorat ($p < 0.01$).

O simplă liniară de regresie a fost utilizată pentru a analiza puterea conexiunii numărului PC cu parametrii clinici, de laborator, ecografici și calitatea vieții pacienților cu APs.

La analiza parametrilor clinici și a numărului de PC prin metoda analizei simple de regresie, s-a constatat că, printr-o creștere de 1 PC, NAD / 14 a crescut cu 0,21 puncte ($\beta = 0,217$, $p < 0,05$, $R^2 = 0,047$); cu o creștere de 1 PC, numărul entezelor dureroase a crescut cu 0,28 puncte ($\beta = 0,281$, $p < 0,01$, $R^2 = 0,079$); cu o creștere de 1 PC, valorile LEI și MASES au crescut ($\beta = 0,24$, $p < 0,05$, $R^2 = 0,058$ și $\beta = 0,37$, $p < 0,01$, respectiv $R^2 = 0,1369$) (Tabelul 27).

Tabelul 27. Analiza liniară de regresie simplă a numărului de PC cu parametrii clinici și de laborator ai pacienților cu APs

Parametru	Coeficientul de regresie (95% ÎÎ)	P	R2
NAD/14	0,217 [0,011-0,358]	0,038	0,047
Numărul entezelor dureroase	0,281 [0,147-0,881]	0,007	0,079
LEI	0,240 [0,021-0,251]	0,021	0,058
MASES	0,368 [0,108-0,351]	0,008	0,136

Notă: PC – patologia comorbidă; APs – artrită psoriazică; NAD – numărul articulațiilor dureroase; LEI – Leeds Enthesitis Index; MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; ÎÎ – interval de încredere.

La analiza datelor ecografice și a numărului PC prin metoda analizei simple de regresie, s-a constatat: la o creștere de 1 PC, numărul entezitelor s-a mărit cu 0,269 puncte ($\beta = 0,269$, $p = 0,01$, $R^2 = 0,072$), numărul sinovitelor – cu 0,254 puncte ($\beta = 0,254$, $p = 0,015$, $R^2 = 0,064$), numărul sinovitelor (confrom USG) – cu 0,247 puncte ($\beta = 0,247$, $p = 0,018$, $R^2 = 0,061$) (Tabelul 28).

Tabelul 28. Analiza liniară de regresie simplă a numărului PC cu date ecografice

Parametru	Coeficientul de regresie (95% ÎÎ)	P	R2
Numărul entezitelor	0,269 [0,123-0,863]	0,01	0,072
Numărul sinovitelor	0,254 [0,039-0,352]	0,015	0,064
Numărul sinovitelor (confrom USG)	0,247 [0,019-0,192]	0,018	0,061

Notă: PC – patologia comorbidă; USG – ultrasonografie; ÎÎ – interval de încredere.

La analiza indicatorilor calității vieții și a numărului de PC prin simpla analiză de regresie, s-a constatat o relație între numărul de PC și HAQ-DI: cu o creștere de 1 PC, HAQ-DI a crescut cu 0,222 puncte ($\beta = 0,222$, $p = 0,034$, $R^2 = 0,049$); numărul PC și PsAQoL: cu o creștere de 1 PC, punctele PsAQoL au crescut cu 0,211 puncte ($\beta = 0,211$, $p = 0,044$, $R^2 = 0,045$) (tabelul 29).

Tabelul 29. Analiza liniară de regresie simplă a numărului PC și a calității vieții

Parametru	Coeficientul de regresie (95% ÎÎ)	P	R2
HAQ-DI	0,222 [0,004-0,110]	0,034	0,049
PsAQoL	0,211 [0,0124-0,902]	0,044	0,045

Notă: ÎÎ – interval de încredere; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire-Disability Index; PsAQoL – Psoriatic Arthritis Quality of Life.

Astfel, s-a constatat că numărul de PC a avut un impact asupra parametrilor APs:

- Clinice – NAD/14 (articulații mari ale extremităților superioare și inferioare) ($p < 0,05$), numărul entezelor dureroase ($p < 0,01$), indici ai entezitelor – LEI ($p < 0,05$) și MASES ($p < 0,01$);
- Ultrasonografice – numărul entezitelor ($p = 0,01$), numărul sinovitelor ($p < 0,05$), numărul sinovitelor (conform USG) ($p < 0,05$);
- Calitatea vieții – HAQ-DI ($p < 0,05$) și PsAQoL ($p < 0,05$).

4. DISCUȚII ȘI SINTEZELE DATELOR OBȚINUTE

Pacienții cu APs sunt o categorie specială de pacienți de vârstă activă, prin urmare, o evaluare în timp util a activității PC și APs și a calității vieții este primordială în gestionarea acestor pacienți, având în vedere impactul semnificativ al APs asupra calității vieții pacienților.

Datele din literatura de specialitate privind evaluarea PC la pacienții cu APs sunt limitate. Numărul de PC în APs, în conformitate cu rezultatele diferitelor studii, este prezentat în tabelul 30. În general, frecvența PC a fost comparabilă cu rezultatele studiilor anterioare, în ciuda faptului că vârsta medie a pacienților din aceste studii a fost mai mare.

Tabelul 30. Prevalența PC în APs

Numărul de PC	0	>1	2	≥3
Salaffi F. și coautori. [57], 2009 (n=101), APs periferică, n(%), vârstă medie 60,7±11,6	45(44,6)	30(29,7)	13(12,9)	17(16,8)
Salaffi F. și coautori. [57], 2009 (n=65), APs axială, n(%), vârstă medie 58,2±10,3	19(29,3)	34(52,3)	21(32,3)	13(20,0)
Husted J.A. et al. [58], 2013 (APs, n=631), n(%), vârstă medie 49,6±12,9	-	-	-	266(42,2)
Date proprii, 2021, (APs, n=92), n(%), vârstă medie 42,9±9,6	21(22,8)	56(60,9)	18(19,6)	36(39,1)

Notă: a – pe baza chestionarului SCQ (Self-Administered Comorbidity Questionnaire) cu o evaluare a 13 PC: boală coronariană, hipertensiune arterială, boli pulmonare, diabet zaharat, gastrită, ulcer gastric, boli hepatice și renale, anemie și alte boli de sânge, neoplasme maligne, depresie, OA, dureri de spate, artrită reumatoidă; b – pe baza unei evaluări a 15 PC: BCV, hipertensiune arterială, dislipidemie, diabet zaharat tip 2, obezitate, boli pulmonare, tractul gastro-intestinal, boli neurologice, boli autoimune, boli hepatice, depresie / anxietate, neoplasme maligne, alte boli ale sistemului musculo-scheletic, infecții, fibromialgie.

În cadrul studiului, Lubrano et al. [81] (n=144, vârstă medie 56.6±13.4), cel puțin 1 PC a fost observată la 104 (72,2%) pacienți cu APs, ceea ce a fost comparabil cu rezultatele studiului propriu (71 de pacienți, 77,2%), în ciuda vârstei mai înaintate a pacienților din acest studiu..

În structura PC a pacienților cu APs au prevalat hipertensiunea arterială (38%), obezitatea (25%), boli gastrointestinale (41,3%), alte boli ale sistemului musculo-scheletic, care nu sunt asociate cu psoriazis (42,4%). În medie, aceste date au fost comparabile cu datele de metaanaliză publicate recent, în ciuda absenței segregării pe motive de vârstă (Tabelul 31). Incidența mai scăzută a patologiei gastrointestinale la pacienții de vârstă mijlocie și tineri din studiu poate fi

explicată prin vârsta mai tânără a pacienților pentru dezvoltarea acestui grup de boli. Incidența bolilor gastrointestinale a fost ridicată și comparabilă cu rezultatele unui studiu recent [4], deși, până în prezent, unele studii au demonstrat, în general, o scădere a incidenței leziunilor gastrointestinale (mai puțin de 5%) la pacienții cu boli reumatice în comparație cu populația generală [57].

Conform unui studiu al pacienților cu spondiloartrită ($n = 457$), OA a fost observată la 60,18% (133) dintre pacienți [54]. Conform rezultatelor propriului studiu, OA a fost diagnosticată la 39,1% dintre pacienți. Incidența scăzută a detectării OA la pacienții cu APs în lotul studiat se datorează, probabil, vârstei tinere și medii a pacienților, precum și absenței manifestărilor clinice ale OA.

Tabelul 31. Frecvența patologiei comorbide în APs

Patologia comorbidă	Date de meta-analiză, S. Gupta, 2021, %	Date proprii (APs, $n=92$), n (%), Vârsta medie $42,8 \pm 9,6$ ani
Hipertensiune arterială	34,2%	35(38%)
BCV	19,4%	7(7,6%)
Cardiopatie ischemică	9,2%	5(5,4%)
Cardioscleroza postinfarct	3,2%	2(2,2%)
IC	1,3%	6(6,5%)
Obezitate	27,4%	23(25%)
Boli ale tractului <u>gastrointestinal</u>	9,9%	38(41,3%)
DZ	12,9%	8(8,7%)
Osteoporoză	9,3%	7(7,6%)
Maladii ale glandei tiroide	10,5%	12(13%)

Notă: APs – artrită psoriazică; BCV – boli cardiovasculare; IC – insuficiență cardiacă; DZ – diabet zaharat.

În ciuda incidenței scăzute a obezității (25%), trebuie remarcată o frecvență mai mare a pacienților supraponderali (33,3%), precum și o creștere a raportului dintre CT și CC (57,1%), care ar trebui, de asemenea, luată în considerare. Odată cu creșterea CT, CC și IMC a pacientului, numărul de afecțiuni comorbide a crescut semnificativ ($p < 0,01$). Mai multe direcții de cercetare sunt necesare pentru a examina legătura dintre APs și obezitatea, pentru a determina în continuare dacă obezitatea este o consecință a APs. Alte mecanisme potențiale, care leagă obezitatea în APs și riscul cardiovascular (dislipidemie, hipertensiune arterială, rezistență la insulină, tabagism), nu au fost încă identificate. A fost demonstrat efectul obezității asupra activității APs și răspunsul la terapia DMARD și la inhibitorii TNF α [9], în plus, pierderea în greutate a contribuit la o scădere

severității inflamației articulare și entezice, precum și a activității psoriazisului tegumentar [110, 118].

Atunci când comparăm comorbiditățile în grupurile de pacienți tineri și de vârstă mijlocie, s-au demonstrat următoarele: comorbiditatea transnosologică a fost mai mare în grupul de pacienți de vârstă mijlocie ($p < 0,05$), iar comorbiditatea cronologică ($p > 0,05$) în grupuri nu diferă, ceea ce indică o creștere cu vârsta în principal a numărului de afecțiuni comorbide, asociate patogenetic cu evoluția APs. Prezența leziunilor axiale la pacienții cu artrită periferică nu a crescut numărul de PC la pacienții cu APs ($p > 0,05$).

În acest caz, pacienții cu artrită periferică și leziuni ale coloanei vertebrale au avut o durată mai lungă de APs ($p = 0,013$), o severitate mai mare a onihodistrofiei psoriazice (NAPSI, $p < 0,01$), o activitate mai înaltă a APs (DAPSA), NAD/14 ($p < 0,05$) și niveluri mai ridicate de hs-PCR ($p < 0,05$) comparativ cu pacienții cu artrită periferică izolată. Interesant este că parametrii ultrasonografici ale leziunilor articulare și entezice nu diferă.

În timpul examinării clinice desfășurate și a ecografiei articulațiilor și entezelor, s-a constatat că, potrivit datelor USG, sinovita (17,7%) a fost detectată semnificativ mai des decât cu ajutorul unui examen clinic (NAD/14 și NAT/14, 4,7% și 11,3%, $p < 0,01$), care indică sinovita subclinică. Frecvența entesitei în proiecția articulațiilor mari ale extremităților superioare și inferioare conform datelor USG a fost de 13,3%, ceea ce este semnificativ mai mare decât în cazul unui examen clinic (7,7%, $p < 0,001$), care indică, de asemenea, entezita asimptomatică, aflată în concordanță cu literatura de specialitate [113].

Frecvența mai mare de detectare a modificărilor patologice în conformitate cu datele USG în comparație cu un examen clinic este un motiv serios pentru o evaluare extinsă a semnelor ecografice ale inflamației și ale entezei articulare - natura și localizarea acesteia - și determinarea rolului lor în tactica managementului pacientului.

Se cunoaște că spondiloartrita afectează, în principal, articulațiile și entezele extremităților inferioare; prin urmare, în majoritatea cazurilor, entezele extremităților inferioare au fost incluse în diferiți indici clinici ai entesitei. În acest studiu, în timpul unui examen clinic extins și USG ale articulațiilor și entezelor extremităților superioare și inferioare, în funcție de „scara gri”, s-a demonstrat că frecvența sinovitei membrelor inferioare (20,3%) a fost semnificativ mai mare decât cea superioară (16%) ($p < 0,05$), iar entezita extremităților inferioare (14,8%) a fost observată semnificativ mai des decât partea superioară (9,8%), ($p < 0,001$), ceea ce corespunde datelor literaturii de specialitate [109, 110]. Diferențele identificate pot fi explicate prin frecvența mai mare a traumatizării entezelor a extremităților inferioare, care, în conformitate cu teoria stresului biomecanic, este unul dintre factorii declanșatori pentru dezvoltarea entesitei [113]. Cu toate

acestea, acest lucru nu a fost demonstrat pentru entezita vascularizată, a căror frecvență nu diferă în funcție de locație ($p > 0,05$).

Datorită frecvenței ridicate a fluxului subclinic de sinovită și a entesitei detectate de datele USG, s-a încercat evaluarea relației dintre DAPSA și modificările inflamatorii cu USG ale articulațiilor și ale entezelor. Nu a fost depistată nicio asociere, susținând opinia că DAPSA și USG sunt susceptibile de a evalua diferite aspecte ale activității APs [32, 113].

Teoria conexiunii inflamației în membrana sinovială a articulației și enteza adiacentă în proiecția acestei articulații se numește teoria complexului sinovial-entezial [132]. Datele privind localizarea focarului primar al inflamației sunt ambigue [113], deși există mai multe opinii despre procesul inflamator primar în enteză. În acest sens, a fost evaluată relația dintre inflamația articulară și cea entesială; a fost stabilită relația indicatorilor clinici - numărul de articulații dureroase și tumefiate cu numărul de enteze dureroase și indici clinici de entesită (LEI, MASES, SPARCC, $p < 0,05$), iar corelația cu numărul entezelor dureroase a fost mai semnificativă (cu NAD/14, $r = 0,567$, $p < 0,01$; cu NAT/14, $r = 0,411$, $p < 0,01$) și USG - numărul de entesite detectate în modul de „scară gri” a fost asociat cu numărul de „scară gri” sinovită ($r = 0,303$, $p < 0,05$), care indică legătura inflamației în enteză și membrana sinovială a articulațiilor atât clinic, dar și conform datelor ecografice.

Analiza indicilor clinici și ecografici ai evaluării entesitei a evidențiat o asociere slabă între indicii SPARCC și SEI ($r = 0,215$, $p < 0,05$), SPARCC și GUESS ($r = 0,249$, $p < 0,05$). Deși datele privind relația dintre indicii clinici și cei ecografici sunt ambigue [73]. Un studiu recent a constatat, de asemenea, o relație între BUSSE și indicii clinici (LEI) ($p < 0,01$) [41]. Conform rezultatelor studiului, odată cu înaintarea în vârstă, s-a înregistrat o creștere a numărului de sinovite ($r = 0,387$, $p < 0,01$) și a entezitelor nu numai cu modificări structurale ($r = 0,353$, $p < 0,05$), care este de așteptat, ci și într-o măsură mai mare cu semne de inflamație ($r = 0,425$, $p < 0,01$). Corelația identificată a vârstei cu numărul de enteze cu modificări structurale și numărul de sinovite în funcție de „scara gri”, precum și lipsa legăturii lor cu activitatea APs (DAPSA) și markerii inflamației (hs-PCR, VSH, $p > 0,05$) nu ne permit să tragem o concluzie lipsită de ambiguitate cu privire la natura inflamatorie a acestor modificări. Probabil, acest lucru se poate datora schimbărilor structurale ale articulațiilor și ale entezelor, poate că o contribuție suplimentară se face prin procese degenerative (legate de vârstă) în articulații și enteze. Interesant este că numărul articulațiilor cu sindesmofite nu a fost asociat cu manifestări clinice ale sindromului articular și ale leziunilor de enteză și a fost mai mult asociat cu modificări inflamatorii, care apar subclinic în USG. Acest lucru se poate datora dezvoltării osteoproliferării articulare (sindesmofite) și progresiei sale pe fundalul inflamației articulare și entezice subclinice, observate în APs. Întrucât relația dintre numărul de enteze vascularizate și markerii inflamației (VSH, hs-PCR; $p < 0,01$) și lipsa corelării acestor indicatori cu

vârsta sugerează că vascularizarea în enteză a fost independentă de vârstă, de DAPSA și de sindesmofitele articulațiilor, fiind un semn de inflamație activă în APs.

În acest sens, a fost analizată, în continuare, frecvența entesitei vascularizate pe zone în proiecția articulațiilor mari ale extremităților superioare și inferioare. Cu cea mai mare frecvență, vascularizarea a fost observată în următoarele zone: ligament colateral medial -28,9%, mușchi femural cvadriiceps -10,9%, ligament colateral lateral - 9,4%, Ahile -7,8%, tibial medial -4,7%, ligament patelar -3,9%, mușchiul triceps ai umărului -3,1%.

În același timp, vascularizarea articulară (NAT) nu a demonstrat o legătură cu markerii de laborator ai inflamației (VSH, hs-PCR, $p>0,05$).

Pentru a îmbunătăți evaluarea vascularizării modificărilor inflamatorii articulare și entezice, tehnica SMI a fost utilizată în comparație cu Power-Doppler. În acest studiu, atunci când se evaluează inflamația articulațiilor mari ale extremităților superioare și inferioare, s-a constatat lipsa diferențelor în frecvența sinovitei vascularizate, detectate de SMI și Power-Doppler (52,6% vs. și 44,4%, $p>0,05$), demonstrând o consistență ridicată între scorurile SMI și Power-Doppler ($k = 0,806$, $p<0,01$). Acest lucru se poate datora, probabil, faptului că, evident, calibrul vaselor de sânge în inflamația articulațiilor mari este mai mare, deci nu s-au observat diferențe, în ciuda datelor din cadrul studiilor [51], care au demonstrat superioritatea SMI față de Power-Doppler în detectarea vascularizării articulațiilor mici ale mâinilor la pacienții cu artrită reumatoidă în remisiune.

La evaluarea vascularizației entezice, s-a constatat că frecvența entezitelor vascularizate detectate de SMI a fost semnificativ mai mare decât cele detectate de Power-Doppler (33,3% față de 17,1%, $p<0,001$), ceea ce se datorează, probabil, capacității SMI de a detecta vascularizația entezică având rezoluție și sensibilitate marcată, demonstrând vascularizarea în vasele mici cu debit sanguin scăzut. Scorurile de consistență internă între Power-Doppler și SMI au fost mai mici în comparație cu vascularizarea articulară ($k= 0,504$, $p<0,01$).

PC, precum și inflamația progresivă a articulațiilor și a entezelor, determină calitatea vieții pacienților și prognosticul ulterior.

În procesul de aplicare a chestionarului PsAQoL, destinat evaluării calității vieții pacienților cu artrită psoriazică, s-a constatat că acest instrument aprobat anterior prezintă proprietăți psihometrice excelente. Coeficientul Cronbach Alpha pentru PsAQoL, calculat în două momente diferite de timp, a fost de 0,87, ceea ce indică o consistență internă adecvată a elementelor sale. Reproducibilitatea măsurătorilor a fost excelentă, cu un coeficient de corelație de 0,95, demonstrând un nivel scăzut de eroare la măsurare aleatorie. Corelațiile moderate dintre scorurile PsAQoL și secțiunile chestionarului SF-36 ($p<0,01$) sugerează că cele două instrumente evaluează dimensiuni similare, dar distincte, ale calității vieții.

Capacitatea PsAQoL de a diferenția pacienții în funcție de severitatea bolii lor ($p < 0,05$) și de sănătatea generală ($p < 0,01$) confirmă utilitatea acestuia în practica clinică. În urma aplicării acestui chestionar în Republica Moldova, s-a observat că acesta este bine perceput de către pacienți și oferă informații relevante pentru evaluarea impactului bolii asupra calității vieții.

Aplicarea chestionarului PsAQoL a evidențiat capacitatea sa de a distinge pacienții în funcție de activitatea bolii (DAPSA, $p < 0,01$), durata artritei psoriazice ($p < 0,01$), prezența entezitei clinice (LEI, MASES, SPARCC, toate $p < 0,01$) și numărul entezelor dureroase ($p < 0,01$). De asemenea, s-a demonstrat o asociere semnificativă între scorurile PsAQoL și nivelurile markerilor inflamatori, precum VSH ($r = 0,244$, $p < 0,05$), și severitatea onihodistrofiei psoriazice, măsurate prin indicii NAPSI ($p < 0,05$). Indicatorii de fatigabilitate (FACIT-F, $r = 0,605$, $p < 0,001$) și funcționalitatea fizică (HAQ-DI, $r = 0,679$, $p < 0,001$) au fost, de asemenea, corelați cu scorurile PsAQoL, subliniind impactul global al bolii asupra pacienților.

Pacienții tineri și de vârstă mijlocie cu artrită psoriazică și psoriazis au raportat un impact semnificativ asupra calității vieții lor, manifestat prin fatigabilitate, limitări ale funcționării fizice și aspecte psihologice. În mod particular, implicarea entezitelor a fost asociată cu scăderea funcționării fizice (HAQ-DI) și creșterea fatigabilității (FACIT-F), cu afectarea componentelor fizice și mentale ale calității vieții, măsurate prin SF-36, PsAQoL și DLQI ($p < 0,01$). Aceste rezultate sunt susținute și de alte studii similare, care au demonstrat impactul negativ al entezitelor asupra calității vieții pacienților cu artrită psoriazică [54].

De asemenea, este important de menționat că datele USG din inflamația articulară și entesială nu au fost asociate cu instrumente de evaluare a calității vieții ($p > 0,05$). Acest lucru se datorează, probabil, naturii subclinice a cursului acestor schimbări. Aceasta ne permite să concluzionăm următoarele: calitatea vieții pacientului este mai mult asociată cu particularitățile clinice decât cu trăsăturile ecografice din APs.

La evaluarea asocierii PC la pacienții cu APs cu calitatea vieții, s-a constatat că, odată cu creșterea numărului de afecțiuni comorbide la pacienții cu APs, starea generală de sănătate (scala chestionarului SF-36), funcționarea fizică (HAQ-DI) și calitatea vieții, asociate cu APs (PsAQoL, $p < 0,05$), s-au deteriorat.

La evaluarea diferențelor dintre grupuri în funcție de numărul de PC, s-a constatat că, în grupul cu 2 PC și mai mult, pacienții erau mai în vârstă, aveau IMC, CC, CT ridicați, fiind factori de risc pentru BCV.

Printre indicatorii clinici, numărul de articulații mari dureroase a fost mai mare în grupul de pacienți cu 2 PC sau mai mult. În același grup, a existat un mai mare număr de entezitelor ($p < 0,01$), NAT ($p < 0,05$), NAD ($p < 0,01$), precum și un număr mai mare de articulații cu sindesmofite ($p < 0,01$), în timp ce nu au existat diferențe în activitatea de laborator (VSH, hs-PCR, $p > 0,05$).

Aceste rezultate sugerează o creștere a enterezitei și a sinovitei subclinice, cu o creștere a numărului de PC și a numărului de articulații cu sindesmofite care cresc odată cu vârsta.

La evaluarea chestionarelor nespecifice APs, pacienții cu 2 PC sau mai mult au avut o stare generală de sănătate mai deteriorată (scala chestionarului SF-36) ($p < 0,01$). La evaluarea chestionarelor specifice APs, deși nu au existat diferențe de activitate (DAPSA) și durata APs, calitatea vieții legate de APs a fost mai rea la pacienții cu 2 PC sau mai mult ($p < 0,01$).

Prin simpla analiză de regresie liniară, s-a constatat efectul numărului de PC la pacienții tineri și de vârstă mijlocie cu APs asupra caracteristicilor clinice și ecografice ale APs și asupra calității vieții.

Studiile anterioare au demonstrat efectul PC asupra activității APs [57], dar nicio astfel de asocieră nu a fost depistată în acest studiu ($p > 0,05$). Printre indicatorii clinici, s-a constatat efectul asupra NAD/14 (articulațiile mari ale extremităților superioare și inferioare) ($p < 0,05$), numărul entezelor dureroase ($p < 0,01$) și indicii clinici ai LEI ($p < 0,05$) și MASES ($p < 0,01$).

Relația dintre numărul de caracteristici ale PC și USG nu a fost descrisă anterior. S-a constatat că, odată cu augmentarea numărului de PC, au crescut numărul de entesite ($p = 0,01$) și sinovita în funcție de „scara gri” ($p < 0,05$) și numărul de sinovite vascularizate ($p < 0,05$). Astfel, s-a constatat dependența numărului de PC de caracteristicile clinice ale leziunilor și ale entezitei articulare și inflamația subclinică a articulațiilor și a entezelor.

A existat, de asemenea, o relație între numărul de PC și funcționalitatea fizică a pacienților (HAQ-DI, $p < 0,05$), care se află în concordanță cu literatura de specialitate [71]. Numărul PC a avut, de asemenea, un efect asupra scorurilor PsAQoL ($p < 0,05$), afectând calitatea vieții asociate cu APs.

Astfel, studiul a făcut posibilă determinarea parametrilor cărora ar trebui să le fie acordată atenție la pacienții cu APs cu PC, care după structură și frecvență, a fost comparabilă cu literatura de specialitate, în ciuda faptului că vârsta pacienților din studii a fost mai mare sau nu a fost luată în considerare. A fost posibil să se determine importanța USG în evaluarea evoluției APs, a activității leziunilor articulare și a entezelor datorită evoluției subclinice semnificativ mai frecvente a acestor modificări, folosind noi metode de identificare a acestora. O evaluare cuprinzătoare a calității vieții pacienților este, de asemenea, importantă, iar aplicarea chestionarului PsAQoL și posibilitatea utilizării ulterioare a acestuia la pacienții cu APs va permite o evaluare mai exactă a impactului APs asupra calității vieții pacienților. Cunoașterea dependenței numărului de PC, a calității vieții, a indicatorilor clinici, și ecografici ai activității APs va optimiza tactica de management a acestui grup de pacienți, evaluarea sa în dinamică și ca indicator al eficacității terapiei.

În așa mod, structura comorbidităților a subliniat diferențe marcante între cele două grupuri. La pacienții cu artrită psoriazică, hipertensiunea arterială, obezitatea, bolile gastrointestinale și alte patologii musculoscheletale au fost semnificativ mai frecvente. Aceste observații indică un risc cardiovascular și metabolic majorat, asociat inflamației sistemice cronice. În schimb, pacienții cu psoriazis cutanat au prezentat o incidență mai scăzută a comorbidităților, reflectând o afectare mai redusă a organelor interne și o absență a proceselor inflamatorii generalizate. În ceea ce privește obezitatea, prevalența a fost mai mare în artrita psoriazică, fiind corelată cu un număr mai mare de comorbidități și cu agravarea profilului metabolic.

Calitatea vieții a fost profund afectată la pacienții cu artrită psoriazică. Chestionarul DLQI a evidențiat un impact semnificativ al leziunilor cutanate, exacerbat de prezența entezitei și a severității psoriazisului. În același timp, HAQ-DI a demonstrat o dizabilitate funcțională semnificativă, corelată cu activitatea bolii, cu durata acesteia și cu vârsta pacienților. Fatigabilitatea, evaluată prin FACIT-F, a fost un simptom frecvent și sever în artrita psoriazică, reflectând inflamația sistemică activă și prezența entezitei. În schimb, la pacienții cu PSO, impactul asupra calității vieții a fost mai redus, cu dizabilități minore și fatigabilitate rareori severă, indicând o influență mai limitată a bolii asupra sănătății generale.

Datele ecografice au evidențiat frecvent inflamație subclinică în artrita psoriazică, cu sinovite și entezite depistate ecografic mai des decât clinic. Aceste rezultate evidențiază importanța metodelor imagistice avansate pentru evaluarea completă a bolii. S-a observat o asociere între inflamația articulară și cea entezică, susținând teoria complexului sinovial-entezial. În grupul cu psoriazis cutanat nu s-au identificat astfel de modificări, indicând absența inflamației sistemice.

Relația dintre comorbidități și calitatea vieții a fost semnificativ mai pronunțată în artrita psoriazică. Creșterea numărului de comorbidități a fost asociată cu o deteriorare a funcționării fizice și a sănătății generale, precum și cu scoruri mai scăzute la chestionarele specifice, cum ar fi PsAQoL. Aceste corelații subliniază impactul cumulativ al inflamației cronice și al comorbidităților asupra stării generale de sănătate. Prin contrast, în psoriazisul cutanat, comorbiditățile au avut un impact mai redus, calitatea vieții fiind influențată în principal de severitatea leziunilor cutanate.

Aceste observații evidențiază complexitatea artritei psoriazice ca boală sistemică, necesitând o abordare multidisciplinară pentru gestionarea inflamației, a comorbidităților și a impactului psihosocial. Pacienții cu psoriazis cutanat, deși mai puțin afectați sistemic, pot beneficia de strategii terapeutice, direcționate spre îmbunătățirea aspectelor dermatologice și prevenirea progresiei către forme sistemice. Diferențele observate între cele două grupuri sprijină necesitatea unui management personalizat, adaptat particularităților fiecărei categorii de pacienți, pentru optimizarea prognosticului și a calității vieții.

Așadar, studiul comparativ dintre pacienții cu APs și cei cu PSO a evidențiat diferențe fundamentale în ceea ce privește caracteristicile clinice, impactul bolii asupra calității vieții, dar și asocierea comorbidităților. Artrita psoriazică, o afecțiune inflamatorie sistemică, a demonstrat un impact semnificativ mai mare asupra stării generale de sănătate, fiind asociată cu un număr mai mare de comorbidități, cum ar fi hipertensiunea arterială, obezitatea și bolile gastrointestinale. Aceste comorbidități au exacerbât disfuncțiile funcționale și au contribuit la deteriorarea calității vieții pacienților, relevând nevoia unui management complex și multidisciplinar.

Evaluările efectuate prin instrumente validate, cum ar fi DLQI, HAQ-DI, FACIT-F, SF-36 și PsAQoL, au subliniat diferențe clare între cele două grupuri. Pacienții cu APs au raportat scoruri mai ridicate la toate chestionarele, reflectând o afectare severă a vieții fizice, sociale și emoționale. Fatigabilitatea severă, dizabilitatea funcțională și afectarea sănătății mentale au fost strâns corelate cu activitatea bolii, cu severitatea entezitei și cu prezența comorbidităților. În schimb, la pacienții cu PSO, impactul bolii a fost, în principal, localizat la nivel cutanat, cu o afectare sistemică minimă și comorbidități mai puțin frecvente.

Analizele imagistice ecografice au evidențiat frecvența ridicată a inflamației subclinice în APs, susținând utilizarea ecografiei ca metodă indispensabilă pentru detectarea precoce și pentru monitorizarea progresiei bolii. Sinovita și entezita detectate ecografic au subliniat legătura patogenetică dintre aceste structuri, indicând o interacțiune complexă între inflamația sinovială și entezială. În PSO, absența acestor modificări sugerează o natură localizată a bolii, fără implicări inflamatorii sistemice.

Comorbiditățile au avut un rol semnificativ în modularea calității vieții, în special în APs, unde numărul crescut de comorbidități a fost asociat cu o funcționare fizică diminuată, cu afectarea sănătății generale și o calitate a vieții scăzută. Aceste observații subliniază importanța screening-ului activ pentru comorbidități și a intervențiilor direcționate pentru reducerea impactului lor asupra prognosticului și a calității vieții.

Diferențele între cele două grupuri sprijină abordarea personalizată în managementul pacienților. Pentru pacienții cu APs, este necesar un tratament intensiv al inflamației sistemice, însoțit de măsuri pentru reducerea comorbidităților și pentru optimizarea calității vieții. În cazul pacienților cu PSO, intervențiile trebuie să vizeze îmbunătățirea leziunilor cutanate și prevenirea progresiei bolii către forme sistemice. Integrarea unor strategii terapeutice multidisciplinare, bazate pe particularitățile fiecărui pacient, reprezintă cheia pentru maximizarea rezultatelor clinice și a bunăstării generale. Astfel, acest studiu oferă un suport solid pentru optimizarea managementului diferențiat al pacienților cu APs și PSO, contribuind la îmbunătățirea calității vieții acestora.

CONCLUZII

1. Caracteristicile clinice au arătat o frecvență semnificativ mai mare a sinovitei și a entezitei la nivelul membrelor inferioare comparativ cu cele superioare ($p < 0,01$). Examenul clinic a evidențiat manifestări inflamatorii articulare și periarticulare semnificative, însă corelațiile cu parametrii activității bolii au variat în dependență de prezența comorbidităților, însă fără o asociere clară între intensitatea simptomelor și severitatea inflamației ($p > 0,05$).
2. Scorurile clinice (NAD/14, NAT/14, LEI, MASES, SPARCC) au corelat semnificativ cu parametrii ecografici (numărul sinovitelor și al entezitelor) și markerii inflamatori de laborator (hs-CRP, VSH). Indicele DAPSA a fost asociat cu scorurile clinice ale entezitei, dar nu a prezentat o corelație semnificativă cu datele ecografice ($p > 0,05$). Creșterea valorilor VSH și hs-CRP a fost asociată cu severitatea inflamației sistemice și activitatea bolii ($p < 0,01$).
3. Numărul comorbidităților a corelat semnificativ cu indicatorii antropometrici (IMC, CT, CC) ($p < 0,01$), dar nu a avut o asociere cu activitatea bolii (DAPSA, PASI) sau parametrii ecografici ai inflamației ($p > 0,05$). Prezența hipertensiunii arteriale și a dislipidemiei a fost mai frecventă la pacienții cu APs, subliniind legătura între inflamația sistemică și riscul cardiovascular.
4. Comorbiditățile, în special hipertensiunea arterială și obezitatea, au fost asociate cu o deteriorare semnificativă a calității vieții, măsurată prin PsAQoL și SF-36 ($p < 0,05$). Pacienții cu mai multe comorbidități au raportat scoruri semnificativ mai mari ale PsAQoL, indicând o percepție negativă asupra vieții cotidiene.
5. Funcționalitatea fizică (HAQ-DI) și fatigabilitatea (FACIT-F) au fost, semnificativ, mai afectate pe măsură ce numărul comorbidităților a crescut ($p < 0,01$). Componenta mintală a sănătății (SF-36) a fost mai puternic influențată de severitatea bolii și de numărul de comorbidități decât de factorii clinici specifici artritei ($p < 0,05$).
6. Pacienții cu afectare axială au prezentat scoruri DAPSA mai mari și severitate mai ridicată a onihodistrofiei psoriazice (NAPSI) comparativ cu cei cu artrită periferică izolată ($p < 0,01$). Parametrii ecografici n-au evidențiat diferențe semnificative între grupuri, dar calitatea vieții (HAQ-DI, PsAQoL) a fost semnificativ mai redusă la pacienții cu implicare axială ($p < 0,05$).

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Monitorizarea clinică și ecografică: Evaluarea periodică a sinovitei și a entezitei, utilizând examinarea clinică, dar și ultrasonografia (inclusiv Power Doppler). Scorurile clinice, precum DAPSA și markerii inflamatori (VSH, hs-PCR), trebuie utilizate pentru ghidarea terapiei.

2. Abordarea comorbidităților: Screening cardiovascular regulat, cu monitorizarea tensiunii arteriale și profilului lipidic. Managementul greutatei corporale și a diabetului zaharat prin intervenții dietetice și exerciții fizice. Monitorizarea funcției hepatice la pacienții cu risc de toxicitate medicamentoasă.

3. Îmbunătățirea calității vieții: Evaluarea calității vieții prin instrumente standardizate precum PsAQoL și SF-36. Accesul la consiliere psihologică și programe de educație pentru pacienți privind managementul durerii și al inflamației.

4. Abordarea multidisciplinară: Colaborarea între reumatologi, dermatologi, cardiologi și alți specialiști pentru un management integrat al bolii. Planuri terapeutice individualizate, care să includă prevenția complicațiilor și îngrijirea holistică.

BIBLIOGRAFIE

1. ADACHI, J.D., LAU, A. Systemic lupus erythematosus, osteoporosis, and fractures. In: *J Rheumatol.* 2014;41:1913–15. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140919>.
2. ALTAN-YAYCIOGLU, R., AKOVA, Y.A., KART, H., CETINKAYA, A., YILMAZ, G., AYDIN, P. Posterior scleritis in psoriatic arthritis. In: *Retina.* 2003;23:717–19. <https://doi.org/10.1097/00006982-200310000-00022>.
3. AMITAL, H., ARNSON, Y., CHODICK, G., SHALEV, V. Hepatotoxicity rates do not differ in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis treated with methotrexate. In: *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1107–10. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep176>.
4. ARMSTRONG, A.W., GUÉRIN, A., SUNDARAM, M., et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. In: *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:968–77.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.1095>.
5. ASLAM, F., KHAN, N.A. Tools for the assessment of comorbidity burden in rheumatoid arthritis. In: *Front Med (Lausanne).* 2018;5:39.
6. AYDIN, S., BAYINDIR, M., OKSUZ, A., DOGRU, G., KIMYON, E., et al. FRI0476 comorbidities in psoriatic arthritis: patient education counts. In: *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):610–611.
7. BAFFI, C.W., WOOD, L., WINNICA, D., STROLLO, P.J., GLADWIN, M.T., QUE, L.G., et al. Metabolic syndrome and the lung. In: *Chest.* 2016;149:1525–1534. doi: 10.1016/j.chest.2015.12.034.
8. BAILLET, A., GOSSEC, L., CARMONA, L., DE WIT, M., VAN EIJK-HUSTINGS, Y., BERTHEUSSEN, H., et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. In: *Ann Rheum Dis.* 2016;75:965–973. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209233.
9. BALLEGAARD, C., HØJGAARD, P., DREYER, L., et al. Impact of comorbidities on tumor necrosis factor inhibitor therapy in psoriatic arthritis: a population-based cohort study. In: *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70:592–599.
10. BARNETT, K., MERCER, S.W., NORBURY, M., et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. In: *Lancet.* 2012;380:37–43.
11. BAVIÈRE, W., DEPREZ, X., HOUVENAGEL, E., PHILIPPE, P., DEKEN, V., FLIPO, R.-M., et al. Association between comorbidities and quality of life in psoriatic arthritis: results from a multicentric cross-sectional study. In: *J Rheumatol.* 2020;47:369–376. doi: 10.3899/jrheum.181471.
12. BERNATSKY, S., BOIVIN, J.-F., CLARKE, A., RAJAN, R. Cancer risk in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. In: *Arthritis Rheum.* 2001;44(Suppl 9):S244.
13. BHOLE, V.M., CHOI, H.K., BURNS, L.C., et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. In: *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:552–6. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker349>.
14. BILAL, J., MALIK, S.U., RIAZ, I.B., KURTZMAN, D.J.B. Psoriasis and psoriatic spectrum disease: a primer for the primary care physician. In: *Am J Med.* 2018;131:1146–1154. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.05.013.
15. BOEHNCKE, W.H., BOEHNCKE, S., TOBIN, A.M., KIRBY, B. The ‘psoriatic march’: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. In: *Exp Dermatol.* 2011;20:303–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x>.

16. BRIKMAN, S., FURER, V., WOLLMAN, J., et al. The effect of the presence of fibromyalgia on common clinical disease activity indices in patients with psoriatic arthritis: a cross-sectional study. In: *J Rheumatol*. 2016;43:1749–54. <https://doi.org/10.3899/jrheum.151491>.
17. BUSQUETS, N., VAQUERO, C.G., MORENO, J.R., et al. Bone mineral density status and frequency of osteoporosis and clinical fractures in 155 patients with psoriatic arthritis followed in a university hospital. In: *Reumatol Clin*. 2014;10:89–93.
18. CHANDRAN, S., ALDEI, A., JOHNSON, S.R., et al. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in psoriatic arthritis: a systematic review. In: *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:174–182.
19. CHANNUAL, J., WU, J.J., DANN, F.J. Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis. In: *Dermatol Ther*. 2009;22:61–73. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2008.01217.x>.
20. COOK, M.J., BELLOU, E., BOWES, J., SERGEANT, J.C., O'NEILL, T.W., BARTON, A., et al. The prevalence of co-morbidities and their impact on physical activity in people with inflammatory rheumatic diseases compared with the general population: results from the UK Biobank. In: *Rheumatology*. 2018;57:2172–2182. doi: 10.1093/rheumatology/key224.
21. COTO-SEGURA, P., EIRIS-SALVADO, N., GONZALEZ-LARA, L., et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. In: *Br J Dermatol*. 2013;169:783–93. <https://doi.org/10.1111/bjd.12473>.
22. CURTIS, J.R., BEUKELMAN, T., ONOFREI, A., et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. In: *Ann Rheum Dis*. 2010;69:43–7. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.101378>.
23. DAÏEN, C.I., TUBERY, A., BEURAI-WEBER, M., et al. Relevance and feasibility of a systematic screening of multimorbidities in patients with chronic inflammatory rheumatic diseases. In: *Joint Bone Spine*. 2019;86:49–54.
24. DAS, S.K., ELBEIN, S.C. The search for type 2 diabetes susceptibility loci: the chromosome 1q story. In: *Curr Diab Rep*. 2007;7:154–64. <https://doi.org/10.1007/s11892-007-0025-3>.
25. DAVEY-RANASINGHE, N., DEODHAR, A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. In: *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:509–16. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283620777>.
26. DIXON, W.G., WATSON, K.D., LUNT, M., et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. In: *Arthritis Rheum*. 2007;56:2905–12. <https://doi.org/10.1002/art.22809>.]
27. DOMMASCH, E.D., ABUABARA, K., SHIN, D.B., NGUYEN, J., TROXEL, A.B., GELFAND, J.M. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:1035–50. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.09.734>.
28. DOUGADOS, M. Comorbidities in rheumatoid arthritis. In: *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:282–288. doi: 10.1097/BOR.0000000000000267.
29. DOWLATSHAHI, E.A., WAKKEE, M., ARENDS, L.R., NIJSTEN, T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. In: *J Invest Dermatol*. 2014;134:1542–51. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.508>.

30. EDER, L., THAVANESWARAN, A., CHANDRAN, V., COOK, R., GLADMAN, D.D. Increased burden of inflammation over time is associated with the extent of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic arthritis. In: *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1830–5. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205267>.
31. EL MIEDANY, Y., EL GAAFARY, M., YOUSSEF, S., et al. Psoriatic Arthritis comorbidity index: development and validation of a new specific tool for classifying prognostic comorbidity in psoriasis and psoriatic arthritis patients. In: *Rheumatol Orthop Med*. 2017;2:1–7.
32. ENGLAND, B.R., SAYLES, H., MIKULS, T.R., et al. Validation of the rheumatic disease comorbidity index. In: *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2015;67:865–872.
33. FAN, A., PEREIRA, B., TOURNADRE, A., et al. Frequency of concomitant fibromyalgia in rheumatic diseases: monocentric study of 691 patients. In: *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:129–132.
34. FAVARATO, M.H., MEASE, P., GONÇALVES, C.R., SAAD, C.G., SAMPAIO-BARROS, P.D., GOLDENSTEIN-SCHAINBERG, C. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk of cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis. In: *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2):182–187.
35. FEINSTEIN, A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. In: *J Chronic Dis*. 1970;23:455–468.
36. FELDER, J.B., KORELITZ, B.I., RAJAPAKSE, R., SCHWARZ, S., HORATAGIS, A.P., GLEIM, G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. In: *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1949–54. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02262.x>.
37. FELDMAN, S.R., ZHAO, Y., SHI, L., TRAN, M.H., LU, J. Economic and comorbidity burden among moderate-to-severe psoriasis patients with comorbid psoriatic arthritis: burden of psoriasis patients with comorbid psoriatic arthritis. In: *Arthritis Care Res*. 2015;67:708–717. doi: 10.1002/acr.22492.
38. FERNÁNDEZ-CARBALLIDO, C., MARTÍN-MARTÍNEZ, M.A., GARCÍA-GÓMEZ, C., et al. Impact of comorbidity on physical function in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis attending rheumatology clinics. Results from the cardiovascular in rheumatology (CARMA) study. In: *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2019 Apr 29. doi:10.1002/acr.23910
39. FORTIN, M., LAPOINTE, L., HUDON, C., et al. Multimorbidity is common to family practice: is it commonly researched? In: *Can Fam Physician*. 2005;51:244–245.
40. FREDIANI, B., ALLEGRI, A., FALSETTI, P., et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. In: *J Rheumatol*. 2001;28:138–43.
41. GASPARYAN, A.Y., AYVAZYAN, L., BLACKMORE, H., et al. Writing a narrative biomedical review: considerations for authors, peer reviewers, and editors. In: *Rheumatol Int*. 2011;31:1409–1417.
42. GLADMAN, D., ANG, M., SU, L., TOM, B., SCHENTAG, C., FAREWELL, V. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. In: *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1131–5. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.094839>.
43. GONȚA, L. Riscul cardiovascular la pacienții cu artrita psoriazică. In: *Anale științifice ale USMF “Nicolae Testemițanu”*. Ed. a 13-a. Chișinău: CEP Medicina, 2012, Vol. 3: Probleme actuale în medicina internă, pp.101-108. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/1911>

44. GRAZIO, S., CVIJETIĆ, S., VLAK, T., et al. Osteoporosis in psoriatic arthritis: is there any? In: *Wien Klin Wochenschr.* 2011;123:743–50. <https://doi.org/10.1007/s00508-011-0095-8>.
45. GROLL, D.L., TO, T., BOMBARDIER, C., et al. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. In: *J Clin Epidemiol.* 2005;58:595–602.
46. GROPPA, L., RUSSU, E., POPA, S., AGACHI, S., DESEATNICOVA, E., ROTARU, L., CEPOI, D. Artrita psoriazică la adult: protocol clinic național PCN-295. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova. Chișinău. 2018, 34 p. <http://89.32.227.76/public/info/Ghid/protocols/reumatologie/adult14/pcn295/> <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/10654>
47. GROPPA, L., ȘTEPA, V., RUSSU, E., GONȚA, L., CAZAC, V., GANEA, N., GOȚONOAGA, E. Atitudini de perspectivă în diagnosticul precoce al pacienților cu artrite inflamatorii. In: *Anale Științifice ale IP USMF “Nicolae Testemițanu”*. Ed. a 14-a. Chișinău: CEP Medicina, 2013, vol. 3: Probleme actuale în medicina internă, pp. 188 - 195. URI:<http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/5952>
48. GULATI, A.M., MICHELSEN, B., DIAMANTOPULOS, A., et al. Osteoporosis in psoriatic arthritis: a cross sectional study of an outpatient clinic population. In: *RMD Open.* 2018;4(1):e000631.
49. HADDAD, A., ASHKENAZI, R.I., BITTERMAN, H., FELDHAMER, I., GREENBERG-DOTAN, S., LAVI, I., et al. Endocrine comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a population-based case-controlled study. In: *J Rheumatol.* 2017;44:786–790. doi: 10.3899/jrheum.161274.
50. HADDAD, A., COHEN, A.D., ASHKENAZI, R.I., et al. Endocrine comorbidities in patients with psoriatic arthritis – a population based case controlled study. Oral Presentation, The 2016 GRAPPA Annual Scientific Meeting; Miami, Florida. July 14–16, 2016.
51. HAN, C., ROBINSON, D.W., HACKETT, M.V., PARAMORE, L.C., FRAEMAN, K.H., BALA, M.V. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. In: *J Rheumatol.* 2006;33:2167–2172.
52. HAQUE, N., LORIES, R.J., DE VLAM, K. Comorbidities associated with psoriatic arthritis compared with non-psoriatic spondyloarthritis: a cross-sectional study. In: *J Rheumatol.* 2016;43:376–382.
53. HAROON, M., CHAUDHRY, A.B., FITZGERALD, O., et al. Higher prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis: a comparison with a control group of noninflammatory rheumatologic conditions. In: *J Rheumatol.* 2016;43:463–464.
54. HAROON, M., FITZGERALD, O. Psoriatic arthritis: complexities, comorbidities and implications for the clinic. In: *Exp Rev Clin Immunol.* 2016;12:405–416.
55. HAROON, M., GALLAGHER, P., HEFFERNAN, E., FITZGERALD, O. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. In: *J Rheumatol.* 2014;41:1357–65. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140021>.
56. HAYNES, K., BEUKELMAN, T., CURTIS, J.R., et al. Tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases. In: *Arthritis Rheum.* 2013;65:48–58. <https://doi.org/10.1002/art.37740>.
57. HUSNI, M.E. Comorbidities in psoriatic arthritis. In: *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41:677–98. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.07.008>.

58. HUSTED, J.A., THAVANESWARAN, A., CHANDRAN, V., GLADMAN, D.D. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. In: *J Rheumatol*. 2013;40:1349–1356. doi: 10.3899/jrheum.121500.
59. IANNONE, F., SALAFFI, F., FORNARO, M., et al. Influence of baseline modified rheumatic disease comorbidity Index (mRDCI) on drug survival and effectiveness of biological treatment in patients affected with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis in real-world settings. In: *Eur J Clin Invest*. 2018;48:e13013.
60. JAFRI, K., BARTELS, C.M., SHIN, D., GELFAND, J.M., OGDIE, A. Incidence and management of cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: a population-based study: cardiovascular risk factors in PsA and RA. In: *Arthritis Care Res*. 2017;69:51–57. doi: 10.1002/acr.23094.
61. JOHNSON, H., MCINNES, I.B., SATTAR, N. Cardiovascular and metabolic risks in psoriasis and psoriatic arthritis: pragmatic clinical management based on available evidence. In: *Ann Rheum Dis*. 2012;71:480–483. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200567.
62. KAINE, J., SONG, X., KIM, G., HUR, P., PALMER, J.B. Higher incidence rates of comorbidities in patients with psoriatic arthritis compared with the general population using U.S. administrative claims data. In: *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25:122–132.
63. KAVANAUGH, A., PAPP, K., GOTTLIEB, A.B., DE JONG EM, G.J., CHAKRAVARTY, S.D., KAFKA, S., et al. Demography, baseline disease characteristics, and treatment history of psoriasis patients with self-reported psoriatic arthritis enrolled in the PSOLAR registry. In: *BMC Rheumatol*. 2018;2:29. doi: 10.1186/s41927-018-0034-7.
64. KRISTENSEN, L.E., JØRGENSEN, T.S., CHRISTENSEN, R., GUDBERGSEN, H., DREYER, L., BALLEGAARD, C., et al. Societal costs and patients' experience of health inequities before and after diagnosis of psoriatic arthritis: a Danish cohort study. In: *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1495–1501. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210579.
65. LABITIGAN, M., BAHČE-ALTUNTAS, A., KREMER, J.M., et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:600–7. <https://doi.org/10.1002/acr.22185>.
66. LAMBERT, J.R., WRIGHT, V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. In: *Ann Rheum Dis*. 1976;35:354–6. <https://doi.org/10.1136/ard.35.4.354>.
67. LI, W.Q., HAN, J.L., CHAN, A.T., QURESHI, A.A. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. In: *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1200–5. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202143>.
68. LI, X., KONG, L., LI, F., CHEN, C., XU, R., WANG, H., et al. Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. In: *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0145221. doi: 10.1371/journal.pone.0145221.
69. LIM, L.L., FRAUNFELDER, F.W., ROSENBAUM, J.T. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. In: *Arthritis Rheum*. 2007;56:3248–52. <https://doi.org/10.1002/art.22918>.
70. LIMA, F.B., ABALEM, M.F., RUIZ, D.G., et al. Prevalence of eye disease in Brazilian patients with psoriatic arthritis. In: *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67:249–53. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(03\)08](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(03)08).
71. LOZA, E., JOVER, J.A., RODRIGUEZ, L., et al. Multimorbidity: prevalence, effect on quality of life and daily functioning, and variation of this effect when one condition is a rheumatic disease. In: *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38:312–319.

72. LUBRANO, E., PERROTTA, F.M., PARSONS, W.J., et al. Patient's global assessment as an outcome measure for psoriatic arthritis in clinical practice: a surrogate for measuring low disease activity? In: *J Rheumatol*. 2015;42:2332–2338.
73. LUBRANO, E., SCRIFFIGNANO, S., AZUAGA, A.B., et al. Impact of comorbidities on disease activity, patient global assessment, and function in psoriatic arthritis: a cross-sectional study. In: *Rheumatol Ther*. 2020. doi:10.1007/s40744-020-00229-0.
74. LUBRANO, E., SCRIFFIGNANO, S., PERROTTA, F.M. Psoriatic arthritis, psoriatic disease, or psoriatic syndrome? In: *J Rheumatol*. 2019;46:1428–1430.
75. MADANAGOBALANE, S., ANANDAN, S. The increased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in psoriatic patients: a study from South India. In: *Australas J Dermatol*. 2012;53:190–7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2012.00905.x>.
76. MAGREY, M.N., ANTONELLI, M., JAMES, N., KHAN, M.A. High frequency of fibromyalgia in patients with psoriatic arthritis: a pilot study. In: *Arthritis*. 2013;2013:762921. <https://doi.org/10.1155/2013/762921>.
77. MARUOTTI, N., CORRADO, A., CANTATORE, F.P. Osteoporosis and rheumatic diseases. In: *Reumatismo*. 2014;66:125–35. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2014.785>.
78. MASTROFRANCESCO, A., KOVACS, D., SARRA, M., et al. Preclinical studies of a specific PPAR γ modulator in the control of skin inflammation. In: *J Invest Dermatol*. 2014;134:1001–11. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.448>.
79. MCDONOUGH, E., AYEARST, R., EDER, L., et al. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. In: *J Rheumatol*. 2014;41:887–96. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130797>.
80. MELLEMKJAER, L., LINET, M.S., GRIDLEY, G., FRISCH, M., MØLLER, H., OLSEN, J.H. Rheumatoid arthritis and cancer risk. In: *Eur J Cancer*. 1996;32A:1753–7.
81. MENTER, A., KORMAN, N.J., ELMETS, C.A., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. In: *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:451–85. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.027>.
82. MEROLA, J.F., HAN, S., XIE, J., SONG, H., HERRERA, V., WEI, J., et al. Comorbidity burden and medication use among patients with psoriatic arthritis in the US. In: *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(Suppl):10.
83. MIELE, L., VALLONE, S., CEFALO, C., et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. In: *J Hepatol*. 2009;51:778–86. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.06.008>.
84. MILLER, I., ELLERVIK, C., YAZDANYAR, S., JEMEC, G. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. In: *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:1014–24. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.06.053>.
85. MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J., ALTMAN, .DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. In: *J Clin Epidemiol*. 2009;62:1006–1012. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005.
86. MOK, C.C., KO, G.T., HO, L.Y., et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. In: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:195–202.
87. MOLTÓ, A., NIKIPHOROU, E. Comorbidities in spondyloarthritis. In: *Front Med*. 2018;12(5):62. doi: 10.3389/fmed.2018.00062.

88. NGUYEN, U.D.T., ZHANG, Y., LU, N., LOUIE-GAO, Q., NIU, J., OGDIE, A., et al. Smoking paradox in the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a population-based study. In: *Ann Rheum Dis*. 2018;77:119–123. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211625.
89. NIKIPHOROU, E., RAMIRO, S., VAN DER HEIJDE, D., et al. Association of comorbidities in spondyloarthritis with poor function, work disability, and quality of life: results from the assessment of spondyloarthritis international society comorbidities in spondyloarthritis study. In: *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2018;70:1257–1262.
90. OGDIE, A., YU, Y., HAYNES, K., et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. In: *Ann Rheum Dis*. 2014;74:326–32. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205675>.
91. OMAIR, M.A., MCDONALD-BLUMER, H., JOHNSON, S.R. Bone disease in systemic sclerosis: outcomes and associations. In: *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6 Suppl 86):S28–32.
92. PELUSO, R., IERVOLINO, S., VITIELLO, M., et al. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. In: *Clin Rheumatol*. 2015;34:745–753.
93. PERSHADSINGH, HA. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma: therapeutic target for diseases beyond diabetes: quo vadis? In: *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13:215–28. <https://doi.org/10.1517/13543784.13.3.215>.
94. PINCUS, T., GIBSON, K.A., BLOCH, J.A. Premature mortality: a neglected outcome in rheumatic diseases? In: *Arthritis Care Res*. 2015;67:1043–1046. doi: 10.1002/acr.22554.
95. POLACHEK, A., TOUMA, Z., ANDERSON, M., et al. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies. In: *Arthritis Care Res*. 2017;69:67–74.
96. RADNER H, YOSHIDA K, HMAMOUCI I, et al. Treatment patterns of multimorbid patients with rheumatoid arthritis: results from an international cross-sectional study. In: *J Rheumatol*. 2015;42:1099–1104.
97. RADNER, H. Multimorbidity in rheumatic conditions. In: *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128:786–790.
98. RADNER, H., LESPERANCE, T., ACCORTT, N.A., et al. Incidence and prevalence of cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, or psoriatic arthritis. In: *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2017;69:1510–1518.
99. RADNER, H., YOSHIDA, K., FRITS, M., et al. The impact of multimorbidity status on treatment response in rheumatoid arthritis patients initiating disease-modifying anti-rheumatic drugs. In: *Rheumatology* (Oxford). 2015;54:2076–2084.
100. RADNER, H., YOSHIDA, K., MJAAVATTEN, M.D., et al. Development of a multimorbidity index: impact on quality of life using a rheumatoid arthritis cohort. In: *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:167–173.
101. RADNER, H., YOSHIDA, K., SMOLEN, J.S., et al. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity. In: *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:252–256.
102. REID, D.M., KENNEDY, N.S., NICOLL, J., SMITH, M.A., TOTHILL, P., NUKI, G. Total and peripheral bone mass in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. In: *Clin Rheumatol*. 1986;5:372–8. <https://doi.org/10.1007/BF02054256>.
103. RIZZELLO, F., OLIVIERI, I., ARMUZZI, A., et al. Multidisciplinary management of spondyloarthritis-related immune-mediated inflammatory disease. In: *Adv Ther*. 2018;35:545–562.

104. ROSENBERG, P., URWITZ, H., JOHANNESSON, A., et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. In: *J Hepatol.* 2007;46:1111–18. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.01.024>.
105. ROSENBLAT, J.D., CHA, D.S., MANSUR, R.B., MCINTYRE, R.S. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. In: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;53:23–34. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.01.013>.
106. ROSENTHAL, A.K., MCCLAUGHLIN, J.K., LINET, M.S., PERSSON, I. Scleroderma and malignancy: an epidemiological study. In: *Ann Rheum Dis.* 1993;52:531–3. <https://doi.org/10.1136/ard.52.7.531>.
107. ROSSINI, M., VIAPIANA, O., ADAMI, S., et al. In patients with rheumatoid arthritis, Dickkopf-1 serum levels and correlated with parathyroid hormone, bone erosions and bone mineral density. In: *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:77–83.
108. RUSSU, E. Diagnosticul artritei psoriazice precoce – provocări clinice. In: *Arta Medica.* 2023, nr. 2(87), pp. 20-25. ISSN 1810-1852. doi: 10.5281/zenodo.8212794 <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/25219>
109. RUSSU, E., CAZAC, V., CHIȘLARI, L., ROTARU, L. Early psoriatic arthritis – study of clinical spectrum. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, 21-23 octombrie 2020: Abstract book. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 258. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/15017>
110. RUSSU, E., CAZAC, V., CHIȘLARI, L., ROTARU, L. Ultrasound can detects occult enthesal involvement in early psoriatic arthritis. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, 21-23 octombrie 2020: Abstract book. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 257. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/15015>
111. RUSSU, E., GROPPA, L., BABIUC, C., GONȚA, L. Conexiunile dintre tabloul clinic al artritei psoriazice și clasele HLA la pacienții din Republica Moldova. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2011, nr. 2(2), p. 47. ISSN 1729-8687. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/15933>
112. RUSSU, E., GROPPA, L., BABIUC, C., GONȚA, L. Correlation between clinical manifestation and immuno-genetic determinants at patients with psoriatic arthritis in Republic of Moldova. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2011, nr. 2(2), pp. 47-48. ISSN 1729-8687. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/15935>
113. RUSSU, E., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., CAZAC, V., AGACHI, S. Enthesopathy as early manifestation in psoriatic arthritis. In: *The Moldovan Medical Journal.* Vol. 65, No 1, August 2022. <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.65-1.22.04> <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/21729>
114. 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), p. 15-21. ISSN 1810-1879. doi: 10.5281/zenodo.6850633 <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/21557>
115. RUSSU, E., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., et al. Eterogenitatea clinică în diagnosticul precoce al artritei psoriazice. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.* 2022, vol. 27(1), pp. 85-99. ISSN 2345-1467. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/24162>
116. RUSSU, E., GROPPA, L., CHIȘLARI, L., et al. The impact of disease activity and radiological changes on functional status in psoriatic arthritis. In: *Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță"*, 20-22 octombrie

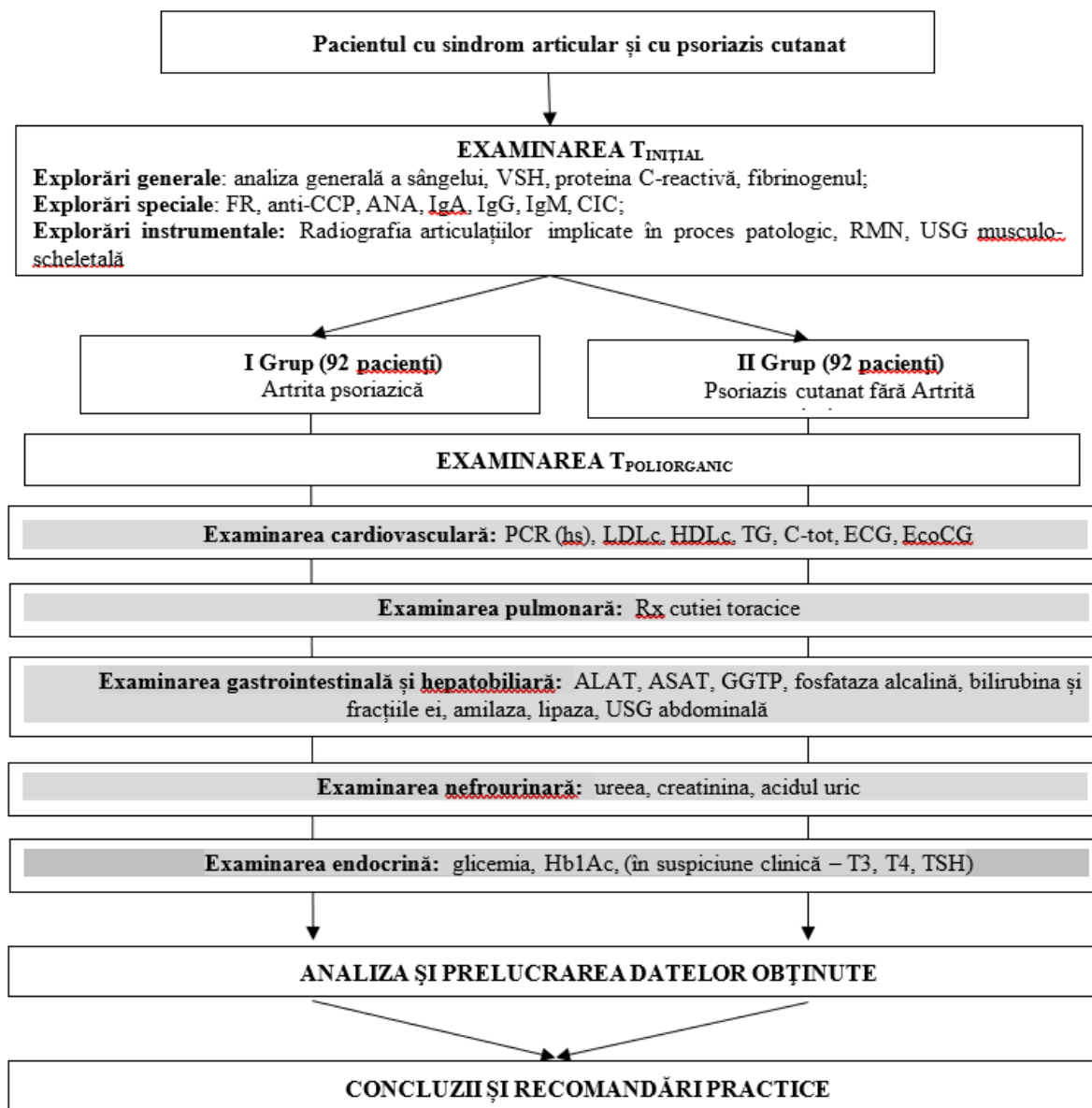
- 2021: abstract book. Chişinău: [s. n.], 2021, p. 132. ISBN 978-9975-82-223-7. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/19125>
117. RUSSU, E., GROPPA, L., CHIŞLARI, L., ROTARU, L., **DUTCA, L.** Impactul determinantelor HLA asupra diagnosticului precoce a artritei psoriazice. In: *Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova*. 2022, vol. 29(3), anexa 1, p. 173. ISSN 2345-1467. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/24622>
 118. RUSSU, E., SÎRBU, A., GONȚA, L., HOMIȚCHI, M., STOG, V. The joint ultrasound markers in the early diagnosis of psoriatic arthritis. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*, 2023 nr. 2(10). <https://doi.org/10.52645/MJHS.2023.2.04>
 119. RYAN, C., LEONARDI, C.L., KRUEGER, J.G., et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *JAMA*. 2011;306:864–71. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1211>.
 120. SCARPA, R., MANGUSO, F., D'ARIENZO, A., et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. In: *J Rheumatol*. 2000;27:1241–6.
 121. SCRIFFIGNANO, S., PERROTTA, F.M., DE SOCIO, A., et al. Role of comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. In: *Clin Rheumatol*. 2019;38:3–10.
 122. SEITZ, M., REICHENBACH, S., MOLLER, B., ZWAHLEN, M., VILLIGER, P.M., DUFOUR, J.F. Hepatoprotective effect of tumour necrosis factor alpha blockade in psoriatic arthritis: a cross-sectional study. In: *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1148–50. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.116194>.
 123. SHAH, K., PARIS, M., MELLARS, J.L., et al. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. In: *RMD Open*. 2017;3(2):e000588.
 124. SIGURGEIRSSON, B., LINDELOF, B., EDHAG, O., ALLANDER, E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. In: *N Engl J Med*. 1992;326:363–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199202063260602>.
 125. SMITH, J.A., THOMPSON, D.J., WHITCUP, S.M., et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. In: *Arthritis Rheum*. 2005;53:18–23. <https://doi.org/10.1002/art.20904>.
 126. SONNENBERG, G.E., KRAKOWER, G.R., KISSEBAH, A.H. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. In: *Obes Res*. 2004;12:180–6. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.24>.
 127. STOBER, C., YE, W., GURUPARAN, T., HTUT, E., CLUNIE, G., JADON, D. Prevalence and predictors of tumour necrosis factor inhibitor persistence in psoriatic arthritis. In: *Rheumatology*. 2018;57:158–163. doi: 10.1093/rheumatology/kex387.
 128. TAM, L.-S., TOMLINSON, B., CHU, T.-W., LI, M., LEUNG, Y.-Y., KWOK, L.-W., et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls – the role of inflammation. In: *Rheumatology*. 2008;47:718–723. doi: 10.1093/rheumatology/ken090.
 129. TILLING, L., TOWNSEND, S., DAVID, J. Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. In: *Clin Drug Investig*. 2006;26:55–62. <https://doi.org/10.2165/00044011-200626020-00001>.
 130. TOUSSIROT, E., HOUVENAGEL, E., GOEB, V., et al. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- α therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. In: *Joint Bone Spine*. 2012;79:457–63. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.10.001>.

131. US Food Drug Administration. FDA Briefing Document: Joint Meeting of the Arthritis Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cardiovascular Thrombotic Risk; February 10–11, 2014; Available at: <http://bit.ly/2gvTCgm>.
132. VEALE, D.J., FEARON, U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. In: *Lancet*. 2018;391:2273–2284.
133. VILLANI, A.P., ROUZAUD, M., SEVRAIN, M., et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. In: *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):242–248.
134. WIJLHUIZEN, G.J., PERENBOOM, R.J., GARRE, F.G., et al. Impact of multimorbidity on functioning: evaluating the ICF core set approach in an empirical study of people with rheumatic diseases. In: *J Rehabil Med*. 2012;44:664–668.
135. WOLF, N., QUARANTA, M., PRESCOTT, N.J., et al. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. In: *J Med Genet*. 2008;45:114–16. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.053595>.
136. WU, C.Y., CHANG, Y.T., JUAN, C.K., et al. Depression and insomnia in patients with psoriasis and psoriatic arthritis taking tumor necrosis factor antagonists. In: *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3816. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003816>.
137. YOO, H., KIM, S.J., KIM, Y., LEE, H., KIM, T.Y. Insulin-like growth factor-II regulates the 12-lipoxygenase gene expression and promotes cell proliferation in human keratinocytes via the extracellular regulatory kinase and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. In: *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39:1248–59. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.04.009>.
138. ZEBOULON, N., DOUGADOS, M., GOSSEC, L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. In: *Ann Rheum Dis*. 2008;67:955–9. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.075754>.
139. ZHAO, S.S., MILLER, N., HARRISON, N., DUFFIELD, S.J., DEY, M., GOODSON, N.J. Systematic review of mental health comorbidities in psoriatic arthritis. In: *Clin Rheumatol*. 2020;39:217–225. doi: 10.1007/s10067-019-04734-8.
140. ZHAO, S.S., ROBERTSON, S., REICH, T., HARRISON, N., MOOTS, R.J., GOODSON, N.J. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. In: *Rheumatology*. 2020;59:iv47–iv57. doi: 10.1093/rheumatology/keaa246.

LISTA ANEXELOR

ANEXA 1. DESIGN-ul studiului	pag. 143
ANEXA 2. Anexa 2. Criteriile generale ale spondiloartritelor seronegative, adaptate de Amor B, Dougados M, Mijiyava M. (1990).....	pag. 144
ANEXA 3. Anexa 3. Durerea spinală.....	pag. 145
ANEXA 4. Anexa 4 . Scorul global.....	pag. 145
ANEXA 5. <i>BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)</i>	pag. 146
ANEXA 6. Indexul Severității Ariei Psoriazisului – PASI.....	pag. 147
ANEXA 7. Aprecierea activității bolii, scor BASDAI (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>).....	pag.148
ANEXA 8. Scorul ASDAS-PCR.....	pag. 149
ANEXA 9. Clasificarea afectării structurale a articulațiilor periferice după Steinbrocker.	150
ANEXA 10. Determinarea stadiului radiologic de afectare a coloanei vertebrale.....	pag. 151
ANEXA 11. Chestionarul SF 36 pentru evaluarea stării de sănătate.....	pag. 152
ANEXA 12. INDEX DERMATOLOGIC DE CALITATE A VIETII.....	pag. 154
ANEXA 13. DAPSA (Disease Activity in PSoriatic Arthritis) Score.....	pag. 155
ANEXA 14. Scala de Evaluare Globală de către pacient PGA (VAS), mm.....	pag. 156
ANEXA 15. Scorul entezial MASES.....	pag. 157

Anexa 1. DESIGN-ul studiului



**Anexa 2. Criteriile generale ale spondiloartritelor seronegative, adaptate de Amor B,
Dougados M, Mijiyava M. (1990)**

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

Anexa 3. Durerea spinală

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

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

ASAS preferă NRS

Scala vizual analogă (VAS)

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

Scala numeric calibrată (NRS)

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

Anexa 4 . Scorul global

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

ASAS preferă NRS3

Scala vizual analogă (VAS)

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

Scala numeric calibrată (NRS)

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

Anexa 5. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [Edghard Lawrence, 2002]

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

Anexa 6. Indexul Severității Ariei Psoriazisului – PASI

Corpul este împărțit în 4 arii (cap - C, trunchi - T, membre superioare - MS, membre inferioare MI). Pentru fiecare se iau în considerare:

Intinderea leziunilor pe o scară de variație cu 7 trepte (de la 0 = lipsă la 6 = afectare 90-100%)

1 - pt 10%; 2 – pt 10-30%; 3 – pt 30-50%; 4 – pt 50-70%; 5 – pt 70-90%; 6 – pt 90-100%

Severitatea leziunilor, evaluată pentru eritem (E), indurație (I) și descuamare (D), pe o scară de variație cu 5 trepte (de la 0 = nici o manifestare la 4 = manifestări deosebit de intense). Scorul PASI variază de la 0 la 72:

Pentru a calcula scorul PASI pentru o arie dată, scorul de severitate a leziunilor (eritem+indurație+descuamare) pentru aria respectivă este adunat și apoi totalul este multiplicat cu scorul atribuit pentru intinderea leziunilor. Rezultatul este apoi ajustat pentru aria respectivă în funcție de aria care a fost specific evaluată (cap = 10%, trunchi = 30%, membre superioare = 20%, membre inferioare = 40%). Scorul PASI total este suma scorurilor pentru cele 4 arii corporale.

	Cap și gât	Membre superioare	Trunchi	Membre inferioare
1 Eritem / roseata				
2 Prurit				
3 Indurație				
4 Descuamare				
5 Suma rândurilor 1,2,3,4				
6 Scorul Ariei				
7 Scorul rândului 6X rândul 7 X multiplicat cu aria				
8 Suma rândului 7 pentru fiecare coloniță				

Anexa 7. Aprecierea activității bolii, scor BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

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

Anexa 8. Scorul ASDAS-PCR

ASDAS_{PCR}

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

ASDAS_{VSH}

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

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

Activitate SA conform ASDAS:

- < 1,3 – activitate mică (joasă)
- >1,3 < 2,1 – activitate moderată
- >2,1 < 3,5 – activitate înaltă
- > 3,5 – activitate foarte înaltă

Dinamica ASDAS ca urmare a tratamentului:

- ≥1,1 – ameliorare clinic importantă
- ≥2,0 – ameliorare majoră

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

Anexa 9. Clasificarea afectării structurale a articulațiilor periferice după Steinbrocker O.:

Stadiul I (precoce)

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

Stadiul II (moderat)

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

Stadiul III (sever)

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

Stadiul IV (terminal)

- Anchiloză fibroasă sau osoasă
- Criteriile stadiului III

Anexa 10. Determinarea stadiului radiologic de afectare a coloanei vertebrale

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

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

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

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

BASRI scor pentru spate (BASRI-s)

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

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

Anexa 11. Chestionarul SF 36 pentru evaluarea stării de sănătate

Instrucțiuni:

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

Răspundeți la fiecare întrebare prin încercuirea numărului corespunzător.

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

- (încercuiți un număr)
1. În general, ați putea spune că sănătatea Dvs. este:
- | | |
|-------------|---|
| Excelentă | 1 |
| Foarte bună | 2 |
| Bună | 3 |
| Mediocră | 4 |
| Proastă | 5 |
2. Comparativ cu un an în urmă, cum v-ați califica, în general, sănătatea din clipa de față?
- | | |
|-------------------------------|---|
| Mult mai bună în prezent | 1 |
| Ceva mai bună în prezent | 2 |
| Aproximativ la fel | 3 |
| Ceva puțin mai rea în prezent | 4 |
| Mult mai rea în prezent | 5 |
3. Următoarele întrebări se referă la activități pe care le-ați putea desfășura în timpul unei zile obișnuite. Sănătatea Dvs. de acum vă limitează în aceste activități? Dacă da, cât de mult?
- | | Mă
limitează
mult | Mă
limitează
puțin | Nu
mă
limitează |
|--|-------------------------|--------------------------|-----------------------|
| încercuiți un număr pe fiecare rând | | | |
| a) Activități oboseitoare (alergat, ridicat obiecte grele, participare la activități sportive, care cer efort mare). | 1 | 2 | 3 |
| b) Activități moderate (mutarea unei mese, împingerea unui aspirator, practicarea unui sport mai puțin solicitant – popice). | 1 | 2 | 3 |
| c) Ridicarea sau transportul târguielilor | 1 | 2 | 3 |
| d) Urcatul mai multor etaje pe scări | 1 | 2 | 3 |
| e) Urcatul unui etaj pe scări | 1 | 2 | 3 |
| f) Aplecatul, îndoirea, îngenunchatul | 1 | 2 | 3 |
| g) Parcurgerea pe jos a mai mult de 1 km | 1 | 2 | 3 |
| h) Parcurgerea pe jos a câtorva sute de metri | 1 | 2 | 3 |
| i) Parcurgerea pe jos a 100 metri | 1 | 2 | 3 |
| j) Propria îmbrăcare sau îmbrăcare | 1 | 2 | 3 |
4. În ultimele patru săptămâni, ați avut vreuna din următoarele probleme în muncă sau în activitățile Dvs. zilnice ca urmare a stării Dvs. de sănătate fizică? (încercuiți un număr pe fiecare rând).
- | | Da | Nu |
|--|----|----|
| a) Ați redus perioada de timp, petrecută muncind, sau cu alte activități. | 1 | 2 |
| b) Ați împlinit mai puține activități decât ați dorit | 1 | 2 |
| c) Ați fost limitat în ceea ce privește natura muncii sau a altor activități | 1 | 2 |
| d) Ați avut dificultăți în efectuarea muncii sau a altor activități (aceasta va solicita un efort în plus) | 1 | 2 |
5. În ultimele patru săptămâni ați avut vreuna din următoarele probleme în muncă sau în activitățile Dvs. zilnice ca urmare a unor probleme emoționale (cum ar fi deprimarea sau neliniștea)? (încercuiți un număr pe fiecare rând).
- | | Da | Nu |
|--|----|----|
| a) Ați redus perioada de timp, petrecută muncind, sau cu alte activități. | 1 | 2 |
| b) Ați împlinit mai puține activități decât ați dorit | 1 | 2 |
| c) Ați fost limitat în ceea ce privește natura muncii sau a altor activități | 1 | 2 |

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

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

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

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

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

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

Vă mulțumim pentru colaborare!

Anexa 12. INDEX DERMATOLOGIC DE CALITATE A VIETII

INDEX DERMATOLOGIC DE CALITATE A VIETII

Spital nr.: _____ Data: _____ DLQI
 Nume: _____ Scor:
 Adresă: _____ Diagnostic: _____

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ boala dv. de piele. Vă rugăm bifați ☒ o casuță pentru fiecare întrebare.

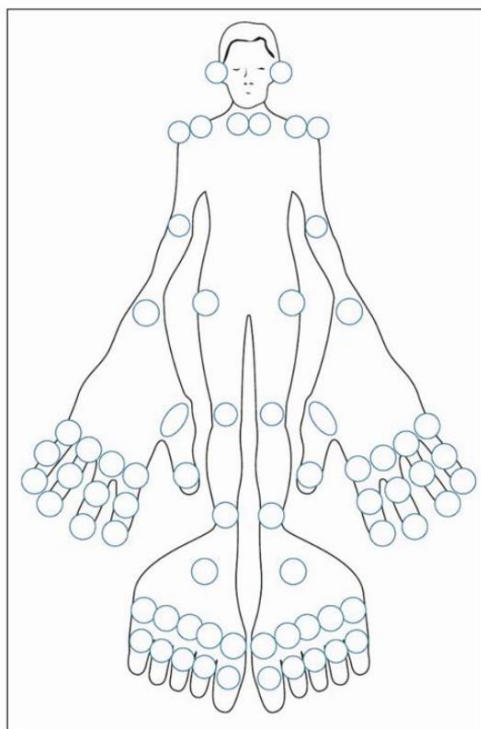
- | | | | | |
|-----|---|---------------------------------------|--|-------------------------------------|
| 1. | În ultima săptămână câte mâncărimi, sensibilitate, durere sau înepături ați simțit pe piele? | Foarte mult
Mult
Puțin
Deloc | ☐
☐
☐
☐ | |
| 2. | În ultima săptămână cât de jenat(ă) sau rușinos(rușinoasă) ați fost datorită bolii dv. de piele ? | Foarte mult
Mult
Puțin
Deloc | ☐
☐
☐
☐ | |
| 3. | În ultima săptămână cât de mult a afectat boala dv. de piele cu mersul la cumpărături sau îngrijirea casei și a grădinii ? | Foarte mult
Mult
Puțin
Deloc | ☐
☐
☐
☐ | Nerelevant ☐ |
| 4. | În ultima săptămână cât de mult a influențat boala dv. de piele hainele cu care v-ați îmbrăcat? | Foarte mult
Mult
Puțin
Deloc | ☐
☐
☐
☐ | Nerelevant ☐ |
| 5. | În ultima săptămână cât de mult a afectat boala dv. de piele orice activități sociale sau de relaxare ? | Foarte mult
Mult
Puțin
Deloc | ☐
☐
☐
☐ | Nerelevant ☐ |
| 6. | În ultima săptămână cât de mult v-a împiedicat boala dv. de piele să practicați un sport ? | Foarte mult
Mult
Puțin
Deloc | ☐
☐
☐
☐ | Nerelevant ☐ |
| 7. | În ultima săptămână boala dv. de piele v-a împiedicat la serviciu sau la studii ? | Da
Nu | ☐
☐ | Nerelevant ☐ |
| | Dacă „Nu”, în ultima săptămână cât de mult boala dv. de piele a fost o problemă la serviciu sau la studii ? | Mult
Puțin
Deloc | ☐
☐
☐ | |
| 8. | În ultima săptămână, cât de mult boala dv. de piele v-a creat dificultăți cu partenerul(a) sau cu oricare dintre prietenii apropiați sau rușinoși dv.? | Foarte mult
Mult
Puțin
Deloc | ☐
☐
☐
☐ | Nerelevant ☐ |
| 9. | În ultima săptămână, cât de mult v-a creat dificultăți sexuale boala dv. de piele ? | Foarte mult
Mult
Puțin
Deloc | ☐
☐
☐
☐ | Nerelevant ☐ |
| 10. | În ultima săptămână, cât de multe probleme v-a creat tratamentul pentru boala dv. de piele, de exemplu făcând dezordine în casă sau luându-vă prea mult timp? | Foarte mult
Mult
Puțin
Deloc | ☐
☐
☐
☐ | Nerelevant ☐ |

Vă rog să verificați dacă ați răspuns la TOATE întrebările. Vă mulțumesc.

Anexa 13. DAPSA (Disease Activity in PSoriatic Arthritis) Score

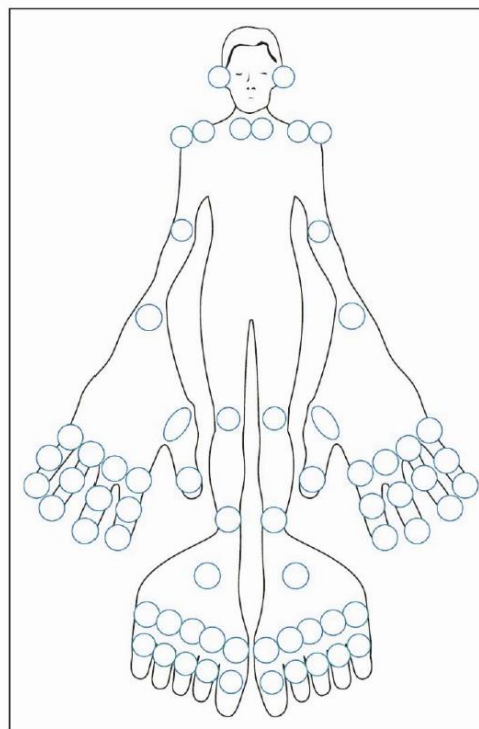
DAPSA (Disease Activity in PSoriatic Arthritis) Score

Tender Joints



1. Tender Joints Count (0-68), TJ:

Swollen Joints



2. Swollen Joints Count (0-66), SJ:

3. CRP (mg/dl):

4. Patient's assessment of disease activity and pain

- How active was your rheumatic disease on average during the last week?

not active 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 very active

- How would you describe the overall level of joint pain during the last week?

none 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 very severe

DAPSA = TJ + SJ + CRP + Activity + Pain =

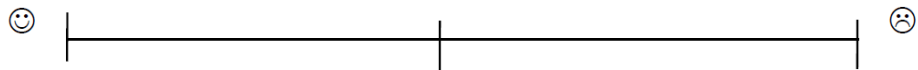
Disease Activity: 0-4 Remission, 5-14 low, 15-28 moderate, >28 high Disease Activity

Anexa 14. Scala de Evaluare Globală de către pacient PGA (VAS), mm

Numele, prenumele _____

Data evaluării _____

Având în vedere toate modurile în care miozita vă afectează, vă rugăm să apreciați gradul de activitate a bolii dumneavoastră astăzi, prin plasarea unui marcaj pe linia de mai jos.



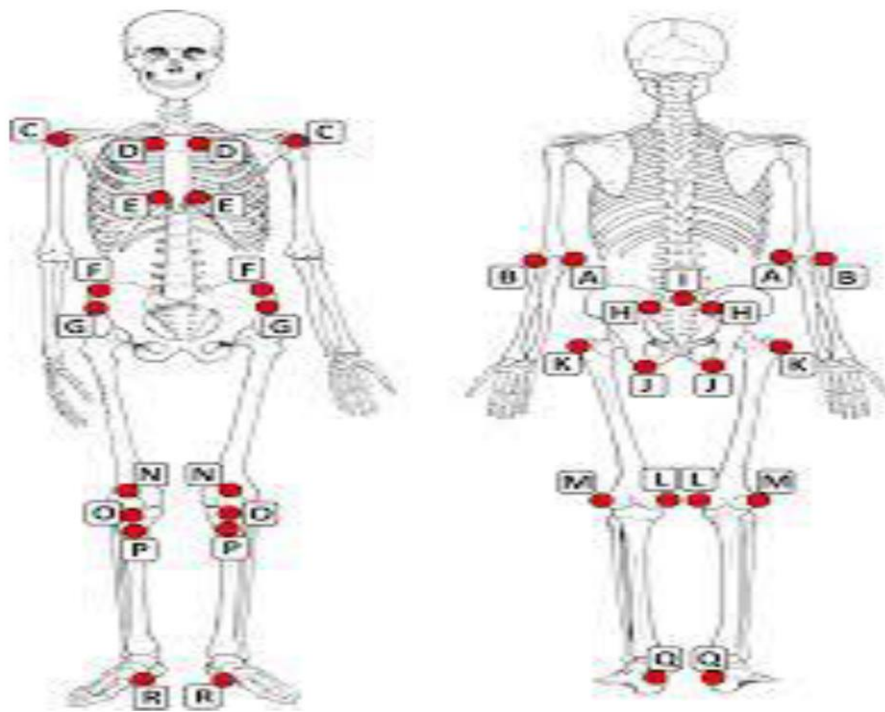
0 mm

100 mm

Nu este activitate a bolii

Boală este extrem de activă

Anexa 15. Scorul entezial MASES



**5. INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR
CERCETĂRII LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA
FORUMURI ȘTIINȚIFICE**

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

1. **Dutca L.**, Groppa L., Nistor A., Chiaburu L., Bețiu M., Russu E. The relationship between metabolic syndrome and psoriatic arthritis. In: *International Journal of Medical Dentistry*. 2020;2(24):268. ISSN 2066-6063
2. Groppa L., Cepoi D., Bodiul L., **Dutca L.** Psoriatic arthritis. In: *International Journal of Medical Dentistry*. 2020;2(24):264. ISSN 2066-6063
3. **Dutca L.** Impact of comorbidities on the clinical and ultrasound features of psoriatic arthritis. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2022; 30(4):10-15. ISSN 2345-1467. DOI:10.52645/MJHS.2022.4.02
4. Nistor A., Russu E., Groppa L., Chișlari L., **Dutca L.**, Gonța L. Immune and mathematical procedures in early diagnosis of psoriatic and seronegative rheumatoid arthritis. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*, 2022; 30(4): 5-9. ISSN 2345-1467. DOI: 10.52645/MJHS.2022.4.01
5. Russu E., Groppa L., Chișlari L., **Dutca L.** Expressions and difficulty of clinical manifestations in the early diagnosis of psoriatic arthritis. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2022;2(28):34-39. ISSN 2345-1467. DOI: 10.52645/MJHS.2022.2.05
6. **Dutca L.** Cardiovascular comorbidities in psoriatic arthritis - study of patients from the Republic of Moldova. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2022;1(27):55-67. ISSN 2345-1467. DOI:10.52645/MJHS.2022.1.05
7. **Dutca L.**, Groppa L., Russu E. Comorbidities in psoriatic arthritis and psoriasis: considerations for the clinician. In: *Arta Medica*. 2023;4(89):20-25. ISSN 1810-1852. DOI: 10.5281/zenodo.10429309
8. 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. In: *Arta Medica*. 2023;1(86):4-8. ISSN 1810-1852. DOI:10.5281/zenodo.7830703

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

9. **Dutca L.**, Groppa L., Agachi S., Chiaburu L., Russu E., Corotaș V., Bețiu M. Frecvența sindromului metabolic în artrita psoriazică vs psoriazis cutanat non-artritic. În: *Lucrările Congresului Societății Române de reumatologie. Romanian Journal of Rheumatology, vol XXVII, Suppliment, Poiana Brașov, 2018, p. 41. ISSN 1843-0791 | e-ISSN 2069-6086.*

10. **Dutca L.**, Agachi S., Pascari-Negrescu A., Chiaburu L., Popa S., Bețiu M., Russu E., Groppa L. Alterări renale în artrita psoriazică. În: *Lucrările Congresului Societății Române de reumatologie. Romanian Journal of Rheumatology*, vol XXVIII, Suppliment, Poiana Brașov, 2019, p. 131 <https://rjr.com.ro/rjr-vol-xxviii-no-2-year-2019/>
11. **Dutca L.** Cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis in the Republic of Moldova. In: *Abstract book of Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2020, p. 215. ISSN 2537-6381
12. **Dutca L.**, Groppa L., Nistor A., Chiaburu L., Bețiu M., Russu E. The relationship between metabolic syndrome and psoriatic arthritis. *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași cu genericul Pregătim viitorul promovând excelența*. Iași 27 februarie-01 martie 2020. In: *International Journal of Medical Dentistry*. 2020;2(24):268. ISSN 2066-6063
13. Groppa L., Cepoi D., Bodiul L., **Dutca L.** Psoriatic arthritis. *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași cu genericul Pregătim viitorul promovând excelența*. Iași 27 februarie-01 martie 2020. In: *International Journal of Medical Dentistry*. 2020;2(24):264. ISSN 2066-6063
14. Russu E., Groppa L., Chișlari L., Rotaru L., **Dutca L.** Impactul determinantelor HLA asupra diagnosticului precoce a artritei psoriazice. În: *Suplimentul Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova. Materialele Conferinței științifice anuale cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău. 2022, p. 173. ISSN 2345-1467 https://cercetare.usmf.md/sites/default/files/inline-files/MJHS_29_3_2022_anexa_0.pdf
15. **Dutca L.**, Groppa L., Agachi S., Grosu M., Popa S., Bețiu M. Patologia comorbidă printre pacienții cu artrită psoriazică. În: *Suplimentul Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova. Materialele Conferinței științifice anuale cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău. 2022, p. 201. ISSN 2345-1467 https://cercetare.usmf.md/sites/default/files/inline-files/MJHS_29_3_2022_anexa_0.pdf
16. **Dutca L.**, Groppa L., Rotaru L., Nistor A., Bețiu M. Comorbiditatea osteoarticulară la pacienții cu artrită psoriazică. În: *Suplimentul Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova. Materialele Conferinței științifice anuale cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău. 2022, p. 178. ISSN 2345-1467 https://cercetare.usmf.md/sites/default/files/inline-files/MJHS_29_3_2022_anexa_0.pdf
17. **Dutca L.**, Groppa L., Agachi S., Chiaburu L. Comorbid pathology among patients with psoriasis arthritis of young and middle age. In: *Selection of Abstracts of International Congress "By promoting excellence we prepare the future"*. Iași. 2022, p.323. https://www.ijcr.eu/articole/604_08%20Proceedings%20131-142.pdf
18. **Dutca L.**, Groppa L., Stog V., Homițchi M., Russu E., Chiaburu L., Munteanu-Covila D. Valoarea comorbidităților în artrita psoriazică În: *Lucrările Congresului Societății Române*

de reumatologie. *Romanian Journal of Rheumatology, Ediția 29, vol 32, Suppliment. Cluj-Napoca*, 2023, p. 49. e-ISSN 2069-6086 <https://rjr.com.ro/rjr-vol-32-no-2-year-2023/>

19. Russu E., Groppa L., Chișlari L., **Dutca L.**, Homițchi M. Expresiile clinice precoce ale artritei psoriazice. În: *Lucrările Congresului Societății Române de reumatologie. Romanian Journal of Rheumatology, Ediția 29, vol 32, Suppliment. Cluj-Napoca*, 2023, p. 32. e-ISSN 2069-6086 DOI:10.37897/RJR <https://rjr.com.ro/rjr-vol-32-no-2-year-2023/>
20. **Dutca L.**, Russu E., Chișlari L., Munteanu-Covila D., Groppa L. Influența comorbidităților asupra evoluției clinico-ecografice ale artritei psoriazice. În: *Lucrările Congresului Societății Române de reumatologie. Romanian Journal of Rheumatology, vol XXXIII, Suppliment. Iași*, 2024, p. 105-106. e-ISSN 2069-6086 DOI:10.37897/RJR <https://rjr.com.ro/rjr-vol-33-no-1-year-2024/>
21. Russu E., Chislari L., Nistor A., Homitchi M., Gonta L., **Dutca L.** The combination of psoriatic arthritis with osteoporosis. In: *Abstract Book. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2024), Aging Clinical and Experimental Research*. 2024, vol. 36, supplement 1, p. 338. ISSN 1720-8319
22. Russu E., Groppa L., Chișlari L., **Dutca L.**, Munteanu-Covilă D., Țigulea A. Artrita psoriazică – presupunerea clinică a diagnosticului în perioada precoce. În: *Suplimentul Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova. Materialele Conferinței științifice anuale cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Chișinău*, 2024, p. 241. ISSN 2345-1467 https://cercetare.usmf.md/sites/default/files/inline-files/MJHS_11_3_2024_anexa2_site.pdf
23. Munteanu-Covila D., Russu E., Chișlari L., **Dutca L.**, Groppa L. Impactul activității artritei psoriazice asupra funcționalității articulațiilor. În: *Volum de rezumate. Materialele celui de al XXX-lea Congres Național de Reumatologie, 26-28 Septembrie 2024. Romanian Journal of Rheumatology. Iași, România*. 2024, vol. XXXIII, supliment, p.98. ISSN 1843-0791 DOI:10.37897/RJR <https://rjr.com.ro/rjr-vol-33-no-1-year-2024/>
24. Chișlari L., Groppa L., Russu E., **Dutca L.**, Munteanu-Covila D., Chiaburu L. Diferențierea artritei psoriazice și spondilitei anchilozante în stadiu precoce. În: *Mold J Health Sci*, 2024; 11(2) / ANEXA1, ISSN 2345-1467, p.77.
25. Russu E., Groppa L., Chișlari L., Gonța L., **Dutca L.**, Munteanu-Covila D. Dificultatea aprecierii spondiloartritei nediferențiate în rândul rudelor de gradul întâi cu artrită psoriazică. În: *Mold J Health Sci*, 2024; 11(2) / ANEXA1, ISSN 2345-1467, p.75.
26. Munteanu-Covila D., Russu E., Chișlari L., **Dutca L.**, Groppa L. Mobilitatea articulațiilor în artrita psoriazică – valoarea activității bolii și modificările radiologice. În: *Mold J Health Sci*, 2024; 11(2) / ANEXA1, ISSN 2345-1467, p.73.
27. Russu E., Groppa L., Cișlari L., **Dutca L.**, Munteanu-Covila D. Dificultățile de diagnostic clinic în evoluția spondiloartritei psoriazice și nediferențiate. În: *Mold J Health Sci*, 2024; 11(2) / ANEXA1, ISSN 2345-1467, p.74.
28. Nistor A., Russu E., Groppa L., Agachi S., **Dutca L.**, Munteanu-Covila D. Particularitățile diagnosticului precoce ale artritei reumatoide seronegative comparative cu artrita psoriazică. În: *Mold J Health Sci*, 2024; 11(2) / ANEXA1, ISSN 2345-1467, p.92.

29. **Dutca L.**, Homițchi M., Groppa L., Russu E., Chișlari L., Agachi S. Asocierile comorbide cardiovasculare, renale și dismetabolice la pacienții cu hiperuricemie asociată artritei psoriazice. În: *Mold J Health Sci*, 2024; 11(2) / ANEXA1, ISSN 2345-1467, p.94.
 30. **Dutca L.**, Russu E., Groppa L. Comorbidities of osteoarthritis, osteoporosis, and sarcopenia in psoriatic arthritis: clinical and therapeutic perspectives. In: *Abstract Book of the World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO. April 10-13, 2025), Rome, Italy*. p. 369. ISSN: 0937941x <https://www.wco-iof-esceo.org/download/2025/abstract-book>
 31. **Dutca L.**, Russu E., Groppa L. Profilul comorbidităților neurologice în artrita psoriazică. În: *Mold J Health Sci*, 2025 / ANEXA1 *Culegere de rezumate a Congresului Societății Neurologilor din Republica Moldova, ediția a VIII-a*, ISSN 2345-1467, p. https://cercetare.usmf.md/sites/default/files/2025/06/Anexa%201%20MJHS_12_2_2025_site.pdf
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
32. Groppa L, **Dutca L.**, Russu E. Utilizarea scorului dermatologic a calității vieții (DLQI) la pacienții cu artrită psoriazică. Certificat de inovație Nr. 6274. 02 Sep 2024.
 33. Groppa L, **Dutca L.**, Russu E. Utilizarea scorului de fatigabilitate FACIT-F pentru aprecierea impactului asupra calității la pacienții cu artrită psoriazică. Certificat de inovație Nr. 6275. 02 Sep 2024.
 34. Groppa L, **Dutca L.**, Russu E. Validarea versiunii în limba română a chestionarului PsAQoL. Certificat de inovație Nr. 6276. 02 Sep 2024.

PARTICIPĂRI ACTIVE LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

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

Internaționale

35. **Dutca L.**, Groppa L., Agachi S., Chiaburu L., Russu E., Corotaș V., Bețiu M. Frecvența sindromului metabolic în artrita psoriazică vs psoriazis cutanat non-artrită . *Congresul Național de Reumatologie ediția 25-a*. Poiana Brașov 11-13 octombrie 2018.
36. **Dutca L.**, Groppa L., Nistor A., Chiaburu L., Bețiu M., Russu E. Relația dintre sindromul metabolic și artrita psoriazică. *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași Pregătim viitorul promovând excelența*. Iași 27 februarie-01 martie 2020.
37. **Dutca L.**, Groppa L., Agachi S., Chiaburu L. Patologia comorbidă printre pacienții cu artrită psoriazică de vârstă tânără și medie. *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași Pregătim viitorul promovând excelența. Ediția a XXXII-a*. Iași 28 februarie-2 martie 2022.
38. **Dutca L.**, Groppa L., Russu E., Chișlari L., Chiaburu L., Popa S. Calitatea vieții și patologia comorbidă la pacienții cu artrită psoriazică. *Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași Pregătim viitorul promovând excelența. Ediția a XXXIII-a*. Iași 2–5 martie 2023.

39. **Dutca L.**, Russu E., Munteanu-Covila D., Groppa L. Comorbiditățile în artrita psoriazică – dificultatea managementului clinic. *Congresul internațional – Pregătim viitorul promovând excelența, ediția a XXXIV-a, Universitatea "Apollonia"*, 29 februarie – 3 martie 2024, Iași, România. F2.Tribuna practicianului – MG + AMG + BFKTR, 1 martie 2024.

naționale

40. **Dutca L.** Comorbidități în artrita psoriazică. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău 15-18 octombrie 2019.

Participări cu postere la foruri științifice:

internaționale

41. **Dutca L.**, Agachi S., Pascari-Negrescu A., Chiaburu L., Popa S., Bețiu M., Russu E., Groppa L. Alterări renale în artrita psoriazică. *Congresul Național de Reumatologie*. Poiana Brașov 3-5 octombrie 2019.
42. **Dutca L.**, Groppa L., Stog V., Homițchi M., Russu E., Chiaburu L., Munteanu-Covila D. Valoarea comorbidităților în artrita psoriazică. *Congresul Național de Reumatologie*. Cluj-Napoca 5-7 octombrie 2023.
43. Russu E., Chislari L., Nistor A., Homitchi M., Gonta L., **Dutca L.** The combination of psoriatic arthritis with osteoporosis. *World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2024)*. 11-14 Aprilie 2024. Londra, Marea Britanie. (online)
44. **Dutca L.**, Russu E., Chișlari L., Munteanu-Covila D., Groppa L. Influența comorbidităților asupra evoluției clinico-ecografice ale artritei psoriazice. *Al XXX-lea Congres Național de Reumatologie*, 26-28 Septembrie, Iași, România. 2024.
45. Munteanu D., Russu E., Chișlari L., **Dutca L.**, Groppa L. (PS.20) Impactul activității artritei psoriazice asupra funcționalității articulațiilor. *Congresul Național de Reumatologie*. Iași 26-28 septembrie 2024.
46. **Dutca L.**, Russu E., Groppa L. Comorbidities of Osteoarthritis, osteoporosis and Sarcopenia in psoriatic arthritis: clinicak and therapeutical perspectives. *World Congress of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases WCO IOF-ESCEO*, Rome 10-13 April 2025.
47. **Dutca L.**, Russu E., Groppa L. Dincolo de piele și articulații: povara invizibilă a comorbidităților în artrita psoriazică. *Congresul Național de Reumatologie din România*. Sibiu 25-27 septembrie 2025.

naționale

48. **Dutca L.** Afectările renale în artropatia psoriazică. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău 15-19 octombrie 2018.
49. **Dutca L.** Afectarea cardio-vasculară la pacienții cu artrită psoriazică din Republica Moldova. *Congresulul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău 21-23 octombrie 2020.

50. **Dutca L.**, Groppa L., Rotaru L., Nistor A., Bețiu M. Comorbiditatea osteoarticulară la pacienții cu artrită psoriazică. *Conferința științifică anuală cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău 19-21 octombrie 2022.
51. **Dutca L.**, Groppa L., Agachi S., Grosu M., Popa S., Bețiu M. Patologia comorbidă printre pacienții cu artrită psoriazică. *Conferința științifică anuală cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău 19-21 octombrie 2022.
52. **Dutca L.**, Russu E., Groppa L. Profilul comorbidităților neurologice în artrita psoriazică. *Congresul Societății Neurologilor din Republica Moldova, ediția a VIII-a*. Chisinau 13-14 Iunie 2025

DECLARAȚIE

Prin prezenta, subsemnatul Dutca Lucia, declar pe propria răspundere, că teza de doctor în științe medicale cu tema ”Comorbidități în artrita psoriazică” este elaborată de către mine personal, materialele prezentate sunt rezultatele propriilor cercetări, nu sunt plagiate din alte lucrări științifice și nu a mai fost prezentată la o instituție de învățământ superior din țară sau străinătate.

De asemenea declar, că toate sursele utilizate, inclusiv din Internet, sunt indicate în teza de licență, cu respectarea regulilor de evitare a plagiatului:

- toate fragmentele de text reproduse exact, chiar și în traducere proprie din altă limbă, sunt scrise cu referința asupra sursei originale;
- reformularea în cuvinte proprii a textelor altor autori deține referința asupra sursei originale;
- rezumarea ideilor altor autori deține referința exactă la textul original;
- metodele și tehnicile de lucru preluate din alte surse dețin referințe exacte la sursele originale.

Data _____

Doctorand _____

Conducător de doctorat _____

ADNOTARE

Dutca Lucia „Comorbidități în artrita psoriazică”.
Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2025.

Structura tezei. Lucrarea a fost expusă pe 131 pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, 4 capitole de cercetări, 6 concluzii și 4 recomandări, indice bibliografic (140 titluri), 24 de figuri, 31 de tabele, 15 anexe. Rezultatele cercetării au fost prezentate în 52 de publicații.

Cuvinte-cheie: artrita psoriazică, psoriazis cutanat, comorbidități, calitatea vieții, diagnostic, indici articulari, prognostic.

Domeniul de studiu: Reumatologie

Scopul studiului: este de a evalua impactul comorbidităților asupra severității clinice și a calității vieții la pacienții cu artrită psoriazică, analizând relațiile dintre inflamația sistemică, parametrii clinici și gradul de afectare funcțională.

Obiectivele studiului: 1. Analizarea caracteristicilor clinice ale artritei și ale entezitei și depistarea comorbidităților la pacienții cu artrită psoriazică: Investigarea distribuției și a severității sinovitelor, a entezitelor în funcție de localizare, utilizând examinarea clinică, pentru a înțelege mai bine relațiile dintre inflamația articulară și entezală cu depistarea comorbidităților. 2. Determinarea asocierilor dintre markerii clinici și imagistici ai inflamației cu severitatea bolii: Identificarea relațiilor dintre scorurile clinice (NAD/14, NAT/14, LEI, MASES, SPARCC) și indicatorii ecografici (numărul sinovitelor, al entezitelor și al entezelor vascularizate), precum și evaluarea rolului markerilor inflamatori de laborator în activitatea bolii. 3. Evaluarea relației dintre comorbidități și severitatea inflamației sistemice, măsurată prin parametrii clinici, de laborator și imagistici. 4. Analiza impactului comorbidităților asupra activității clinice și a calității vieții pacienților cu APs, utilizând scoruri standardizate precum DAPSA, PsAQoL și SF-36. 5. Identificarea corelațiilor dintre numărul de comorbidități și deteriorarea funcționării fizice și mentale, folosind indicatori precum HAQ-DI, FACIT-F și componenta fizică/mintală din SF-36. 6. Examinarea diferențelor între pacienții cu artrită periferică izolată și cei cu artrită periferică, asociată leziunilor axiale. Compararea severității clinice, a scorurilor ecografice, a calității vieții și a funcționării fizice între aceste subgrupuri, pentru a sublinia particularitățile asociate afectării axiale în APs.

Noutatea și originalitatea științifică Originalitatea constă în comparația dintre pacienții cu PsA și cei cu psoriazis cutanat fără artrită, evidențiind diferențe în evoluția bolii și influența comorbidităților asupra severității clinice. Prin utilizarea ecografiei Power-Doppler și SMI, s-a demonstrat corelația dintre inflamația sinovială/entezială și severitatea inflamației sistemice. S-a evidențiat asocierea numărului de comorbidități (HTA, obezitate, tulburări digestive) cu gradul de afectare a bolii. Analiza impactului asupra calității vieții, realizată prin instrumente specifice, susține integrarea acestor evaluări în practica clinică și elaborarea unor strategii terapeutice personalizate. În plus, studiul confirmă legătura între entezita și sinovita clinică/imaginistică, oferind perspective noi asupra mecanismelor patogenetice

Problema științifică importantă soluționată în teză. Teza analizează impactul comorbidităților asupra APs, evidențiind diferențele clinico-funcționale și imagistice față de PSO. Aplicând metode clinico-statistice și ecografie avansată, s-a demonstrat frecvența inflamației subclinice și corelația dintre sinovită, entezită și activitatea bolii, fără asociere directă cu manifestările clinice. S-a constatat o legătură între comorbidități, parametrii antropometrici și severitatea bolii, precum și un impact semnificativ asupra calității vieții. Rezultatele susțin necesitatea unui management personalizat și multidisciplinar, contribuind la optimizarea tratamentului și a prognosticului în APs.

Semnificația teoretică. Lucrarea aprofundează relația dintre inflamația sistemică și comorbiditățile în APs, demonstrând influența inflamației asupra metabolismului lipidic și riscului cardiovascular. Corelațiile dintre colesterol, hs-CRP și markerii imunologici susțin înțelegerea mecanismelor patogenetice și a rolului investigațiilor imagistice moderne.

Valoarea aplicativă. Studiul evidențiază impactul inflamației asupra profilului lipidic și cardiovascular în APs și PSO, oferind date utile pentru managementul personalizat. Rezultatele sprijină elaborarea strategiilor multidisciplinare de reducere a riscului metabolic și optimizare a ghidurilor clinice.

Implementarea rezultatelor: Datele obținute vor fi aplicate în activitatea Disciplinei de reumatologie și nefrologie, a IMSP SCR „Timofei Moșneaga” și IMSP SCM „Sfânta Treime”, or. Chișinău, Republica Moldova.

SUMMARY

Lucia Dutca "Comorbidities in Psoriatic Arthritis".

PhD thesis in Medical Sciences, Chişinău, 2025.

Thesis structure: The thesis consists of 131 pages of electronic text and is structured into the following sections: introduction, 4 chapters of research, 6 conclusions, and 4 recommendations, followed by a bibliography (140 references), 24 figures, 31 tables, and 15 annexes. The research findings were disseminated through 52 publications.

Keywords: psoriatic arthritis, psoriasis, comorbidities, quality of life, diagnosis, prognosis.

Domain of research: Rheumatology

Aim of the study: To assess the impact of comorbidities on clinical severity and quality of life in patients with psoriatic arthritis (PsA), by analyzing the relationships between systemic inflammation, clinical parameters, and the degree of functional impairment.

Study Objectives: 1. To analyze the clinical features of arthritis and enthesitis, and to identify comorbidities in patients with PsA: Investigating the distribution and severity of synovitis and enthesitis based on anatomical location, using clinical examination, to better understand the relationship between joint and enthesal inflammation and the presence of comorbidities. 2. To determine the associations between clinical and imaging markers of inflammation and disease severity: Identifying correlations between clinical scores (NAD/14, NAT/14, LEI, MASES, SPARCC) and ultrasound indicators (number of synovitis and enthesitis sites, and vascularized entheses), as well as evaluating the role of laboratory inflammatory markers in disease activity. 3. To evaluate the relationship between comorbidities and the severity of systemic inflammation, as measured through clinical, laboratory, and imaging parameters. 4. To analyze the impact of comorbidities on clinical disease activity and quality of life in PsA patients using standardized scoring tools such as DAPSA, PsAQoL, and SF-36. 5. To identify correlations between the number of comorbidities and the decline in physical and mental functioning using indicators such as HAQ-DI, FACIT-F, and the physical/mental components of the SF-36. 6. To examine differences between patients with isolated peripheral arthritis and those with peripheral arthritis associated with axial involvement. Clinical severity, ultrasound scores, quality of life, and functional outcomes were compared between these subgroups to highlight the specific characteristics related to axial involvement in PsA.

Scientific novelty and originality: The originality lies in the comparison between patients with PsA and those with cutaneous psoriasis without arthritis, highlighting differences in disease progression and the influence of comorbidities on clinical severity. By employing Power Doppler and Superb Microvascular Imaging (SMI) ultrasound techniques, the correlation between synovial/enthesal inflammation and systemic inflammation severity was demonstrated. The impact on quality of life, assessed using specific instruments, supports integrating such evaluations into clinical practice and developing personalized therapeutic strategies. Furthermore, the study confirms the link between clinical and imaging-based enthesitis and synovitis, offering new insights into pathogenic mechanisms.

The scientific problem solved in the thesis: This thesis explores the impact of comorbidities on PsA, emphasizing clinical, functional, and imaging differences compared to cutaneous psoriasis (PSO). Using clinical-statistical methods and advanced ultrasound, the study demonstrated the frequency of subclinical inflammation and the correlation between synovitis, enthesitis, and disease activity, even in the absence of overt clinical manifestations. It also identified associations between comorbidities, anthropometric parameters, and disease severity, along with a significant impact on quality of life. The findings support the need for personalized and multidisciplinary management approaches, contributing to improved treatment strategies and prognoses in PsA.

The theoretical significance: The thesis deepens the understanding of the relationship between systemic inflammation and comorbidities in PsA, demonstrating the influence of inflammation on lipid metabolism and cardiovascular risk. Correlations between cholesterol, high-sensitivity CRP, and immunological markers enhance the understanding of pathogenic mechanisms and the role of modern imaging investigations.

Application value of the study: The study highlights the impact of inflammation on lipid and cardiovascular profiles in PsA and PSO, providing valuable data for personalized management. The findings support the development of multidisciplinary strategies to reduce metabolic risk and optimize clinical guidelines.

Results implementation: The results will be implemented in the activities of the Rheumatology and Nephrology Department, the Republican Clinical Hospital "Timofei Moşneaga," and the Municipal Clinical Hospital "Sfânta Treime," in Chişinău, Republic of Moldova.



Certificat de participare

Lucia Dutca

a participat la webinarul național

**Managementul actual în principalele boli reumatice mediate
imun, ediția a V-a**

organizat online, în data de 31.01.2025

Evenimentul a fost creditat cu 6 credite EMC, conform adresei de
creditare nr. 12099/20.01.2025

Coordonator program
Conf. dr. Daniela Opreș-Belinski

Serie: B nr. 38178/31.Jan.2025



Universitatea "Apollonia" din Iași
Universitatea "Apollonia" din Iași este guvernată prin lege, disciplină și rigoarea bunelor proceduri
Str. Pacurari nr. 11, Iași, 700511
Tel.: 0232/210.310; Fax: 0232/210.310
E-mail: secretariat@univ-apollonia.ro
www.univ-apollonia.ro

SERIA D NR. 000371

DISTINCȚIE DE EXCELENȚĂ

Se acordă d-nei Asist. Drd. Lucia Dutca, în semn de prețuire pentru
activitatea susținută în slujba propășirii învățământului superior
medical, a culturii și științei românești.

CONGRESUL INTERNAȚIONAL „PREGĂTIM VIITORUL PROMOVÂND EXCELENȚA”

Ediția a XXXII-a

28 februarie - 2 martie 2022

Președinte,
Prof. univ. dr. V Burlui

Președinte Senat
Prof. univ. dr. C. STADOLEANU

Rector,
Conf. univ. dr. G. Mihalache



CME/CPD Certificate

This is to certify that

Dutca Lucia MD

participated in the

7th International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity

Torino, Italy

15-18 March 2023

and received 20 credits




Prof. Andrea Doria

Prof. Zoltan Szekanecz

Congress Chairs

European Accreditation Council for Continuing Medical Education (UEMS/EACCME)

The 7th International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity (CORA 2023) is accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) to provide the following CME activity for medical specialists. The EACCME is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS): www.uems.eu

The 7th International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity (CORA 2023) is designated for a maximum of, or up to, 23 European external CME credits. Each medical specialist should claim only those hours of credit that he/she actually spent in the educational activity.

American Medical Association (AMA)

Through an agreement between the European Union of Medical Specialists and the American Medical Association, physicians may convert EACCME credits to an equivalent number of *AMA PRA Category 1 Credits*[™]. Information on the process to convert EACCME credit to AMA credit can be found at <https://www.ama-assn.org/education/ama-pra-credit-system/agreement-european-union-medical-specialties-uems>

Royal College of Physicians and Surgeons of Canada

Live educational activities, occurring outside of Canada, recognized by the UEMS-EACCME for ECMEC credits are deemed to be Accredited Group Learning Activities (Section 1) as defined by the Maintenance of Certification Program of The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada. For more information, visit: www.royalcollege.ca/rcsite/cpd/providers/international-accreditation-agreements-e



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



CERTIFICAT

Se acordă

Lucia Dutca

pentru participare la

CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ
CERCETAREA ÎN BIOMEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE:
CALITATE, EXCELENȚĂ ȘI PERFORMANȚĂ



Rector

E. Ceban

Emil Ceban,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
președinte al Comitetului
organizatoric al Conferinței

Prorector pentru activitate
de cercetare

S. Groppa

Stanislav Groppa,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM,
președinte al Biroului Comitetului



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

CERTIFICAT

DE PARTICIPARE

Se acordă Dnei/Dlui *Dutca Lucia*

pentru participare activă la Zilele Universității
și Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice,
doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților

15-18 octombrie 2019

12 ore
de educație medicală continuă



P. Rojnovanu
prorector pentru activitate științifică,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.

CERTIFICAT DE PARTICIPARE

Dna Dr.

Lucia Dutca

a participat la cel de-al XXVIII-lea
Congres Național de Reumatologie
organizat în perioada **29 septembrie - 1 octombrie 2022** la **Sibiu**,
CMR acordă pentru participarea la acest eveniment un număr de **12 credite EMC**,
conform adresei de creditare **Nr. 7178/28.08.2022**.

Coordonator program
Prof. Dr. Simona Rednic



Simona Rednic

Seria SB nr.295 / 1.10.2022

CONGRESUL NAȚIONAL DE
REUMATOLOGIE
2024

DIPLOMĂ

Se acordă domnului/doamnei

Lucia Dutca

în calitate de
PARTICIPANT

la Cursul Precongres desfășurat în cadrul
Congresului Național de Reumatologie
desfășurat în perioada **26-28 Septembrie 2024**
la Iași, România.

Manifestarea a fost creditată de CMR cu **3** Credite Educație Medicală Continuă
prin adresa Nr. 7543/04.09.2024

Nr. 444 / 28 Septembrie 2024

Prof. Dr. Elena Rezuș
Președinte









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

CERTIFICAT

DE PARTICIPARE

Se acordă Dnei/Dlui Dutca Lucia

pentru participare activă la Zilele Universității
și Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice,
doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților

15-19 octombrie 2018

12 ore
de educație medicală continuă



Prof. dr. R. Rojnovanu,
prorector pentru activitate științifică,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.



CERTIFICAT

DE PARTICIPARE

Lucia DUTCA

a participat la

Simpozionul Artrita psoriazică la interfața cu alte specialități,
organizat în perioada **08-09 noiembrie 2018**, la București, Hotel Ramada Plaza.

Manifestarea a fost creditată de CMR cu **7 credite EMC**,
conform adresei de creditare 8340/06.11.2018

Coordonator program
Prof. dr. Ruxandra Ionescu



Serie: B 9 / 09.11.2018



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6276

Pentru inovația cu titlul
**VALIDAREA VERSIUNII ÎN LIMBA
ROMÂNĂ A CHESTIONARULUI
PsaQoL**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**GROPPA Liliana, DUTCA Lucia,
RUSSU Eugeniu**



02 septembrie 2024

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6274

Pentru inovația cu titlul
**UTILIZAREA SCORULUI
DERMATOLOGIC A CALITĂȚII VIEȚII
(DLQI) LA PACIENȚII CU
ARTRITĂ PSORIAZICĂ**

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

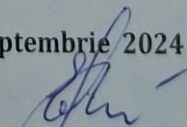
Se recunoaște calitatea de autor(i)

**GROPPA Liliana, DUTCA Lucia,
RUSSU Eugeniu**



Data eliberării

02 septembrie 2024


(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6275

Pentru inovația cu titlul
**UTILIZAREA SCORULUI DE FATIGABILITATE
FACIT-F PENTRU APRECIEREA IMPACTULUI
ASUPRA CALITĂȚII LA PACIENȚII CU
ARTRITĂ PSORIAZICĂ**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**GROPPA Liliana, DUTCA Lucia,
RUSSU Eugeniu**



Data eliberării

02 septembrie 2024

(Semnătura autorizată)